



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>

Víctor Cascales Jiménez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

# Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>

Víctor Cascales Jiménez

Dirigida y revisada por:

Dra. Anna M. Costa Arnau

Dr. Jaume Vilarrasa Llorens

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

Univeristat de Barcelona

Barcelona, Setiembre 2021

Agradecer este trabajo, primeramente, a mi familia, en especial a mis padres por su apoyo constante durante todos estos años.

A mis amigos de siempre, Edu, Lorena, Gianna y Mireia, a mis amigos de la facultad, Diego, Edu y Miguel. A mis compañeros de laboratorio durante estos años, Sergi, Cristian, Fernanda, Jaume, Héctor, Alejandro, Xavi, Tania, Ana, Conor, Christian, Yisong, Dani y Eric. A mi equipo CT, Jordi, David, Roger, Carles, Xavi E., Xavi, Marc y Dani. A mis profesores durante toda mi vida estudiantil, con especial cariño a Jaume, Anna M. y Joan Albert.

Y a ti, mi todo, Lorena.

Gracias a todos de todo corazón.

## Índice

<b>CAPÍTULO 1, INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1 <i>Productos naturales de origen vegetal</i> .....	6
1.2 <i>Compuestos derivados de productos naturales</i> .....	8
1.3 <i>Productos naturales de origen fúngico</i> .....	9
1.4 <i>Productos naturales de origen marino</i> .....	10
1.5 <i>Síntesis orgánica de productos naturales</i> .....	12
1.6 <i>Familia de la Anfidinolidas</i> .....	14
1.7 <i>Precedentes sintéticos</i> .....	17
1.8 <i>Objetivos de la Tesis</i> .....	22
<b>CAPÍTULO 2, SÍNTESIS DEL FRAGMENTO I.....</b>	<b>23</b>
2.1 <i>Introducción</i> .....	23
2.2 <i>Carboaluminación de alquinos catalizada por Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub></i> .....	24
2.3 <i>Olefinación de Wittig</i> .....	27
2.4 <i>Alquilación con yodoformo</i> .....	32
2.4.1 <i>Conclusiones</i> .....	38
2.5 <i>Carbocupración de alquinos</i> .....	39
2.5.1 <i>Conclusiones</i> .....	43
2.6 <i>Comparación de las rutas estudiadas</i> .....	43
2.7 <i>Alilboración de la cetona 10</i> .....	44
2.8 <i>Conclusiones</i> .....	46
<b>CAPÍTULO 3, SÍNTESIS DEL FRAGMENTO II.....</b>	<b>48</b>
3.1 <i>Introducción</i> .....	48
3.2 <i>Formación del aldehído 4</i> .....	50
3.3 <i>Olefinación de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE)</i> .....	50
3.3.1 <i>Olefinación de Still–Gennari</i> .....	52
3.3.2 <i>Olefinación de Ando</i> .....	52
3.4 <i>Síntesis del lactol 1</i> .....	55
3.5 <i>Apertura del lactol 1 y síntesis del éster 47</i> .....	56
3.6 <i>Dihidroxilación Asimétrica de Sharpless y protección posterior</i> .....	57
3.7 <i>Preparación de la cetona vinilica del Fragmento II</i> .....	60
3.8 <i>Síntesis alternativa del Fragmento II</i> .....	61
3.8.1 <i>Introducción</i> .....	61
3.8.2 <i>Pseudoefedrina de Myers</i> .....	63
3.8.3 <i>Modificación de la quiralidad en C12</i> .....	66
3.8.4 <i>Reducción del enlace amida, síntesis del aldehído 11</i> .....	68
3.8.5 <i>Oxazolidinona de Evans</i> .....	73
3.8.6 <i>Reacción aldólica diastereoselectiva de Evans</i> .....	74
3.8.7 <i>Elección de grupos protectores y síntesis del Fragmento II</i> .....	76
3.9 <i>Combinación de ambas rutas sintéticas hacia el Fragmento II</i> .....	78
3.9.1 <i>Introducción</i> .....	78
3.9.2 <i>Olefinación de Wittig y obtención de 57</i> .....	79
3.9.3 <i>Finalización de la síntesis</i> .....	81
3.10 <i>Recapitulación</i> .....	82
3.11 <i>Conclusiones</i> .....	86
<b>CAPÍTULO 4, SÍNTESIS DEL FRAGMENTO III.....</b>	<b>88</b>
4.1 <i>Introducción</i> .....	88
4.2 <i>Preparación del éster 81</i> .....	88

4.3 Reacción de Mitsunobu y oxidación a sulfona.....	91
4.4 Conclusiones.....	92
<b>CAPÍTULO 5, SÍNTESIS DEL FRAGMENTO IV .....</b>	<b>93</b>
5.1 Introducción.....	93
5.2 Alquilación asimétrica de Evans.....	95
5.3 Hidrólisis de <b>8</b> .....	97
5.4 Ruta alternativa para preparar el alcohol <b>7</b> .....	97
5.5 Síntesis del Fragmento IV.....	100
5.6 Conclusiones.....	100
<b>CAPÍTULO 6, UNIÓN DE FRAGMENTOS.....</b>	<b>102</b>
6.1 Introducción.....	102
6.2 Primer acoplamiento de Negishi-unión de fragmentos.....	103
6.3 Segundo acoplamiento de Negishi-alargamiento de la cadena.....	107
6.4 Preparación del , -epoxialdehído.....	109
6.5 Síntesis alternativa del enal <b>104</b> .....	115
6.6 Olefinación de Julia-Kocienski, unión del Fragmento III.....	118
6.7 Esterificación, unión del Fragmento II.....	120
6.8 Metátesis de cierre de anillo.....	124
<b>CAPÍTULO 7, ÍNDICE DE COMPUESTOS .....</b>	<b>127</b>
7.1 Fragmento I.....	127
7.2 Fragmento II.....	127
7.3 Fragmento III.....	128
7.4 Fragmento IV.....	129
7.5 Unión de Fragmentos.....	130
<b>CAPÍTULO 8, EXPERIMENTAL SECTION.....</b>	<b>131</b>
8.1 General experimental methods.....	131
8.2 Starting material purifications.....	132
8.3 Fragment I.....	135
8.3.1 Other preparations: synthesis of 19 and Morpholine amide-alternatives.....	140
8.3.2 Alternative route: Zr-catalyzed carboalumination.....	141
8.3.3 Alternative route: Wittig olefination.....	143
8.3.4 Alternative route: alkylation of 1,3-dicarbonylic compounds.....	145
8.3.5 Alternative route: carbocupration of alkynes.....	148
8.3.6 Other preparations: ( <i>Z</i> )-compounds.....	149
8.4 Fragment II.....	151
8.4.1 Alternative route: Still-Gennari-type HWE olefination.....	160
8.4.2 TBS-protected Fragment II (2 <sup>nd</sup> version).....	161
8.4.3 Alternative route to prepare <b>57</b> : cyclic intermediates.....	167
8.4.4 Other preparations: Miss-matched epoxide Myers' alkylation.....	169
8.4.5 Alternative route: Evans auxiliary aldol approach.....	170
8.5 Fragment III.....	176
8.5.1 Alternative route: Lactol pathway + ethyl-ester Fragment III.....	179
8.6 Fragment IV.....	183
8.6.1 Other preparations: Alkylation of <b>9</b> 's sideproduct.....	187
8.6.2 Alternative route: Quirality swap.....	187
8.7 Coupling of Fragments.....	191
8.7.1 Alternative synthesis: Nitrile route.....	199
8.7.2 Other preparations: Second Negishi coupling partner.....	202
<b>CAPÍTULO 9, RESUMEN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>204</b>

<i>9.1 Introducción</i> .....	204
<i>9.2 Fragmento I</i> .....	204
<i>9.3 Fragmento II</i> .....	205
<i>9.4 Fragmento III</i> .....	207
<i>9.5 Fragmento IV</i> .....	207
<i>9.6 Unión de Fragmentos</i> .....	208
<i>9.7 Conclusiones de la tesis</i> .....	209
<b>CAPÍTULO 10, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>211</b>
<b>CAPÍTULO 11, BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>213</b>

## Capítulo 1

---

### Introducción

Más allá de las necesidades más básicas para su supervivencia, el ser humano ha utilizado durante toda la historia los organismos a su alcance para remediar enfermedades u otros problemas sanitarios.<sup>1</sup>

Estas necesidades farmacológicas han sido mayoritariamente satisfechas mediante el uso de metabolitos secundarios sintetizados por ciertos organismos, especialmente los obtenidos a partir de especies vegetales.<sup>2</sup> Estos compuestos son fruto de miles de años de selección natural del organismo para mejorar su adaptación al medio y/o su supervivencia de los cuales, algunos pueden tener un efecto farmacológico beneficioso para el ser humano.<sup>3</sup>

#### 1.1 Productos naturales de origen vegetal

En el antiguo Egipto, *circa* 2900 a.C., se encuentran algunos de los primeros registros de la utilización de productos naturales para fines medicinales, siendo el más conocido el “*Ebers Papyrus*”, fechado cerca del 1500 a.C. y que documenta más de 700 de estos productos.<sup>4</sup> Un poco más tarde en Mesopotamia, *circa* 2600 a.C., se documentaron más de mil sustancias de origen vegetal, entre ellas aceites obtenidos del ciprés (*Cupressus sempervirens*) o la amapola (*Papaver rhoeas*), incluyendo algunos productos que aún se utilizan en la actualidad.<sup>4</sup> Siglos más tarde, alrededor del año 1000 a.C., se encuentran los registros más tempranos de dos ramas muy importantes de la medicina oriental, la china y la india.<sup>2</sup>

Los imperios romanos y griegos contribuyeron en gran medida al desarrollo racional de los medicamentos herbales, ya que recorrían los territorios de su imperio recolectando, guardando y utilizando las hierbas medicinales de las diferentes poblaciones del mundo conocido.<sup>4</sup> Estos imperios albergaron a grandes científicos, de entre los cuales cabe mencionar al romano Galeno (130–200 d.C.), uno de los primeros practicantes y profesores de la medicina y de la ciencia farmacéutica tal y como se las conoce hoy en día, conocido por utilizar fórmulas y prescripciones complejas. También se le reconoce como el padre de la ciencia galénica.<sup>1</sup>

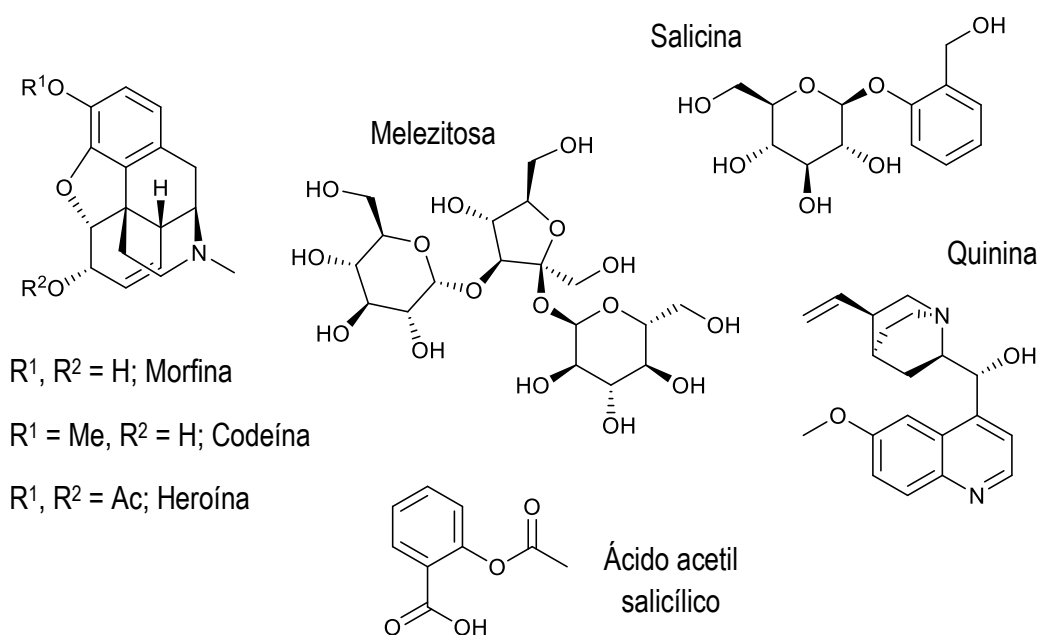
Tras las caídas de estos imperios bajo el poder árabe, estos conocimientos no fueron olvidados, sino mejorados, ya que la sabiduría griega y romana se puso en contacto con los conocimientos propios del imperio árabe, chino e indio, anteriormente desconocidos en el mundo greco-romano. De hecho, fueron los árabes los primeros en ser dueños de una farmacia (*circa* 800 d.C.).<sup>4</sup>

La fuente de este conocimiento folclórico sobre las plantas medicinales se basó, durante muchos siglos en los resultados de experimentos de “prueba y error”.<sup>5,6</sup> A través de ensayos de palatabilidad, se buscaron los materiales disponibles que podían ser utilizados para el tratamiento de enfermedades, pudiendo resultar en la muerte del paciente.<sup>5,6</sup>

Las prácticas de la medicina tradicional han sido los cimientos de la primeras medicinas, las cuales han sido desarrolladas mediante estudios clínicos, farmacológicos y químicos.<sup>1,2</sup> El ácido acetil salicílico es un agente antiinflamatorio derivado de la salicina, un producto aislado de la corteza del *Salix alba*.<sup>2</sup> Dicha corteza ya se utilizó durante siglos por diferentes poblaciones, como los egipcios o sumerios, para tratar fiebres y paliar el dolor.<sup>7</sup> En la antigua Grecia y Sumeria se utilizaban extractos de la amapola real o adormidera, *Papaver somniferum*, para fines medicinales.<sup>8</sup> Más tarde, los árabes describieron a estos extractos como adictivos, descartando su uso.<sup>9</sup> Siglos más tarde, una investigación más exhaustiva sobre esta planta resultó en la obtención de diferentes alcaloides, entre los cuales están la morfina y la codeína, unos opiáceos que se utilizan como analgésicos comerciales.<sup>2</sup> Debido a los mayores efectos secundarios que presenta la morfina en frente de los de la codeína, Bayer intentó sintetizar esta última a partir de la morfina. Por demanda de su jefe Heinrich Dreser, Felix Hoffmann acetiló la morfina obteniendo la diacetilmorfina, posteriormente nombrada heroína (ya descubierta 23 años antes), un compuesto que se suele utilizar como droga recreativa.<sup>10</sup>

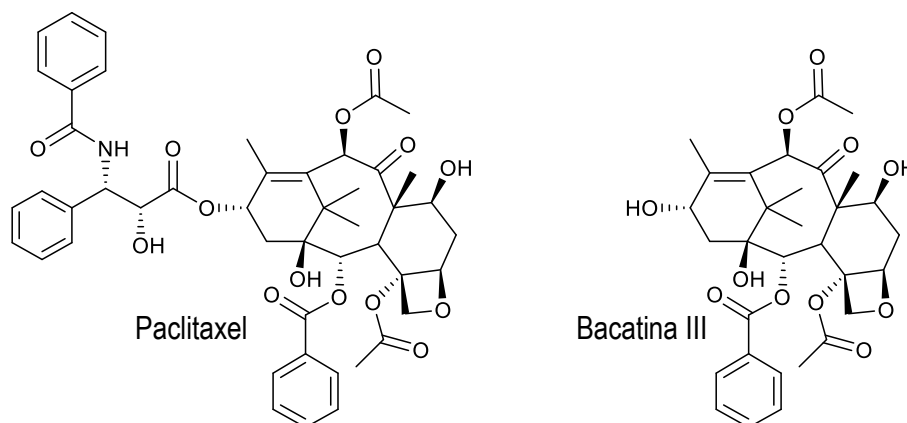
La corteza de diversas especies de plantas del género *Cinchona* se ha utilizado durante siglos en el Amazonas para tratar la malaria, fiebre, indigestión, cáncer y enfermedades bucales y de garganta.<sup>9</sup> Después de ser introducidas en Europa, gracias al crecimiento global del imperio inglés, se empezaron a cultivar alrededor del mundo, estableciéndose como un remedio global para la malaria.<sup>9</sup> En 2004 la FDA americana aprobó el uso del antimalárico quinina, aislado de la corteza de estas especies.<sup>2</sup> Esta luego ha sido la precursora de otros antimaláricos más complejos.<sup>1</sup>



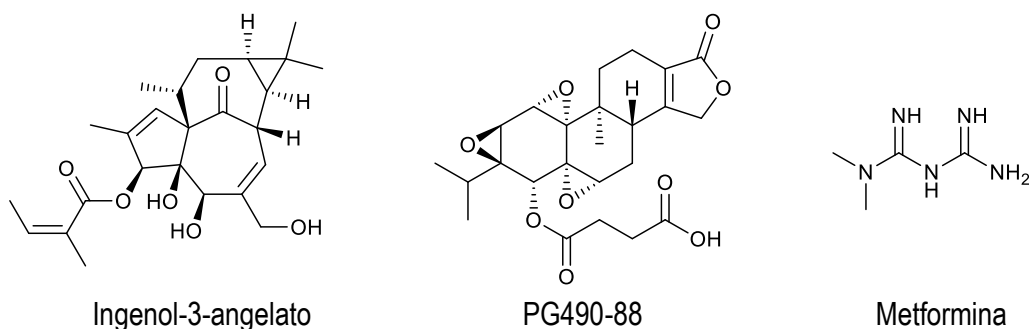
**Esquema 1.** Productos de origen vegetal con fines medicinales.**Esquema 1.** Productos de origen vegetal con fines medicinales.

## 1.2 Compuestos derivados de productos naturales

Algunas veces el compuesto utilizado comercialmente, aun proviniendo de fuentes naturales, se obtiene por síntesis. El paclitaxel, el fármaco más común contra el cáncer de mama,<sup>2</sup> se aisló por primera vez en un *screening* llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) del departamento de agricultura americano en 1962.<sup>11</sup> Debido a que se obtiene una cantidad insuficiente de este compuesto a partir de ejemplares maduros del *Taxus brevifolia* (especie del Pacífico), se buscaron alternativas sintéticas pero sin mucho éxito.<sup>2</sup> Finalmente se utilizó la bacatina III, un compuesto obtenido en una cantidad mucho mayor a partir de la especie europea del *Taxus brevifolia*, como precursor del paclitaxel.<sup>12</sup> Esta ruta semisintética es la que se utiliza actualmente para la producción de este medicamento.

**Esquema 2.** El paclitaxel y su predecesor sintético, ambos aislados del *Taxus brevifolia*.

También se recurre a las semisíntesis en los casos de los fármacos derivados de productos naturales. Estos productos poseen cierta actividad farmacológica, normalmente con precedentes históricos de su uso, que se ve acentuada al preparar análogos a partir de este.<sup>2</sup> Algunos ejemplos de esto son el ingenol-3-angelato, un antitumoral derivado de un diterpenoide de la savia de la *Euphorbia peplus*;<sup>13</sup> el PG490-88, un medicamento contra enfermedades autoinmunes e inflamatorias obtenido a partir de un derivado de la *Tripterygium wilfordii*;<sup>14</sup> y la metformina, un antidiabético preparado a partir de un producto natural extraído de la planta *Galega officinalis* L.<sup>15</sup>



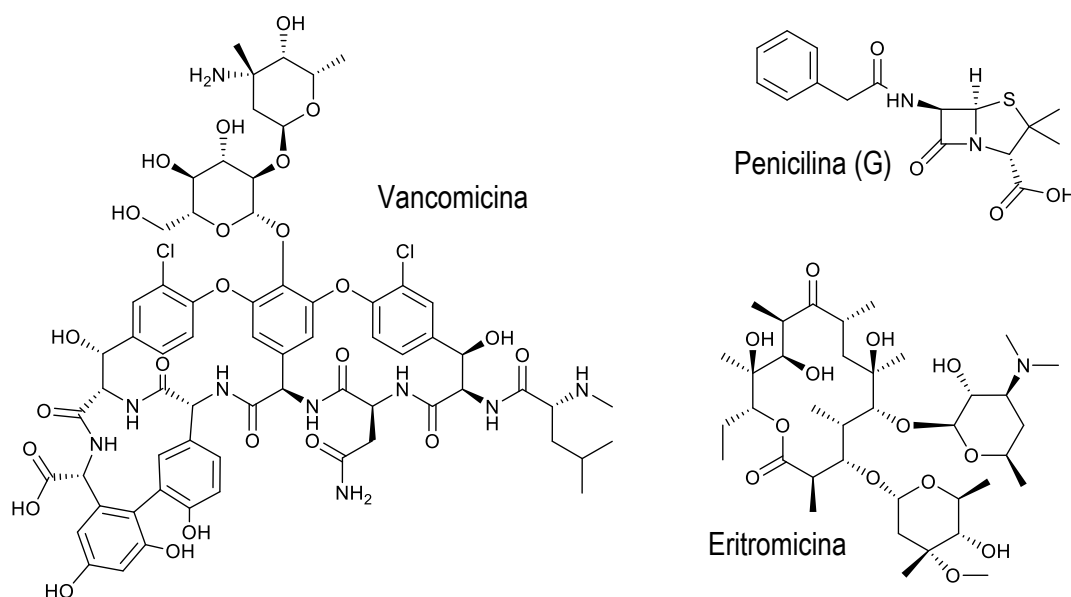
**Esquema 3.** Fármacos derivados de productos naturales.

### 1.3 Productos naturales de origen fúngico

Aunque tanto tradicionalmente como actualmente la mayoría de los medicamentos son de origen vegetal, también se han utilizado los hongos como fuente de productos naturales para fines medicinales.<sup>2</sup> Con los avances del último siglo en la microbiología, estos hallazgos se han podido extender al aislamiento de enzimas, antibióticos u otros productos farmacológicamente activos.<sup>16</sup>

Del hongo *Penicillium notatum*, Alexander Fleming extrajo la penicilina (G) en 1929.<sup>17</sup> Fleming observó una placa de Petri con estafilococos se había quedado abierta por error y se había contaminado con un moho de color azulado de una ventana abierta.<sup>17</sup> Este moho presentaba un tamaño considerable y Fleming observó que existía un halo a su alrededor debido a la inhibición del crecimiento bacteriano, concluyendo que esto era debido a una sustancia antibacteriana que secretaba el moho.<sup>17,18</sup> Un tiempo más tarde, consiguió aislar el hongo que realizaba esta acción antibacteriana. Este descubrimiento no tuvo demasiada repercusión en la comunidad científica, probablemente debido a la mala difusión del mismo Fleming sobre el descubrimiento.<sup>17</sup> De hecho, no se realizó un estudio del tratamiento con penicilina (G) a personas hasta que Florey, Chain y colaboradores la estudiaron más profundamente cerca de veinte años después,<sup>18</sup> logrando los tres el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1945.

Los hongos también son el origen de otros antibióticos que se utilizan hoy en día. Por ejemplo, la vancomicina y la eritromicina, aisladas de cultivos de *Amycolatopsis orientalis* y de *Saccharopolyspora erythraea*, respectivamente.<sup>2</sup>



**Esquema 4.** Productos de origen fúngico con fines medicinales.

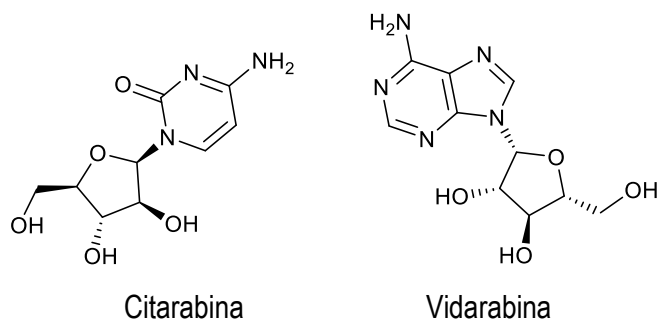
## 1.4 Productos naturales de origen marino

En Irlanda se han utilizado las algas *Chondrus crispus* y *Mastocarpus stellatus* desde el siglo XIX para la cura de constipados, dolores de garganta, infecciones pulmonares, quemaduras y problemas de riñón.<sup>19,20</sup> Este es uno de los escasos ejemplos de la utilización de productos de origen marino como remedios naturales antes del siglo XX, y es que el ser humano siempre ha tratado al océano con respeto y temor, considerándolo inhóspito y hostil.<sup>21</sup> Aunque el mar cubre más del 70% de nuestro planeta, el océano se mantuvo como un secreto, prefiriendo la navegación aeroespacial antes que la subacuática. Sin embargo, a principios de los años 70, gracias a la introducción del SCUBA y/o las técnicas de buceo modernas y otros avances tecnológicos posteriores, las compañías farmacéuticas se volcaron hacia el océano para encontrar nuevas fuentes de candidatos de fármacos potenciales.<sup>22</sup> Estos avances tecnológicos han resultado en el aislamiento de miles de productos naturales bioactivos de origen marino.<sup>2</sup>

La racionalización del diseño de fármacos mediante estudios computacionales originó cierto escepticismo en el ámbito científico sobre la búsqueda de nuevos productos naturales, en especial los productos marinos.<sup>23</sup> Sin embargo, en el inicio del siglo XXI, esta situación se vio otra vez invertida, entrando en un tiempo de renacimiento para la búsqueda de organismos como fuentes de productos bioactivos.<sup>24</sup> Habiendo estudiado ya animales y plantas durante siglos, volvió a

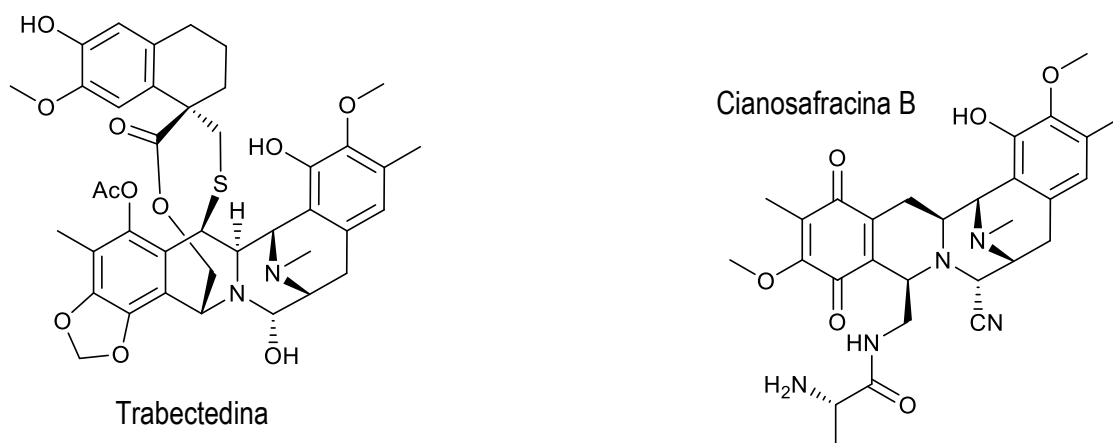
resurgir el afán de la búsqueda de compuestos bioactivos de origen marino. Los organismos marinos, debido a sus condiciones de vida únicas y generalmente más extremas, suelen poseer una bioquímica muy particular, resultando en metabolitos secundarios de una estructura y actividad única.<sup>23</sup> El objetivo de estas búsquedas suelen ser invertebrados de cuerpo blando con una vida sedentaria, los cuales requieren de sus metabolitos secundarios para su supervivencia.<sup>23</sup>

A finales de 2019 existían ocho productos de origen marino aprobados y más de 30 candidatos en fases clínicas.<sup>25</sup> Los dos primeros compuestos aprobados de origen marino fueron la Citarabina (1969), obtenida de la *Cryptotheca crypta*, y la Vidarabina (1976), extraída de la *Tethya crypta*,<sup>25</sup> dos especies de esponjas. Los seis restantes son del siglo XXI, mostrando esa interrupción del interés hacia la biología marina anteriormente comentada.<sup>23</sup> Recientemente, y especialmente en 2018, ha vuelto a aumentar ese interés: en ese año se descubrieron el mismo número de productos marinos que en 1969, tras ese vuelco de las industrias farmacéuticas hacia el mar.<sup>25</sup>



**Esquema 5.** Primeros fármacos de origen marino aprobados.

La semisíntesis también ha sido empleada en la producción de medicamentos de origen marino. Este es el caso del primer antitumoral marino aprobado por la EMEA europea, la Trabectedina,<sup>2</sup> el cual es aislado del *Ecteinascidia turbinata*, un tunicato marino. Este compuesto se obtenía con un rendimiento tan bajo que fue necesario crear acuaculturas de este tunicato a escala masiva en estanques abiertos para poder realizar los estudios preclínicos y clínicos.<sup>2</sup> Actualmente se produce este producto a partir de la Cianosafracina B, un producto obtenido mediante la fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*.<sup>26,27</sup>



**Esquema 6.** Trabectedina y su predecesor sintético.

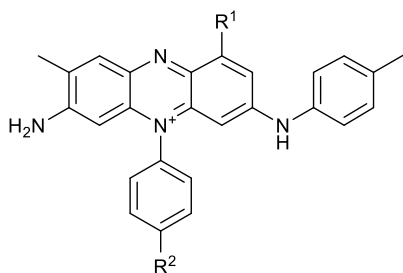
## 1.5 Síntesis orgánica de productos naturales

Tal y como se ha ido viendo durante este capítulo, algunas veces las fuentes naturales no son suficientes para satisfacer las necesidades que requieren los pacientes. La síntesis orgánica es una herramienta a manos del químico para poder superar dichos problemas, preparando compuestos a partir de materiales de partida más sencillos o con una disponibilidad en la naturaleza mayor (semisíntesis), generalmente aumentando su complejidad durante el proceso.

La doctrina de pensamiento más extendida en la comunidad científica antes del siglo XIX era el vitalismo,<sup>28</sup> una teoría que afirmaba que los compuestos que se obtenían de organismos vivos tenían una fuerza vital que los distinguía de los compuestos inorgánicos, siendo imposible transferir esta fuerza.<sup>29</sup> Cerca del 1816 en Francia, Michel Chevreul realizó un estudio sobre la formación de jabones a partir de grasas y bases, en el cual demostró que se podían realizar cambios químicos en las grasas, mayormente de origen orgánico, produciendo nuevos productos sin utilizar ninguna “fuerza vital”.<sup>30</sup>

Más de una década después, el químico alemán Friedrich Wöhler consiguió preparar la urea a partir de sales de cianato de potasio y sulfato de amonio, concluyendo que se podía formar un compuesto orgánico a partir de materiales de partida inorgánicos.<sup>30</sup> Aunque el mismo Wöhler no proclamó que había rebatido el vitalismo,<sup>31</sup> este evento es generalmente aceptado como el principio del fin de esta doctrina.<sup>32</sup>

En 1856, William Henry Perkin se topó con la síntesis de un colorante orgánico de color morado, la Malveína, o el púrpura de Perkin en honor a su descubridor, mientras intentaba preparar la quinina.<sup>33</sup> La importancia de este descubrimiento va más allá de la química y es que el éxito financiero que obtuvo Perkin por ello mejoró el interés público hacia la química orgánica.<sup>33</sup>



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H; Malveína A

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; Malveína B

R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me; Malveína B<sub>2</sub>

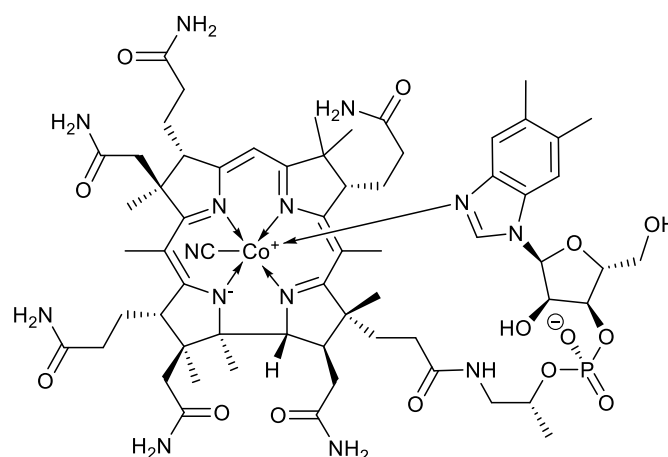
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; Malveína C

**Esquema 7.** Estructuras de la Malveínas.

Unos de los avances clave en la química orgánica fue realizado por Friedrich August Kekulé y Archibald Scott Couper en 1858. Ambos investigadores crearon el concepto de la estructura química, indicando que los átomos de carbono eran centros tetravalentes que se unían unos a otros formando una red. Además, indicaron que estos patrones de enlaces atómicos podían ser estudiados por la interpretación de las reacciones químicas apropiadas.<sup>34</sup>

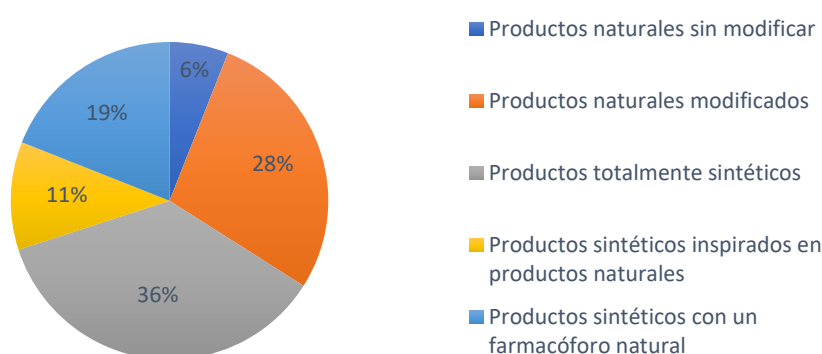
Bayer dio comienzo a la era de la industria farmacéutica en la última década del siglo XIX, al manufacturar el ácido acetilsalicílico.<sup>35</sup> En 1910, el químico Paul Ehrlich y colaboradores empezaron a desarrollar medicamentos para combatir la sífilis, dando lugar a la quimioterapia como práctica médica. También acuñó y popularizó el término de medicamentos “bala mágica”, según los cuales se podía atacar exclusivamente al agente invasor (bacterias, por ejemplo), el cual es el culpable de la enfermedad en el huésped, sin llegar a perjudicar el cuerpo de este.<sup>36</sup>

No se originó el término de síntesis orgánica como tal hasta los años 40, cuando Woodward sintetizó diversos compuestos naturales estructuralmente complejos,<sup>37-42</sup> de entre los cuales sobresale su síntesis de la vitamina B<sub>12</sub>.<sup>43</sup> Su método fue decisivo en la química orgánica, creando una nueva era sintética, y consiguiendo sintetizar compuestos que muchos en el mundo científico pensaban que eran imposibles de preparar. Este método se basaba en el uso exhaustivo de una técnica recién desarrollada en ese momento, la espectroscopía de infrarrojo, y posteriormente en la resonancia magnética nuclear. Otra característica de sus síntesis fue el cuidado que tenía sobre la estereoquímica y la configuración de las moléculas en un espacio tridimensional, dando lugar a la síntesis estereoselectiva.<sup>44</sup> Todos estos hallazgos sobre el arte de la síntesis orgánica le fueron reconocidos a Woodward mediante el Premio Nobel de Química en 1965.



**Esquema 8.** Vitamina B<sub>12</sub>.

En esta nueva “era de Woodward” se han desarrollado miles de compuestos a partir de productos naturales originarios de diversos organismos, siendo caracterizados y sintetizados para su uso medicinal, incluso llegando a dominar el mercado farmacéutico. Desde 1981 hasta 2010, de un total de 1073 medicamentos aprobados que son considerados como moléculas discretas debido a su reducido peso molecular (menor que 900 g/mol), solo el 6% de estos son productos naturales sin modificar.<sup>1</sup>



**Esquema 9.** Fármacos de un peso molecular menor a 900 g/mol según su origen.

Con estos resultados, se puede observar la importancia de la síntesis orgánica en el desarrollo de nuevos fármacos, tanto para derivatizarlos o para abastecer la necesidad médica de aquellos compuestos que presenten poca biodisponibilidad mediante su fuente natural.<sup>1</sup>

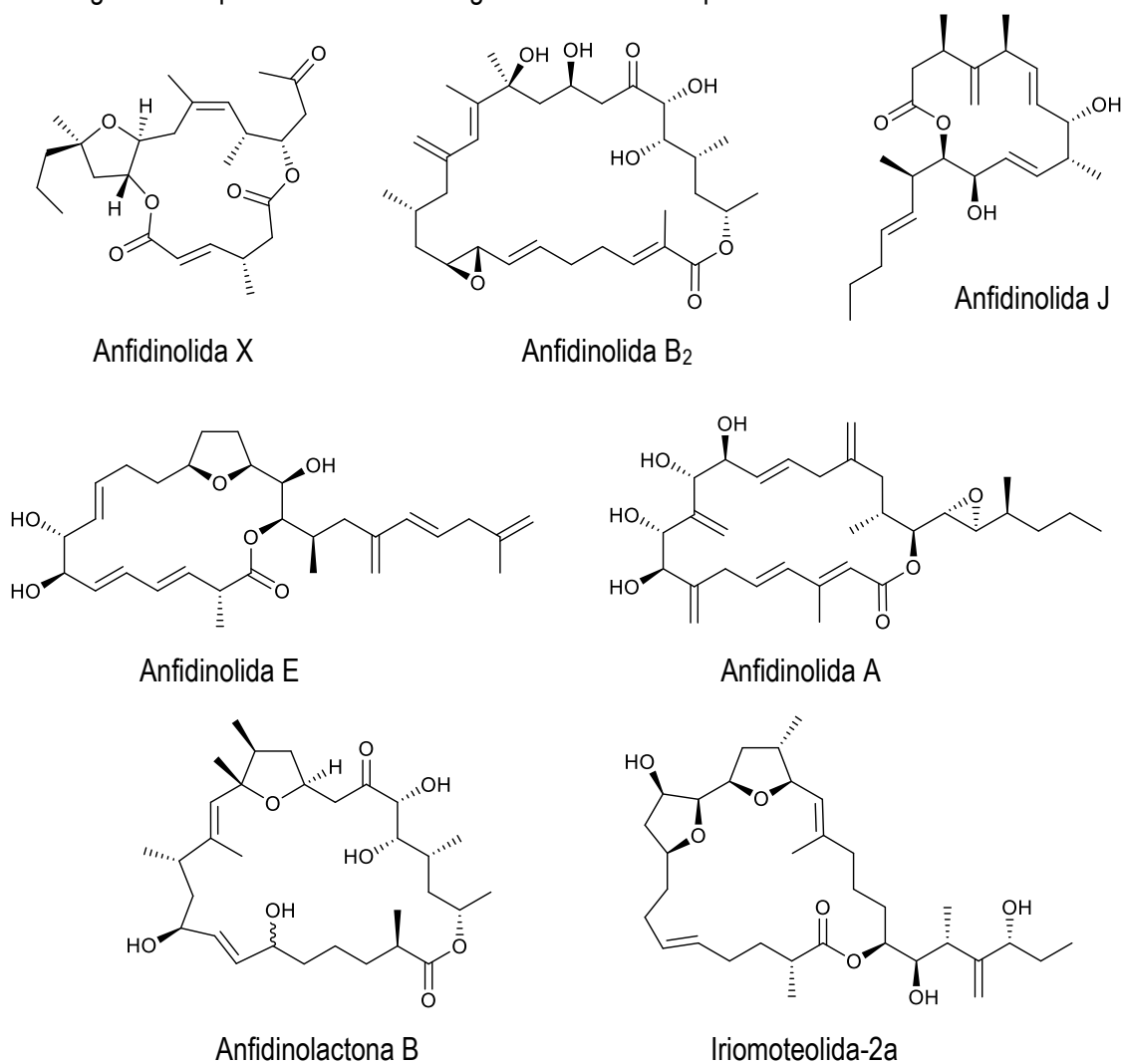
## 1.6 Familia de la Anfidinolidas

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el océano ha sido una nueva fuente de potenciales nuevos medicamentos a partir del siglo XX.<sup>23,25</sup> Los dinoflagelados marinos son un grupo de organismos eucarióticos unicelulares a los que se les atribuye el envenenamiento de peces y algas. Debido a su taxonomía, estructura y composición cromosómica, estos han sido una

importante fuente de productos bioactivos y por ello estos microorganismos han sido investigados de forma exhaustiva. Los dinoflagelados *Amphidinium sp.* son fuente de unos macrólidos y policétidos cuya estructura y bioactividad los ha convertido en productos de interés para diferentes grupos de investigación. Estos dinoflagelados son un simbiote de los gusanos marinos del género *Amphiscolops sp.*, naturales de Okinawa.<sup>45,46</sup>

Actualmente, más de cincuenta macrólidos citotóxicos han sido aislados a partir de estos dinoflagelados, dando lugar a las familias de las Anfidinolidas, las Anfidinolactonas y las Iriomoteolidas. La síntesis total de estas macrolactonas resulta muy atractiva debido a sus estructuras únicas, su alta citotoxicidad y sus bajos porcentajes de aislamiento,<sup>46</sup> pudiéndose encontrar varios ejemplos en la literatura.<sup>47,48,57,49-56</sup>

En el siguiente esquema se muestran algunos de estos compuestos.



**Esquema 10.** Estructuras de cinco Anfidinolidas: X, B<sub>2</sub>, J, E y A, la Anfidinolactona B (a la que le falta por determinar la quiralidad de un estereocentro) y la Iriomoteolida-2a.

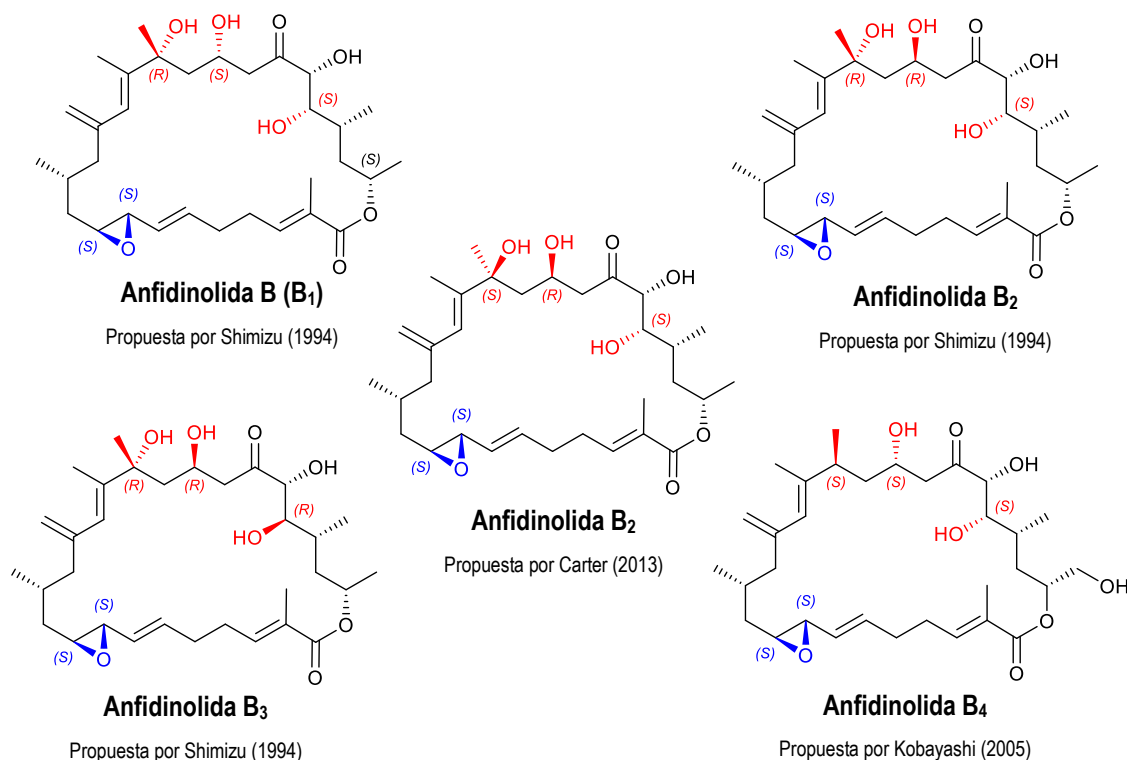


En 1994 los grupos de Shimizu y Clardy aislaron una cepa de *Amphidinium sp.* en Brewer's Bay en Santo Tomás, una de las Islas Vírgenes de los Estados Unidos de América. Mediante liofilización se extrajeron tres isómeros de una de las Anfidinolidas anteriormente caracterizada por el grupo de Kobayashi (B), designadas como B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub>, con un rendimiento del 0.14, 0.024 y 0.0076% respectivamente.<sup>58</sup>

Al proceder a la caracterización de dichos macrólidos se consiguió cristalizar la Anfidinolida B<sub>1</sub>, y se dilucidó su estructura mediante el análisis de difracción de rayos X. No se pudo recurrir a esta técnica en el caso de los otros dos isómeros debido a que la Anfidinolida B<sub>2</sub> era un sólido amorfo y B<sub>3</sub> era un aceite. Mediante el estudio de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, reportaron que solo algunas de las señales y algunas de las constantes de acoplamiento se veían algo modificadas. Al comparar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de las Anfidinolidas B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> con aquellos descritos por Kobayashi, observaron que estas dos moléculas eran idénticas a las Anfidinolidas B y D, respectivamente. Sin embargo, existían ciertas discrepancias entre los efectos NOE observados y reportados para las Anfidinolidas B<sub>2</sub> y D, quedando ciertas dudas sobre si ambas moléculas eran las mismas. Aunque en el artículo de su descubrimiento fueron descritas las estructuras de los tres macrociclos, Shimizu anuncia que, en el caso de las estructuras de la Anfidinolidas B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub>, estas predicciones podrían ser erróneas y que eran necesarios más experimentos para conseguir sus estructuras inequívocamente.<sup>58</sup>

Años más tarde, las sospechas de Shimizu y colaboradores sobre la estructura de la Anfidinolida B<sub>2</sub> fueron confirmadas al ser descartada por el grupo de Carter en 2008. Carter y colaboradores consiguieron sintetizar la molécula descrita por Shimizu doce años antes, pero los espectros de RMN de esta molécula no coincidían con aquellos del macrólido aislado por el grupo de Shimizu.<sup>47</sup> Al estudiar con más exhaustividad los espectros obtenidos, el mismo Carter propuso una nueva estructura para la Anfidinolida B<sub>2</sub>.<sup>59</sup> Las dos estructuras propuestas se muestran, con las Anfidinolidas B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub>, en el Esquema 11.

## Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>



**Esquema 11.** Estructuras propuestas para la Anfidinolidas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> (ambas asignaciones), B<sub>3</sub>, y B<sub>4</sub>.

La actividad antineoplásica de algunos de estos macrólidos es elevada, pudiendo llegar a valores de IC<sub>50</sub> a escala nanomolar. Esta actividad viene de la interacción de la Anfidinolidas con los filamentos de actina, evitando la reproducción de las células tumorales.<sup>60</sup>

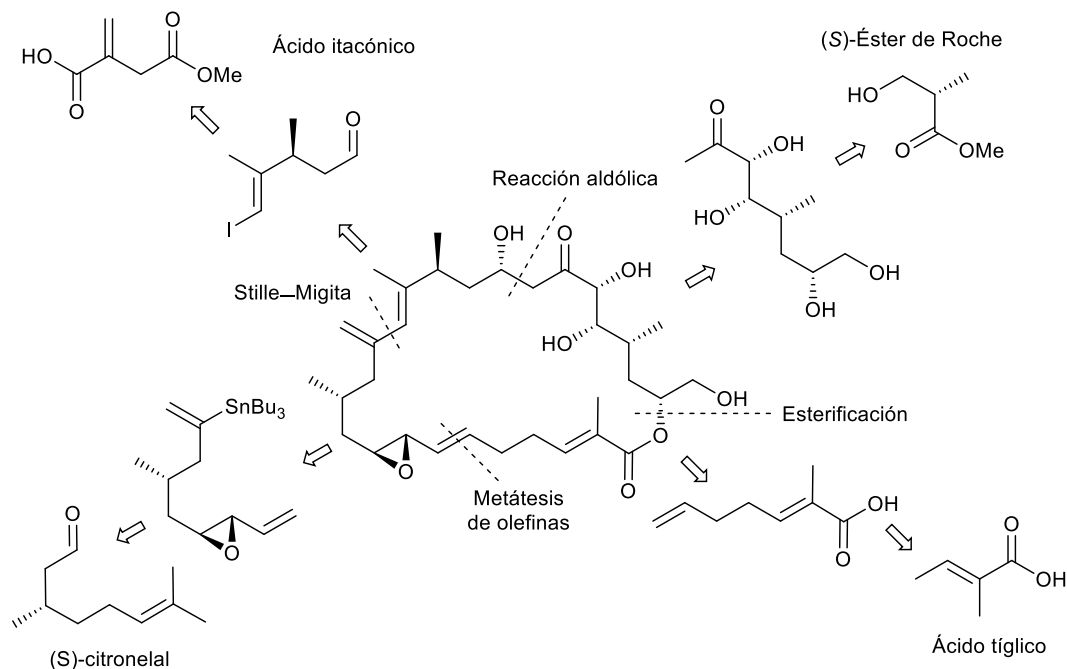
Anfidinolida	IC <sub>50</sub> (nM)		
	L1210	KB	HCT116
B <sub>1</sub>	0.24867	7.4600	216.70
B <sub>2</sub>	33.7478	142.096	13321
B <sub>3</sub>			365.897

**Tabla 1.** Valores de IC<sub>50</sub> de las Anfidinolidas B en diferentes líneas celulares.<sup>46,58</sup>

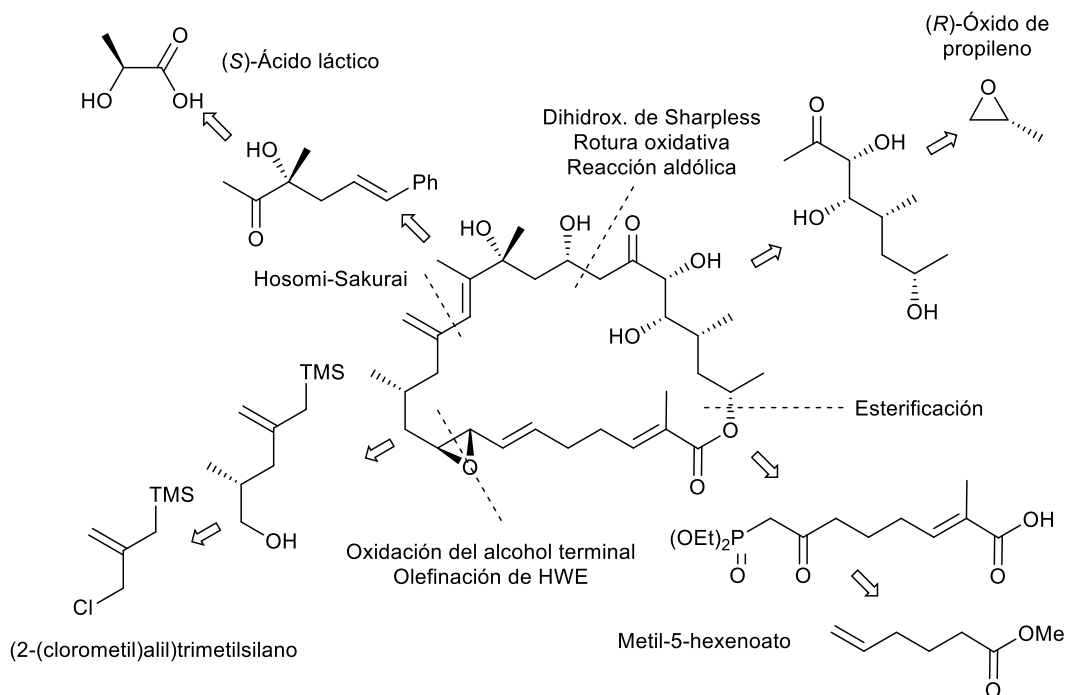
## 1.7 Precedentes sintéticos

A continuación, se mostrarán precedentes de síntesis totales de algunas Anfidinolidas, indicándose las fragmentaciones del macrociclo en los fragmentos correspondientes y los materiales de partidas de estos.

Fürstner y colaboradores publicaron la primera síntesis de la Anfidinolida H<sub>1</sub> en 2007.<sup>50</sup> La desconexión propuesta divide la molécula en cuatro fragmentos, unidos por una reacción aldólica, una Still-Migita, una metátesis de olefinas y una esterificación. La síntesis de este macrociclo se llevó a cabo en 48 etapas y en un rendimiento del 2.5%.



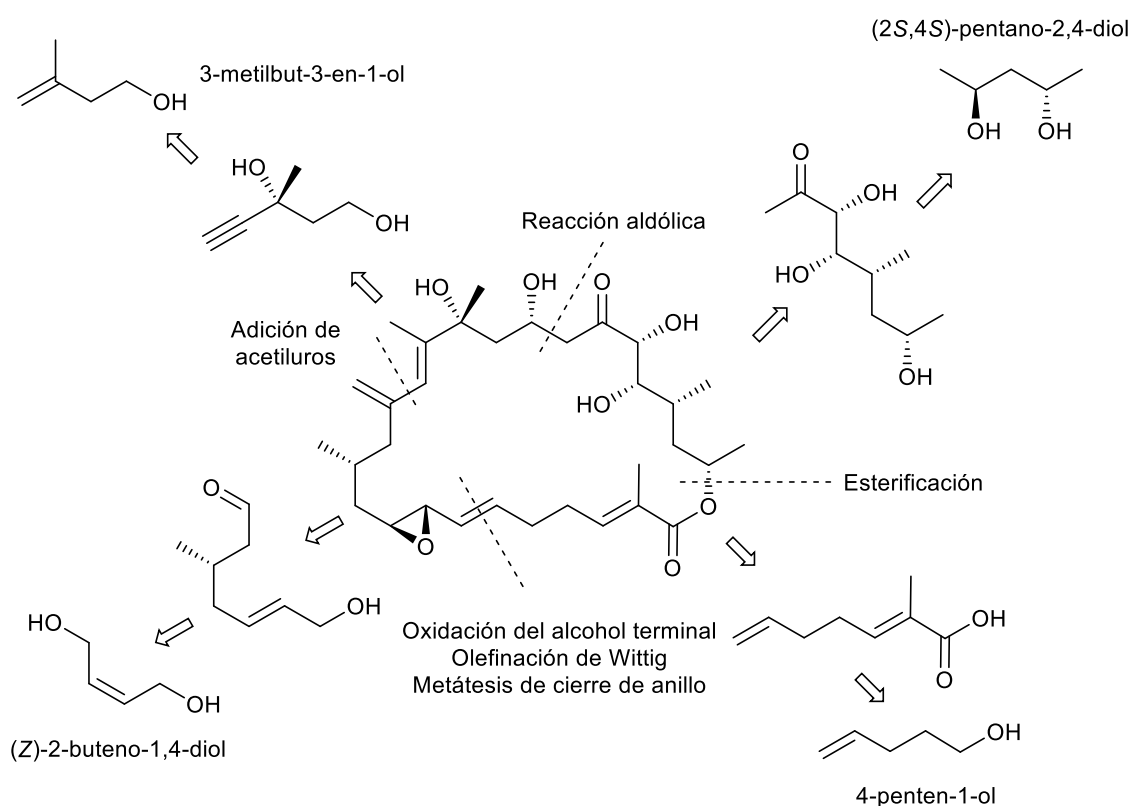
**Esquema 12.** Retrosíntesis para la Anfidinolida H<sub>1</sub> por Fürstner.



**Esquema 13.** Retrosíntesis para la Anfidinolida B<sub>1</sub> por Carter.

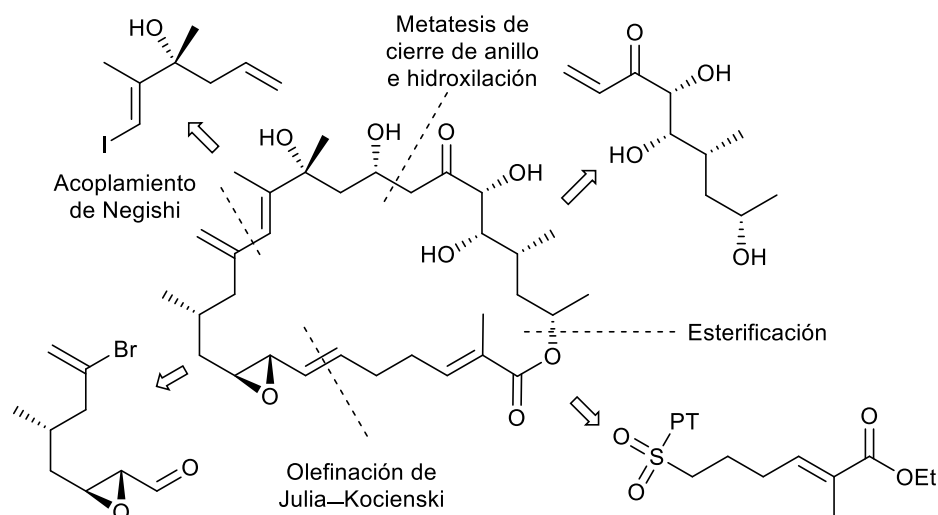
Un año más tarde, el grupo de Carter publicó la síntesis de la Anfidinolida B<sub>1</sub>.<sup>47</sup> En esta síntesis el macrociclo se desconecta en cuatro fragmentos, unidos por una reacción aldólica, una esterificación, una olefinación de HWE y una reacción de Hosomi–Sakurai. La síntesis total se desarrolló en 43 etapas y un rendimiento del 0.2%.

En 2013 el grupo de Nishiyama propuso otra síntesis total de la Anfidinolida B<sub>1</sub>.<sup>57</sup> Otra vez, el macrociclo se desconecta en cuatro fragmentos, unidos por una reacción aldólica, una esterificación, una metátesis de cierre de anillo (RCM) y una adición de un acetiluro al aldehído correspondiente. Aun suponiendo una etapa más que la anteriormente propuesta por Carter (44 y 43 etapas respectivamente), el rendimiento obtenido fue muy superior (6.9%).



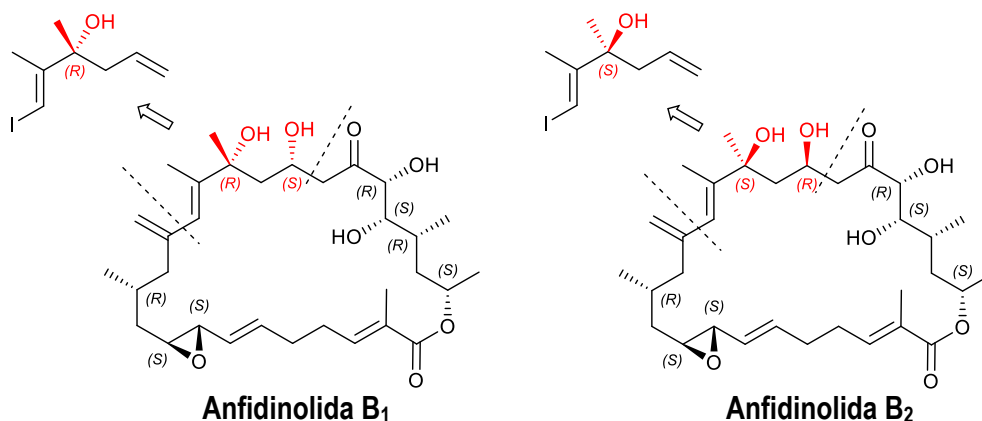
**Esquema 14.** Retrosíntesis para la Anfidinolida B<sub>1</sub> por Nishiyama.

En 2011 también se inició la síntesis de la Anfidinolida B<sub>1</sub> en nuestro grupo de investigación.<sup>61</sup> La Dra. Mireia Sidera desconectó esta macrolactona en cuatro fragmentos, unidos por una metátesis de cierre de anillo (RCM), una esterificación, una olefinación de Julia–Kocienski y un acoplamiento cruzado de Negishi.



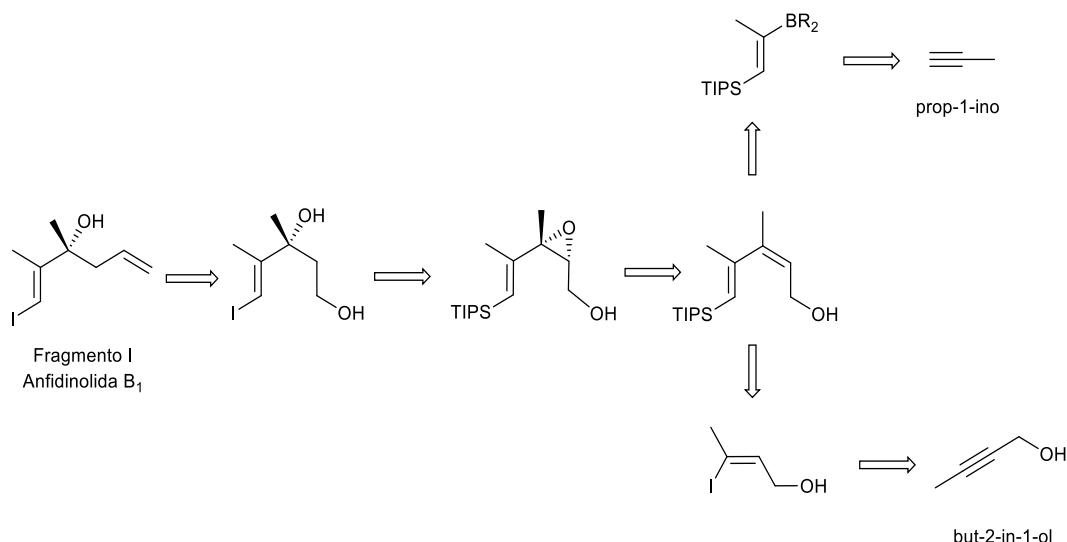
**Esquema 15.** Retrosíntesis para la Anfidinolida B<sub>1</sub> por la dra. Sidera.

Debido a las similitudes estructurales entre la molécula objetivo y la mostrada anteriormente, se utilizará el estudio retrosintético anterior para formar la Anfidinolida B<sub>2</sub> en esta tesis. Ambas moléculas se diferencian en la quiralidad del grupo 1,3-diol. Sus síntesis se diferencian en la preparación del fragmento I y la inserción del alcohol posterior a la metátesis de cierre de anillo. Este es el motivo de que no se hayan mostrado los materiales de partida comerciales en el esquema anterior, tal y como se ha realizado en los demás casos, ya que los estudios retrosintéticos de estos fragmentos hasta llegar a los productos comerciales se mostrarán por separado a continuación.



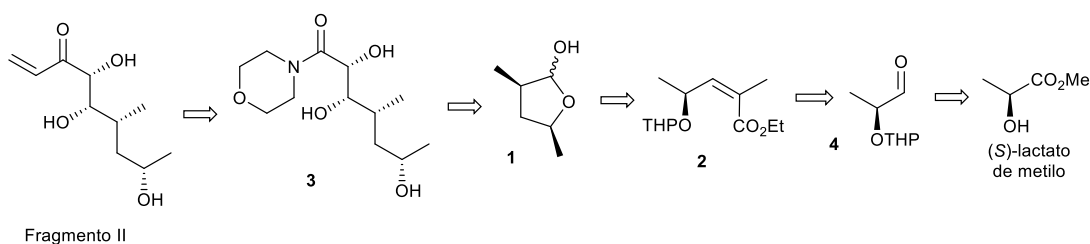
**Esquema 16.** Diferencias en los estudios retrosintético entre la Anfidinolida B<sub>1</sub> y la B<sub>2</sub>.

El Fragmento I se sintetizaría a partir del prop-1-ino o del but-2-in-1-ol. Esta desconexión se basa en la unión por *cross coupling* entre dos alquenos para dar lugar a un dieno intermedio. Después de una epoxidación de Sharpless y su posterior apertura regioselectiva se aísla el diol correspondiente. Finalmente, se transforma el grupo triisopropilsilil en yoduro, se oxida el alcohol terminal a aldehído y mediante la metilación de este, se obtiene el Fragmento I.



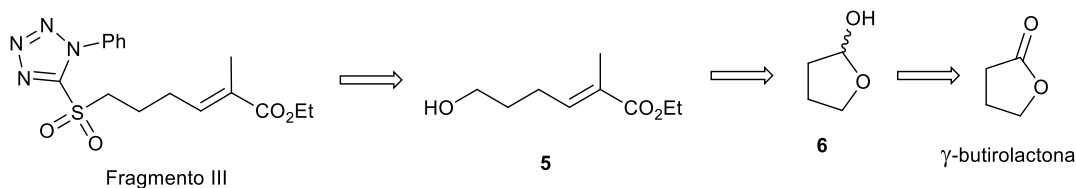
**Esquema 17.** Estudio retrosintético del Fragmento I de la Anfidinólida B<sub>1</sub>.

El Fragmento II sería preparado a partir del (S)-lactato de metilo. La primera desconexión consistiría en una adición de un reactivo de Grignard a una amida para obtener la vinil cetona. El grupo 1,2-diol con configuración relativa *sin* se obtendría mediante una hidroxilación asimétrica de Sharpless. Estos dos grupos mencionados provendrían de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado resultado de una olefinación de tipo Wittig a partir del lactol **1**, el cual sería producto de la ciclación, hidrogenación diastereoselectiva y reducción del éster Z- $\alpha,\beta$ -insaturado **2**. Finalmente, éste sería obtenido a partir del aldehído proveniente del (S)-lactato de metilo mediante una olefinación de tipo HWE.



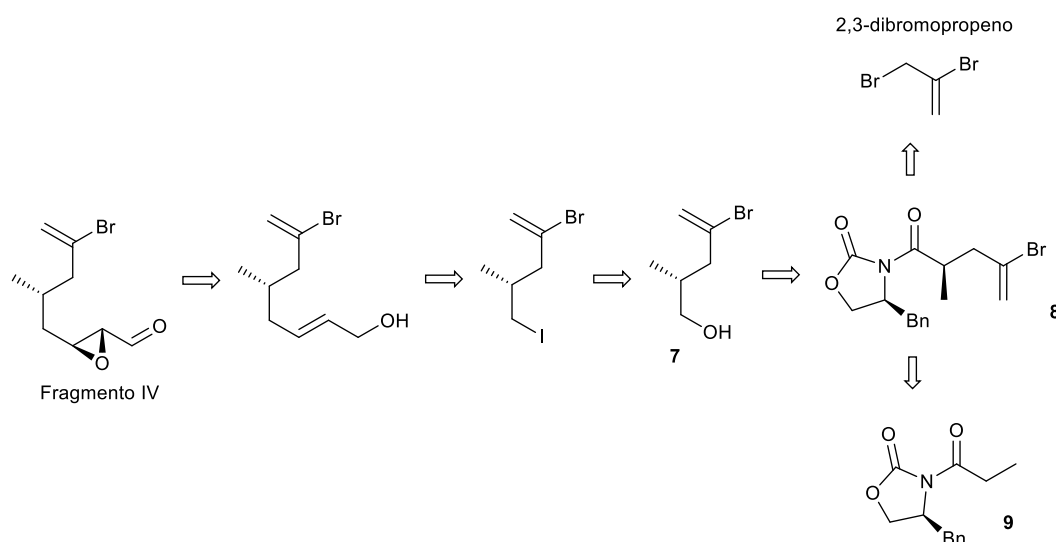
**Esquema 18.** Retrosíntesis propuesta para el Fragmento II de la Anfidinólida B<sub>1</sub>.

El Fragmento III provendría de la  $\gamma$ -butirolactona, preparándose mediante la oxidación del tiol proveniente de la reacción de Mitsunobu del alcohol **5**, el cual sería sintetizado a partir de una olefinación de Wittig empleando el lactol **6**, producto de la reducción de la  $\gamma$ -butirolactona.



**Esquema 19.** Retrosíntesis propuesta para el Fragmento III de la Anfidinólida B<sub>1</sub>.

El Fragmento IV se prepararía a partir del 2,3-dibromopropeno. En la primera desconexión se eliminan los grupos aldehído y epóxido, quedando el alcohol  $\alpha,\beta$ -insaturado, que sería introducido a partir de una reacción de *cross-coupling* de Negishi con el yoduro procedente del intercambio con yodo del alcohol primario quiral. Éste provendría de la rotura del auxiliar quiral del producto proveniente de la alquilación asimétrica de la oxazolidinona de Evans con el 2,3-dibromopropeno.



**Esquema 20.** Estudio retrosintético propuesto para el Fragmento IV.

## 1.8 Objetivos de la Tesis

Los objetivos que nos propusimos al inicio de la Tesis son los siguientes:

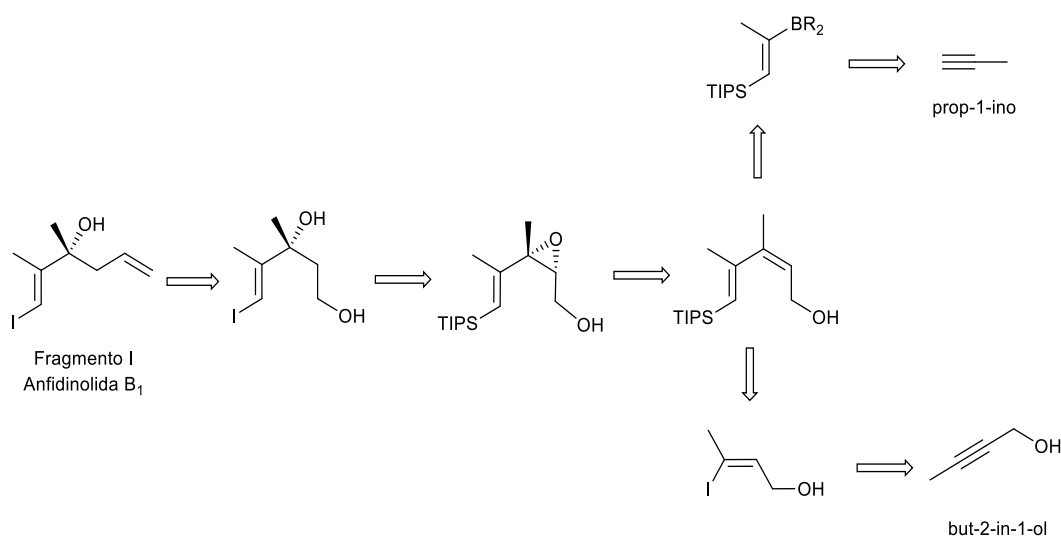
- Sintetizar a escala multigramo los fragmentos de la Anfidinólida B<sub>2</sub> a partir de materiales de partida comercialmente disponibles.
- Optimizar la síntesis del Fragmento I y II.
- Estudiar la unión de los fragmentos, creando el esqueleto de la Anfidinólida B<sub>2</sub>.
- Estudiar la inserción del alcohol al realizar la metátesis de cierre de anillo.
- Sintetizar la Anfidinólida B<sub>2</sub>.

## Capítulo 2

# Síntesis del Fragmento I

## 2.1 Introducción

Pese a su tamaño reducido, este fragmento constituye un importante reto para el químico sintético al presentar un alcohol terciario, un alqueno terminal y una yodoolefina, cuya configuración *E* es crucial para nuestra síntesis total. En el Esquema 21 se muestra la retrosíntesis planteada en la Tesis Doctoral de la Dra. Mireia Sidera,<sup>61</sup> para la síntesis total de la Anfidinólida B<sub>1</sub>.

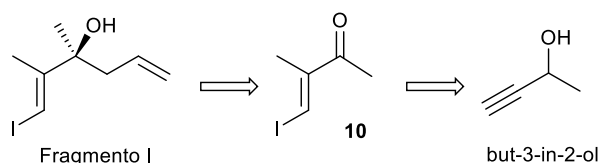


**Esquema 21.** Análisis retrosintético del Fragmento I de la Anfidinólida B<sub>1</sub>.

Esta síntesis del Fragmento I se basa en la unión por *cross-coupling* entre un yoduro de vinilo y un organoborano para dar lugar a un dieno. Después, mediante la epoxidación de Sharpless y la posterior apertura regioselectiva del epóxido formado, se aísla el diol correspondiente. Finalmente, se transforma el grupo triisopropilsilil en yoduro, la posterior oxidación del alcohol terminal a aldehído, y, seguida de una metilación, se obtiene el Fragmento I.

Aun sabiendo que esta síntesis es viable, el elevado número de etapas con la que se desarrollaba (9 etapas, 33% de rendimiento global) llevaron al Dr. Jokín Carrillo, en la primera aproximación a la síntesis de la Anfidinólida B<sub>2</sub> que se realizó en nuestro grupo de investigación, a buscar nuevas rutas. Para ello se identificó un intermedio clave en su síntesis, la cetona vinílica **10**, a partir de la cual se podía completar la preparación del fragmento en pocos pasos, tal y como se muestra en el Esquema 22.<sup>62</sup>





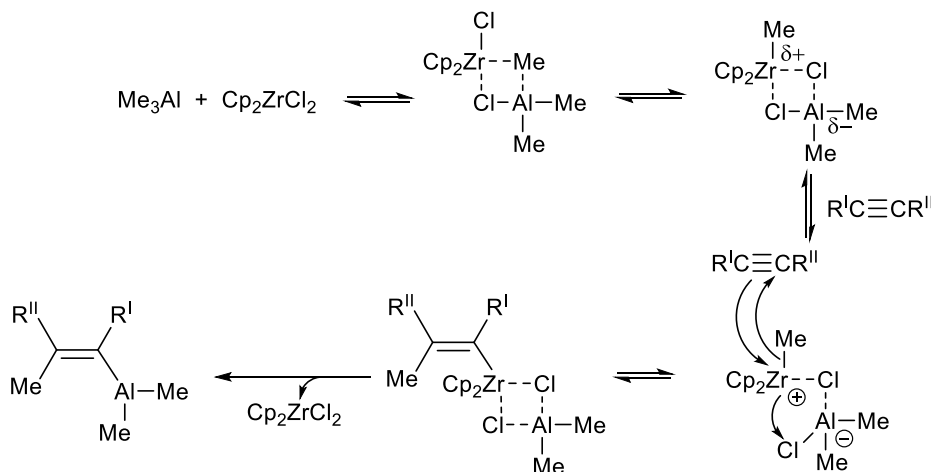
**Esquema 22.** Nueva retrosíntesis del Fragmento I de la Anfidinólida B<sub>2</sub>, con **10** como intermedio.

El paso clave en esta aproximación era la alilación asimétrica de la cetona **10**, la que se obtenía a partir de la carboaluminación-yodación del but-3-in-2-ol, con posterior oxidación del alcohol secundario a cetona. Debido a que el Dr. Carrillo obtuvo rendimientos moderados en la obtención de la cetona **10** (20-25%), este primer capítulo de la Tesis se centrará en la optimización de su síntesis.

## 2.2 Carboaluminación de alquinos catalizada por Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>

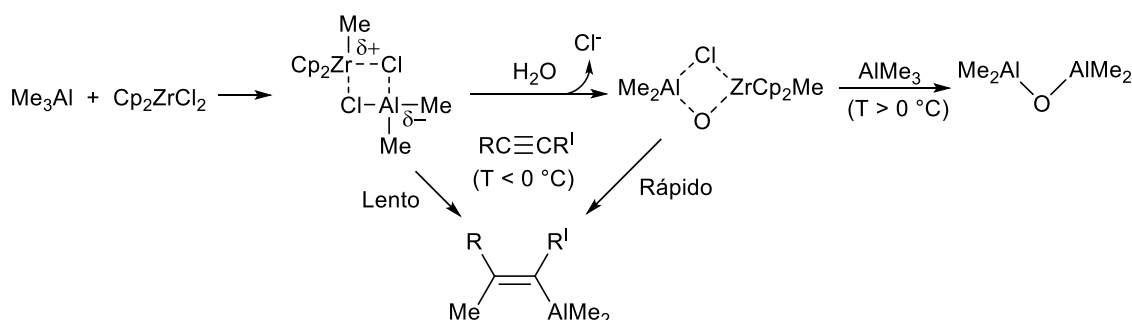
Descubierta originalmente por Van Horn y Negishi en 1978,<sup>63,64</sup> la carboaluminación de alquinos es un método sintético para obtener olefinas de configuración conocida a partir de alquinos, mediante el uso de organoalanos y compuestos derivados del zirconoceno. El mismo Negishi estudió posteriormente la formación de olefinas trisustituidas a partir de alquinos terminales utilizando AlMe<sub>3</sub> y Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>.<sup>65</sup> Las olefinas resultantes presentan un grupo metilo en la posición Markonikov y un grupo AlMe<sub>2</sub> en la posición terminal. La adición de carácter *sin* de estos grupos genera olefinas de geometría *E*. Finalmente, el grupo AlMe<sub>2</sub> es sustituido mediante reacción con el electrófilo pertinente, que en nuestro caso será yodo.

Aunque el mecanismo ya fue descrito por Negishi en 1985,<sup>66</sup> aún presenta ciertas incógnitas, ya que depende del sustrato, del organoalano y del derivado del zirconoceno que se utilice. En el Esquema 23 se muestra el mecanismo por el que se cree que transcurre esta transformación en concreto.



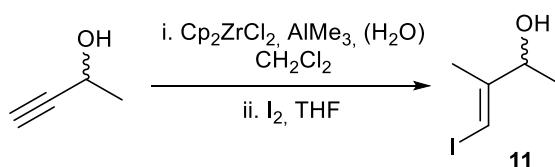
**Esquema 23.** Mecanismo propuesto para la carboaluminación de alquinos.

Años más tarde, Wipf y colaboradores descubrieron que la adición de 1 o 2 equivalentes de agua permitía acelerar notablemente el proceso de carboaluminación.<sup>67</sup> En presencia de agua, se forma un complejo más reactivo que el original. Dicha reactividad obliga a modificar las condiciones de reacción, ya que este intermedio puede reaccionar con otra molécula de alano a una temperatura superior a 0 °C, compitiendo con la transformación deseada.



**Esquema 24.** Mecanismo propuesto por Wipf al introducir agua en la carboaluminación.

Aunque esta modificación resulta muy provechosa y se ha utilizado en diversas síntesis de productos naturales, sus resultados dependen mucho de los materiales de partida empleados. De hecho, utilizando dos alquinos de partida muy similares, podemos conseguir rendimientos elevados con uno de ellos y, en cambio, obtener el producto deseado en porcentajes completamente insignificantes con el otro.

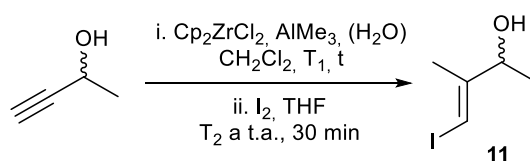


**Esquema 25.** Carboaluminación-yodación deseada para la obtención del alcohol **11**.

La obtención del alcohol **11** mediante carboaluminación-yodación ya fue estudiada por el Dr. Carrillo en nuestro grupo, alcanzando el producto deseado con rendimientos algo desalentadores (20-25%).<sup>62</sup> Esta transformación ya está descrita en la literatura: Smith<sup>68</sup> obtuvo un 31% de rendimiento y de Lera, utilizando yoduro de cianógeno como agente yodante, alcanzó un notable 65%.<sup>69,70</sup> Aun suponiendo una mejora notable, debido a la mayor toxicidad y precio del yoduro de cianógeno frente al yodo, esta modificación no fue contemplada.

Dados a los rendimientos relativamente bajos que se obtuvieron con anterioridad en nuestro grupo de investigación, nos propusimos optimizar esta reacción, buscando unas condiciones más idóneas para nuestro sustrato, el but-3-in-2-ol. Los resultados de dicho estudio se han resumido en la Tabla 2.

Al seguir los procedimientos más generales de carboaluminación (entradas 1 y 2), solo se obtuvieron trazas del material deseado. Aunque en la modificación de Wipf el dímero formado es muy activo y la reacción puede funcionar con cantidades catalíticas de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , se ensayó también el uso de una cantidad estequiométrica del último (entrada 3), sin éxito. Cuando empleamos las condiciones que habían sido estudiadas para el mismo sustrato (entradas 4, 5 y 6, Carrillo, Smith y de Lera modificado, respectivamente), se obtuvieron resultados algo mejores. De hecho, los rendimientos fueron inferiores a los descritos, seguramente debido a la pequeña escala en la que estos experimentos se llevaron a cabo.

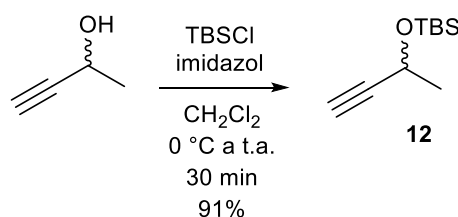


Entrada (procedimiento)	equivalentes				t (h)	T <sub>1</sub> (°C)	T <sub>2</sub> (°C)	% de 11
	AlMe <sub>3</sub>	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	I <sub>2</sub>				
1 (Negishi)	3.1	1.0	0.0	1.4	15	-23	-23	trazas
2 (Wipf)	3.1	0.2	1.5	1.9	3	-23	-23	trazas
3 (Wipf)	3.1	1.0	1.5	1.9	15	-23	-23	trazas
4 (Carrillo)	3.0	0.5	1.0	2.6	15	-23	-23	8%
5 (Smith)	3.0	0.5	0.0	2.5	45	reflujo	-30	15%
6 (De Lera)	3.0	1.0	0.0	3.0	12	0	0	10%

Tabla 2. Carboaluminaciones-yodaciones estudiadas (con 200 mg del alquino inicial).

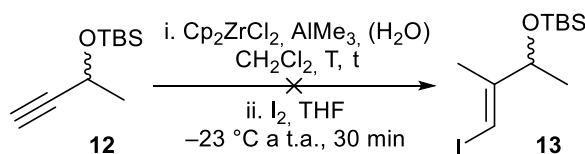
Al aumentar la escala de la reacción y siguiendo el procedimiento de Smith *et al.* (entrada 5),<sup>68</sup> el rendimiento mejoró hasta un 26%. Sin embargo, este resultado seguía siendo insatisfactorio por su relativa baja reproducibilidad (rendimientos del 15 al 25%).

Con estos malos resultados, decidimos modificar el butinol de partida, protegiendo el grupo alcohol como éter de TBS. Dicha transformación fue satisfactoria, obteniéndose el producto deseado en un 91% de rendimiento.



Esquema 26. Protección del but-3-in-2-ol.

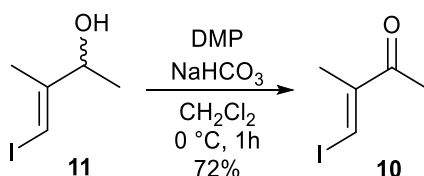
Sin embargo, en ninguna de las condiciones estudiadas en la Tabla 3 se obtuvo el producto deseado. Por tanto, se descartó esta opción ya que este sustrato parecía inapropiado para esta transformación.



Entrada (procedimiento)	equivalentes				t (h)	T (°C)	Rendimiento
	AlMe <sub>3</sub>	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	I <sub>2</sub>			
1 (Negishi)	3.1	1.0	0.0	1.4	15	-23	n.d.
2 (Wipf)	3.1	0.2	1.5	1.9	3	-23	n.d.
3 (Wipf)	3.1	1.0	1.5	1.9	15	-23	n.d.
4 (Carrillo)	3.0	0.5	1.0	2.6	15	-23	n.d.
5 (Smith)	3.0	0.5	0.0	2.5	45	reflujo	n.d.
6 (De Lera)	3.0	1.0	0.0	3.0	12	0	n.d.

**Tabla 3.** Carboaluminaciones-yodaciones con el correspondiente éter de TBS.

Debido a que la etapa problemática es la primera de la síntesis y que la etapa inmediata es satisfactoria (la oxidación del alcohol vinílico **11**, Esquema 27)<sup>62</sup>, estos pésimos resultados se podrían solventar aumentando la escala. Sin embargo, esto conllevaría el uso de una gran cantidad de trimetilaluminio, un compuesto muy reactivo y tóxico. Por ello, buscamos alternativas a esta transformación, mientras manteníamos el interés por la cetona **10**.

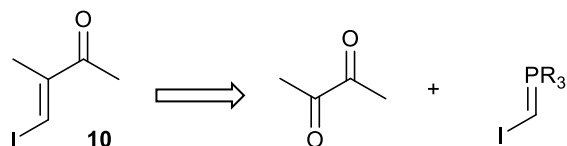


**Esquema 27.** Oxidación del alcohol **11**.

En los apartados siguientes se describen nuestros esfuerzos para encontrar un método directo para la preparación de la cetona **10**, un precursor del Fragmento I.

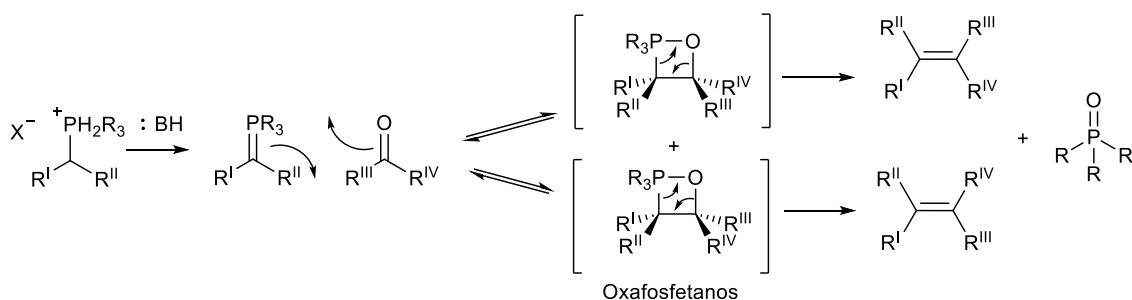
### 2.3 Olefinación de Wittig

Más allá de la carboaluminación, la cetona **10** podría ser preparada mediante una olefinación de Stork–Zhao,<sup>71</sup> un tipo de olefinación de Wittig,<sup>72</sup> tal y como se muestra en el Esquema 28.



**Esquema 28.** Nueva retrosíntesis de **10**, partiendo de la butano-2,3-diona.

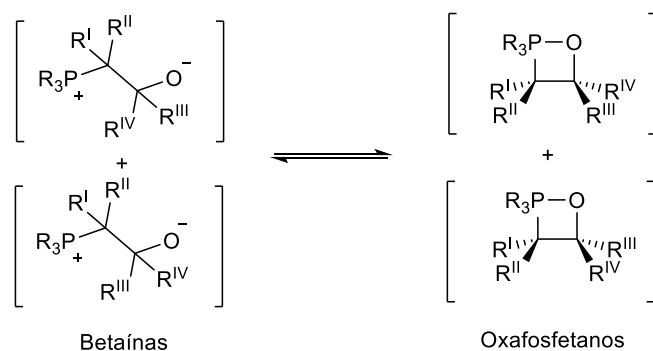
Para ello, se estudió la olefinación de la butano-2,3-diona con el iluro de fosfonio correspondiente. La reacción de Wittig es una reacción bien conocida en el ámbito de la química orgánica,<sup>73</sup> que permite obtener olefinas a partir de una cetona o aldehído utilizando un iluro de fósforo, que puede ser preparado *in situ* a partir de una sal de fosfonio.



**Esquema 29.** Mecanismo propuesto para la olefinación de Wittig en ausencia de sales de litio.

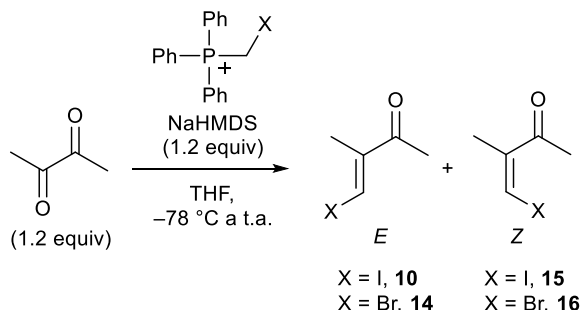
El mecanismo por el cual transcurre esta transformación no está completamente claro, existiendo un debate dentro de la comunidad científica.<sup>74</sup> Aun así, recientemente han surgido pruebas que demuestran que, cuando estas reacciones se llevan a cabo en ausencia de sales de litio, el mecanismo correspondiente es el que se presenta en el Esquema 29, donde los reactivos dan lugar a un único intermedio de la reacción de tipo oxafosfetano mediante una cicloadición [2+2].<sup>75,76</sup> Después de una retrociclación [2+2] se forman los productos mediante control cinético.

En presencia de sales de litio en solución, se cree que estos intermedios pueden equilibrarse mediante otro tipo de intermedios,<sup>77</sup> las betaínas, de manera que el control de la reacción no es cinético. En el Esquema 30 se muestra dicho equilibrio.



**Esquema 30.** Equilibrio propuesto entre los intermedios tipo oxafosfetano y betaína en la olefinación de Wittig en presencia de sales de litio.

Decidimos estudiar tanto la preparación de la yodocetona **10** como la bromocetona **14**, puesto que para el acoplamiento de Negishi posterior ambas moléculas nos resultarían útiles y que las correspondientes sales de fosfonio son fáciles de preparar. En la Tabla 4 se muestran las primeras olefinaciones estudiadas.

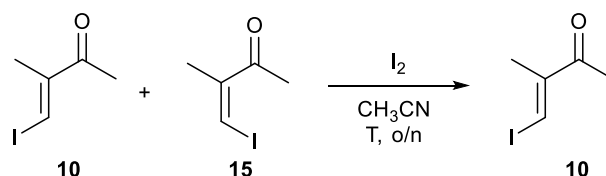


Olefinación	Haluro (X)	Proporción E/Z	Rendimiento (%) de la olefina E
1	I (Iluo <b>17</b> )	48:52	12 ( <b>10</b> )
2	Br (Iluo <b>17b</b> )	45:55	15 ( <b>14</b> )

**Tabla 4.** Olefinaciones de Wittig.

En los dos casos estudiados se obtuvieron las olefinas deseadas con un bajo rendimiento y como una mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros *E/Z*, inseparables por cromatografía en columna. Antes de analizar el motivo de los bajos rendimientos y tratar de optimizarlos, se intentó separar la mezcla de dichos isómeros, dado que, si no pudiéramos aislar exclusivamente el isómero *E*, esta reacción no nos sería útil.

Empezando por la yodocetona **10**, debido al gran tamaño de los átomos de yodo, supusimos que el isómero con el átomo de yodo en *trans* al carbonilo (*E*), sería mucho más estable que el estereoisómero *Z*. Por tanto, si se conseguían unas condiciones donde ambos isómeros estuvieran en equilibrio, este efecto estérico conduciría a la obtención selectiva de la cetona *E* mediante control termodinámico. Como primera prueba, se añadió una cantidad catalítica de yodo (10% mol) a una mezcla aproximadamente 1:1 de las cetonas **10** y **15** para, mediante la adición reversible de yodo al doble enlace, se estableciera un equilibrio entre ellas. Cuando la reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche se obtuvo una relación *E/Z* de 95:5. Al aumentar la temperatura a 40 °C, se obtuvo exclusivamente el estereoisómero *E* deseado (entrada 2, Tabla 5).



Isomerización	T	I <sub>2</sub> (% mol)	E/Z (10:15) <sup>a</sup>	
			Inicio	Final
1	t.a.	10	46:54	95:5
2	40 °C	10	42:58	100:0

<sup>a</sup>) Las relaciones E/Z se determinaron por RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción.

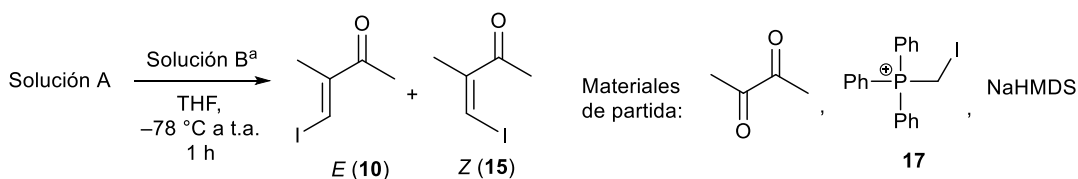
**Tabla 5.** Isomerización de una mezcla de **10** (E) y **15** (Z) con una cantidad catalítica de yodo.

Sin embargo, al aplicar estas condiciones a la mezcla de bromocetonas (**14** y **16**), no se consiguieron reproducir los resultados anteriores, y decidimos abandonar la ruta alternativa de la bromocetona **14**, sin optimizar su preparación.

Era necesario, en este punto, optimizar los bajos rendimientos obtenidos en la olefinación de Wittig de la butanodiona. Para ello, se analizó con detenimiento el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción de las transformaciones mostradas en la Tabla 4. En ninguno de los casos no observamos las señales correspondientes a la butanodiona, que poníamos en exceso. Debido a la posibilidad de autocondensación de esta dicetona, se decidió estudiar su comportamiento ante un exceso de base. Cuando se comparó el espectro obtenido en este ensayo con los derivados de las olefinaciones de Wittig, observamos que ambos coincidían. Para evitar que el exceso de base y la butanodiona coexistieran en el medio de reacción, se modificó el orden de adición y se usaron diferentes equivalentes de los materiales de partida. Además de los resultados reflejados en la Tabla 6, se realizaron más experimentos con otras bases, pero nunca se consiguieron los productos deseados con buenos rendimientos, que no se muestran en la Tabla 5.

En la entrada 1 se incluyen las condiciones anteriormente estudiadas para facilitar la comprensión de la tabla. Cuando se utilizó un gran exceso de la dicetona (entradas 2 a 4) solo se obtuvieron trazas de los productos deseados. Al disminuir el exceso de dicetona (de 10 equivalentes a 1.2, entradas 5 y 6), los rendimientos mejoraban. Para estudiar si la autocondensación era más rápida que la olefinación, se aumentaron los equivalentes de base. En estos experimentos (entradas 7 y 8) no se detectaron los productos deseados en el crudo de reacción. Por último, al reducir los equivalentes de la cetona a la cantidad estequiométrica (entradas 9 y 10) y, manteniendo un

pequeño exceso de base, se obtuvieron los mejores resultados, llegando a obtener la mezcla de yodocetonas con un 53% de rendimiento.



Olefinación	Solución A	Solución B	Relación E/Z	% de producto (10 + 15)
1	dicetona (1.2) <sup>b</sup>	17 + NaHMDS (1.2)	48:52	12
2	dicetona (10)	17 + NaHMDS	44:56	trazas
3	17 + NaHMDS	dicetona (10)	42:58	trazas
4	dicetona (10) + 17	NaHMDS	59:41	trazas
5	17 + NaHMDS	dicetona (1.2)	47:53	21
6	dicetona (1.2)	17 + NaHMDS	50:50	17
7	dicetona (1.2)	17 + NaHMDS (2)	n.d.	n.d.
8	17 + NaHMDS (2)	dicetona (1.2)	n.d.	n.d.
9	17 + NaHMDS (1.2)	dicetona	48:52	32
10	dicetona	17 + NaHMDS (1.2)	53:47	53

a) Solución B sobre la Solución A.

b) Entre paréntesis, los equivalentes de cada especie, cuando no se especifica, se utilizó 1 equivalente del compuesto correspondiente

**Tabla 6.** Optimización de la olefinación de Wittig estudiada.

Aun pareciendo que se había obtenido una ruta para sintetizar la cetona **10** en solo una etapa (dos si se considera la isomerización), surgieron nuevos problemas al aumentar la escala de reacción, ya que los resultados obtenidos eran poco reproducibles. Utilizando las mismas condiciones, se obtuvieron rendimientos que coincidían con los anteriores (alrededor de un 50%), pero también mucho peores (10%), con una media no superior al 30%. Pese a que la síntesis de la sal de fosfonio es fácilmente escalable, al existir una gran diferencia entre los pesos moleculares de esta (530.13 g/mol) y la cetona deseada **10** (210.01 g/mol), junto con los bajos rendimientos de esta transformación, resulta en un método poco adecuado, con una pobre *atom economy* (economía de átomos). Por ejemplo, asumiendo un rendimiento del 15%, se necesitan 20 g de la sal de fosfonio para aislar solamente 1.2 g del producto deseado.

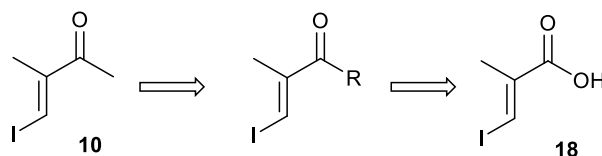
En conclusión, inicialmente parecía que se había encontrado un método muy prometedor para obtener la cetona **10** en solo dos etapas. Sin embargo, al realizarla a escala multigrano, nos



topamos con problemas de reproducibilidad, que, sumados a la mala economía de átomos intrínseca de la reacción, nos llevaron a descartar esta ruta.

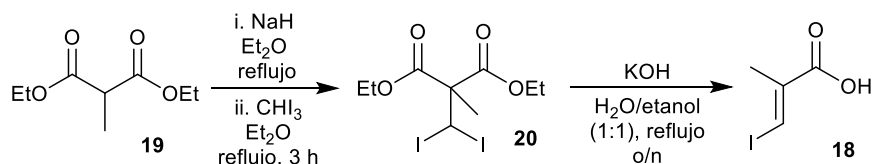
## 2.4 Alquilación con yodoformo

La transformación de un ácido carboxílico a una cetona ha sido ampliamente estudiada en la literatura por su utilidad sintética.<sup>78,79</sup> Así pues, se buscó en la bibliografía un método para la formación del ácido **6**, a partir del cual pudiéramos preparar la yodocetona **10**.



Esquema 31. Nueva retrosíntesis de **10**.

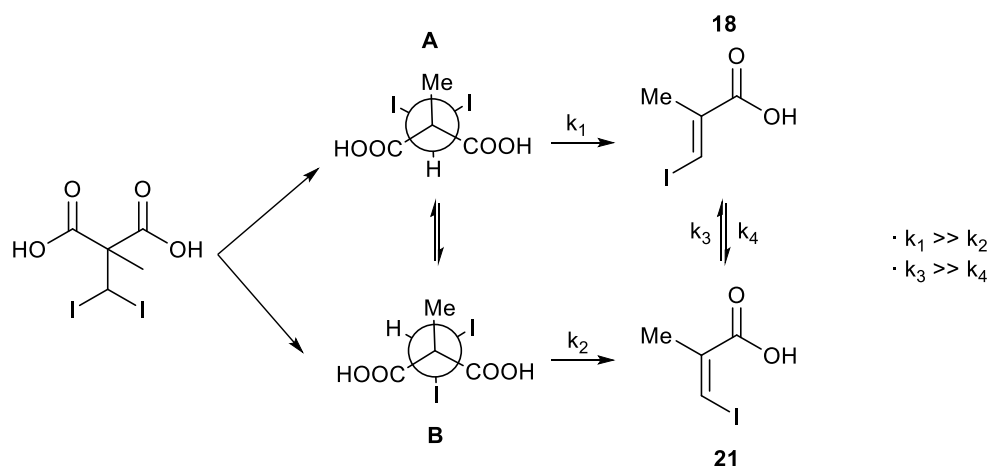
Baker *et al.*<sup>80</sup> describieron la síntesis del ácido **18** a partir del metilmalonato de dietilo.



Esquema 32. Transformación estudiada por Baker *et al.*, dando lugar al ácido **18**.

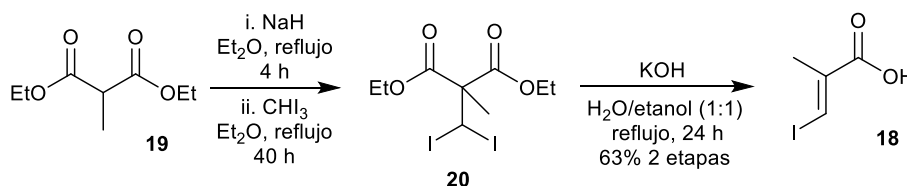
El tratamiento del metilmalonato de dietilo con hidruro de sodio como base y yodoformo da lugar al intermedio **20**. Después, a través de la saponificación de los dos grupos éster, seguida de una descarboxilación con eliminación de uno de los sustituyentes yoduro, se obtiene el ácido **18** en dos etapas sintéticas y sin necesidad de purificación intermedia.

La excelente diastereoselectividad de esta transformación puede ser debida a diversos factores. El diácido resultante de la hidrólisis de ambos grupos éster presenta dos conformaciones en las que es posible la eliminación antiperiplanar: la conformación **A**, que da lugar al ácido insaturado *E*, y la conformación **B**, que genera el correspondiente ácido *Z*, las cuales cabe suponer que están en equilibrio. Una posibilidad es que la conformación que da lugar al ácido insaturado *E* (**A**) experimente mucho más rápidamente la eliminación que la conformación **B**, y con lo que la preparación del producto *E* se vería favorecida. Otra posibilidad es que ambos isómeros puedan equilibrarse entre sí en el medio de reacción. Los cálculos teóricos (a nivel MP2/6-31G+LANL2DZ//B3LYP/6-31G+LANL2DZ) indican que el isómero *E* (**18**) es 3.8 kcal/mol más estable que el *Z* (**21**), diferencia que explicaría la obtención exclusiva del producto termodinámicamente más estable (**A**, **18**).



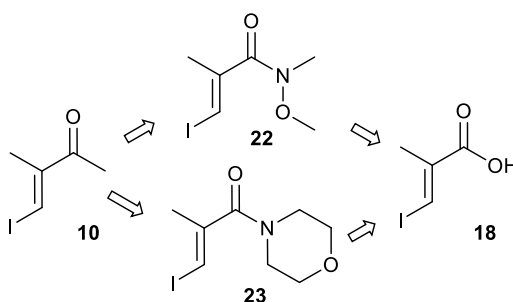
**Esquema 33.** Explicación propuesta para la formación estereoselectiva de la formación del ácido **18** versus el ácido **21**.

Al reproducir la síntesis de **18** en las condiciones descritas por Baker y colaboradores, no se obtuvieron resultados tan buenos como los esperados (rendimiento global del 36%). En cambio, al emplear las condiciones de Casillas *et al.*<sup>81</sup> se obtuvo el ácido **18** con un rendimiento global más elevado (63%) mediante una metódica fácilmente aplicable a escala multigramo. La diferencia entre ambas metodologías residía únicamente en las condiciones experimentales, tanto en el número de equivalentes empleados como en los tiempos de reacción.



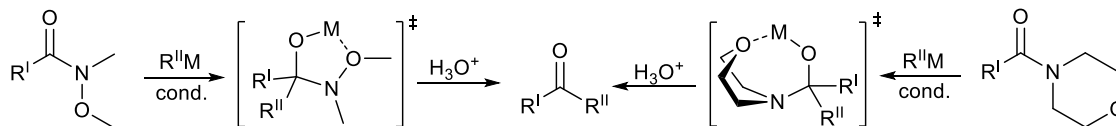
**Esquema 34.** Preparación del ácido **18**.

Un método usado frecuentemente para la obtención de cetonas a partir del correspondiente ácido es la formación de una amida intermedia que, mediante una adición de un reactivo de Grignard, da lugar a la cetona deseada.<sup>78</sup> Para este caso se escogieron dos tipos de amidas: la amida de Weinreb, muy utilizada en la literatura, y la amida de la morfolina, desarrollada en el pasado en nuestro grupo, con resultados similares a la de Weinreb y un menor coste económico.<sup>82</sup>



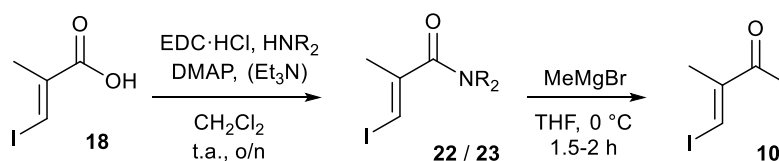
**Esquema 35.** Retrosíntesis propuestas con las amidas de Weinreb (**22**) y de la morfolina (**23**) como intermedios.

La adición de un reactivo de Grignard sobre sendas amidas puede transcurrir mediante un intermedio que, en las condiciones adecuadas, es lo suficientemente estable para no fragmentarse en el medio y, en consecuencia, no dar lugar al producto de doble adición (Esquema 36).<sup>78,83-85</sup>



**Esquema 36.** Intermedios propuestos tras la adición de reactivos de Grignard a las amidas de Weinreb y morfolina.

En la Tabla 7 se muestran los resultados de la síntesis de ambas amidas y su posterior transformación a la cetona **10** con bromuro de metilmagnesio.

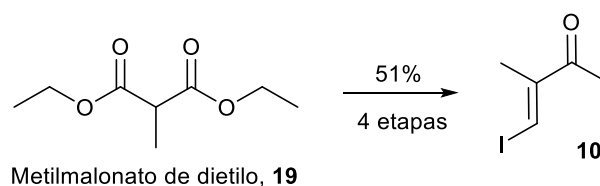


Amida	Intermedio	Rendimiento		
		1ª etapa	2ª etapa	Global
1	22 (Weinreb)	95%	86%	82%
2	23 (morfolina)	90%	38%	34%

**Tabla 7.** Condiciones estudiadas para la obtención de **10** a partir de **18**.

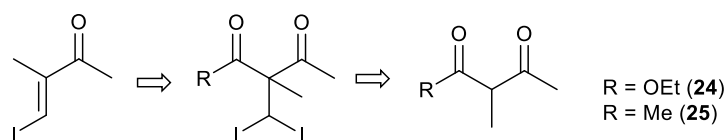
Se obtuvieron mejores resultados con la amida de Weinreb, tanto en la formación del compuesto intermedio como en su transformación en **10**.

Así pues, hemos conseguido sintetizar, a partir del metilmalonato de dietilo, la cetona **10** en cuatro etapas con un rendimiento global de un 51%, de manera reproducible, escalable y empleando materiales con un coste no muy elevado.



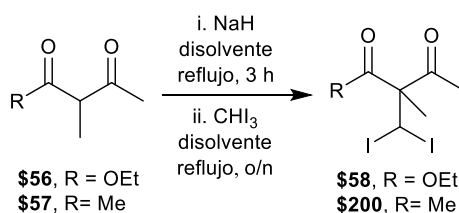
**Esquema 37.** Síntesis de **10**.

Antes de continuar la síntesis del Fragmento I, se estudió la extrapolación de esta metódica a otros compuestos 1,3-dicarbonílicos con un grupo cetona ya presente en el material de partida.



**Esquema 38.** Retrosíntesis estudiadas.

Partiendo de dos productos metilados, en el primero se mantuvo uno de los dos grupos éster (R = OEt, **24**) para una posterior descarboxilación similar a la que da lugar al ácido **18**. En el segundo se substituyeron ambos ésteres, por dos cetonas metílicas (R = Me, **17**), que luego se sometería a desacetilación. En la Tabla 8 se muestran los diferentes intentos de alquilación con yodoformo de ambos compuestos, empleando las condiciones utilizadas por el grupo de Baker.

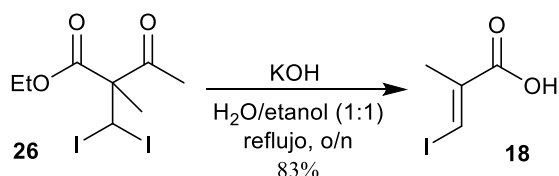


Alquilación	Material de partida (R)	Disolvente	% de producto alquilado
1	24 (OEt)	THF	30% ( <b>26</b> )
2	24 (OEt)	1,4-dioxano	n.d.
3	24 (OEt)	THF/etanol (9:1)	n.d.
4	24 (OEt)	Et <sub>2</sub> O	n.d.
5	24 (Me)	THF	n.d.
6	25 (Me)	1,4-dioxano	n.d.
7	25 (Me)	THF/etanol (9:1)	n.d.
8	25 (Me)	Et <sub>2</sub> O	n.d.

**Tabla 8.** Alquilaciones con yodoformo de los dos compuestos estudiados.

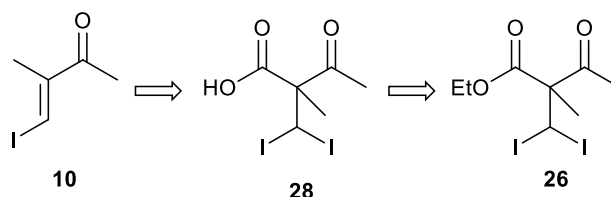
De todas las variaciones estudiadas, en solo una de ellas se obtuvo el producto deseado (entrada 1) con un rendimiento bastante moderado. Debido a que en ningún caso se recuperaban los materiales de partida correspondientes, se decidió trabajar a temperaturas más bajas, ya que quizá las condiciones de reflujo eran demasiado severas. Para dicho estudio se utilizó el único disolvente con el que obtuvimos resultados positivos, THF.

Antes de proceder a esta optimización, se comprobó si el producto alquilado **26** era un buen precursor para la síntesis de la cetona **10**. Al reproducir las condiciones de descarboxilación empleadas por Baker, observamos que se producía la desacetilación en lugar de la hidrólisis y la descarboxilación deseadas. Así pues, el producto alquilado **26** se transformaba en el ácido **18**.



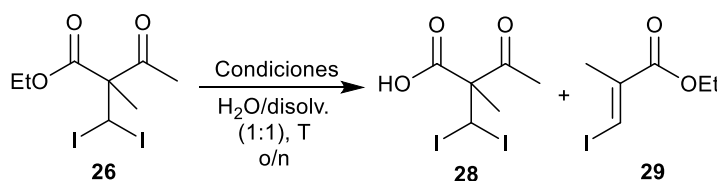
**Esquema 39.** Tratamiento con KOH del producto alquilado **26**.

A la vista de esta reacción secundaria, se optó por modificar las condiciones empleadas. Si se hidrolizara previamente el grupo éster de **26**, se podría usar una base no nucleofílica para llevar a cabo la descarboxilación, evitando la desacetilación que observábamos.



**Esquema 40.** Segunda aproximación la síntesis de **10** a partir del producto alquilado **26**.

Para llevar a cabo la hidrólisis del grupo éster, se utilizó tanto una base fuerte como un ácido fuerte bajo diferentes condiciones.

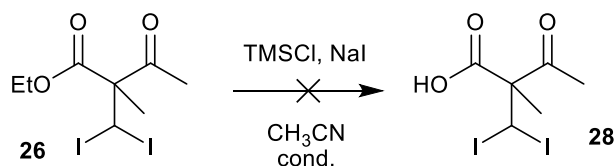


Hidrólisis	Condiciones	Disolvente	T	Resultado
1	KOH (2 equiv)	etanol	t.a.	material de partida ( <b>26</b> )
2	KOH (10 equiv)	etanol	40 °C	material de partida ( <b>26</b> )
3	KOH (2 equiv)	etanol	60 °C	<b>28</b> (75%)
4	HCl (2 equiv)	THF	t.a.	material de partida ( <b>26</b> )
5	HCl (2 equiv)	THF	40 °C	material de partida ( <b>26</b> )
6	HCl (2 equiv)	THF	60 °C	material de partida ( <b>26</b> )
7	HCl (6 equiv)	THF	reflujo	material de partida ( <b>26</b> )
8	HCl (6 equiv)	1,4-dioxano	reflujo	n.d.

**Tabla 9.** Condiciones estudiadas de hidrólisis de **26**.

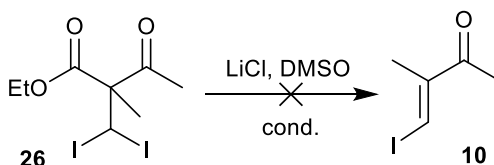
Empleando un medio básico, siguiendo las condiciones más suaves (entradas 1 y 2) recuperábamos el material de partida. Si se aumentaba la temperatura (entrada 3), obteníamos el producto de desacetilación sin que tuviera lugar la hidrólisis del grupo éster. Por lo que respecta a las condiciones en medio ácido, se observó que estas no eran unas condiciones adecuadas para esta transformación.

Descartando estos métodos más simples, se trató **26** con TMSI (formado *in situ*).<sup>86</sup> Al recuperar siempre el material de partida en las diferentes condiciones estudiadas, se descartó esta opción.



**Esquema 41.** Intento de hidrólisis de **26** con TMSI.

Debido a estos intentos fallidos de hidrólisis del grupo éster, se descartó hidrolizar el grupo éster de **26** y se intentó promover la descarboxilación deseada mediante el método de Krapcho.<sup>87</sup>

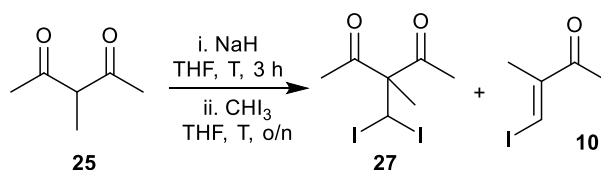


**Esquema 42.** Intento de descarboxilación de Krapcho y posterior eliminación de **26**.

Pese a los diversos intentos, igual que en el caso anterior, solo se recuperaba material de partida inalterado.

De estos resultados pudimos deducir que, al sustituir un grupo carbonilo por un grupo etoxi-carbonilo en el esqueleto 1,3-dicarboxílico, se obtenía el mismo producto que a partir del malonato de dietilo, pero con un rendimiento menor.

Descartando así la ruta alternativa que parte de **26** se intentó optimizar la alquilación del material de partida con dos cetonas metílicas. Tal y como se había propuesto anteriormente, se realizó realizar esta transformación a una temperatura moderada. Para ello empleamos THF como disolvente, ya que este parecía la opción más adecuada para esta transformación.

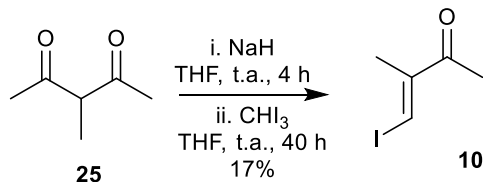


Alquilación	T	% de 27	% de 10
1	t.a.	n.d.	5%
2	40 °C	n.d.	10%

**Tabla 10.** Condiciones estudiadas para la alquilación con yodoformo de **25**.

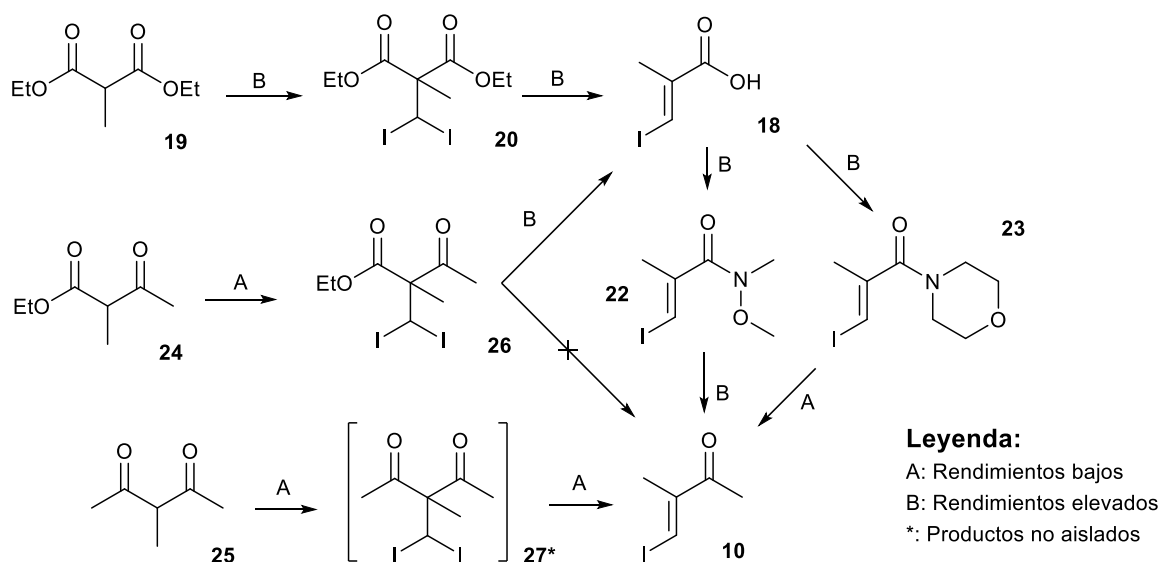
Para nuestra sorpresa, debido a que la desacetilación posterior ocurría espontáneamente, no se pudo aislar el producto alquilado **27**, dando lugar a la cetona **10** en un procedimiento *one-pot*, aunque con un rendimiento bastante reducido.

Se decidió entonces modificar algunas de las condiciones experimentales, tal y como se efectuó con el malonato de dietilo. Aunque ciertamente la alquilación de **25** mejoraba (las mejores condiciones se muestran en el Esquema 43), los resultados seguían siendo pobres para que esta ruta representara una alternativa real a la vía del metilmalonato de dietilo.



**Esquema 43.** Condiciones estudiadas para la alquilación de **25** con yodoformo.

### 2.4.1 Conclusiones



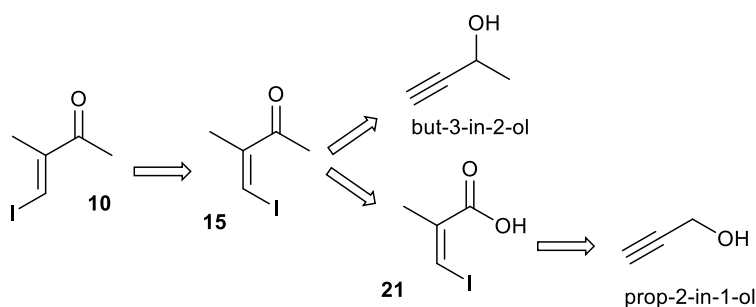
**Esquema 44.** Resumen de los resultados de las alquilaciones estudiadas en este apartado.

Es este apartado se ha estudiado la alquilación con yodoformo de compuestos 1,3-dicarboxílicos para dar lugar a la cetona **10**, un intermedio para la preparación del Fragmento I. Originalmente se llevó a cabo dicha síntesis a partir del metilmalonato de dietilo y después optimizamos las condiciones de reacción. Luego se estudió la sustitución de uno o ambos grupos ésteres por cetonas metílicas para poder preparar **10** mediante una ruta sintética con menos etapas que la indicada. Con el producto **24** (un éster etílico y una cetona metílica) fuimos incapaces de obtener la descarboxilación deseada, dando lugar al mismo ácido (**18**) que obtuvimos en la ruta original, pero con peor rendimiento. Por lo que respecta a **25** (dos cetonas metílicas), se aisló **10** en solo una etapa, pero esta transcurría mediante rendimientos muy bajos, aun tratando de optimizarla. Descartando estas dos últimas alternativas, se concluyó que la síntesis de **10** a partir del malonato de dietilo era la más adecuada. En el Esquema 90 se muestran resumidos estos resultados.

## 2.5 Carbocupración de alquinos

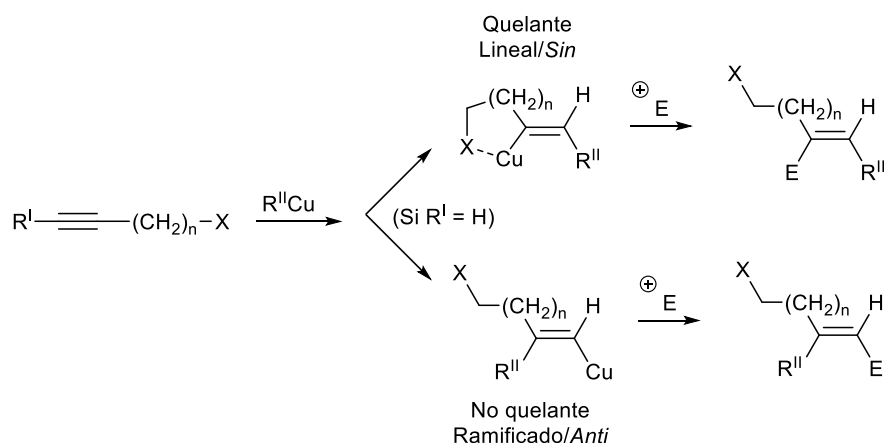
Habiendo transformado satisfactoriamente el ácido **18** en la cetona **10** y pudiendo convertir el isómero *Z* (**15**) de la cetona en el *E* (**10**), se estudió la preparación de un alcohol vinílico similar al producto de la carboaluminación previamente estudiada, pero con configuración *Z*.

Para esta vía se escogieron dos materiales de partida distintos: el mismo but-3-in-2-ol utilizado en la carboaluminación y el prop-2-in-1-ol. Ambos productos darían lugar a la cetona **15** que se transformaría en la correspondiente cetona *E* (**10**).



**Esquema 45.** Retrosíntesis propuestas de **1** a partir de dos alcoholes comerciales.

En ambos casos, la primera etapa es la adición de un reactivo de Grignard, catalizada por una sal de cobre(I), al alquino correspondiente.<sup>88</sup> Aunque el mecanismo de esta transformación varía según el sustrato, entre otros factores, en el Esquema 46 se indica el mecanismo propuesto cuando existe un grupo alcohol en la posición propargílica.<sup>89</sup>



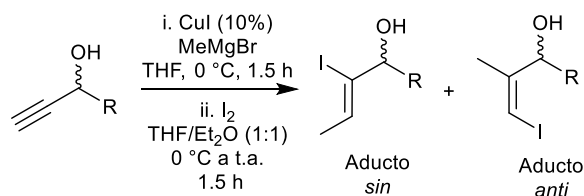
**Esquema 46.** Adición de un reactivo de Grignard a un alquino en presencia de sales de cobre(I).

La adición de una cantidad catalítica de un haluro de cobre(I) hace que el intermedio sea más reactivo frente a la sustitución por el electrófilo. En cuanto al producto formado, suele tener lugar una adición de tipo *sin* a no ser que exista un grupo cercano al alquino que lo dirija hacia una adición en *anti*. Debido a que nuestros materiales de partida contienen un grupo alcohol en la



posición propargílica, podrían ser buenos candidatos para obtener solo el compuesto de adición *anti*.

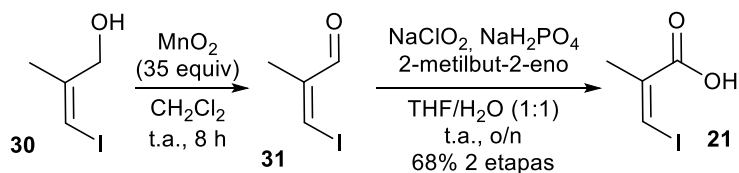
El prop-2-in-1-ol daba lugar al producto deseado con buen rendimiento. En cambio, con el but-3-in-2-ol se obtuvo un producto desconocido (ni *sin* ni *anti*) con un rendimiento bastante reducido, descartando esta alternativa.



Carbocupración	Material de partida (R)	% del aducto <i>sin</i>	% del aducto <i>anti</i>
1	H (prop-2-in-1-ol)	n.d.	79% (30)
2	Me (but-3-in-2-ol)	n.d.	n.d.

**Tabla 11.** Carbocupraciones estudiadas.

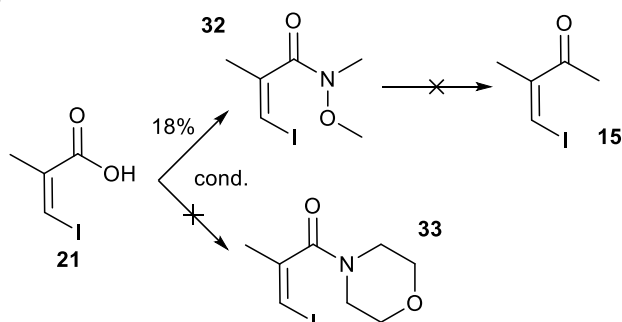
Así pues, se continuó la síntesis del Z-ácido **21** a partir del prop-2-in-1-ol.



**Esquema 47.** Obtención del ácido **21**.

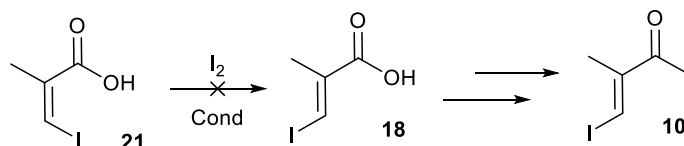
Se obtuvo el ácido **21** a partir del alcohol **30** en dos etapas con un rendimiento global del 68%. Esta transformación va a través de dos oxidaciones suaves: la primera es una oxidación selectiva de alcoholes alílicos utilizando  $\text{MnO}_2$  como oxidante.<sup>90</sup> Esta transformación se realizó con muchos equivalentes de oxidante (35) para conseguir que la oxidación transcurriera en ocho horas, ya que quisimos evitar que la reacción fuera *overnight* por la inestabilidad del aldehído **31**. Luego, este se oxidó mediante una oxidación de Pinnick<sup>91,92</sup> para dar lugar al ácido (Z) **21**.

Para obtener la (Z)-cetona **15**, quisimos repetir la misma secuencia que para el ácido *E* (**18**). A la hora de preparar las amidas correspondientes, se obtuvieron resultados desalentadores, ya que solo se aisló la amida de Weinreb con un bajo rendimiento (18%). Luego, al repetir las condiciones de la adición de bromuro de metilmagnesio, no obtuvimos la cetona **10**. Atribuyendo estos resultados al efecto estérico producido por el átomo de yoduro en *cis* al carbonilo, se descartó esta ruta para obtener **10** a partir del ácido **21**.



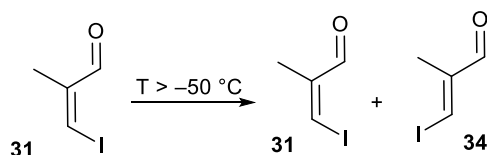
**Esquema 48.** Resultados obtenidos en la primera aproximación a la síntesis de **15** a partir del ácido **21**.

Después se intentó isomerizar el (Z)-ácido **21** al (*E*)-ácido **18** repitiendo el procedimiento empleado en el caso de las cetonas. Al no observar cambios en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo al cabo de varios días, se añadió una cantidad mayor de yodo. Tampoco resultó eficaz modificar la temperatura o el disolvente utilizado: siempre se recuperaba el compuesto de partida *Z* inalterado. Así pues, se descartó la isomerización del ácido **21** como un camino para obtener **10**.



**Esquema 49.** Segundo intento de obtener **10** a partir de **21**.

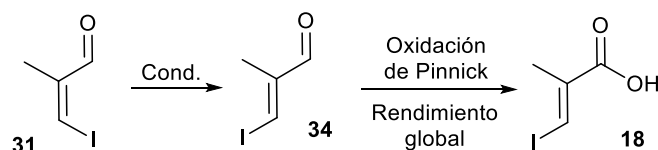
En la bibliografía se describía el aldehído precursor del ácido **21** como inestable, y que debía usarse sin dilación. Aunque esto es relativamente común para los aldehídos por su elevada reactividad, Skeeper *et al.* indicaban que este aldehído solo se podía conservar intacto si se almacenaba a una temperatura menor a -50 °C y durante menos de 16 horas debido a su "inestabilidad estructural".<sup>93</sup> Si bien en nuestro caso siempre se utilizaba el aldehído inmediatamente, se dejó toda la noche una muestra pura del aldehído **31** en el congelador (-20 °C). Tal y como indicaba la bibliografía, se observó que una pequeña porción del aldehído *Z* (**31**) isomerizaba a su correspondiente isómero *E* (**34**).



**Esquema 50.** Isomerización de **31**.

Al dejar isomerizar la mezcla de aldehídos durante dos días a temperatura ambiente, más allá de la finalización de la isomerización, en el RMN de  $^1\text{H}$  del crudo se apreciaba que ocurría algún tipo de reacción secundaria. Para evitarlo, se intentó acelerar el proceso de isomerización añadiendo medio equivalente de yodo tanto a temperatura ambiente como a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . Aunque los tiempos de reacción de estas transformaciones disminuían severamente, también se observaba la misma reacción secundaria. Finalmente, se optó por operar en unas condiciones más suaves ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) añadiendo una cantidad catalítica de yodo. Aunque la transformación fuera *overnight*, se consiguió obtener el aldehído **34** sin señales de la reacción secundaria en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo. El rendimiento global de la obtención del ácido **18** fue del 70%.

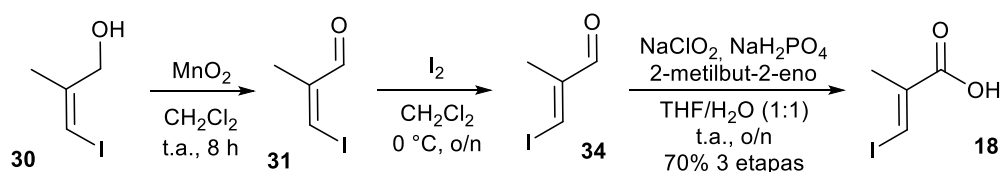
Estos estudios se plasman en la Tabla 12, donde los tiempos de reacción presentados indican la conversión total al aldehído **34**.



Isomerización	T ( $^\circ\text{C}$ )	T (h)	$\text{I}_2$ (% mol)	Rendimiento global (3 etapas, %)
1	-20	48	0	57
2	25	7	50	61
3	40	3	50	45
4	0	16	10	70

**Tabla 12.** Isomerizaciones de **31** estudiadas.

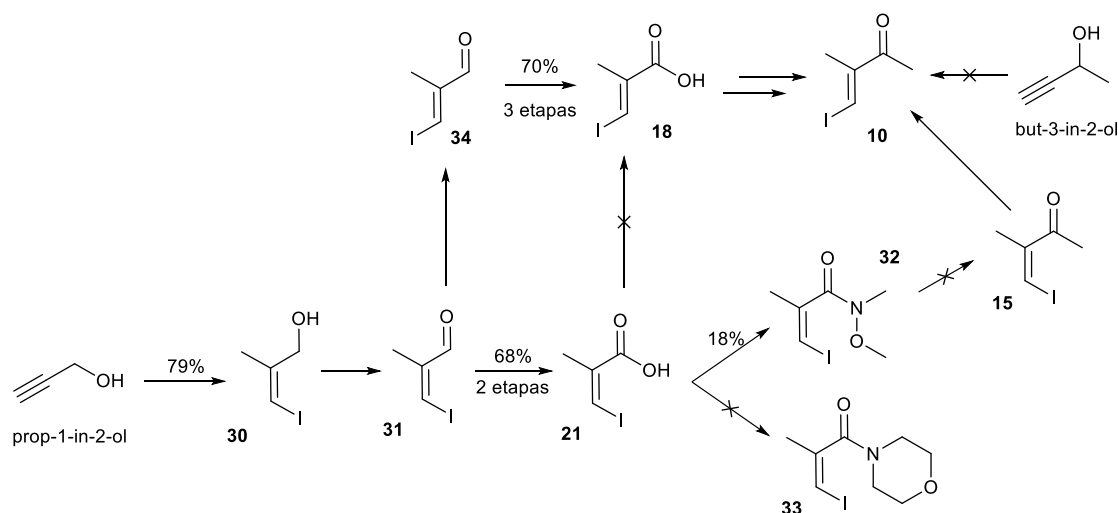
En el Esquema 51 se indican las condiciones en las que se llevó a cabo la síntesis del (*E*)-ácido **6** a partir del (*Z*)-alcohol **30**.



**Esquema 51.** Obtención del ácido **18** a partir de **30**.

### 2.5.1 Conclusiones

En este apartado se ha estudiado la adición de reactivos de Grignard a dos alquinos de partida. Se descartó rápidamente el material de partida que parecía más prometedor, el 3-butin-2-ol, debido a que no se obtuvo el producto de adición *anti*. A partir del prop-1-in-2-ol se obtuvo el (Z)-yodo alcohol (**30**) que fue oxidado sin mucha dificultad al (Z)-ácido (**21**) en dos etapas, con un rendimiento global del 53%. Cuando se intentó continuar la síntesis a partir de **21**, no se pudo avanzar hacia el isómero Z de la cetona deseada (**15**) probablemente debido al efecto estérico producido por el grupo yoduro en *cis* al carbonilo. No se observó ningún cambio al intentar isomerizar el ácido **21**. Sin embargo, el aldehído Z (**31**) se transformaba de manera espontánea en su isómero de geometría E (**34**) si no era empleado inmediatamente. Después de optimizar la isomerización de **31** (Z) a **34** (E), evitando que ocurriera ninguna reacción secundaria, se oxidó el correspondiente aldehído a ácido carboxílico, llegando así al ácido **18** (E) en cuatro etapas a partir del prop-2-in-1-ol, con un 55% de rendimiento global.

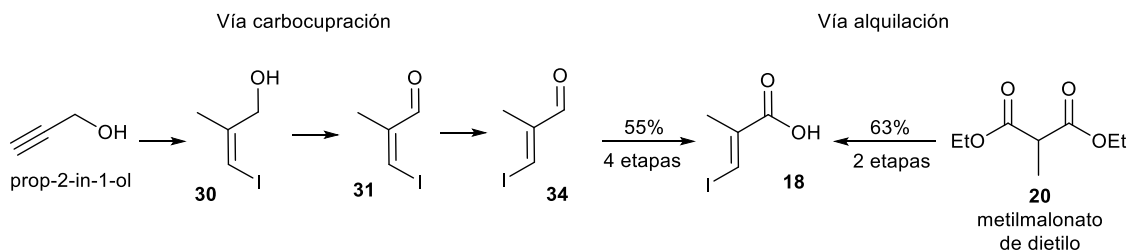


**Esquema 52.** Resumen de la obtención de **10** vía adición de reactivos de Grignard a alquinos.

### 2.6 Comparación de las rutas estudiadas

Comparando las dos vías investigadas para llegar al ácido **18**, la recientemente explicada carbometalación y la alquilación con yodoformo, hay que indicar que las dos presentan rendimientos similares (55% a partir del prop-2-in-1-ol y 63% a partir del metilmalonato de dietilo). Si bien el número de etapas de la carbometalación es el doble respecto la alquilación, los tiempos de reacción de esta más la simplicidad de algunas de las etapas de la reacción de alquinos con reactivos de Grignard catalizadas por sales de Cu(I) hacen que esta diferencia no sea tan significativa. Desde el punto de vista económico, las dos rutas son también similares, ya que los

materiales de partida para ambas vías son relativamente económicos. En la ruta de la carbometalación se utilizan grandes excesos de los reactivos de partida (tres equivalentes de bromuro de metilmagnesio, en la primera transformación o 35 equivalentes de  $\text{MnO}_2$  en la oxidación del alcohol **30**), lo cual puede complicar su escalabilidad. Al no suceder esto con la ruta



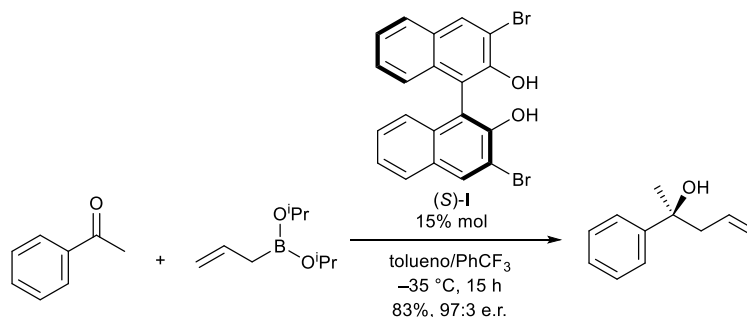
de la alquilación, se prefirió esta como la síntesis más adecuada para preparar el ácido **18**.

**Esquema 53.** Comparación de los procedimientos estudiados para obtener el ácido **18**.

## 2.7 Alilboración de la cetona **10**

Así pues, como ya se ha comentado, preparamos la cetona **10**, que íbamos a someter a una reacción de alilación enantioselectiva.

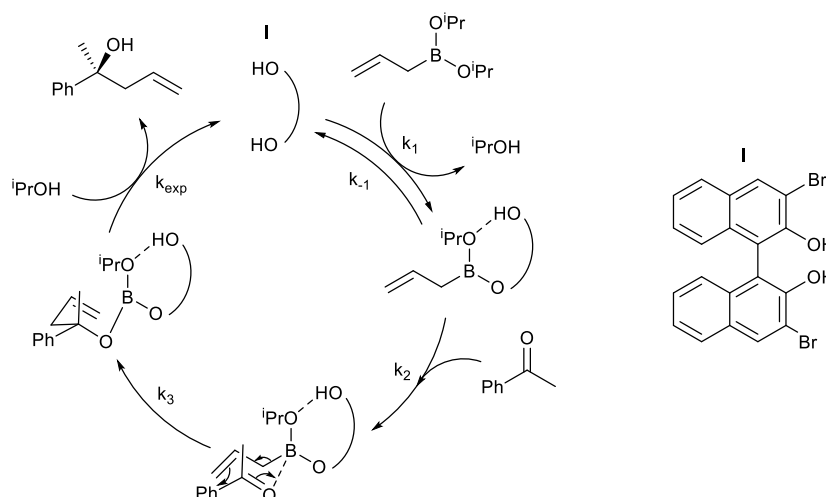
La alilación de grupos carbonilos es un proceso muy estudiado en síntesis orgánica,<sup>94</sup> dado que se crea un nuevo enlace C-C y un nuevo estereocentro mediante una metodología relativamente sencilla. Dentro de estas transformaciones se encuentran las alilboraciones, donde se suelen usar boronatos como agentes alilantes. Pese a que en este subgrupo muchos de los estudios están dirigidos hacia las adiciones a aldehidos,<sup>95</sup> en lo referente a la alilboración enantioselectiva de cetonas, los binolos quirales (1,1'-bi-2-naftoles) son los elementos clave para lograr una elevada enantioselectividad.<sup>96</sup> Schaus y colaboradores<sup>97</sup> desarrollaron un método que inicialmente empleaba alildisopropoxiborano, acetofenona y un 15% del binol quiral (*S*)-**I**, obteniendo el aducto correspondiente con buen rendimiento y relación enantiomérica.



**Esquema 54.** Primera alilboración estudiada por Schaus et al.<sup>97</sup>

En el Esquema 55 se muestra el ciclo catalítico propuesto por Schaus.<sup>97</sup>

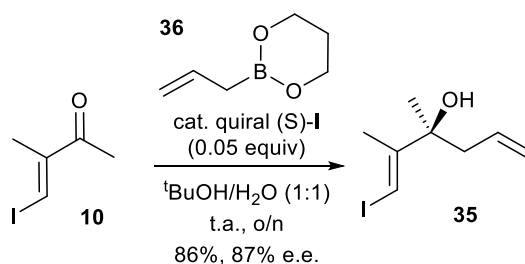
Uno de los alcoholes del binol reacciona con el alilboronato para dar lugar a un éter intermedio donde el hidroxilo libre del binol está fijado por interacciones de enlace de hidrógeno con el oxígeno del grupo isopropoxi restante del alilboronato, con lo cual se bloquea un lado de este, según sea el enantiómero del binol utilizado. El boro actúa como ácido de Lewis, coordinándose con el grupo carbonilo y, mediante un estado de transición cíclico de tipo Zimmerman–Traxler, se obtiene el producto deseado después del ataque de una molécula de isopropanol liberando el binol quiral.



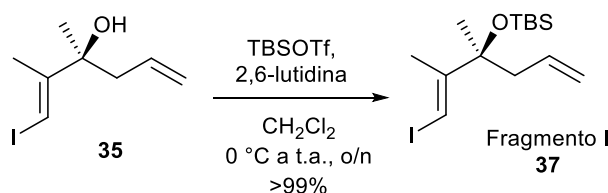
**Esquema 55.** Ciclo catalítico propuesto para la alilboración asimétrica catalizada por binoles quirales.

Para mejorar esta transformación, el mismo grupo de Schaus investigó la utilización del alildioxaborinano **36**,<sup>97</sup> que, al tratarse de un boronato cíclico, goza de una mayor estabilidad (termodinámica) mientras mantiene una aceptable reactividad. Además, el grupo hidroxilo del propanodiol que queda libre después de la inserción del binol, sigue estando unido al sistema, facilitando su ataque para la eliminación del binol y la recuperación de este al final del ciclo catalítico. Para poder llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, Schaus añadió un alcohol para facilitar el intercambio de ligandos, dando lugar a mejores conversiones y proporciones enantioméricas. Optó por el “*tert*-butanol” (alcohol *tert*-butílico) por su carácter poco coordinante, ya que aceleraba la reacción del mismo modo que el resto de los alcoholes pero no se coordinaba con el boronato inhibiendo el ciclo catalítico. Con este método optimizado, Schaus y colaboradores<sup>97</sup> reportan conversiones completas, buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, con una carga de catalizador menor del 5% y temperatura ambiente.

Así pues, se estudió la alilboración de la cetona **10** según estas condiciones optimizadas, obteniendo el alcohol vinílico **35** con un buen rendimiento y exceso enantiomérico.

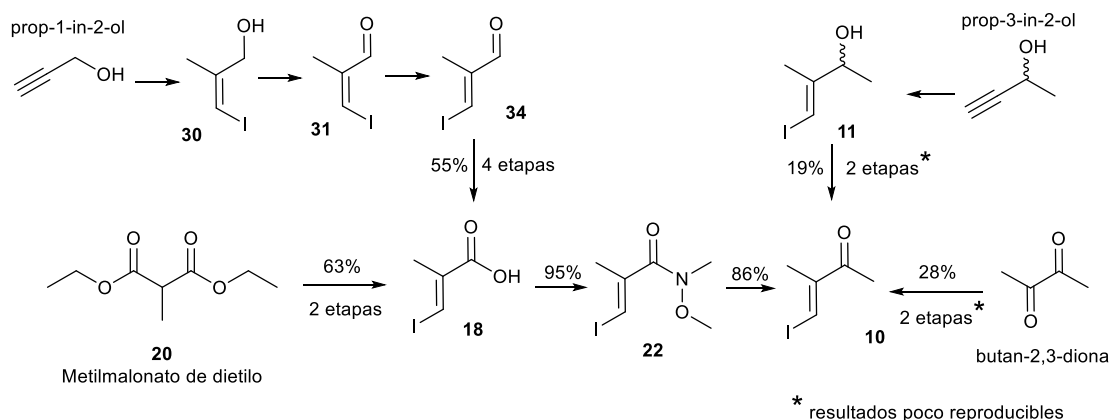
Esquema 56. Alilboración de **10**.

La protección del alcohol terciario de **35** mediante el triflato de TBS dio lugar al Fragmento I de manera cuantitativa.

Esquema 57. Protección del alcohol terciario **35** como éter de *tert*-butildimetilsililo.

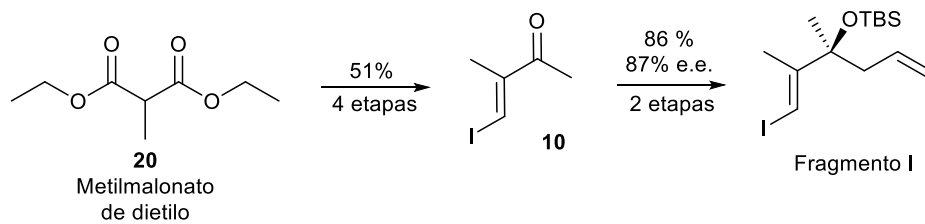
## 2.8 Conclusiones

Se han estudiado y optimizado diferentes rutas sintéticas para llegar a la cetona **10**, un intermedio clave en la síntesis del Fragmento I, tal y como se muestra en el Esquema 58.

Esquema 58. Resumen de las síntesis de **10**.

De entre estas, se escogió la alquilación con yodoformo a partir del metilmalonato de dietilo como la mejor opción por sus buenos rendimientos, su fácil escalabilidad y su relativo bajo coste. Después de obtener **10** a escala multigramo, se procedió a la alilboración enantioselectiva de este intermedio, obteniendo el alcohol terciario **35** con buen rendimiento y exceso enantiomérico. Finalmente, se protegió el alcohol recién instalado como éter de *tert*-butildimetilsililo de manera cuantitativa. Así pues, hemos conseguido sintetizar satisfactoriamente el Fragmento I de la

Anfidinolida B<sub>2</sub> a escala multigramo. Para ello hemos empleado la ruta que se resume a continuación, que parte del metilmalonato de dietilo y transcurre en 6 etapas.



**Esquema 59.** Obtención del Fragmento I de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

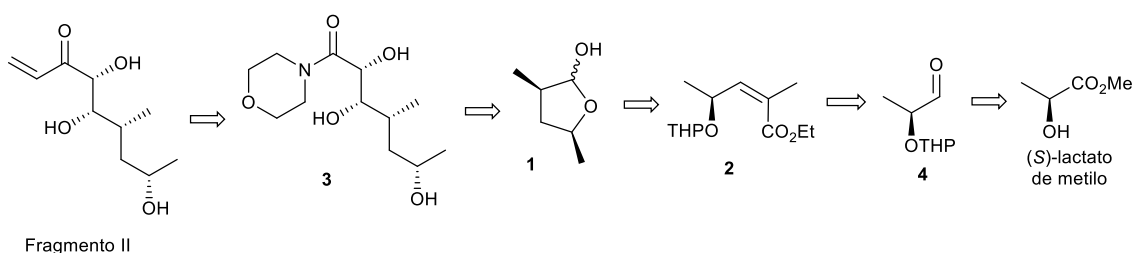


## Capítulo 3

# Síntesis del Fragmento II

### 3.1 Introducción

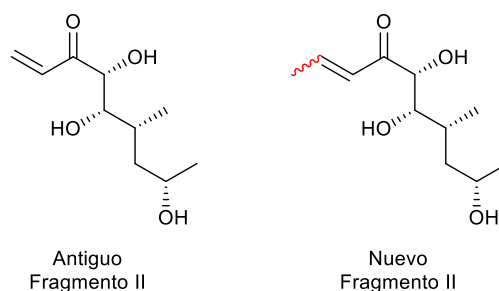
El Fragmento II es una cadena de diez carbonos con cuatro estereocentros, una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, un sistema *syn*-1,2-diol y otro alcohol secundario. Este fragmento ya fue sintetizado por la Dra. Sidera en su Tesis doctoral y el análisis retrosintético que se llevó a cabo se muestra en el Esquema 60.<sup>61</sup>



**Esquema 60.** Retrosíntesis estudiada para el Fragmento II de la Anfidinolida B<sub>2</sub> por la Dra. Sidera.

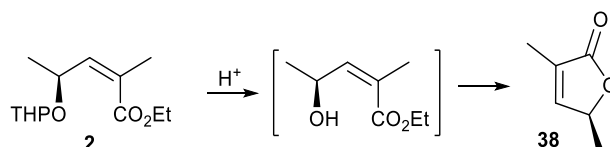
La primera desconexión consistía en una adición de un reactivo de Grignard a una amida de morfolina para obtener la cetona vinílica. El grupo 1,2-diol con configuración relativa *syn* se podía conseguir mediante una hidroxilación asimétrica de Sharpless a partir de un alqueno. Estos dos grupos mencionados provenían de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado resultado de una olefinación de tipo Wittig a partir del iluro correspondiente y el lactol **1**, que sería producto de la ciclación, hidrogenación diastereoselectiva y reducción del éster *Z*- $\alpha,\beta$ -insaturado **2**. Finalmente, este último sería obtenido a partir del aldehído proveniente del (*S*)-lactato de metilo (**4**) mediante una olefinación de tipo Horner–Wadsworth–Emmons (HWE).

El alqueno terminal del grupo vinil cetona de este fragmento se utilizaría para llevar a cabo una metátesis de cierre de anillo (RCM), pero, dado que la vinil cetona experimentaba reacciones indeseadas durante su preparación y aislamiento,<sup>62</sup> se creyó que un grupo prop-1-enilo sería una alternativa adecuada, al ser también un buen sustrato para la RCM y conferir una mayor estabilidad de la molécula frente a adiciones conjugadas. Así pues, se modificó el reactivo de Grignard que iba a ser empleado en la etapa final del citado fragmento.



**Esquema 61.** Nuevo Fragmento II de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

En nuestro grupo de investigación ya se había estudiado la formación del alqueno **2**, en una síntesis donde se escogió el grupo tetrahidropiraniolo (THP) para la protección del hidroxilo del (S)-lactato de metilo.<sup>61</sup> Esto es debido a que, en las condiciones de desprotección de este grupo, que se realiza en un medio ligeramente ácido, la transesterificación deseada ocurría de manera espontánea, consiguiendo desproteger y ciclar el éster **2** en una sola etapa bajo condiciones suaves.



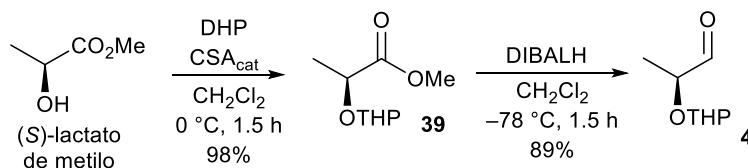
**Esquema 62.** Desprotección y ciclación en medio ácido de **2**.

Para la obtención de alquenos de configuración Z mediante una olefinación de tipo Horner–Wadsworth–Emmons, existen dos alternativas: las variantes de Ando<sup>98</sup> y de Still–Gennari.<sup>99</sup> La Dra. Sidera estudió ambas transformaciones en su Tesis, concluyendo que la modificación de Still–Gennari era la más adecuada para llevar a cabo la síntesis de **2**,<sup>61</sup> ya que fue con la que obtuvo la mejor diastereoselectividad. Por otro lado, en los últimos años, Touchard et al.<sup>100</sup> han descrito nuevos fosfonatos de tipo Ando, reportando diastereoselectividades muy notables.

Con relación al fosfonato de tipo Ando necesario para esta transformación (con un metilo en alfa al grupo éster), existían problemas que conducirían al descarte de esta ruta en la mayoría de los casos. Recientemente, Bressin *et al.* han desarrollado un nuevo método para la mono-metilación de estos tipos de fosfonatos con muy buena selectividad,<sup>101</sup> solucionando los problemas anteriormente mencionados. Gracias a los avances de Touchard y Bressin, decidimos volver a estudiar ambas variantes para dilucidar cuál de ellas era realmente la más adecuada para la síntesis del éster **2**.

### 3.2 Formación del aldehído 4

Para empezar la síntesis, se protegió el (S)-lactato de metilo como éter de THP y se redujo su grupo éster a aldehído mediante DIBALH.



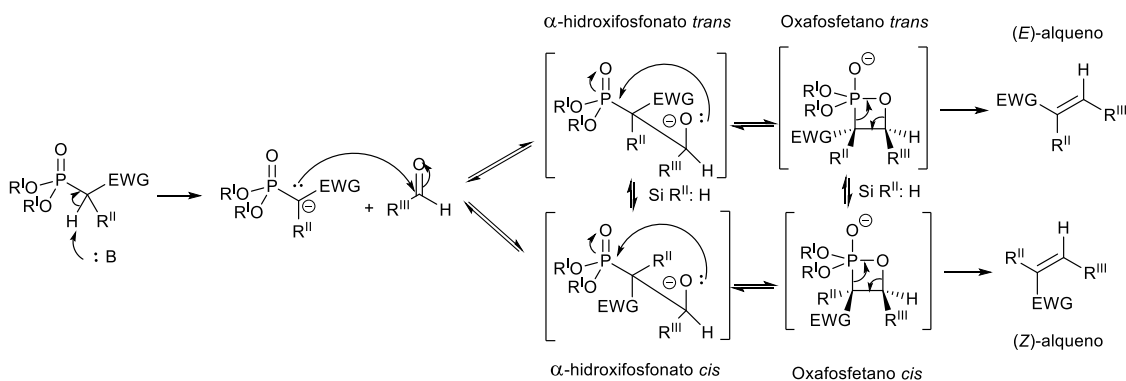
**Esquema 63.** Obtención del aldehído 4.

Así pues, se obtuvo el aldehído 4 a partir del (S)-lactato de metilo en un 88% de rendimiento global y se continuó hacia la formación de los fosfonatos requeridos para la olefinación de HWE.

### 3.3 Olefinación de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE)

Las reacciones de Wittig han sido muy estudiadas para la creación de nuevos enlaces C=C, formando olefinas de configuración conocida.<sup>73</sup> Horner estudió una versión modificada de estas reacciones donde se utilizaban fosfonatos con carbaniones estabilizados.<sup>102</sup> Después de diferentes aportaciones, Wadsworth y Emmons acabaron de definir esta transformación, dando lugar a la reacción que lleva el nombre de los tres.<sup>103</sup>

Las diferencias entre sendas olefinaciones recaen en los reactivos que se utilizan, siendo los fosfonatos de la HWE más nucleofílicos pero menos básicos que los iluros de fosfonio o fosforanos de Wittig. La reacción de HWE presenta ciertas ventajas sobre la de Wittig, ya que, en esta última se obtiene óxido de trifenilfosfina como coproducto, que suele ser difícil de separar en la etapa de purificación. Por otra parte, los coproductos obtenidos en la reacción de HWE pueden ser separados mediante el lavado del crudo con agua, facilitando el aislamiento de las olefinas deseadas.

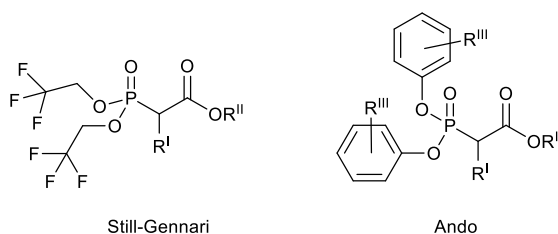


**Esquema 64.** Mecanismo propuesto para la olefinación de HWE.

En el Esquema 64 se muestra el mecanismo propuesto para las reacciones de Horner–Wadsworth–Emmons.<sup>104</sup> Una base arranca el protón más ácido del fosfonato y se forma el carbanión estabilizado por el grupo deficiente o atractor de electrones (*Electron-Withdrawing Group* o EWG). Este carbanión ataca al grupo carbonilo del aldehído, dando lugar a los intermedios de tipo  $\alpha$ -hidroxifosfonato. El oxígeno cargado electronegativamente se une al átomo de fósforo, obteniéndose los intermedios tipo oxafosfetano, que evolucionan a los productos mediante una retrociclación [2+2].

La configuración de los productos obtenidos viene dada por el ataque del carbanión al carbonilo, donde el intermedio que conduce al isómero *E* suele prevalecer sobre el que da lugar al *Z*, dando lugar a una mayor proporción del producto *E*. Cuando el fosfonato no está alquilado en alfa ( $R^I = H$ ), todos los intermedios están en equilibrio (cada uno con los de su mismo tipo), favoreciendo la formación del intermedio más estable, obteniéndose selectivamente el producto de configuración *E*.

Esta transformación ha sido muy utilizada para la obtención de ésteres *E*- $\alpha,\beta$ -insaturados (con un grupo éster como EWG), a partir de aldehídos. Tal y como se ha comentado anteriormente, para obtener ésteres *Z*- $\alpha,\beta$ -insaturados, existen dos metodías bien establecidas, la variante de Still–Gennari, con fosfonatos de tipo bis(2,2,2)-trifluoroetilo, y la versión de Ando, con fosfonatos de tipo bis(*O*-arilo).



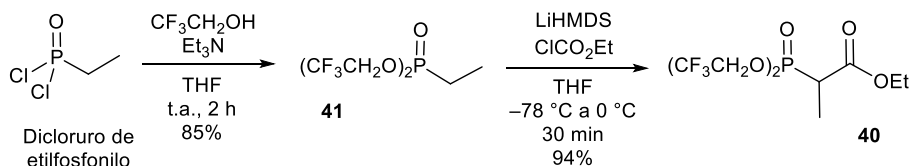
**Esquema 65.** Fosfonatos que llevan a la obtención de ésteres *Z*- $\alpha,\beta$ -insaturados.

En la variante de Still–Gennari se utilizan fosfonatos con grupos trifluoroetilo (EWG) y unas condiciones disociativas. Todo esto conlleva que la retrocicloadición del oxafosfetano *cis* sea más rápida que su equilibrio, favoreciendo la formación del isómero *Z*.<sup>98</sup>

En la modificación de Ando, el carácter ligeramente atractor de electrones (menor que en el caso de Still–Gennari) y, en especial, el tamaño de los sustituyentes bis(*O*-arilo), presuntamente aceleran la formación del oxafosfetano de configuración *cis*, lo que resulta en la obtención selectiva del (*Z*)-éster.<sup>101</sup>

### 3.3.1 Olefinación de Still–Gennari

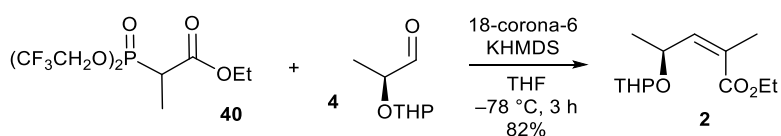
El fosfonato de tipo Still–Gennari (**40**) se obtuvo con buen rendimiento (80%) en dos etapas a partir del dicloruro de etilfosfonilo siguiendo la ruta de Patois.<sup>105</sup>



**Esquema 66.** Preparación del fosfonato **40** para la olefinación de Still–Gennari.

En esta transformación se sustituyeron los cloruros por los grupos trifluoroetoxi y se aciló el fosfonato resultante con cloroformiato de etilo para dar lugar satisfactoriamente al producto **40**.

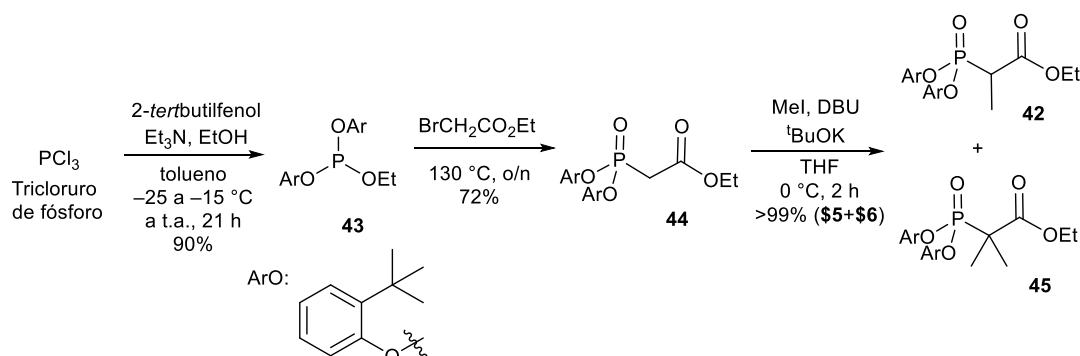
Mediante la modificación de Still–Gennari se obtuvo el producto **2** selectivamente y con un 82% de rendimiento. Pese a los buenos resultados obtenidos, tanto por los rendimientos observados como el reducido número de etapas de la síntesis, estas transformaciones resultaban dificultosas a la hora de ser llevadas a cabo a una escala superior a 10 gramos. Además, los intermedios no son purificables y algunos de los reactivos empleados son muy caros. Al ser nuestro cometido una síntesis total a escala multigramo, y ser estas etapas tempranas en la elaboración de un fragmento que requiere tantas etapas, estos factores se acentúan, provocando que resulten problemáticos, retrasando el avance y aumentando el coste de esta. Por todo ello, se estudió la modificación de Ando.



**Esquema 67.** Olefinación de Still–Gennari.

### 3.3.2 Olefinación de Ando

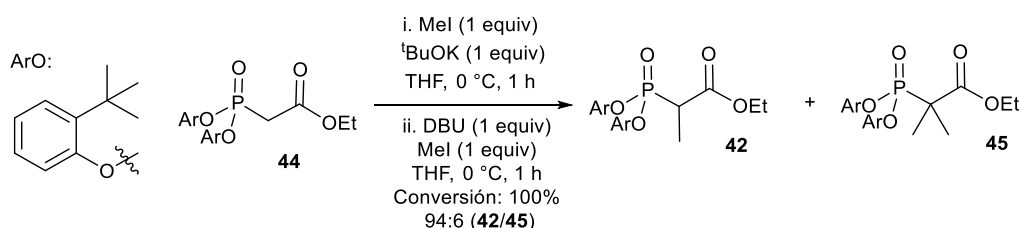
Para la olefinación de Ando se pueden usar diferentes grupos *O*-arilo como los sustituyentes del fósforo.<sup>98</sup> Touchard estudió la preparación y posterior olefinación de diferentes aldehídos con fosfonatos provenientes de una amplia variedad de fenoles.<sup>100</sup> De entre ellos destacó el fosfonato **42**, con grupos *O*-*tert*-butilfenol. Lo que valoriza a estos fosfonatos, más allá de una muy buena selectividad hacia el producto *Z*, es que son compuestos sólidos, lo cual facilita notablemente su purificación, uno de los problemas más comunes para este tipo de compuestos, puesto que no son adecuados para métodos de purificación cromatográficos.



**Esquema 68.** Preparación del fosfonato de Ando (**42**).

En dicha síntesis, se intercambian los átomos cloruros del tricloruro de fósforo por dos grupos 2-*tert*-butilfenol y un grupo etanol, dando lugar al intermedio **43**. Mediante una reacción de Michaelis–Arbuzov<sup>106</sup> entre **43** y el bromoacetato de etilo, se obtiene el fosfonato **44** con un buen rendimiento. Luego se alquila **44**, lo que da el fosfonato deseado **42** en tres etapas y un 65% de rendimiento global.

Conseguir monoalquilar selectivamente la posición alfa del producto **44** supone un reto para cualquier químico sintético. Para ello, Bressin propone la alquilación en la forma que aparece con más detalle en la Esquema 69.<sup>101</sup>



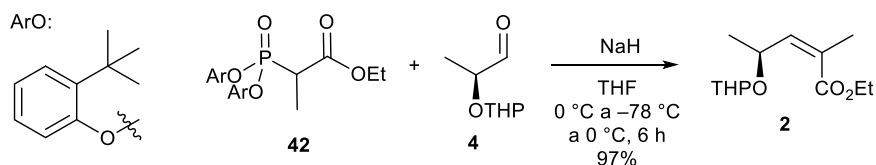
**Esquema 40.** Alquilación del producto **44**.

Para que un fosfonato pueda ser utilizado en una reacción de HWE, debe tener un protón en alfa al carbonilo para que se forme el carbanión correspondiente. Entonces, **44** reaccionaría de manera casi análoga a **42**, formando productos muy similares entre sí (derivados de sendos fosfonatos), dificultando el aislamiento del alqueno deseado. Por otro lado, **45** permanecería inalterado, pudiendo ser fácilmente eliminado en la etapa de purificación posterior, haciendo de este producto dialquilado un mal menor.

Aunque el uso de dos equivalentes de base y de electrófilo pudiera parecer de primera mano contradictorio, este factor proviene de la optimización llevada a cabo por Bressin y colaboradores, los cuales estudiaron diferentes tipos de bases y sus combinaciones. El fin de este estudio era conseguir una conversión total del material de partida (**44**), que recordemos es el producto que

debemos evitar en la transformación siguiente, y obtener el mínimo producto dimetilado (**45**) posible.

Al proceder a la olefinación, usando la modificación de Ando, se obtuvo la misma diastereo-selectividad anteriormente reportada para la versión de Still–Gennari pero superando el rendimiento de esta, aumentando hasta un 97%.



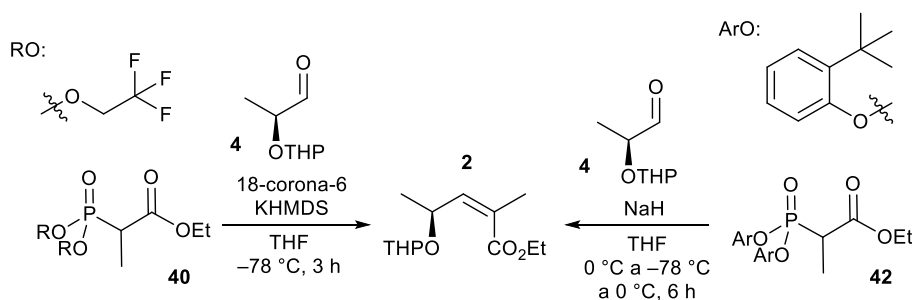
**Esquema 70.** Olefinación de Ando estudiada.

Por lo que respecta al producto **45**, tal y como se esperaba, se recuperó inalterado y fue separado sin esfuerzo mediante cromatografía por columna.

Al comparar la síntesis de los fosfonatos de ambas variantes, en la de Ando se obtuvieron resultados peores que en la de Still–Gennari, ya que se preparó **42** con un 65% de rendimiento en tres etapas, es decir, una etapa más y un rendimiento inferior. Sin embargo, aun implicando más etapas las reacciones de la preparación del reactivo de Ando son más escalables y económicas. Otro factor a favor de los intermedios de Ando es que, al ser sólidos, pueden ser purificados con cierta facilidad, lo cual aumenta la fiabilidad y rendimientos de las etapas posteriores. Este proceso se lleva a cabo mediante técnicas de recristalización, ya que los métodos cromatográficos no son apropiados para este tipo de moléculas.

En lo referente a las olefinaciones, ambas resultaron ser igual de selectivas, obteniéndose exclusivamente el producto de configuración Z. Por lo que respecta a los rendimientos, pese a los buenos rendimientos de la versión de Still–Gennari, la modificación de Ando reportó resultados aún mejores. El único inconveniente de esta última metódica es que, si en la etapa de monometilación permaneciera una pequeña cantidad del fosfonato **44**, conduciría a la formación de la olefina disustituída (sin el metilo). Tal y como se ha mencionado antes, esto podría suponer un problema si se quisiera aislar únicamente el producto deseado, ya que ambas olefinas serían muy similares. Ahora bien, al llevar a cabo las etapas posteriores con una mezcla de ambas, el producto correspondiente sin el metilo desaparecía (en la etapa de la hidrogenación), seguramente por su volatilidad. Por todos estos factores, se prefirió la modificación de Ando para la síntesis del éster (Z)- $\alpha,\beta$ -insaturado **2**.

En la Tabla 13 se muestra un resumen de las olefinaciones previamente expuestas.

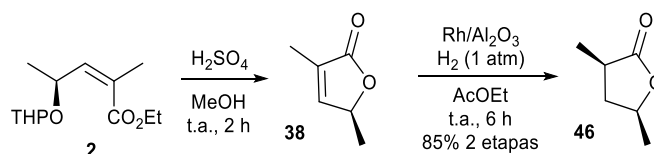


Entrada	Método	Rendimiento del fosfonato N.º de etapas	Relación Z:E	Rendimiento
1	Still-Gennari	80% (40) / 2	100:0	82%
2	Ando	65% (42) / 3	100:0	97%

Tabla 13. Olefinaciones de HWE estudiadas.

### 3.4 Síntesis del lactol 1

Después de estudiar ambas olefinaciones, se procedió a la desprotección del producto en medio ácido, lo que llevó a la lactona insaturada **38**, cuya volatilidad no era conveniente para su aislamiento.<sup>62</sup> La hidrogenación de **38** fue descrita por Kang y Lee,<sup>107</sup> que obtuvieron solamente el diastereómero deseado<sup>108</sup> (**46**), según indica el espectro de RMN de <sup>1</sup>H, con buen rendimiento, empleando rodio sobre alúmina y una atmósfera de hidrógeno. Esta es la opción más adecuada en nuestro entorno, debido a que, si se quisiera realizar la transformación con paladio sobre carbono, un reductor más económico, serían necesarias 3 atm de hidrógeno, lo que requiere un equipamiento especial.

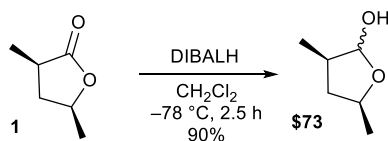


Esquema 71. Obtención de **46** a partir de **2**.

En lo referente a la transformación de **2** a **38**, después de diferentes combinaciones, se optó por purificar por cromatografía (con una fase móvil compuesta por hexano y acetato de etilo) el crudo obtenido, sin llegar a concentrar a sequedad las fracciones obtenidas en la etapa de purificación por columna, quedando **38** disuelto en acetato de etilo. Luego se utilizó esta solución en la etapa de hidrogenación, añadiéndole solamente el rodio sobre alúmina. La lactona **46** ya pudo ser aislada normalmente, con un 85% de rendimiento entre las dos etapas.



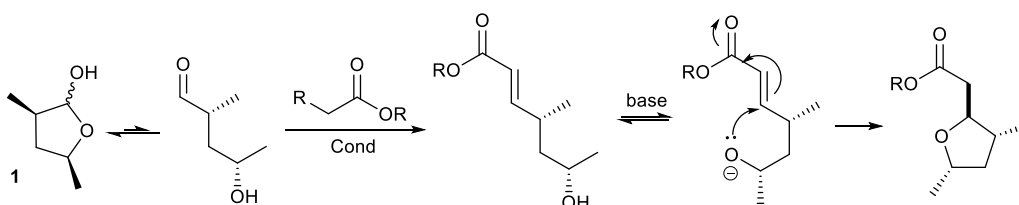
Finalmente, la reducción de la lactona **46** con DIBALH dio lugar al lactol **1** como una mezcla de epímeros.



**Esquema 72.** Reducción de **46** a **1**.

### 3.5 Apertura del lactol **1** y síntesis del éster **47**

Para la olefinación del lactol **1**, el Dr. Carrillo y la Dra. Sidera estudiaron diversas rutas para obtener diferentes productos de interés.<sup>61,62,109</sup> Se observó que en algunas de estas transformaciones aparecía un producto secundario, el cual derivaba de la adición del grupo hidroxilo al doble enlace recién formado mediante una ciclación 5-exo-trig, favorecida por la basicidad del medio.

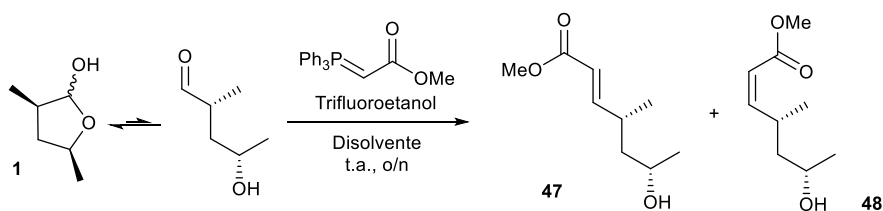


**Esquema 73.** Ciclación 5-exo-trig secundaria.

Para acidificar el medio de reacción se añadieron dos equivalentes de trifluoroetanol. Este, gracias a su acidez moderada (con un valor de  $pK_a$  de 12.2 en agua) bloqueaba satisfactoriamente dicha adición conjugada.<sup>109</sup>

De entre las diferentes rutas estudiadas en la Tesis del Dr. Carrillo, se optó por sintetizar el éster metílico **47** mediante una olefinación de Wittig estabilizada. Se comparó el uso de dos disolventes: tolueno y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tabla 14).

En los dos casos los rendimientos eran moderados, siendo el diclorometano el mejor disolvente en este aspecto. Aun siendo un reactivo de Wittig estabilizado, las selectividades observadas no fueron demasiado elevadas, especialmente en diclorometano. Si se aumentaba la temperatura, se promovía la aparición del producto de la ciclación anteriormente mencionado, descartando esta posibilidad. Pese a nuestros intentos, ambos disolventes conducían a rendimientos de la olefina *E* bastante moderados y muy similares.

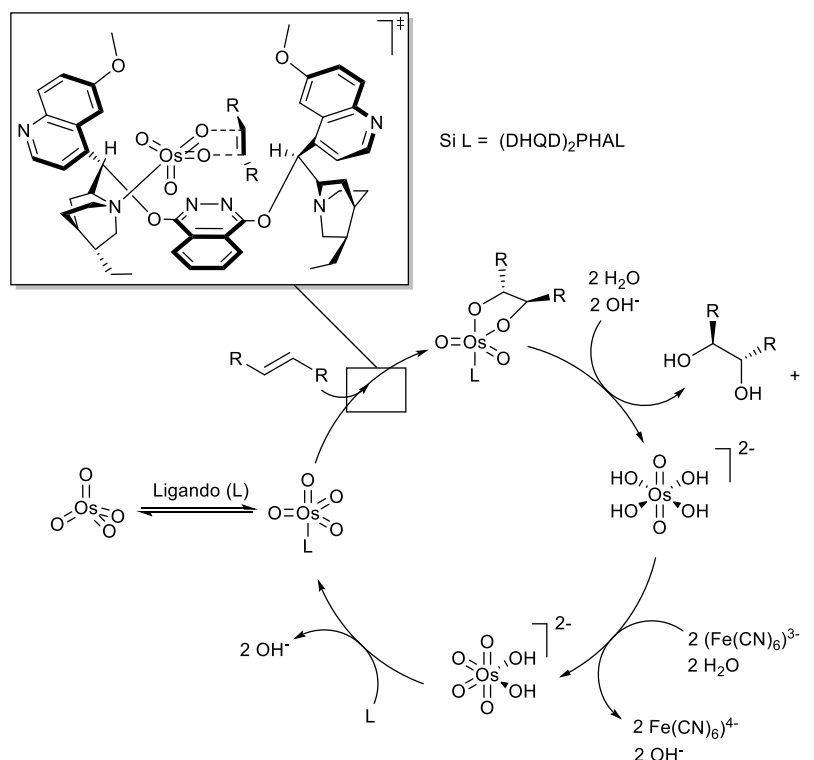


Olefinación	Disolvente	Relación E:Z	Rendimiento	Rendimiento de 47 (E)
1	Tolueno	85:15	67%	57%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75:25	76%	57%

Tabla 14. Olefinación de Wittig del lactol 1.

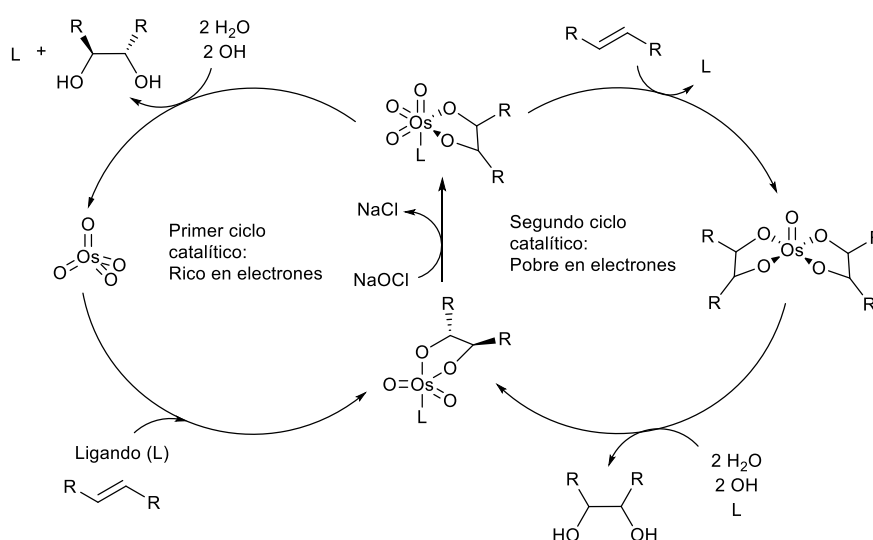
### 3.6 Dihidroxiación Asimétrica de Sharpless y protección posterior

Las dihidroxilaciones son reacciones en las que se instala un grupo 1,2-diol a partir de un alqueno. Inicialmente se llevaban a cabo con una cantidad estequiométrica de tetraóxido de osmio como oxidante,<sup>110</sup> siendo este un reactivo muy caro y tóxico. Años más tarde, VanRheenen y colaboradores consiguieron reducir la carga de OsO<sub>4</sub> a cantidades catalíticas, añadiendo un oxidante auxiliar que era empleado en cantidades estequiométricas, y que regeneraba el complejo de osmio.<sup>111</sup>



Esquema 74. Ciclo catalítico originalmente propuesto para la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, mostrando el estado de transición tras la adición de la olefina al complejo de osmio, con el ligando (DHQD)<sub>2</sub>PHAL.

Sharpless desarrolló la versión enantioselectiva de este método mediante la adición de ligandos quirales.<sup>112,113</sup> Esta enantioselectividad surge de la creación de un entorno quiral en el complejo de osmio gracias a la adición de ligandos nitrogenados quirales. Mediante cristalografía, se observó que el ligando nitrogenado retiene el tetraóxido de osmio, creando un catalizador activo que posee un Os(VIII) pentacoordinado dentro de un *binding pocket* en forma de U.<sup>114</sup> De esta forma, el acercamiento de una de las caras de la olefina se ve bloqueado estéricamente. En el Esquema 74 se muestra el ciclo catalítico originalmente propuesto por Corey para esta transformación.<sup>115</sup> Estudios posteriores demostraron la existencia de un segundo ciclo catalítico,<sup>116,117</sup> en el cual el osmiato u osmato intermedio se vuelve a oxidar antes de perder el ligando, dando lugar a un complejo de osmio(VIII), el cual puede hidroxilar otra olefina. Los alquenos transformados por esta segunda vía suelen tener una enantioselectividad más pobre que los que reaccionan en el primer ciclo. Con una concentración mayor del ligando y empleando  $K_3Fe(CN)_6$  como oxidante estequiométrico, se consigue evitar este segundo ciclo catalítico.<sup>117,118</sup>

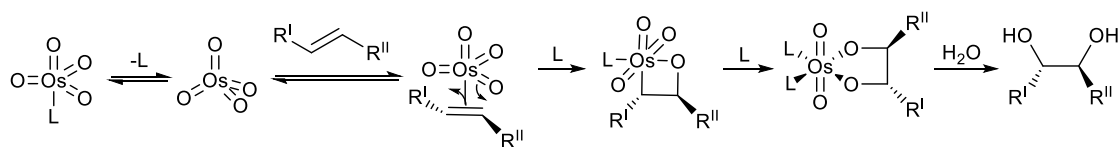


**Esquema 75.** Ciclos catalíticos recientemente propuestos para la dihidroxilación asimétrica de Sharpless.

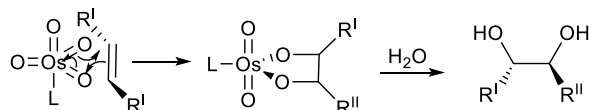
Siendo un tema de debate en la comunidad científica durante más de una década, en el esquema 76 se indican los dos mecanismos propuestos para la etapa de la adición de la olefina al intermedio de osmio(VIII). Arriba se muestra el modelo originalmente propuesto por Sharpless<sup>112,119</sup> y debajo uno posterior, basado en estudios computacionales de Corey.<sup>115,120,121</sup> Estudios mecanísticos posteriores han corroborado que esta transición ocurre por la ruta propuesta por Corey (vía de la cicloadición [3+2]), siendo este hallazgo finalmente aceptado por Sharpless, poniendo fin al debate científico mencionado.<sup>122</sup>

## Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>

Vía [2+2], propuesta por Sharpless



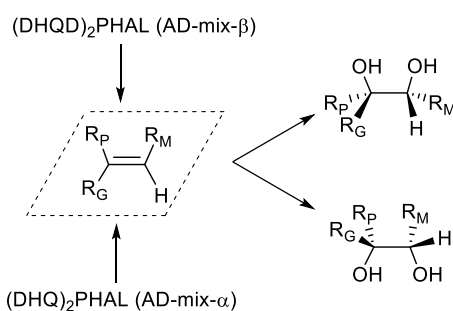
Vía [3+2], propuesta por Corey



**Esquema 76.** Mecanismos propuestos para la etapa de la adición de la olefina al complejo de Osmio(VIII).

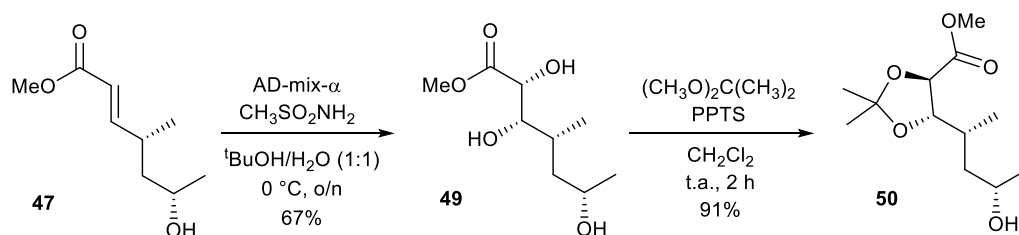
En la actualidad, para llevar a cabo una Dihidroxiación Asimétrica de Sharpless (SAD), se puede recurrir a preparados comerciales. Estos cuentan con una fuente catalítica de osmio(VIII), que es formado *in situ* a partir de una sal de osmio(VI)<sup>117</sup>, mucho más segura de almacenar, un oxidante estequiométrico, que suele ser K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, una base, usualmente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y un ligando quiral, que suele ser un derivado del alcaloide quinina, que es quien controla la enantioselectividad de la reacción. Se suelen utilizar dos tipos de mezclas: el AD-mix- $\alpha$ , con (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, y el AD-mix- $\beta$ , con (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, que dirigen los ataques por la cara alfa o beta de la olefina, respectivamente. Más allá de usar estos combinados, se pueden añadir compuestos que mejoran la reacción, como el ácido cítrico, que mantiene un pH ácido en el medio para así acelerar la transformación de olefinas deficientes de electrones,<sup>118</sup> o la metanosulfonamida, que facilita la hidrólisis del compuesto de osmio intermedio, actuando como agente de transferencia de fase, lo cual permite la dihidroxilación de olefinas no terminales a 0 °C.<sup>123</sup>

En el esquema 77 se refleja la regla nemotécnica para saber cuál de estos preparados permite llegar al enantiómero deseado.<sup>123</sup>



**Esquema 77.** Regla nemotécnica para una dihidroxilación de un alqueno trisustituido, donde R<sub>G</sub> es el sustituyente mayor, R<sub>M</sub> es el sustituyente de tamaño intermedio y R<sub>P</sub> es el sustituyente menor.

Mediante el combinado AD-mix- $\alpha$  y la metanosulfonamida, se obtuvo el producto deseado **49** con un rendimiento moderado y sin observar otros diastereómeros por RMN de  $^1\text{H}$ . El isómero Z de la olefina (**31**) no se dihidroxiló, pudiéndose separar fácilmente del compuesto deseado en esta



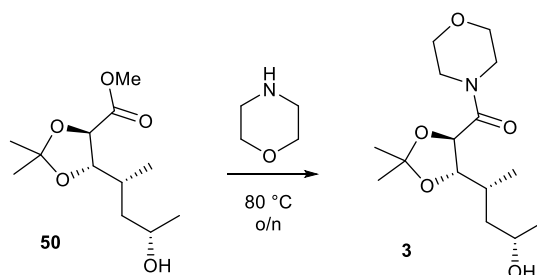
etapa. Seguidamente se protegió el 1,2-diol recién formado como cetal, aislando el producto **50** con un buen rendimiento.

**Esquema 78.** Dihidroxilación de Sharpless y posterior protección del 1,2-diol, obteniendo el éster **50**.

### 3.7 Preparación de la cetona vinílica del Fragmento II

Para formar el Fragmento II, se debe convertir el grupo metoxicarbonilo en un grupo carboxamida, para transformarlo luego en la propenil-cetona deseada. Ya se estudió en nuestro grupo de investigación cuál de las dos amidas (amida de Weinreb y amida de la morfolina) era la mejor opción para esta ruta sintética.<sup>62</sup> Las conversiones más altas se lograron con la amida de la morfolina.

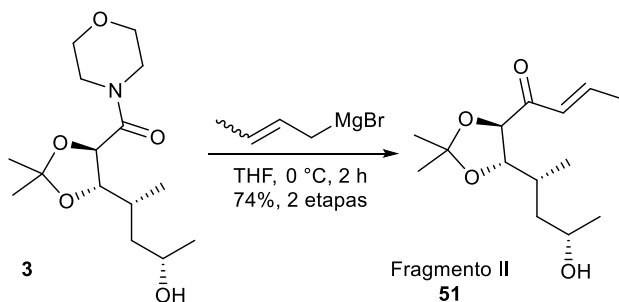
Así pues, se llevó a cabo la transformación empleando la propia morfolina como disolvente. Si bien este paso estaba descrito con un rendimiento elevado,<sup>62</sup> cuando lo llevamos a cabo siempre se formaba un subproducto desconocido de manera minoritaria que no podía ser separado mediante cromatografía por columna.



**Esquema 79.** Formación de la amida de la morfolina **3**.

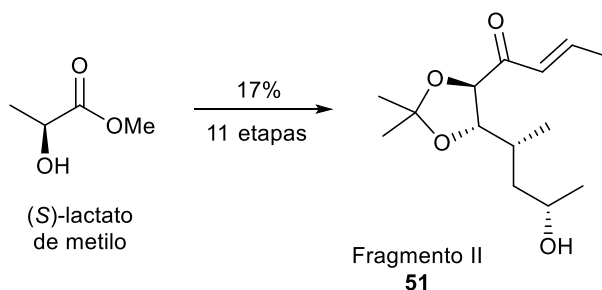
Finalmente, se trató la mezcla de la amida intermedia **3** con bromuro de prop-1-enilmagnesio, dando lugar al Fragmento II con un buen rendimiento global y pudiendo eliminar fácilmente la impureza antes mencionada. El Fragmento II se obtuvo como una mezcla de diastereómeros,

siendo el isómero *E* el producto mayoritario (*E/Z*, 94:6), de acuerdo con el espectro de RMN de <sup>1</sup>H.



**Esquema 80.** Preparación del Fragmento II de la Anfidinólida B<sub>2</sub> (*E/Z*, 94:6).

Así pues, se ha preparado el Fragmento II a partir del (*S*)-lactato de metilo en 11 etapas, con un rendimiento global del 17%.

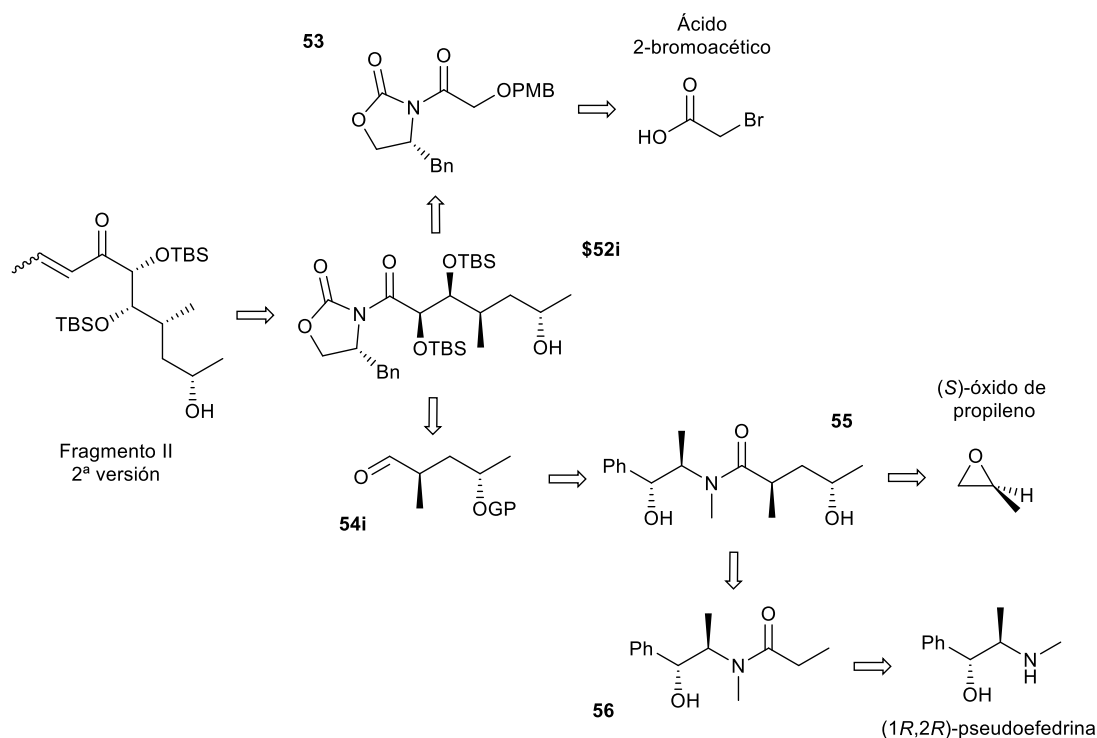


**Esquema 81.** Síntesis del Fragmento II de la Anfidinólida B<sub>2</sub> a partir del (*S*)-lactato de metilo.

## 3.8 Síntesis alternativa del Fragmento II

### 3.8.1 Introducción

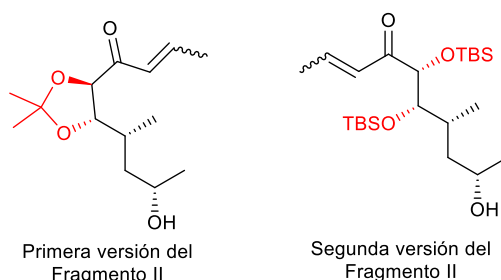
La síntesis recién mostrada implica un total de 11 etapas, algunas de las cuales, como la generación del sistema 1,2-diol mediante la olefinación de Wittig y la posterior dihidroxilación asimétrica de Sharpless, transcurrían mediante rendimientos algo pobres. Además, en esta síntesis nos encontramos con un efecto embudo que dificulta aún más su desarrollo. Este es fruto de que las masas moleculares de los intermedios no aumentan linealmente al avanzar en la síntesis. De hecho, los tres intermedios cíclicos de esta ruta tienen una masa molecular menor a las de sus precursores (menos de la mitad) e insignificante si se comparan con los fosfonatos de tipo Ando (un poco más de un quinto). Por lo tanto, se propuso una nueva ruta sintética hacia el Fragmento II, que evitaría los problemas anteriormente mencionados. El esquema retrosintético de esta se muestra en el Esquema 82.



**Esquema 82.** Análisis retrosintético alternativo del Fragmento II de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

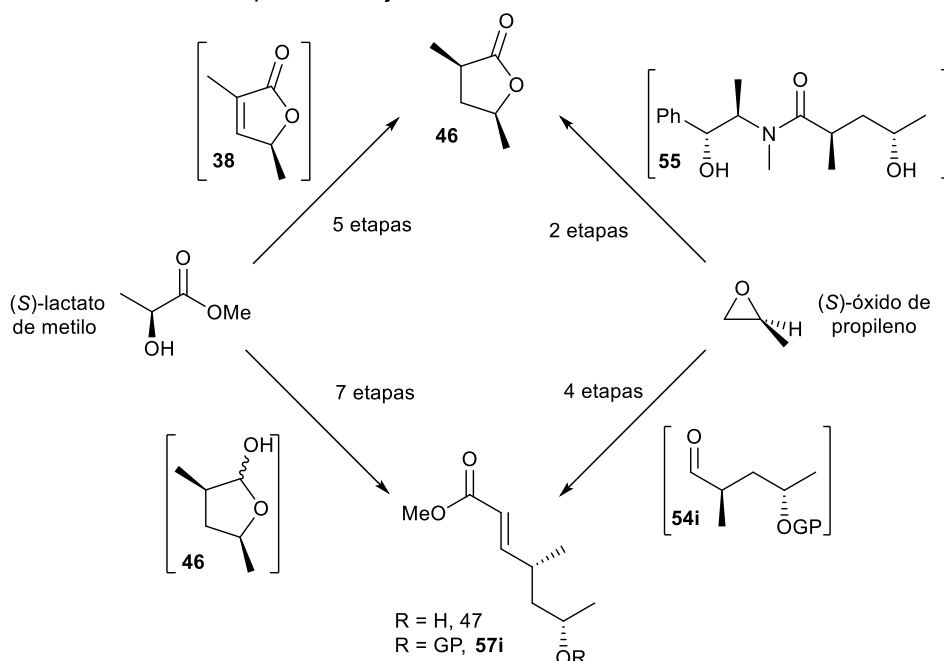
La retrosíntesis alternativa se basa en la reacción del bromuro de prop-1-enilmagnesio con la amida de Weinreb resultante de la eliminación de la oxazolidinona de Evans con los tres grupos hidroxilo adecuadamente protegido **52i**. Este intermedio provendría de la reacción aldólica diastereoselectiva de Evans a partir de la oxazolidinona **53** y el aldehído **54i** y posterior ajuste de los grupos protectores. La oxazolidinona **53** se obtendría a partir del ácido 2-bromoacético. El aldehído **52i** se prepararía a partir de la reducción del enlace amida de la pseudoefedrina de Myers **55**, que provendría de la alquilación de la versión acilada de la (*R,R*)-pseudoefedrina (**56**) con el (*S*)-óxido de propileno.

Debido a que en una de las etapas de este nuevo camino sintético es necesaria la protección del alcohol que no pertenece al sistema 1,2-diol, se pudieron modificar los grupos protectores de todo el fragmento sin necesidad de añadir más etapas. Se estudiará, pues, la protección del 1,2-diol, anteriormente protegido como cetal, como dos éteres de *tert*-butildimetilsililo. La presencia de este grupo protector en el esqueleto de la molécula (que es el mismo grupo protector del alcohol terciario que introdujimos en el Fragmento I) sugiere que se podría proceder a la desprotección de los tres éteres a la vez en la etapa final de la síntesis.



**Esquema 83.** Las dos versiones del Fragmento II.

Más allá de la preparación del Fragmento II y tal como se muestra en el Esquema 82, esta ruta podría servir para acceder a dos compuestos que habíamos utilizado en la síntesis estudiada en los inicios de este capítulo. De hecho, si quisiéramos llevar a cabo esta síntesis a partir de estos intermedios comunes, en ambos casos reduciríamos a más de la mitad el número de etapas necesarias para su preparación. Estos dos productos son la lactona **46**, que se podría obtener a partir del producto **55** por tratamiento con ácido sulfúrico en 1,4-dioxano,<sup>124</sup> y el aldehído **54i**, que se podría utilizar para la olefinación de Wittig anteriormente estudiada. Puesto que se utilizaría el aldehído en su forma abierta, se podrían mejorar los resultados en esta transformación.



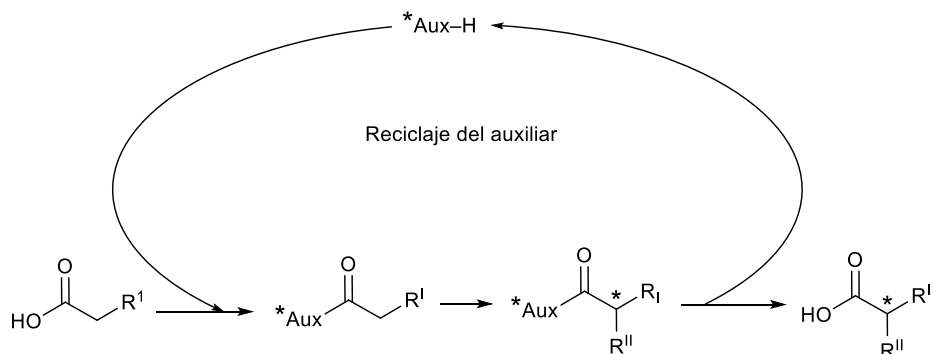
**Esquema 84.** Diversificación de intermedios de la nueva síntesis hacia **47**.

### 3.8.2 Pseudoefedrina de Myers

Un auxiliar quiral es una sustancia o ligando que se introduce temporalmente en una molécula orgánica, para que, mediante su propia quiralidad, influya en la estereoselectividad de una o varias

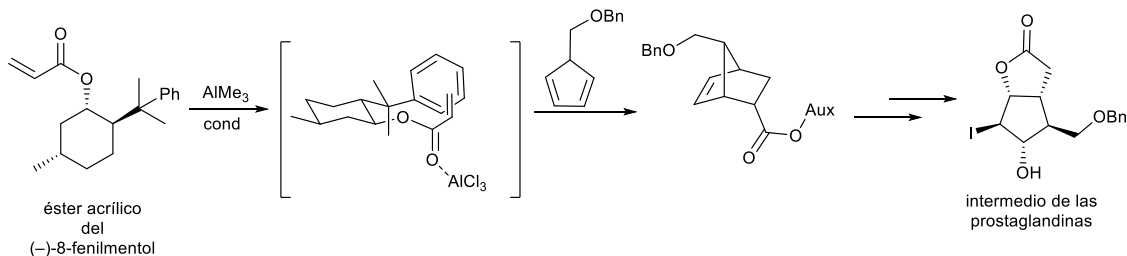


de las transformaciones posteriores.<sup>125</sup> Después de cumplir su función, es retirado de la cadena principal y puede ser reciclado.



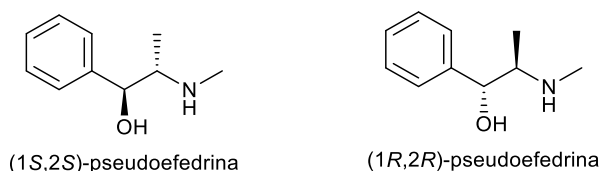
**Esquema 85.** Esquema general del uso y reciclaje de un auxiliar quiral en síntesis asimétrica.

Una de las primeras aplicaciones de este concepto en la síntesis asimétrica fue realizado por Corey y col. en 1975,<sup>126</sup> al preparar un intermedio clave en la síntesis de las prostaglandinas. En este caso, se utilizó el éster acrílico del (–)-8-fenilmentol para dar lugar a una reacción de Diels–Alder diastereoselectiva, ya que el grupo (–)-8-fenilmentol bloqueaba la cara posterior de la olefina, ocurriendo la cicloadición selectivamente por la anterior.



**Esquema 86.** Reacción de Diels–Alder diastereoselectiva estudiada por Corey et al.<sup>126</sup>

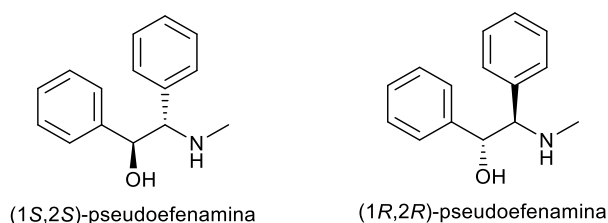
Myers y colaboradores usaron pseudoefedrinas como auxiliares quirales en la síntesis diastereoselectiva de ácidos carboxílicos, alcoholes, aldehídos y cetonas.<sup>124,127,128</sup> En este caso, ambos enantiómeros son comerciales.



**Esquema 87.** Los dos enantiómeros de las pseudoefedrinas comercialmente disponibles.

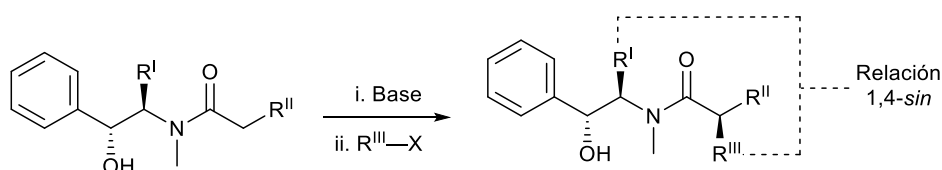
Estas pseudoefedrinas pueden acilarse, dando lugar a las amidas correspondientes. A partir de estas, mediante el tratamiento con una base adecuada, se forma el enolato correspondiente, el cual puede atacar a un electrófilo.

Debido a que las pseudoefedrinas se pueden utilizar como precursores de la metanfetamina (un narcótico), el grupo de Myers ha propuesto más recientemente reemplazarlas por las pseudoefenaminas,<sup>129</sup> que no son precursoras de este narcótico y cuya adquisición, por tanto, no está sujeta a las mismas restricciones.



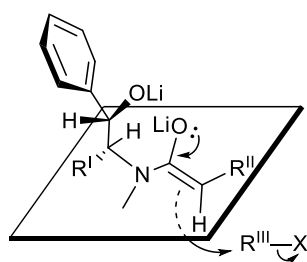
**Esquema 88.** Pseudoefenaminas propuestas por Myers et al. como sustitución de las pseudoefedrinas.

Existe una norma nemotécnica que permite predecir por qué cara del enolato se producirá el ataque al electrófilo: el grupo añadido suele presentar una relación 1,4-*sin* con el grupo metilo (o fenilo si utilizásemos pseudoefenaminas, R<sup>I</sup> en el Esquema 89) del auxiliar correspondiente.



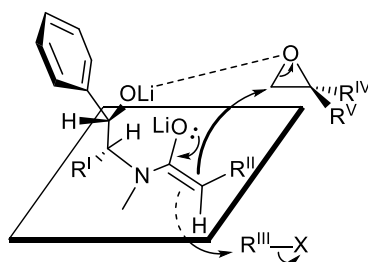
**Esquema 89.** Ejemplo de alquilación con el auxiliar quiral de Myers, donde R es metilo o fenilo.

La selectividad de estas reacciones viene dada por el grupo fenilo, tal como se muestra en el Esquema 90.<sup>8,124</sup>



**Esquema 90.** Modelo propuesto para explicar la diastereoselectividad de las pseudoefedrinas de Myers, donde R es fenilo o metilo, en reacciones de alquilación estándares.

Por otro lado, al reaccionar con electrófilos de tipo epóxido, el ataque se realiza por la cara opuesta a la predicha por el modelo anterior,<sup>124,130</sup> probablemente debido a que el catión litio del alcóxido que no forma parte del enolato se coordina con el epóxido y dirige su apertura.<sup>130</sup>

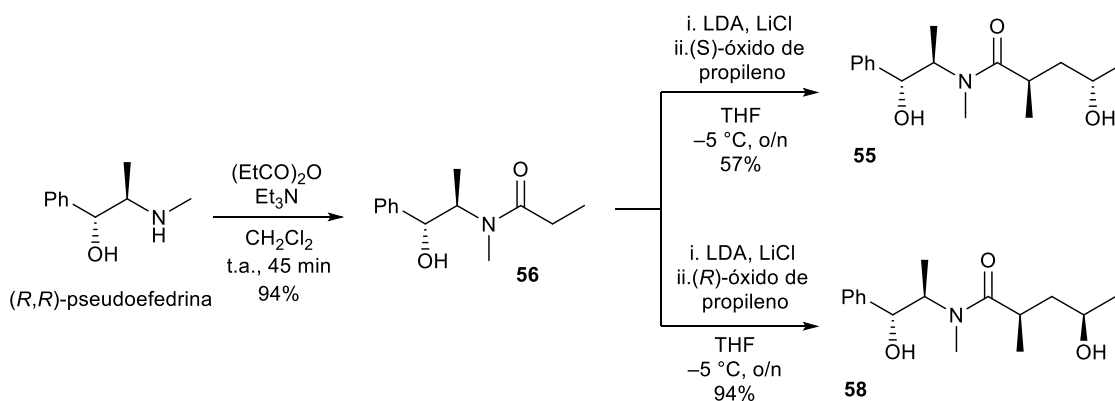


**Esquema 91.** Modelo general propuesto para explicar la diastereoselectividad de las pseudoefedrinas de Myers.

Más allá de no ser precursoras de la metanfetamina, las pseudoefenaminas parecen ser mejores auxiliares que sus predecesoras en la mayoría de los casos, aumentando las proporciones diastereoméricas obtenidas.<sup>129</sup> A pesar de sus ventajas no las hemos usado, ya que, hasta el momento, las pseudoefenaminas no son comerciales: su síntesis a partir del “benzilo” o bibenzoilo (1,2-difeniletano-1,2-diona) se lleva a cabo en cuatro etapas.<sup>131</sup>

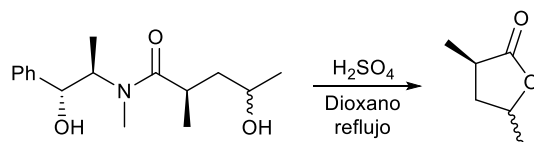
### 3.8.3 Modificación de la quiralidad en C12

Así pues, se utilizaron las pseudoefedrinas como el auxiliar quiral en esta síntesis. Primeramente se aciló la (*R,R*)-pseudoefedrina con anhídrido propiónico y trietilamina, dando lugar al producto **56** con un buen rendimiento. Después se preparó *in situ* el enolato correspondiente con LDA para que reaccionara con el (*S*)-óxido de propileno, formando **55**.



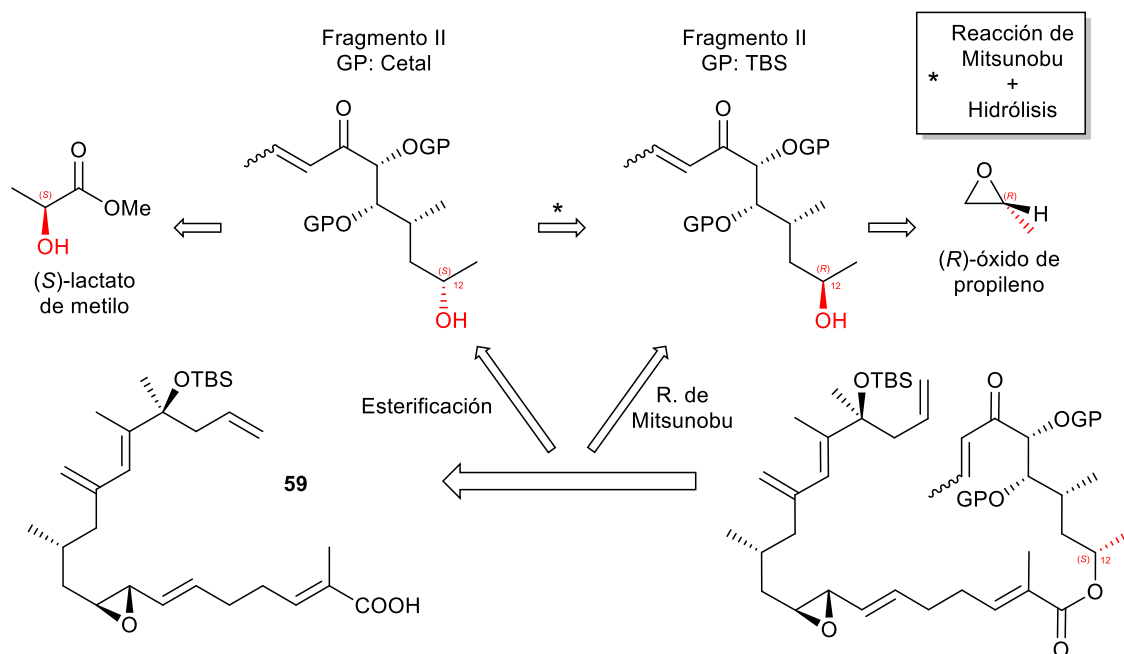
**Esquema 92.** Alquilaciones del producto **56**, preparado a partir de la (*R,R*)-pseudoefedrina.

En el espectro de RMN de **55** pudimos observar una gran variedad de señales, probablemente debido a que la reacción anterior transcurría con baja diastereoselectividad. Para corroborarlo, decidimos eliminar el auxiliar mediante el tratamiento de **55** con ácido sulfúrico para formar la correspondiente lactona (reproduciendo la metodología de Myers<sup>124</sup>) y así poder calcular la relación diastereotópica mediante el estudio del crudo por RMN de  $^1\text{H}$ . Al proceder con esta transformación obtuvimos una mezcla de ambas lactonas en una relación de 6 a 4, con lo que confirmamos que la alquilación de Myers transcurría mediante una baja diastereoselectividad.



**Esquema 93.** Hidrolisis del diol obtenido para formar la respectiva lactona.

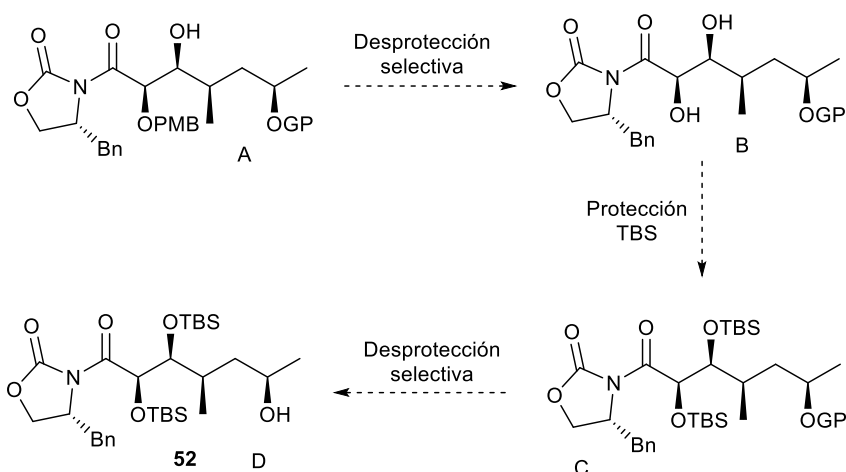
Este resultado ya fue reportado por el mismo Myers, observando una disminución del exceso diastereomérico obtenido en este tipo de transformaciones si se empleaba el epóxido “*missmatched*” ((*S*)-óxido de propileno) en lugar del “*matched*” ((*R*)-óxido de propileno). De hecho, algunos autores,<sup>47,50,59</sup> al preparar moléculas análogas a la de este capítulo, optaron por utilizar el epóxido “*matched*”, aun suponiendo una posterior inversión de la quiralidad en el **C12**. Así pues, se decidió estudiar la alquilación de **56** con el (*R*)-óxido de propileno, obteniendo el producto **58** con un 94% rendimiento y un 81% d.e. (calculado mediante el mismo método que para **55**, siendo la relación de lactonas de 10 a 1). Siendo este exceso diastereomérico mucho mejor que el de **55**, se prosiguió la síntesis con el producto **58**. Más adelante se estudiará si es adecuado unir el Fragmento II en el esqueleto de la Anfidinolida B<sub>2</sub> a través de una reacción de Mitsunobu,<sup>50</sup> o hace falta realizar una inversión de la configuración y luego proceder a la esterificación con el resto del esqueleto, tal y como teníamos previsto en la primera versión del Fragmento II,<sup>47,59</sup>. Esta inversión se desarrollaría mediante otra reacción de Mitsunobu (con el ácido 4-nitrobenzoico por ejemplo) y su posterior hidrólisis.



**Esquema 94.** Nuevo planteamiento del Fragmento II y su unión con **59**.

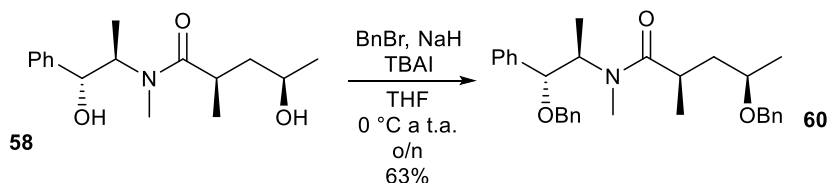
3.8.4 Reducción del enlace amida, síntesis del aldehído **54**

Para realizar la síntesis deseada, se necesita proteger el alcohol que acabamos de introducir en **58**. Para la síntesis de esta nueva versión del Fragmento II, se decidió proteger el sistema 1,2-diol en forma de éteres de *tert*-butildimetilsililo, por lo que el grupo protector del alcohol en C12 debe ser estable a todas las transformaciones intermedias y luego ha de poder ser eliminado selectivamente frente a estos dos otros grupos protectores (Esquema 95). De entre las diferentes posibilidades, se prefirió estudiar la utilización de un éter de bencilo.



**Esquema 95.** Propuesta para la resolución de los grupos protectores para dar lugar a **70**.

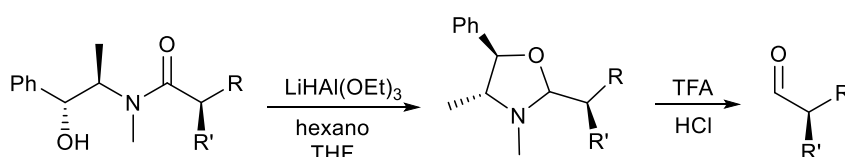
Al estudiar esta protección, no conseguimos proteger selectivamente el alcohol deseado (el introducido en la etapa de la alquilación), obteniendo el producto con ambos alcoholes como éteres de bencilo (**60**) con rendimientos moderados. Antes de estudiar su optimización, se decidió continuar con la síntesis para averiguar si los grupos bencilo eran adecuados para las transformaciones siguientes.



**Esquema 96.** Protección de **58** con bromuro de bencilo.

Debido a la naturaleza del enlace amida en este tipo de auxiliar quiral, la rotura de este puede dar lugar a diferentes grupos funcionales de entre los cuales encontramos intermedios de gran valor como los aldehídos.<sup>128</sup> Para evitar la sobrerreducción de estas amidas a sus respectivas aminas o alcoholes terminales, en los últimos años se han desarrollado diferentes protocolos que emplean condiciones más controladas.<sup>132–136</sup> De todas ellas, las metódicas que no emplean hidruros modificados no son apropiadas en nuestro caso, ya que son ineficientes al existir un estereocentro

en alfa al carbonilo, ya sea por la completa pérdida de enantio pureza (debido a la naturaleza de sus intermedios)<sup>133</sup> o por la falta de reactividad del sustrato debido al efecto estérico que realiza el sustituyente en alfa.<sup>132,134</sup> Brown describió la utilización de un hidruro de aluminio modificado (LiAl(OEt)<sub>3</sub>), que forma un intermedio estable que previene la sobrerreducción (Esquema 97).<sup>128,136</sup> De hecho, este hidruro ha sido explorado por el mismo Myers<sup>127,128</sup> y otros grupos.<sup>137-139</sup> Sin embargo, para poder formarse dicho intermedio, se necesita que el grupo hidroxilo de la pseudoefedrina esté libre, lo que no es posible en nuestro caso, ya que no pudimos realizar la mono-protección selectiva del alcohol deseado, teniendo ambos hidroxilos protegidos como éteres de bencilo.

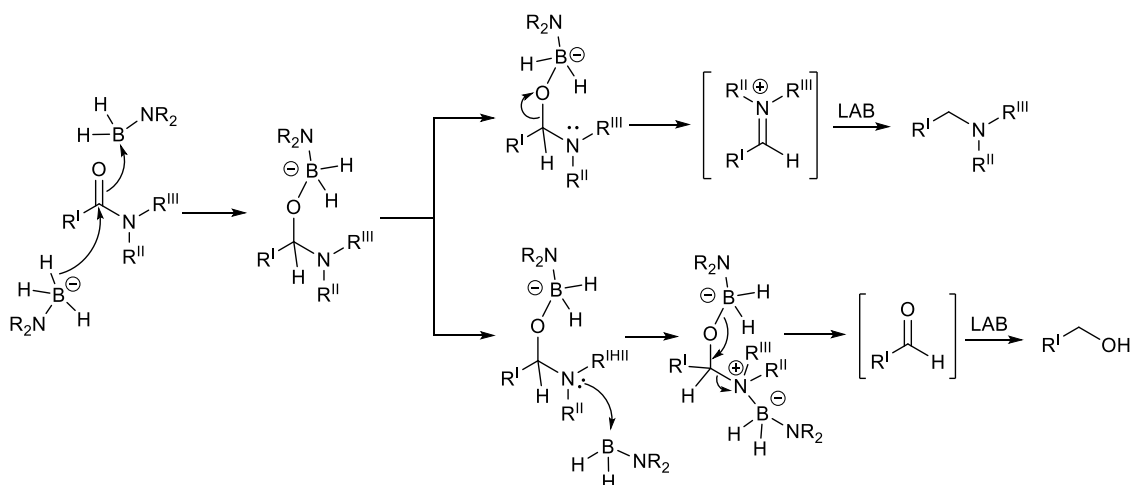


**Esquema 97.** Intermedio de tipo aminal propuesto en la reducción del enlace amida con el hidruro modificado de Brown y su posterior hidrólisis con ácido trifluoroacético.

Sin poder reducir directamente **74** al correspondiente aldehído, se decidió explorar la reducción completa del enlace amida y luego oxidar el alcohol obtenido al aldehído correspondiente. Esta transformación se puede llevar a cabo mediante hidruros modificados, bajo condiciones más suaves que, por ejemplo, empleando hidruro de aluminio y litio. En este caso añadimos LAB (aminotrihidroborano de litio), el cual se prepara *in situ* al tratar con LDA el complejo de amonio-borano. Esta ruta<sup>140-142</sup> ha sido ampliamente utilizada en lugar de la mencionada en el párrafo anterior, ya que, en la reducción directa al aldehído deseado, puede tener lugar la epimerización del centro en alfa al carbonilo.<sup>128</sup> Además, se evita el hidruro de aluminio litio (que es el precursor del hidruro de Brown, LiAl(OEt)<sub>3</sub>), ya que suele ser muy peligroso trabajar con él a gran escala.

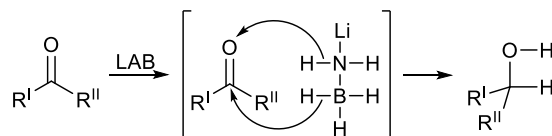
El mecanismo de la reducción con LAB se muestra en el Esquema 98.<sup>143</sup> En primera instancia se reduce el enlace amida, dando lugar a un intermedio tetraédrico convencional. Luego este puede evolucionar de dos maneras, obteniéndose la amina o el alcohol correspondiente. El intermedio tetraédrico anterior puede eliminar borinato, formando la imina correspondiente. Esta es inmediatamente reducida por otra molécula de LAB dando lugar a la amina final. Sin embargo, si otra molécula de LAB se coordina al átomo de nitrógeno del intermedio tetraédrico inicial, este grupo amino se transforma en un grupo amonio, lo que promueve su eliminación (ya que ahora es

un excelente grupo saliente), formando el aldehído correspondiente, que se reduce rápidamente a alcohol.



**Esquema 98.** Mecanismo de la reducción de una amida con LAB.

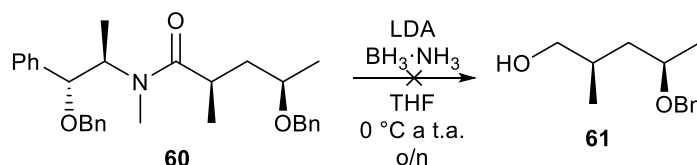
Pese a que el mecanismo para la reducción final en ambas rutas pueda parecer similar a la primera etapa del mecanismo anterior, puede ser menos trivial. Al estudiar la reducción de cetonas empleando este hidruro, Xu *et al.*<sup>144</sup> observaron que dentro de una misma molécula de LAB, existe una doble disociación de los enlaces B-H y N-H, donando selectivamente el hidrógeno N-H al oxígeno y el hidrógeno B-H al carbono del carbonilo (Esquema 99), imitando a la hidrogenación de carbonilos catalizada por metales de transición.<sup>145</sup>



**Esquema 99.** Mecanismo propuesto para la reducción de cetonas con hidruro de LAB.

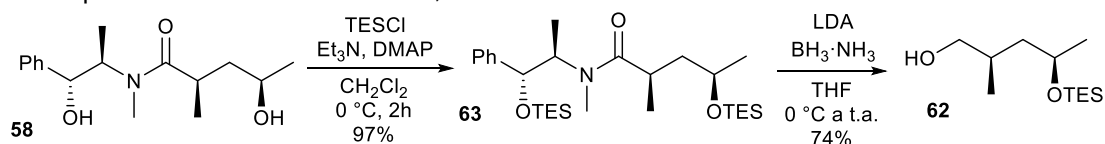
El porvenir de esta transformación depende de los efectos estéricos de los sustratos y reactivos empleados, tanto los sustituyentes de la amida ( $R''$  y  $R'''$ ), como de los del hidruro. La formación de la amina se ve acentuada cuando hay grupos voluminosos, ya que se desfavorece la coordinación de otra molécula de LAB al átomo de nitrógeno. Con una amida poco impedida y el reactivo de LAB, se consigue preparar selectivamente el alcohol correspondiente.

Sin embargo, cuando se estudió la reducción del producto **60**, se recuperó material de partida inalterado en todas las pruebas que se realizaron.



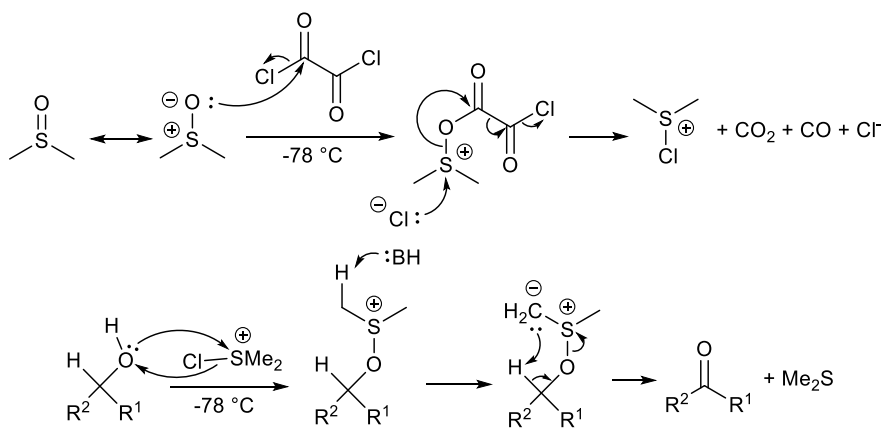
**Esquema 100. Rotura de 60.**

Teniendo que replantearnos el grupo protector de los alcoholes de **58**, propusimos utilizar éteres de trietilsililo como alternativa. En este caso podríamos realizar las transformaciones de igual manera que se mostraban en el Esquema 95. Así pues, se protegieron ambos grupos hidroxilo de **58** como éteres de trietilsililo (siendo imposible otra vez la monoprotección selectiva) y se redujo el correspondiente intermedio con LAB, obteniendo el alcohol **62**.



**Esquema 101. Preparación del alcohol 62.**

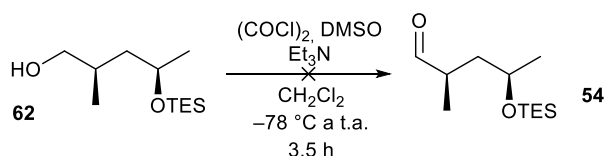
Para la siguiente etapa se empleó la oxidación de Swern, una de las oxidaciones de grupos hidroxilo más clásicas y fiables.<sup>146</sup> Aunque las condiciones usuales de esta transformación sean DMSO, cloruro de oxalilo, trietilamina o DIPEA y temperaturas bajas ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),<sup>147</sup> estas se pueden sustituir por otros similares,<sup>148</sup> dando lugar a diferentes versiones de esta oxidación. Entre ellas encontramos la oxidación de Parikh–Doering, donde las modificaciones realizadas permiten que la reacción se pueda llevar a cabo a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sin que aparezcan productos secundarios.<sup>149</sup> Debido al bajo coste del procedimiento clásico, lo aplicamos en la oxidación del alcohol **62**. El mecanismo propuesto por el mismo Swern aparece en el Esquema 102.<sup>146</sup>



**Esquema 102. Mecanismo aceptado de la oxidación de Swern.**

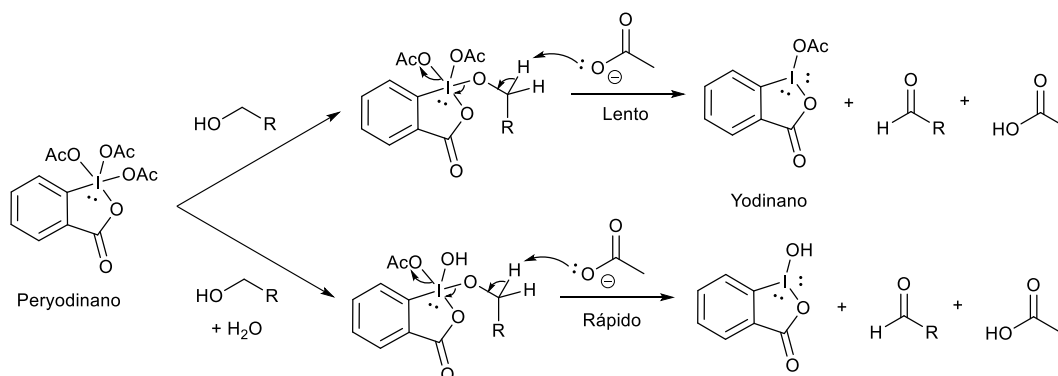
Tal y como se muestra en el mecanismo anterior, en el medio de reacción se produce momentáneamente cloruro de hidrógeno, con lo que nuestro grupo protector podría verse comprometido. Para evitar dicho problema se estudió añadir la base inmediatamente después del alcohol **62**. Sin embargo, se obtuvo cuantitativamente el aldehído con el grupo hidroxilo desprotegido, sin observar el producto **54**, descartando este método de oxidación.



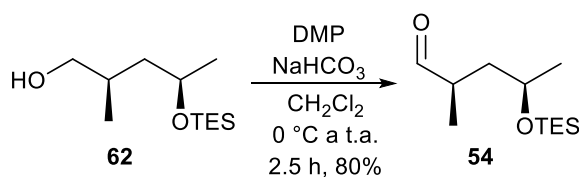

**Esquema 103.** Oxidación de **62**.

Una oxidación que sí permite grupos lábiles en medios ácidos es la de Dess–Martin,<sup>150</sup> que utiliza un peryodinato como agente oxidante, transcurre mediante unas condiciones más suaves y puede funcionar a pH neutro. Este oxidante está basado en otro oxidante similar, el ácido 2-yodoxibenzoico (IBX). Respecto a su predecesor, el peryodinato de Dess–Martin (DMP) presenta una mayor actividad y solubilidad en disolventes orgánicos gracias a la presencia de sus tres grupos acetato.<sup>150</sup>

Schreiber y colaboradores han demostrado que la adición de una cantidad estequiométrica de agua acelera la reacción. Esto es fruto de la formación de un nuevo peryodinato al intercambiar un grupo acetato por un grupo hidroxilo, lo que le otorga una mayor capacidad oxidativa.<sup>151</sup> Sin embargo, debido a que tenemos un grupo tan lábil al medio ácido, decidimos no probar esta alternativa.

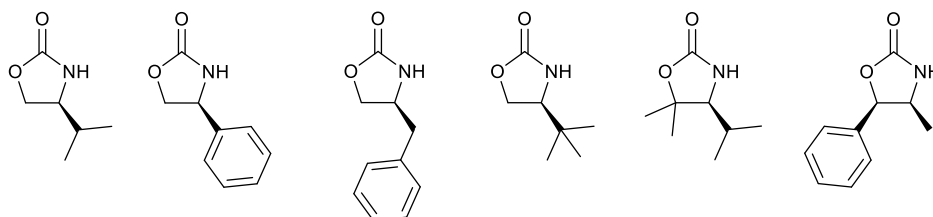

**Esquema 104.** Mecanismos propuestos para la oxidación de un alcohol primario con el peryodinato de Dess–Martin (DMP), sin agua (arriba) y con ella (abajo).

Aunque durante la reacción también se genera un ácido como subproducto, el gran exceso de base que se emplea en esta transformación consigue eliminarlo de manera casi inmediata. Esto se corroboró al proceder a nuestra oxidación, puesto que se consiguió preparar el aldehído **54** sin observar el producto desililado.


**Esquema 105.** Segunda oxidación de **62**.

### 3.8.5 Oxazolidinona de Evans

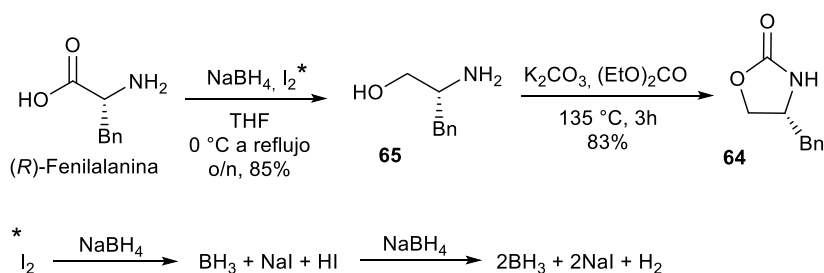
Siendo las pseudoefedrinas uno de los auxiliares quirales más populares en estas últimas décadas, las oxazolidinonas, una familia de compuestos desarrollados por Evans y colaboradores, son sin duda otro miembro de esa lista.<sup>152</sup> Se suelen preparar fácilmente a partir de aminoácidos naturales y no naturales. La estereoselectividad de este tipo de auxiliares viene dada por el efecto estérico de sus sustituyentes en las posiciones 4 y 5 de su anillo durante los estados de transición de las transformaciones correspondientes.



**Esquema 106.** Ejemplos de oxazolidinonas de Evans, mostrando los enantiómeros 4R (y 5S cuando corresponde).

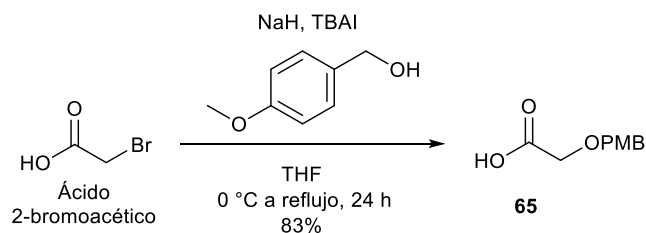
Este tipo de auxiliares se ha aplicado a diferentes transformaciones, incluyendo alquilaciones,<sup>153</sup> reacciones aldólicas<sup>154</sup> y reacciones de Diels–Alder.<sup>155</sup>

La preparación de la oxazolidinona de Evans empleada en este capítulo se llevó a cabo a partir de la (*R*)-fenilalanina. Dicho aminoácido se redujo empleando borano, el cual se preparó *in situ* a partir de borohidruro de sodio y yodo. Luego se llevó a cabo su ciclación mediante la reacción del aminoalcohol obtenido con carbonato de dietilo en presencia de una cantidad catalítica de base, obteniendo el auxiliar **64** en dos etapas y un 70% de rendimiento desde la (*R*)-fenilalanina.



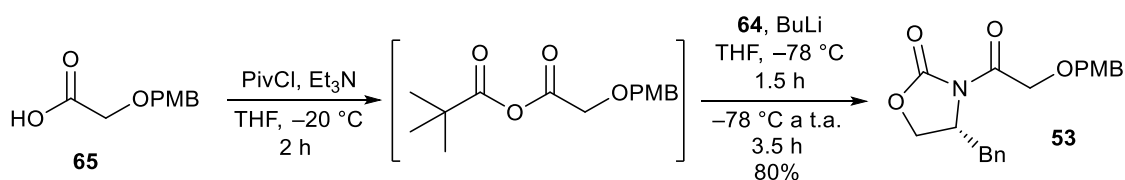
**Esquema 107.** Síntesis de la oxazolidinona **64** y reacción propuesta entre el yodo y el borohidruro de sodio.

Para preparar el ácido deseado, se prefirió realizar la sustitución del ácido 2-bromoacético con el alcohol 4-metoxibenzílico en vez de proteger el ácido glicólico, debido a que esta primera metódica es mucho más económica.



**Esquema 108.** Preparación del ácido 17.

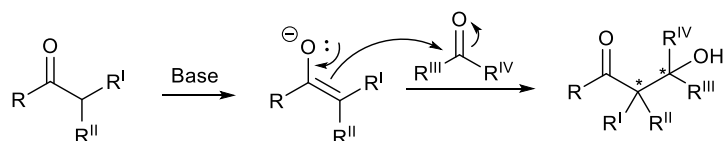
El auxiliar quiral se puede unir a la cadena pertinente de diferentes maneras. En este caso se activó el ácido **65** con cloruro de pivaloilo, formándose el correspondiente anhídrido mixto. Este se hizo reaccionar con el anión de la oxazolidinona **64**, generado por el tratamiento del de esta con butil litio. De esta manera se obtuvo el producto **53** con un 80% de rendimiento.



**Esquema 109.** Activación del ácido **65** y posterior acilación de la oxazolidinona **64**.

### 3.8.6 Reacción aldólica diastereoselectiva de Evans

Descubiertas por Alexander Borodin y Charles-Adolphe Wurtz en 1869 y 1872 respectivamente,<sup>156,157</sup> las reacciones aldólicas son una de las transformaciones más utilizadas para crear enlaces carbono-carbono.<sup>158</sup> Transcurren mediante la reacción entre dos compuestos carbonílicos, a través de la formación del enolato de uno de ellos, que efectúa un ataque nucleófilo sobre el carbonilo restante.

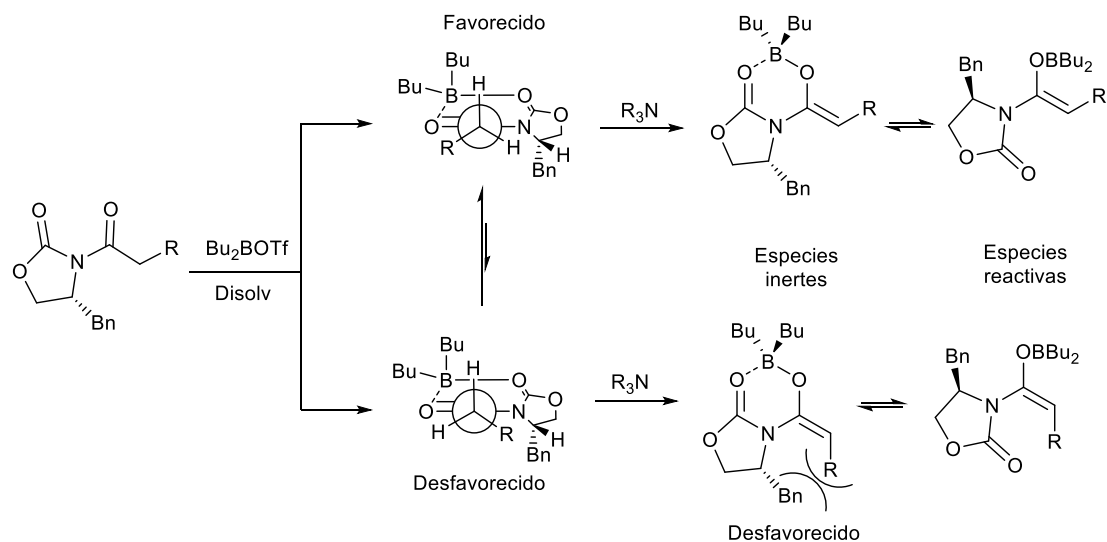


**Esquema 110.** Mecanismo propuesto para la reacción aldólica.

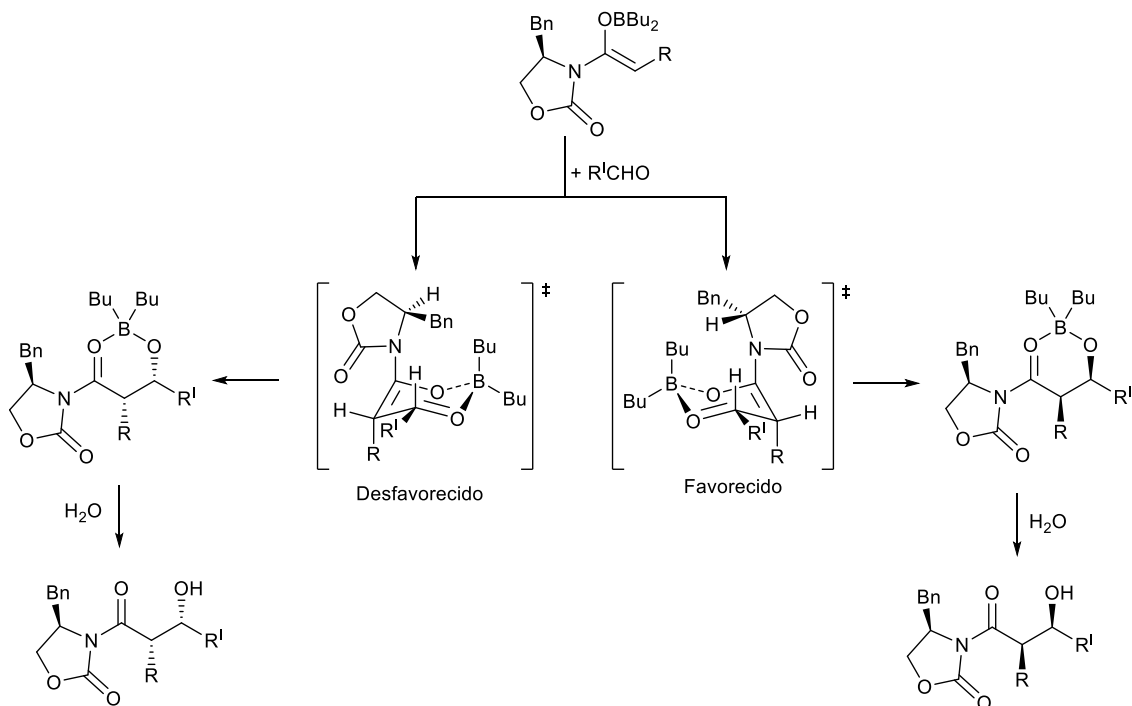
Tal y como se muestra en el esquema anterior, en este tipo de reacciones se pueden crear hasta dos estereocentros. Aunque inicialmente era difícil controlar la configuración de los estereocentros creados, nuevos métodos han surgido a lo largo de los años, consiguiéndose rendimientos y diastereoselectividades excelentes y dotando a estas reacciones de una gran importancia en la química orgánica sintética.<sup>159,160</sup>

Evans y colaboradores describieron por primera vez en 1981 que los enolatos formados a partir de oxazolidinonas y metales alcalinos reaccionaban con aldehídos con una gran selectividad facial

en este tipo de reacciones.<sup>154</sup> Especialmente los enolatos derivados del triflato de dibutilboro demostraron unas diastereoselectividades excelentes (>100:1, *Z:E*).<sup>161,162</sup> En el Esquema 111 se muestra el modelo propuesto para explicar dicha selectividad, formándose el enolato *Z* de manera casi cuantitativa. Este enolato da lugar al aducto con ambos sustituyentes en posición *sin*.



**Esquema 111.** Modelo propuesto para la selectividad en la formación de los enolatos de boro de las oxazolidinonas de Evans (en este caso con la oxazolidinona formada a partir de la *R*-fenilalanina como ejemplo).

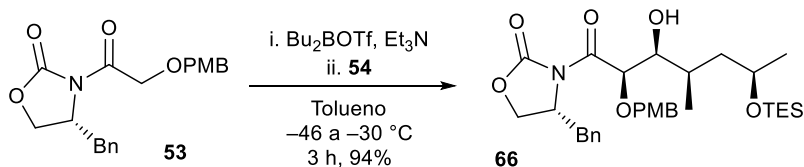


**Esquema 112.** Modelo para explicar la diastereoselectividad observada en este tipo de reacciones aldólicas.

La reacción entre el enolato *Z* y el aldehído correspondiente transcurre mediante un estado de transición de tipo Zimmerman–Traxler<sup>163</sup> de manera mayoritaria. El estado de transición favorecido

es el que minimiza las repulsiones estéricas entre el sustituyente de la oxazolidinona y el aldehído, lo que conlleva a que su formación esté muy favorecida, formándose mayoritariamente uno de los dos diastereómeros *sin* (Esquema 112).

Siguiendo esta metódica se consiguió sintetizar el aducto **66** con un 94% de rendimiento y con una excelente diastereoselectividad a partir de la oxazolidinona **53** y el aldehído **54**.



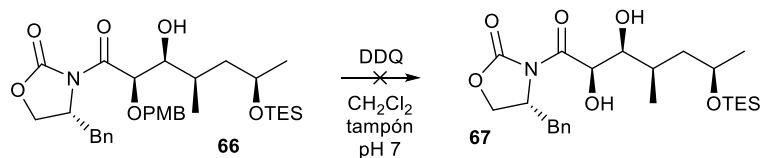
**Esquema 113.** Reacción aldólica de **54**.

### 3.8.7 Elección de grupos protectores y síntesis del Fragmento II

Después de llevar a cabo la reacción aldólica, nos quedaba pendiente identificar los mejores grupos protectores de los tres grupos hidroxilo de **66**. Inicialmente necesitábamos desproteger el éter de *p*-metoxibencilo, para luego proteger el sistema 1,2-diol en forma de éteres de *tert*-butildimetilsililo, mediante unas condiciones que no perturbaran al éter de trietilsililo.

De entre las opciones más frecuentes para la desprotección del grupo OPMB se pueden destacar dos, la rotura oxidativa y la reductiva. La rotura reductiva resulta ser una opción poco adecuada *a priori*, puesto que Rotulo–Sims y Prunet describen que, mediante la hidrogenación, también se promueve la rotura de éteres de trietilsililo.<sup>164</sup> Además, el impedimento estérico alrededor del grupo OPMB puede requerir presiones elevadas de hidrógeno.

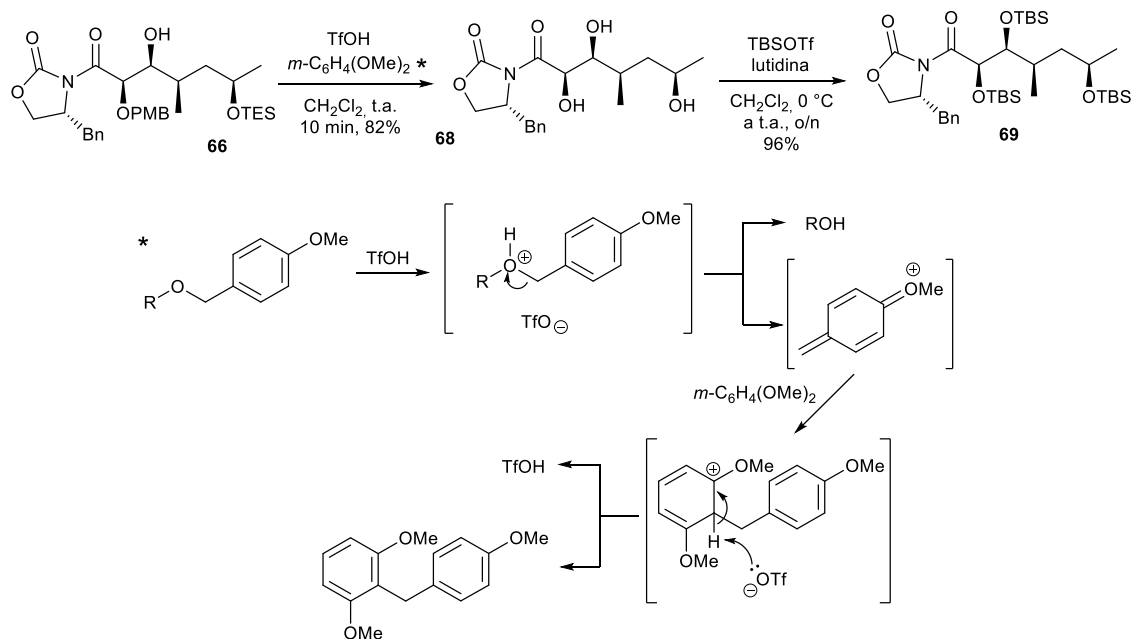
Optando así por la ruta oxidativa, el tratamiento de estos éteres con DDQ es una de las condiciones más suaves para esta desprotección. Sin embargo, al proceder con esta transformación no conseguimos aislar el producto deseado.



**Esquema 114.** Intento de desprotección de **66**.

A pesar de modificar las condiciones empleadas, no se consiguió el producto deseado en los diferentes intentos realizados, abandonando esta alternativa.

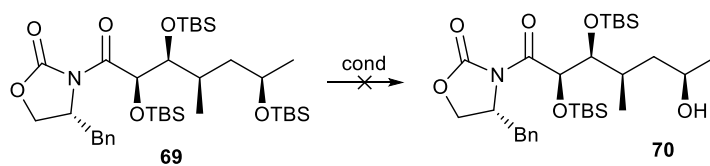
Siéndonos poco útiles los métodos tradicionales, decidimos emplear un tercer tipo de desprotección selectiva del grupo éter de *p*-metoxibencilo. Sin embargo, este procedimiento emplea un ácido fuerte, y aunque transcurre mediante unas condiciones que son lo suficientemente suaves para que los éteres de *tert*-butilsililo no se vean alterados,<sup>165</sup> sí afectan a los grupo trietilsililo. Quedándonos pocas opciones más, decidimos estudiar esta nueva con la idea de efectuar más adelante una desprotección regioselectiva.



**Esquema 115.** Preparación del producto **69** (arriba) y mecanismo propuesto para la desprotección estudiada (abajo).

Efectivamente, al proceder a la desprotección de **66**, obtuvimos el trihidroxiderivado con un buen rendimiento. Luego protegimos fácilmente los tres grupos hidroxilo de **69** como éteres de *tert*-butildimetilsililo mediante el triflato de TBS. En el Esquema 115 se muestra el mecanismo propuesto por los mismos autores para la etapa de desprotección estudiada.

Habiendo preparado el producto **69**, se procedió a estudiar la desprotección regioselectiva del alcohol en C12. Muy a nuestro pesar, bajo ninguna de las condiciones que estudiamos pudimos observar la formación selectiva de **70**, recuperando el material de partida u obteniendo mezclas de productos desililados, con un bajo rendimiento del producto deseado.



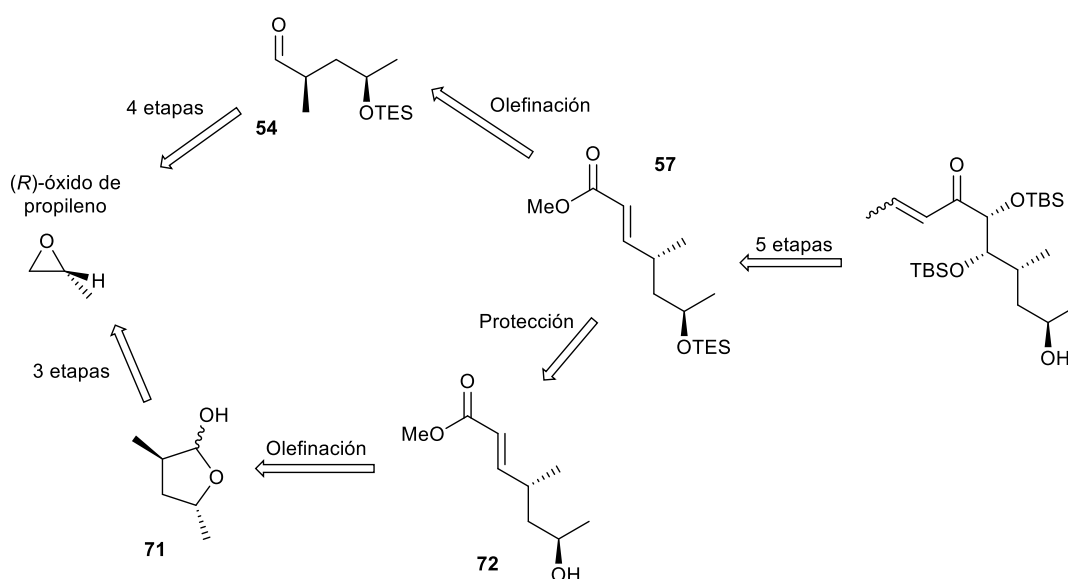
**Esquema 116.** Intento de desprotección de **69**.

Al encontrarnos con estos problemas, decidimos descartar esta ruta, explorando una segunda vía alternativa.

### 3.9 Combinación de ambas rutas sintéticas hacia el Fragmento II

#### 3.9.1 Introducción

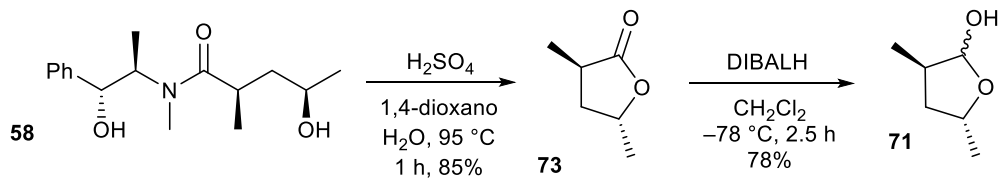
Tal como habíamos comentado antes en el Esquema 84, se podrían emplear dos intermedios de la ruta anterior para, mediante un método similar a la que se había estudiado en los inicios de este capítulo, poder preparar el Fragmento II con el sistema 1,2-diol protegido como éter de *tert*-butildimetilsililo.



**Esquema 117.** Nuevas rutas propuestas para la preparación del Fragmento II.

Como se muestra en el Esquema 117, ambas vías transcurren mediante olefinaciones de Wittig. Pese a que esta reacción nos había traído problemas en el primer apartado de este capítulo, al estudiar la conversión del lactol **1** en el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **47**, gracias a los resultados más recientes de Harcken<sup>166</sup> *et al.* volvimos a abordar esta transformación. De hecho, Harcken y colaboradores reportaron que al realizar olefinaciones de Wittig con iluros estabilizados a partir de alcoxialdehídos y lactoles siguiendo la metodología estándar, se conseguían relaciones *E:Z* relativamente pobres, coincidiendo con nuestros resultados. Sin embargo, al utilizar iluros de fósforo de tributilfosfina en lugar de trifenilfosfina (siendo ambos igual de fáciles de preparar), consiguieron aumentar tanto los rendimientos como la proporción *E:Z* de manera significativa. Este resultado era atribuido a que los iluros de tributilo son más nucleófilos que los respectivos iluros de trifenilfosfina.<sup>167</sup> La adición de un 20 molar% de ácido benzoico mejoraba estos resultados.

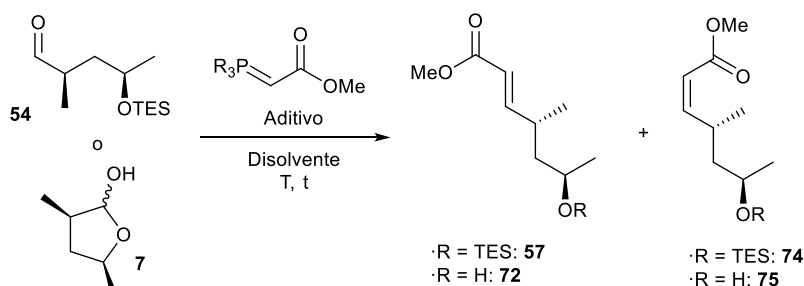
En primer lugar, se preparó el lactol **71**. Inicialmente se hidrolizó la amida **55** en medio ácido (tal como se hizo anteriormente para calcular el exceso diastereomérico de **58**). Luego, se redujo la lactona **73** al correspondiente lactol con DIBALH. Ambas transformaciones funcionaron con buenos rendimientos, 85% y 78% respectivamente.



**Esquema 118.** Síntesis del lactol **71** a partir de **58**.

### 3.9.2 Olefinación de Wittig y obtención de **57**

Una vez preparados ambos sustratos, se estudió su olefinación mediante los dos procedimientos que habíamos comentado anteriormente, la que utilizamos a los inicios de este capítulo y la propuesta por Harcken y colaboradores.



Olefinación	Material de partida	Método <sup>a</sup>	Aditivo (equiv)	t (h)	Relación E:Z	Rendimiento del isómero E
1	54	A	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (2)	1	74:26	58%
2	54	B	ninguno	0.25	100:0	68%
3	54	B	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (2)	0.25	100:0	91%
4	71	A	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH (2)	16	80:20	60%
5	71	B	PhCOOH (0.2)	0.25	100:0	95%

a) Método A: R = Ph, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. Método B: R = Bu, tolueno, 90 °C.

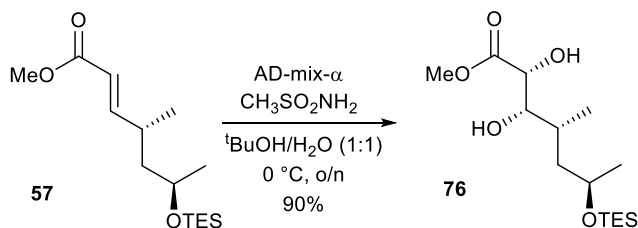
**Tabla 15.** Olefinaciones de Wittig de **54** y **71**.

Ya fuera a partir del aldehído lineal o el lactol, al llevar a cabo la olefinación con iluros de trifenilfosfina, obtuvimos relaciones E/Z moderadas. Por otro lado, en el caso de los iluros de tributilfosfina, no se detectó en ninguno de los casos el isómero Z mediante el estudio del crudo de reacción por RMN de <sup>1</sup>H. En la transformación del lactol **71**, replicamos las mismas condiciones de Harcken, obteniendo el producto deseado con muy buen rendimiento. Por otro lado, estas



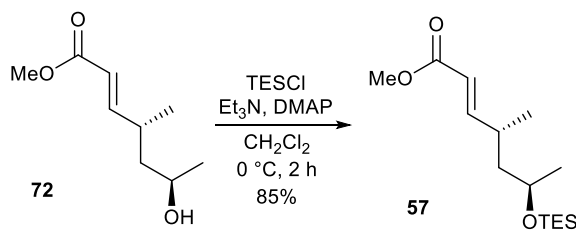
condiciones eran inapropiadas con el aldehído **54**, pues el medio ácido resultante promovería la eliminación del grupo trietilsililo, con lo que procedimos a la transformación sin ningún aditivo. Aunque la relación *E/Z* seguía siendo excelente, se observó la aparición de productos secundarios. Debido a que estos mantenían la estructura de un éster metílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, creímos que, en estas condiciones, se desprotegia el grupo TES, y el hidroxilo resultante era el origen de las reacciones colaterales. Considerando que en la olefinación original, usando el iluro de trifenilfosfina y el aldehído **54** con trifluoroetanol como aditivo (entrada 1), no se detectó el producto desprotegido (**72**), creímos que este reactivo era ideal para evitar la reactividad no deseada que habíamos observado anteriormente. Y así fue, ya que no observamos ni producto desprotegido, ni isómero *Z*, ni reacciones secundarias, obteniendo el producto deseado **57** con un 91% de rendimiento.

Antes de proteger el hidroxilo libre de **72** para luego comparar las dos rutas propuestas para la preparación de **57** y dado que el Dr. Carrillo obtuvo peores rendimientos al realizar la dihidroxilación de Sharpless con el sustrato con el hidroxilo (C12-OH) protegido, primero quisimos comprobar si la dihidroxilación de este éster era satisfactoria.



**Esquema 119.** Dihidroxilación de Sharpless de **57**.

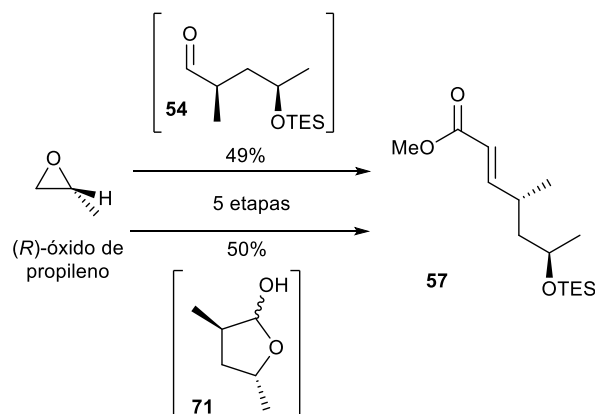
Al obtener **76** con un 90% de rendimiento, corroboramos que este intermedio sintético era adecuado para avanzar en la síntesis, con lo que protegimos el producto **72** como éter de trietilsililo.



**Esquema 120.** Protección de **72**.

Cuando analizamos las dos rutas estudiadas, vemos que ambas transcurren satisfactoriamente mediante cinco etapas y parten del mismo material de partida, el (*R*)-óxido de propileno. De hecho, las rutas son muy similares, tanto económicamente como químicamente, ya que los rendimientos globales son casi exactos. Aunque la diferencia es mínima, trabajar con intermedios de bajo peso molecular (lactona y lactol) conduce a que la ruta por la que transcurren sea un poco menos

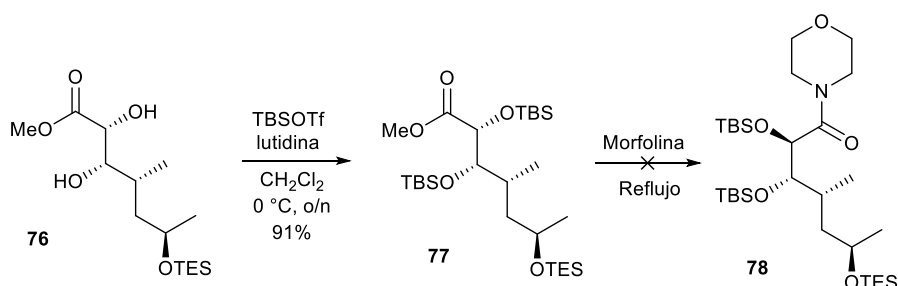
escalable respecto a la otra. Por tanto, seleccionamos la ruta que utiliza el aldehído lineal **54** como la más adecuada, pero recordando que ambas son satisfactorias.



**Esquema 121.** Comparación de las rutas para obtener el éster **57**.

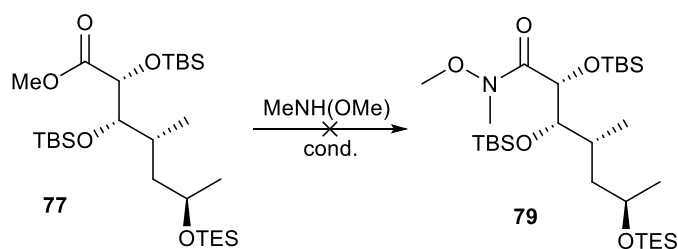
### 3.9.3 Finalización de la síntesis

Continuando con la síntesis, se procedió a la protección de este nuevo sistema de 1,2-diol en forma de éter de *tert*-butildimetilsililo. Luego se estudió la formación de la amida de morfolina de la misma manera que hicimos ya anteriormente (amida **3**). Sin embargo, al disolver el producto **77** en morfolina y calentar, solo recuperábamos material de partida.



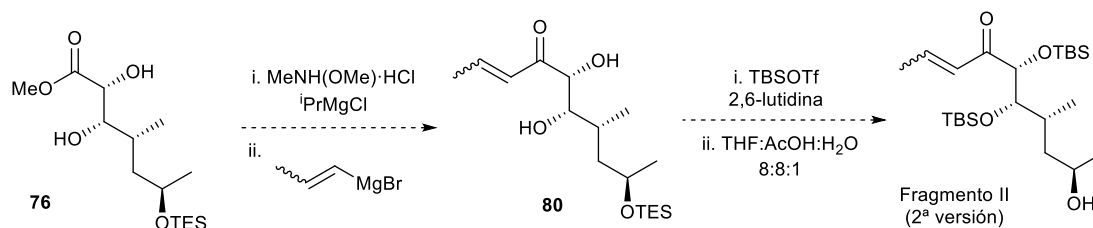
**Esquema 122.** Protección del sistema 1,2-diol y posterior formación de la amida de morfolina **78**.

Puesto que no fue posible la preparación de la amida de morfolina mediante condiciones suaves, era necesario recurrir a unas condiciones más severas. Aun existiendo ciertos precedentes sobre ello, decidimos descartar la ruta de la amida de morfolina, optando por la preparación de la correspondiente amida de Weinreb, que es una ruta más común.



**Esquema 123.** Preparación de la amida **79**.

Sin embargo, cuando quisimos llevar a cabo la formación de este intermedio a través de la activación de la hidroxilamina de partida, ya fuera mediante trimetilaluminio o cloruro de isopropilmagnesio, solo recuperamos el éster de partida **77**. Esta falta de reactividad se atribuyó al efecto estérico de los dos grupos protectores en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ . Todo parece indicar que para preparar la amida de Weinreb (hidroxamato de metilo) deseada sería necesario partir del éster con el sistema 1,2-diol sin proteger, lo que tiene sus contraindicaciones. Desafortunadamente, no pudimos estudiar estas alternativas por falta de material, poniendo en pausa estos procedimientos, y de igual modo, la preparación de la segunda versión del Fragmento II.



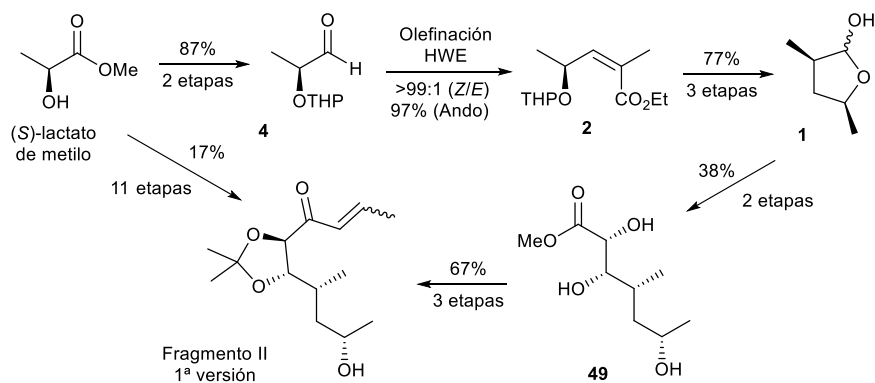
**Esquema 124.** Ruta alternativa a la preparación de la segunda versión de Fragmento II.

Así pues, no hemos conseguido acabar la síntesis de la segunda versión del Fragmento II, quedándonos a pocas etapas de su finalización. Pese a este resultado, creemos posible completar esta síntesis mediante la ruta alternativa que hemos propuesto en el Esquema 124.

### 3.10 Recapitulación

Inicialmente propusimos la preparación de lo que después llamamos primera versión del fragmento, el cual tenía los dos hidroxilos vecinos protegidos como cetal. En ella partimos del (S)-lactato de metilo, a partir del cual preparamos el aldehído **4** en dos etapas. Al proceder a la olefinación HWE de este comparamos las metodologías de Ando y de Still–Gennari, escogiendo la primera sobre la segunda y consiguiendo resultados excelentes. Luego formamos el lactol correspondiente en tres etapas y estudiamos su olefinación. Pese a nuestros intentos, obtuvimos resultados algo desalentadores, tanto en esta etapa como en la inmediata dihidroxilación asimétrica. Más adelante introducimos el resto de los grupos funcionales pertinentes, obteniendo

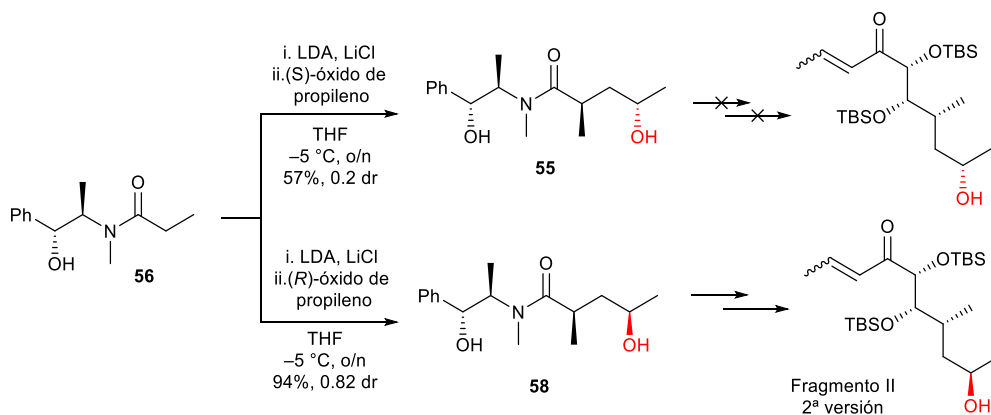
la primera versión del Fragmento II en un total de once etapas y un 17% de rendimiento global. A pesar de haber obtenido el fragmento con un rendimiento aceptable, esta ruta sintética tiene ciertos flacos. Más allá de ser algo larga, nos encontramos con problemas de *atom economy* y algunos pobres rendimientos en etapas avanzadas.



**Esquema 125.** Resumen de la primera síntesis hacia el Fragmento II.

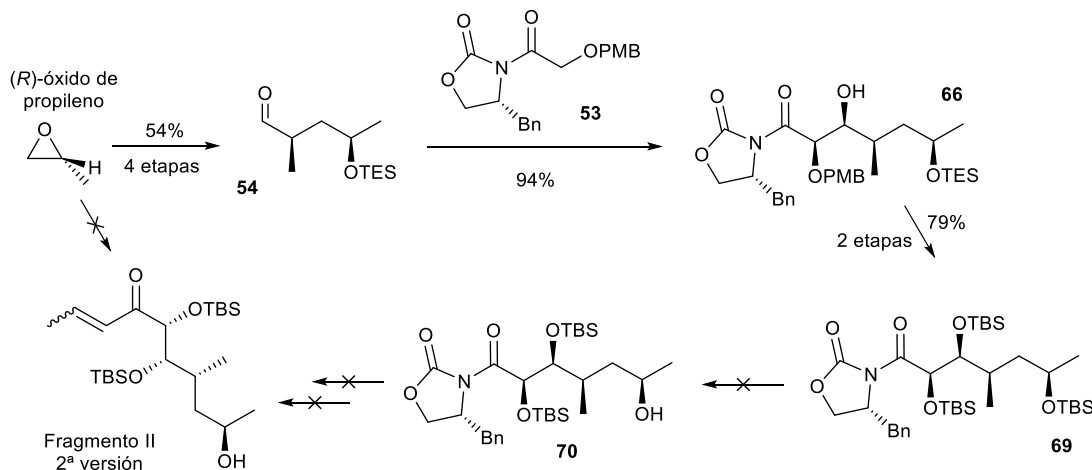
Por ello decidimos buscar una síntesis alternativa que remediara los problemas anteriormente comentados. También quisimos modificar el grupo protector del sistema 1,2-diol del que disponíamos, ya que creímos que, si ambos estuvieran en forma de éteres de TBS en lugar de un grupo cetal, conseguiríamos la desprotección de todos los hidroxilos de la Anfidinolida en una sola etapa al final de la síntesis.

La primera ruta alternativa que estudiamos introducía el sistema 1,2-diol mediante una reacción aldólica diastereoselectiva de Evans, evitando tener que trabajar con el alqueno correspondiente. En ella partíamos del auxiliar quiral de Myers acilado, que se alquilaba con el (*S*)-óxido de propileno, dando lugar al producto deseado **55**. Sin embargo, al llevar a cabo esta transformación obtuvimos el producto deseado con una relación diastereomérica bastante baja (6:4), coincidiendo con los resultados de algunos autores en la bibliografía.<sup>59,142</sup> Aun suponiendo un cambio en la quiralidad del carbono C12, estudiamos la misma alquilación empleando el enantiómero opuesto del epóxido de partida, el (*R*)-óxido de propileno. Se obtuvieron resultados notablemente mejores (10:1), por lo que escogimos continuar con este material de partida.



**Esquema 126.** Modificación de la quiralidad en C12 en la segunda síntesis hacia el Fragmento II.

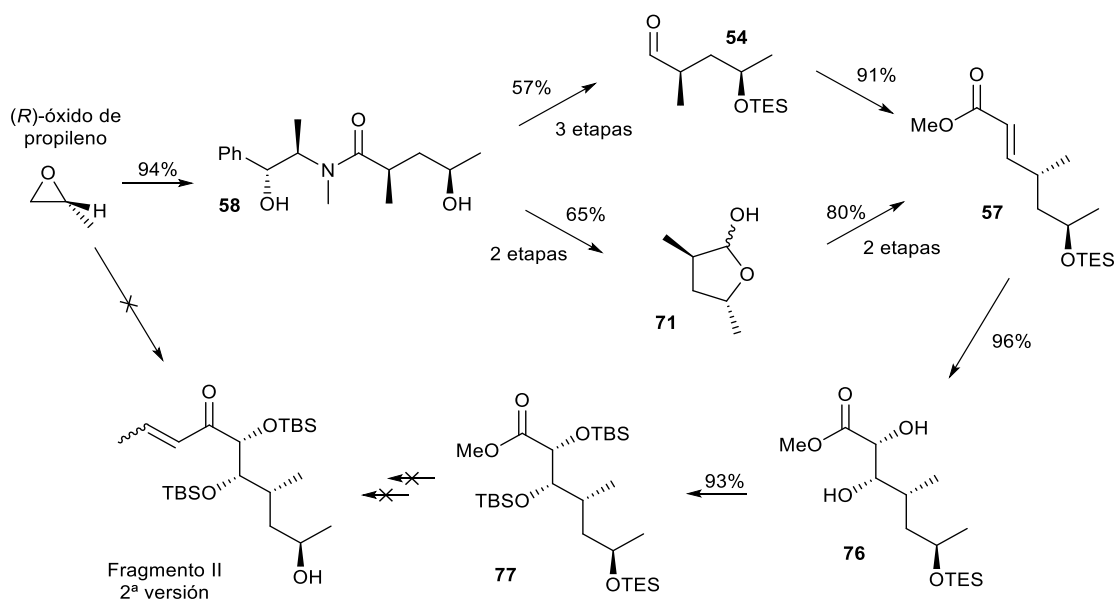
Preparamos en tres etapas el aldehído **54**, cuya reacción aldólica con la oxazolidinona **55** nos permitió obtener el sistema 1,2-diol deseado con un excelente rendimiento y diastereoselectividad. Cuando estudiamos la desprotección selectiva del éter de PMB con DDQ, no conseguimos aislar el producto de deseado en ninguna de las condiciones estudiadas, observando mayoritariamente un subproducto desconocido. Quedándonos pocas opciones más, procedimos a la desprotección del éter de PMB mediante la metodología de Fung y Koch, la cual también elimina el grupo trietilsililo. Una vez protegimos los tres alcoholes libres como éteres de TBS, al estudiar la desprotección regioselectiva del alcohol en C12, no obtuvimos resultados aceptables, obteniendo mezclas de productos desililados y/o malos rendimientos del producto deseado. En este punto decidimos descartar esta ruta alternativa y no optimizar la etapa de la desprotección selectiva.



**Esquema 127.** Resumen de la segunda síntesis hacia el Fragmento II.

A continuación, decidimos abordar la preparación del éster **57**, utilizando un protocolo similar a la de la primera ruta para completar la síntesis, pero a partir de productos intermedios de la segunda vía, es decir, partiendo del (*R*)-óxido de propileno. Así pues, planteamos dos rutas alternativas para preparar **57** a partir del producto alquilado **58**. En los dos casos existía una olefinación y,

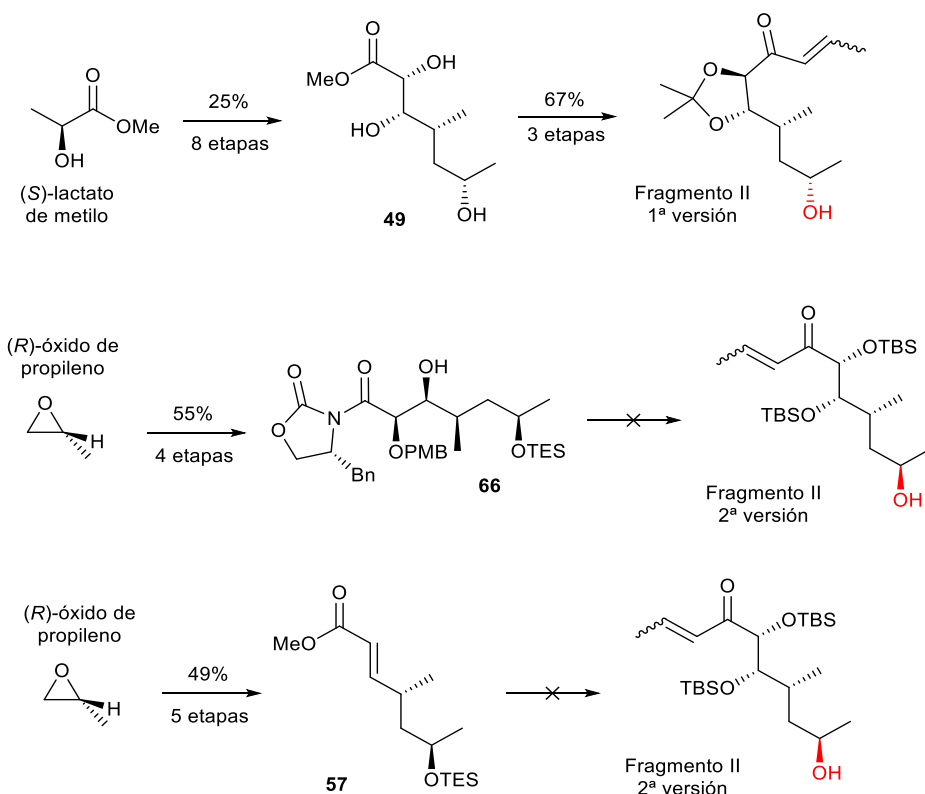
posteriormente, una dihidroxilación asimétrica. Al emplear el método de Harcken y Martin, que utiliza iluros de tributilfosfina, conseguimos excelentes resultados en la etapa de la olefinación. Luego realizamos satisfactoriamente la etapa de la dihidroxilación asimétrica. Al comparar las dos rutas estudiadas para preparar el éster **57**, vimos que no existía gran diferencia entre ellas, reportando rendimientos muy similares con el mismo número de etapas. Se escogió la que transcurre mediante el aldehído lineal **54** como la más adecuada gracias a su mayor facilidad de escalado. En este punto, protegimos el sistema 1,2-diol como éteres de TBS. Desafortunadamente, no conseguimos preparar las amidas de Weinreb o de la morfolina deseadas, probablemente por el impedimento estérico que ejercen los grupos TBS. Aunque estas alternativas pudieran ser viables *a priori*, por falta de material hemos tenido que posponer la finalización de esta versión del Fragmento II.



**Esquema 128.** Resumen de la tercera síntesis hacia el Fragmento II.

## 3.11 Conclusiones

En este capítulo hemos estudiado tres síntesis hacia el Fragmento II.

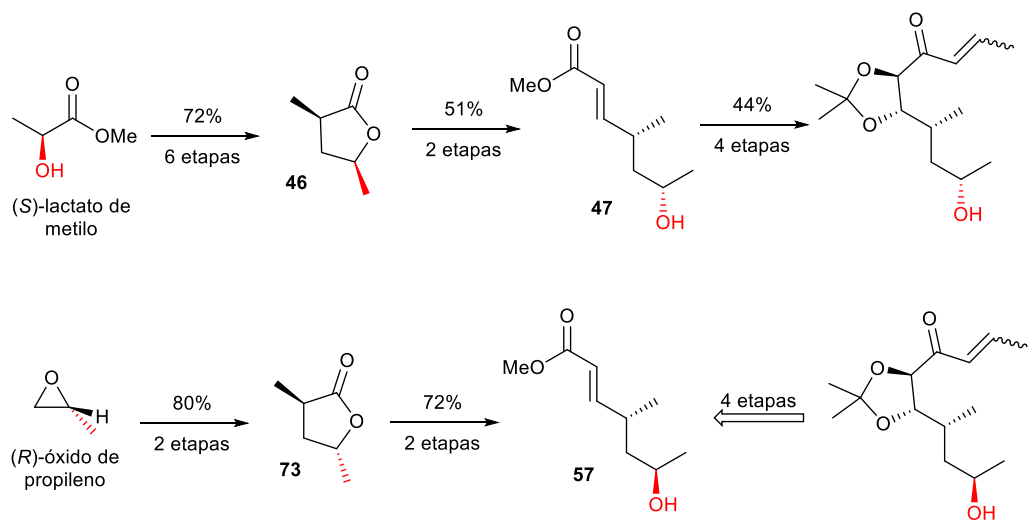


**Esquema 129.** Resumen de las tres rutas estudiadas en este capítulo que darían lugar al Fragmento II de la Anfidinólida B<sub>2</sub>.

Solo hemos podido terminar satisfactoriamente la ruta que proponíamos inicialmente al principio, vía la primera versión del Fragmento II, ya que encontramos problemas en las otras dos rutas. De hecho, hemos descartado la segunda ruta y queda por estudiar más a fondo la tercera. Por tanto, continuaremos la síntesis total con la primera versión del Fragmento II.

Cabe mencionar que, ante los resultados obtenidos en este apartado, si volviéramos a preparar el Fragmento II con un grupo cetal para proteger el sistema 1,2-diol, continuaríamos la síntesis a partir del lactol **71**, con el epímero en C12, que ya hemos indicado anteriormente.

Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>



**Esquema 130.** Comparación de las dos rutas hacia el Fragmento II.



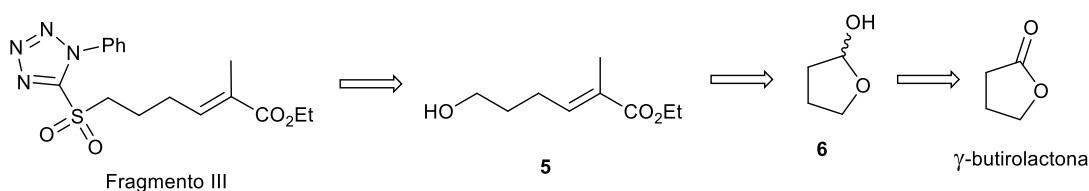
## Capítulo 4

# Síntesis del Fragmento III

### 4.1 Introducción

El Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub> es una cadena de 6 carbonos que consta de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado y un grupo sulfona.

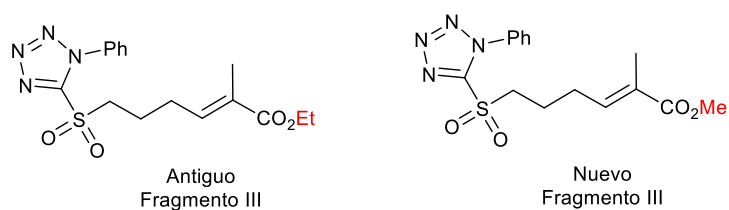
En el Esquema 131 se muestra la retrosíntesis inicialmente propuesta para este fragmento.



**Esquema 131.** Retrosíntesis inicialmente propuesta para el Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

El Fragmento III se prepararía mediante la oxidación del tiol proveniente de la reacción de Mitsunobu del alcohol **5**, que provendría de una olefinación de Wittig del lactol **6**, producto de la reducción de la  $\gamma$ -butirolactona.

Una vez introducido el Fragmento III en el esqueleto de la Anfidinolida B<sub>2</sub>, se necesita saponificar el grupo éster que proviene del mismo para que reaccione con el grupo hidroxilo libre del Fragmento II. Al llevar a cabo esta tarea, el Dr. Carrillo se encontró ciertas dificultades, lo que le obligó a forzar las condiciones de reacción, obteniendo rendimientos bastante bajos.<sup>62</sup> Para evitarlo, se estudió la síntesis del Fragmento III en forma de éster metílico en lugar de etílico, la saponificación del cual debería ser más fácil.

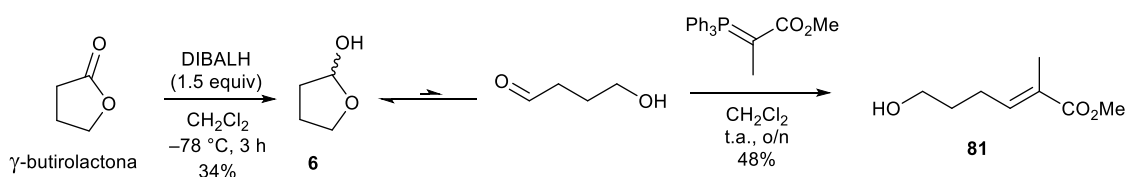


**Esquema 132.** Nuevo Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

### 4.2 Preparación del éster **81**

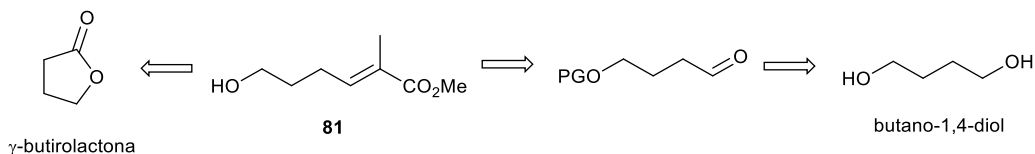
Al comenzar esta síntesis, se obtuvieron rendimientos pobres en la etapa de reducción de la butirolactona. Estos resultados coincidían con los obtenidos por Sergi Ortoll en su trabajo de Máster,<sup>168</sup> pero no con los reportados por la Dra. Sidera ni por el Dr. Carrillo en sendas Tesis

Doctorales (75-90%).<sup>61,62</sup> Se ensayaron diferentes condiciones, en las cuales se solía obtener una mezcla entre el compuesto de partida y el lactol deseado. Esto era debido a que la butirolactona se comportaba como un disolvente sobre el gel de sílice y ni se podían seguir las reacciones por TLC ni se lograban separar ambos compuestos por cromatografía. Si se empleaba una mezcla de ambos, el rendimiento de la olefinación de Wittig inmediata disminuía considerablemente (25-35% en dos etapas). Con más equivalentes de DIBALH y aumentando los tiempos de reacción respecto a lo descrito, se obtenía una conversión completa de la  $\gamma$ -butirolactona pero en un bajo rendimiento (obteniéndose un 34% en el mejor de los casos). Además, pese a utilizar el lactol **6** puro, la olefinación posterior transcurría mediante un rendimiento similar.



**Esquema 133.** Preparación de **84**.

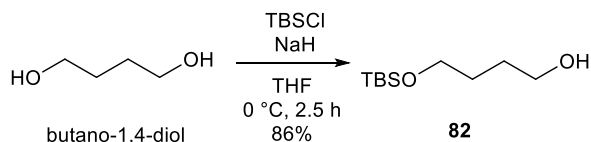
Al encontrarnos con tantos problemas en estas transformaciones, se contempló una nueva alternativa para la preparación del producto **5**, que mostramos en el Esquema 134.



**Esquema 134.** Análisis retrosintéticos para la preparación de **5**.

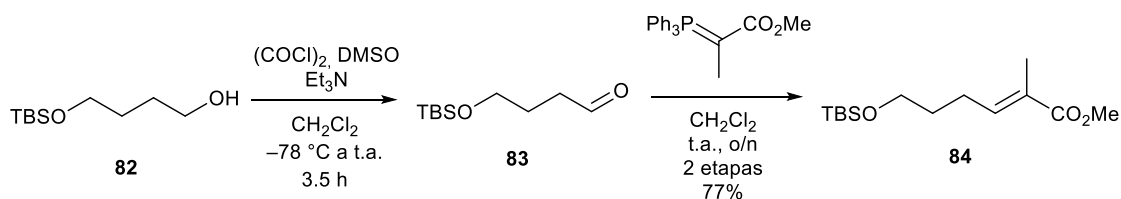
Si bien esta nueva vía implica un mayor número de etapas, solventa los problemas previamente mencionados. Esta se basa en la monoprotección selectiva del butano-1,4-diol, la oxidación del alcohol libre a aldehído y la posterior olefinación de Wittig. Aunque la desprotección del alcohol terminal se podría realizar antes o después de la olefinación, se prefirió llevarla a cabo después.

La monoprotección con cloruro de *tert*-butildimetilsililo del butano-1,4-diol (con un exceso de este) transcurrió sin problemas, obteniendo el producto **82** con un 86% de rendimiento.



**Esquema 135.** Monoprotección del butano-1,4-diol como éter de *tert*-butildimetilsililo.

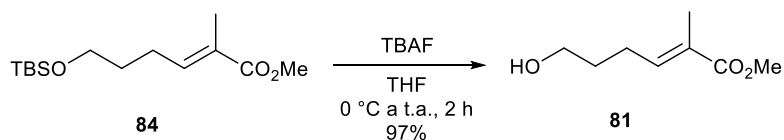
A la hora de abordar la oxidación de **82**, teniendo en cuenta la relativa inestabilidad del aldehído **83**, se llevó a cabo su olefinación inmediatamente después de aislarlo, sin llevar a cabo su purificación por cromatografía.



**Esquema 136.** Oxidación de Swern y olefinación de Wittig para dar lugar a **84**.

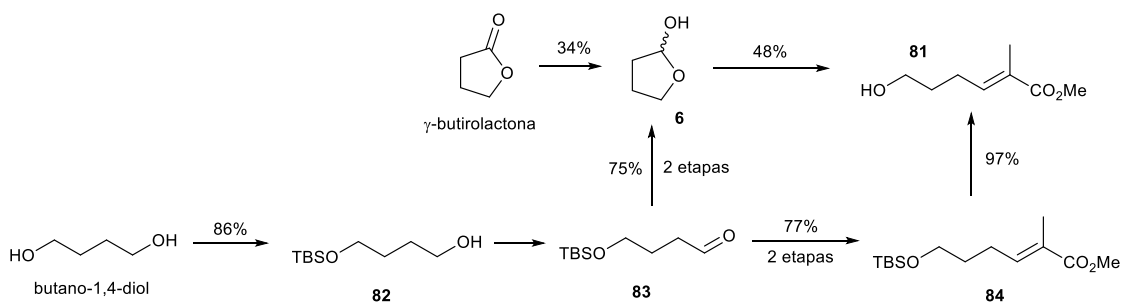
La etapa de olefinación fue realmente satisfactoria, obteniendo el isómero *E* en un excelente rendimiento (77% en dos etapas) y de manera diastereoselectiva: no se detectaba el isómero *Z* en el RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción.

A continuación se llevó a cabo la desprotección del éter de sililo con TBAF, casi de manera cuantitativa.



**Esquema 137.** Desprotección del éster **84**.

A modo de resumen, en el Esquema 138 se comparan los dos caminos seguidos para llegar al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **81**, ya fuera a partir del aldehído lineal **83** o a partir del lactol **6**.

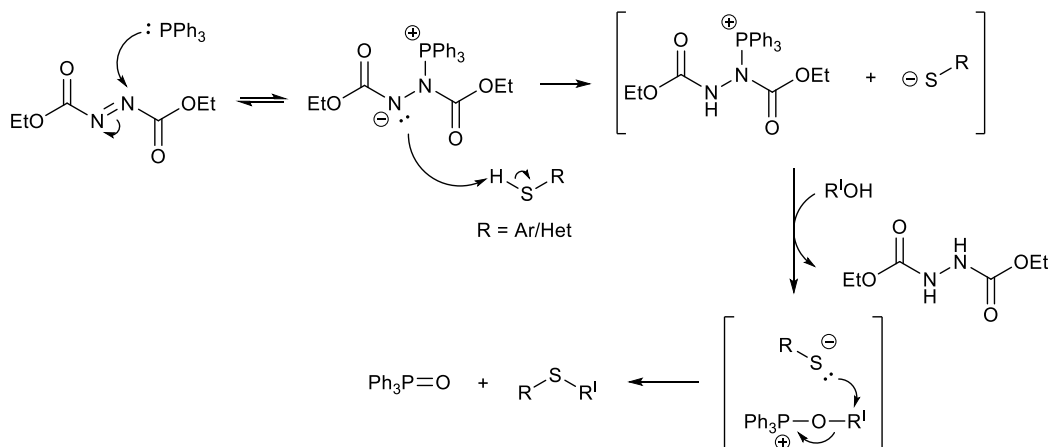


**Esquema 138.** Comparación de las vías estudiadas para preparar **81**.

Aunque pudimos solucionar la reducción problemática de la  $\gamma$ -butirolactona, dando lugar al lactol **6** a través de la desprotección de **83** con un buen rendimiento, el hecho de que la olefinación de **6** funcionaba mucho peor que la olefinación del aldehído lineal **83**. Por ello, las rutas que pasan por el lactol **6** fueron descartadas.

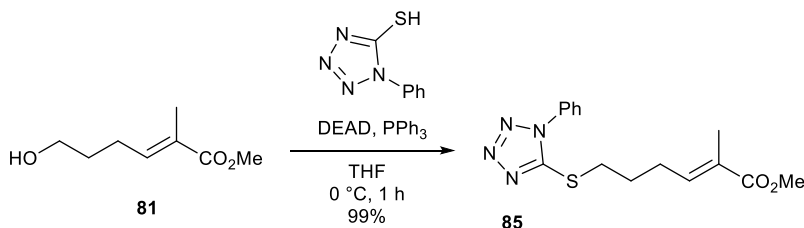
### 4.3 Reacción de Mitsunobu y oxidación a sulfona

La reacción de Mitsunobu permite la transformación de un grupo hidroxilo en una gran variedad de grupos funcionales, mediante la inversión de la configuración del carbono involucrado.<sup>169,170</sup> Los reactivos son trifenilfosfina, un azodicarboxilato, comúnmente DEAD, y el potencial nucleófilo, el cual debe tener un protón relativamente ácido ( $pK_a < 15$ ). Pese a que en esta Tesis se ha aplicado la metódica clásica, existen variaciones que mejoran esta transformación.<sup>171</sup> El mecanismo de la conversión de un alcohol en un tioéter está indicado en el Esquema 139.<sup>169</sup>



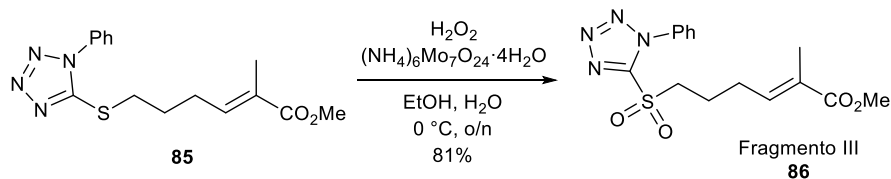
**Esquema 139.** Mecanismo propuesto de la reacción de Mitsunobu.

En la práctica, se llevó a cabo la reacción de Mitsunobu entre el compuesto **81** y el 1-feniltetrazol-5-tiol, lo que condujo al producto **85** de manera casi cuantitativa.



**Esquema 140.** Reacción de Mitsunobu de **81**.

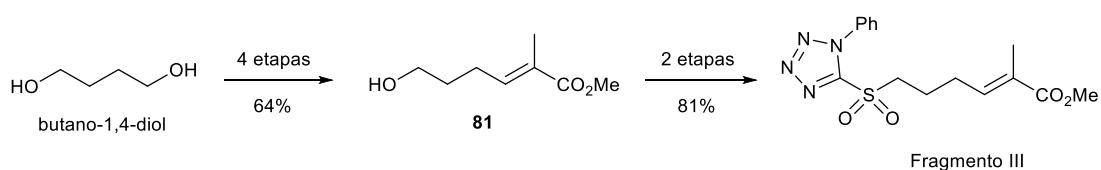
Finalmente, se procedió a la oxidación del sulfuro a sulfona con el molibdato de amonio tetrahidratado como oxidante catalítico y el peróxido de hidrógeno como oxidante estequiométrico,<sup>172</sup> aislando el Fragmento III con un 81% de rendimiento.



**Esquema 141.** Oxidación de **85**.

## 4.4 Conclusiones

En este capítulo se ha revisado y optimizado la síntesis del Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub>. Al llevar a cabo la reducción de la  $\gamma$ -butirolactona con el objetivo de llegar al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **81**, los rendimientos obtenidos fueron desalentadores, forzándonos a buscar un camino alternativo. Aunque suponía un mayor número de etapas, con el butano-1,4-diol como material de partida los resultados fueron notablemente superiores. Una vez obtenido el éster **81**, se preparó el Fragmento III en dos sencillas etapas: una reacción de Mitsunobu y una oxidación con un complejo de molibdeno. Hemos conseguido preparar a escala multigramo el Fragmento III en seis etapas y un 52% de rendimiento global.



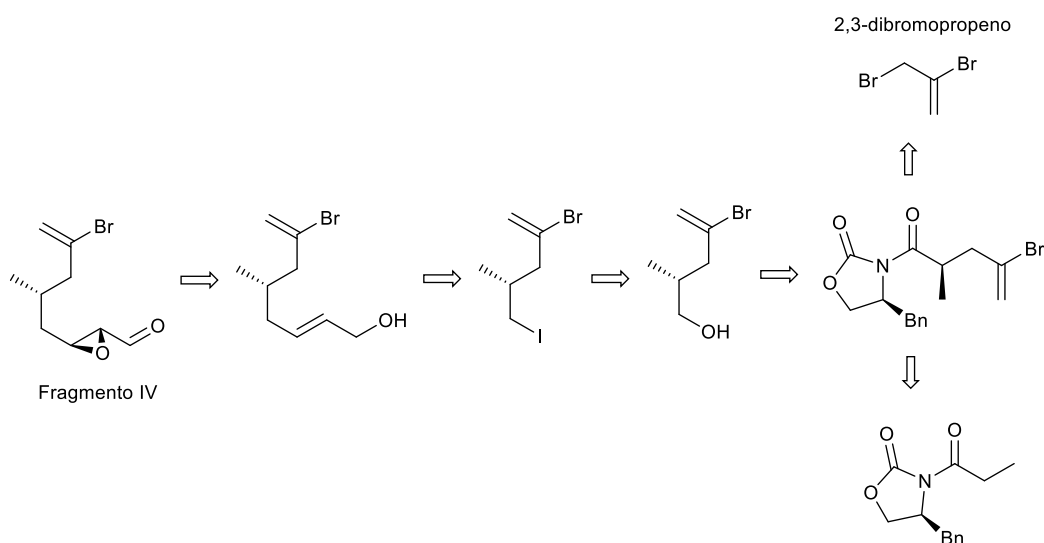
**Esquema 142.** Preparación del Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub> a partir del butano-1,4-diol.

## Capítulo 5

### Síntesis del Fragmento IV

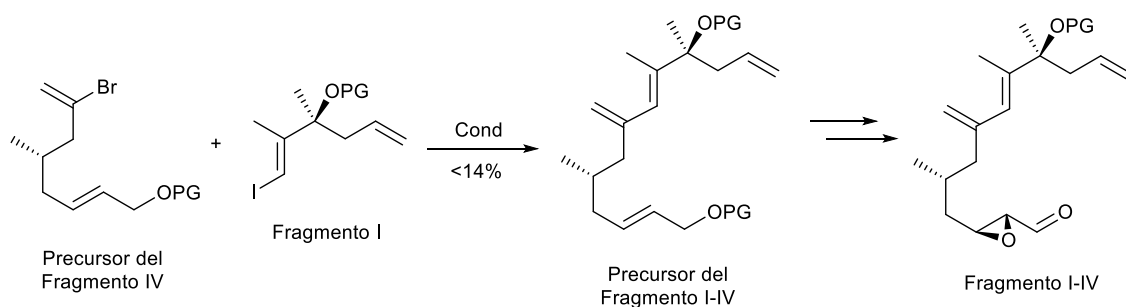
#### 5.1 Introducción

El Fragmento IV de la Anfidinolida B<sub>2</sub> consta de una cadena de siete carbonos, donde están instalados un  $\alpha,\beta$ -epoxi-aldehído, tres estereocentros y un bromoalqueno *gem*-disustituido. En el Esquema 143 se muestra la primera retrosíntesis que propuso la Dra. Sidera para este fragmento.<sup>61</sup>



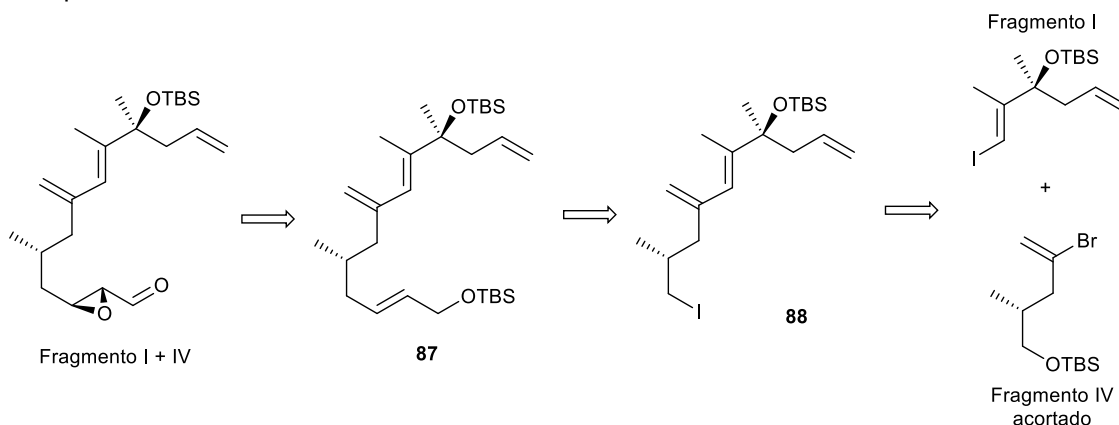
**Esquema 143.** Primera retrosíntesis propuesta para el Fragmento IV.

Puesto que la subestructura  $\alpha,\beta$ -epoxi-aldehído es demasiado lábil en las condiciones en las cuales se unen los Fragmentos I y IV, se tenía que insertar este grupo *a posteriori*. Para ello se desarrolló la síntesis del “Precursor del Fragmento IV”, a partir del cual se introducen los grupos epoxi y carbonilo después de su unión con el Fragmento I. Sin embargo, al estudiar la unión entre el Fragmento I y el “Precursor del Fragmento IV”, el Dr. Carrillo observó que tanto esta reacción como las dos inmediatas transcurrían con rendimientos muy bajos.<sup>62</sup>



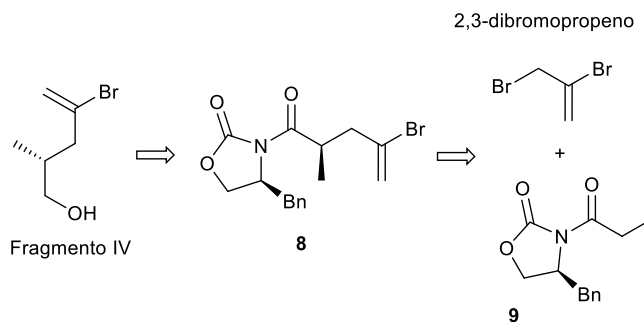
**Esquema 144.** Reacción entre el Fragmento I y el “Precursor del Fragmento IV” estudiada por el Dr. Carrillo.

Analizando nuevas posibilidades, concluyó que la mejor manera de resolver este problema era simplificar aún más la síntesis del Fragmento IV. Con este compuesto intermedio, apodado el "Fragmento IV acertado", se llevó a cabo satisfactoriamente su unión con el Fragmento I. A partir de ahí se llevó a cabo el alargamiento de la cadena más meridional del Fragmento IV original, instalando los grupos funcionales correspondientes. En el Esquema 145 se muestra este nuevo enfoque.



**Esquema 145.** Nueva retrosíntesis para la unión de los Fragmentos I y IV.

Así pues, se redefinió el objetivo de este capítulo como la preparación de esta versión acertada del Fragmento IV (que a partir de ahora será simplemente denominado Fragmento IV), mostrando su retrosíntesis en el Esquema 146.

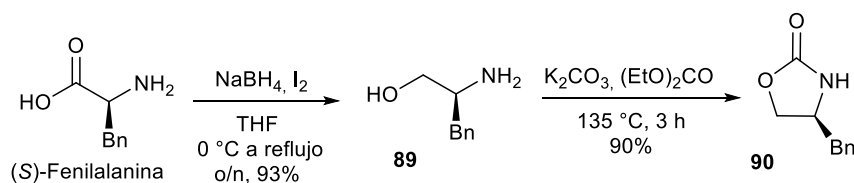


**Esquema 146.** Retrosíntesis del Fragmento IV.

Esta breve retrosíntesis se basa en el uso de un auxiliar quiral. En la primera desconexión se eliminaría este auxiliar quiral mediante una rotura reductiva del intermedio **8**. Este sería fruto de la alquilación asimétrica con 2,3-dibromopropeno de la aciloxazolidinona **9**, que en este caso provendría de la oxazolidinona de Evans preparada a partir de la (*S*)-fenilalanina.<sup>8</sup>

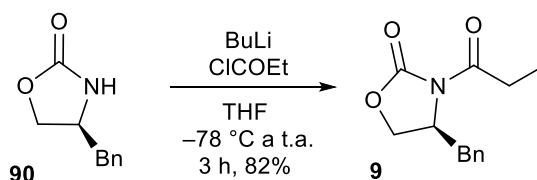
## 5.2 Alquilación asimétrica de Evans

Reproduciendo lo descrito anteriormente en el capítulo 2, se preparó a escala multigramo la oxazolidinona de Evans correspondiente, con un 84% de rendimiento en dos etapas, a partir de la (S)-fenilalanina.



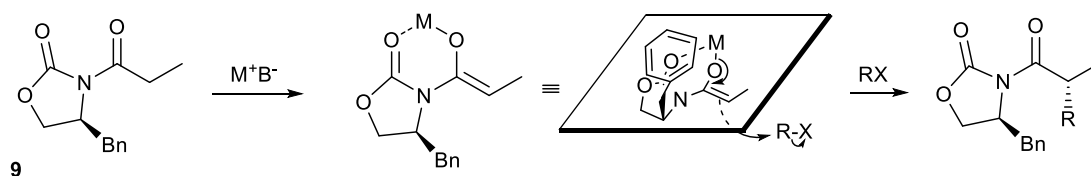
**Esquema 147.** Síntesis de la oxazolidinona de Evans.<sup>8</sup>

El auxiliar quiral fue luego acilado con cloruro de propionilo para obtener el compuesto **9** con un 82% de rendimiento.



**Esquema 148.** Acilación de **90**.

Si bien vimos la reacción aldólica diastereoselectiva de Evans en apartados anteriores, estas oxazolidinonas intermedias son también muy utilizadas en reacciones de alquilación,<sup>8,152</sup> ya que al tratar este tipo de intermedios con una base fuerte, se forma un enolato de configuración *Z* de manera eficaz y selectiva.<sup>8</sup> Esto es debido a que el contraión metálico se suele coordinar con el carbonilo endocíclico, dando lugar al quelato plano que se muestra en el Esquema 149.<sup>153,173</sup> Luego, el electrófilo correspondiente se aproxima por la cara contraria donde está el sustituyente voluminoso de la oxazolidinona, consiguiendo que el ataque del enolato al electrófilo sea diastereoselectivo.

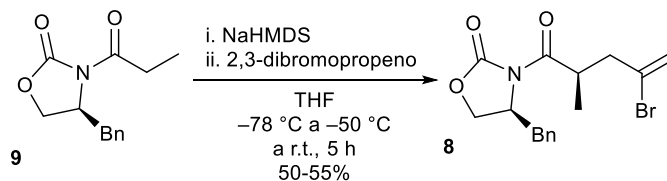


**Esquema 149.** Modelo propuesto para la alquilación de la oxazolidinona **9** con un electrófilo.

Así pues, se estudió la alquilación del compuesto **9** con 2,3-dibromopropeno, obteniéndose rendimientos moderados y diastereoselectividades excelentes, siendo el único diastereómero

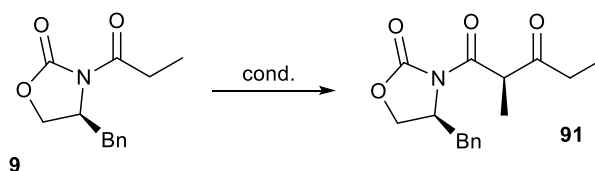


observado por RMN de  $^1\text{H}$ . Esta reacción ya había sido descrita por Evans y col.<sup>174</sup> y optimizada en nuestro grupo de investigación en conexión con otras síntesis totales.<sup>175,176</sup>



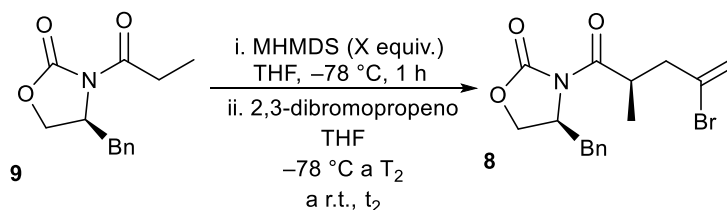
**Esquema 150.** Alquilación de la oxazolidinona **9**.

Al analizar el RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción para tratar de optimizarla aún más, se observó la formación del producto de autocondensación de la oxazolidinona **9** (Esquema 151). Siendo esto debido a la coexistencia de la forma enolato de **9** con su forma carbonilo, se estudiaron diferentes modificaciones experimentales para evitarlo.



**Esquema 151.** Autocondensación de **9**.

Inicialmente se variaron los diferentes tiempos de reacción, consiguiendo que el rendimiento de la transformación aumentase. También se observó que destilar el 2,3-dibromopropeno resultaba en una pequeña mejora en los resultados obtenidos. Pese a estas modificaciones, los rendimientos seguían siendo algo irregulares, ya que oscilaban entre un 45% y un 75%, aunque normalmente eran del 50-55% (que son las condiciones mostradas en el Esquema 150 y la Tabla 16, entrada 1).



Alquilación	Base (M)	Equivalentes de base (X)	$T_2$	$t_2$	Rendimiento
1	NaHMDS	1.12	$-50\text{ }^\circ\text{C}$	4 h	50-55%
2	NaHMDS	1.5	$-50\text{ }^\circ\text{C}$	4 h	31%
3	NaHMDS	2.0	$-50\text{ }^\circ\text{C}$	4 h	12%
4	KHMDS	1.12	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.5 h	17%
5	LiHMDS	1.12	$-35\text{ }^\circ\text{C}$	16 h	29%

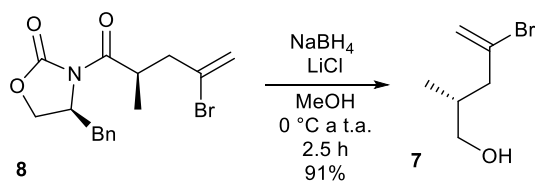
**Tabla 16.** Alquilaciones de **9**.

Cuando se aumentaron los equivalentes de base para enlizar completamente **9** (Tabla 16, entradas 2 y 3), los resultados que se obtuvieron fueron peores. Luego se estudió el uso de enolatos de litio o potasio. Debido al menor tamaño del catión litio, los enolatos de litio de las aciloxazolidinonas de Evans son más estables y menos reactivos. Por otro lado, los enolatos de potasio tienen un mayor carácter iónico y son menos estables y más reactivos. Se consiguieron resultados peores tanto con KHMDS como con LiHMDS respecto a los resultados iniciales (Tabla 16, entradas 4 y 5), por lo que descartamos los cambios mostrados en la dicha tabla.

### 5.3 Hidrólisis de **8**

Habiendo obtenido **8**, se procedió a la eliminación del auxiliar quiral. Siendo nuestro objetivo la obtención del alcohol primario, el Dr. Carrillo empleó el borohidruro de sodio como agente reductor.<sup>62</sup> No obstante, al usar estas condiciones (THF y solución tampón de pH 7) se obtuvieron solo conversiones parciales en algunos de los experimentos realizados, siendo necesario más borohidruro para completar la transformación. Esto empeoraba los resultados obtenidos, por una parcial descomposición de **8**. Requiriéndose un mejor agente reductor, en lugar de utilizar compuestos más agresivos como el hidruro de aluminio y litio, se optó por el borohidruro de litio. Aunque este es un producto comercialmente disponible, su manejo y almacenaje es más delicado que el del derivado de sodio, por lo que se preparó *in situ* a partir de borohidruro de sodio y cloruro de litio.<sup>177</sup>

Mediante este método poco agresivo, se obtuvo el alcohol primario **7** con un buen rendimiento: la conversión era total y se minimizaba la formación de subproductos.



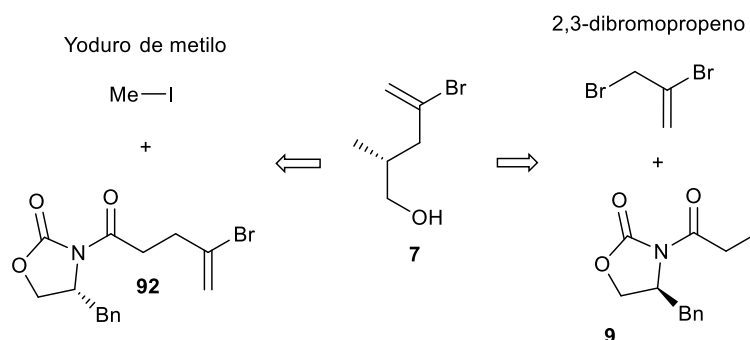
**Esquema 152.** Preparación de **7** a partir de **8**.

Además, se recuperó un porcentaje significativo de la oxazolidinona de Evans **90** (41% respecto al producto acilado **9**).

### 5.4 Ruta alternativa para preparar el alcohol **7**

Debido a que la etapa de preparación de **8** también planteó problemas al Dr. Carrillo,<sup>62</sup> quisimos introducir ciertas modificaciones en esta. De hecho, se podría invertir los pasos de esta síntesis si inicialmente se acilara la aciloxazolidinona con la quiralidad invertida (que derivase del

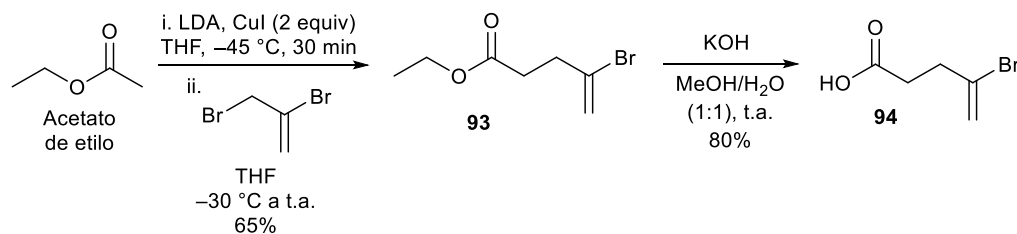
enantiómero opuesto del que habíamos empleado, es decir, la (*R*)-fenilalanina) con la cadena que contiene el bromoalqueno, y posteriormente se alquilara este intermedio con yoduro de metilo, un muy buen electrófilo. Pese a que la (*R*)-fenilalanina es el enantiómero no natural, y es por tanto sustancialmente más cara que el producto natural, esta nueva ruta debería proporcionar rendimientos excelentes para poder ser considerada como una alternativa real. Sin embargo, debido a que tanto la oxazolidinona (**64**) como el resto de los reactivos de esta nueva vía ya se habían utilizado anteriormente en esta Tesis, se decidió estudiar esta ruta alternativa de la síntesis hacia el alcohol **7**. En el Esquema 153 se muestran la etapa de alquilación de sendas rutas para



preparar el producto **7**.

**Esquema 153.** Las dos retrosíntesis propuestas para la obtención del producto **7**.

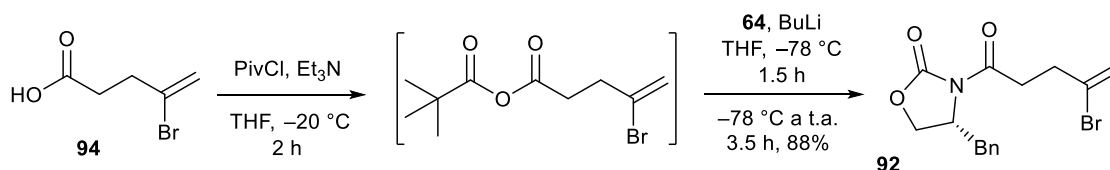
Así pues, se preparó el ácido necesario para dar lugar a la acilación de la oxazolidinona **64** de la misma manera que habíamos visto anteriormente en la preparación del Fragmento II. Esta síntesis, que también requiere del 2,3-dibromopropeno, consta del ataque  $S_N2$  de un enolato de cobre, el cual es preparado a partir del correspondiente enolato de litio y dos equivalentes de yoduro de cobre(I). De hecho, los enolatos de cobre son especialmente útiles en este tipo de reacciones, ya que presentan una menor basicidad que sus derivados de litio o magnesio, evitando reacciones adversas.<sup>178</sup>



**Esquema 154.** Formación del ácido **94**.

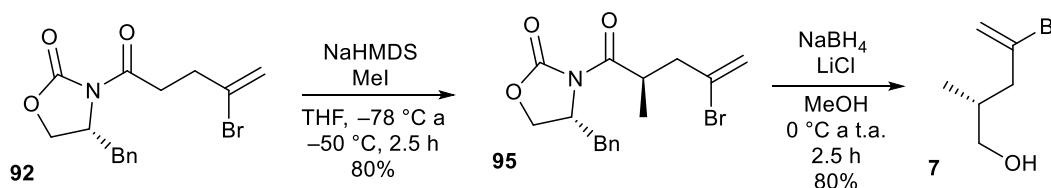
Después de esta reacción de sustitución nucleófila, se llevó a cabo la hidrólisis del grupo éster de **93** en medio básico, obteniendo el ácido **94** con un 52% de rendimiento a partir del 2,3-dibromopropeno.

Posteriormente, a través de la activación del ácido **94**, se pudo acilar la oxazolidinona **64** con un 88% de rendimiento.



**Esquema 155.** Acilación de la oxazolidinona **64**.

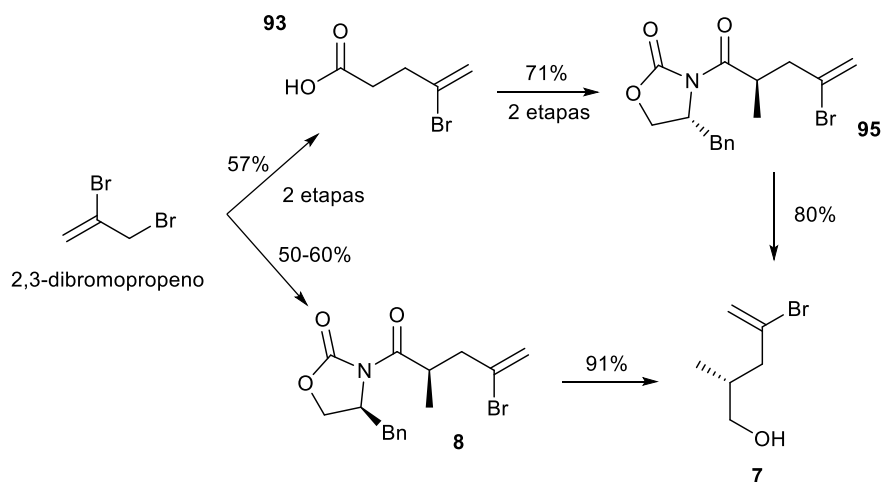
Luego, mediante la alquilación de **92** con yoduro de metilo, se preparó el producto **95** en un 80% de rendimiento, observando un solo diastereómero mediante el estudio del crudo por RMN de <sup>1</sup>H.



**Esquema 156.** Preparación del alcohol **7**.

Finalmente se eliminó el auxiliar quiral mediante borohidruro de litio, aislándose el alcohol **7** con un 80% de rendimiento, un resultado muy similar a la eliminación del auxiliar del producto análogo estudiado anteriormente (**8**).

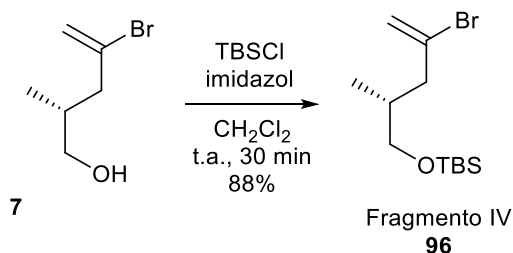
Por lo que respecta a la comparación entre ambas rutas, ya comentábamos antes de empezar que la nueva ruta suponía una desventaja de partida respecto a la anterior, pues utilizar el enantiómero no natural de la fenilalanina respecto al natural, hace que los costes se disparen. Además, la nueva ruta transcurría con un mayor número de etapas y un peor rendimiento. Por otro lado, aunque ciertamente la alquilación de **9** era problemática, los productos utilizados en estas etapas son de un coste relativamente económico y son preparados a gran escala con relativa facilidad. Por ello, decidimos descartar esta nueva ruta y seguir la original para preparar el alcohol **7**. En el Esquema 157 se resumen de las dos alternativas.



**Esquema 157.** Comparación de las dos vías para la preparación del alcohol **7**.

## 5.5 Síntesis del Fragmento IV

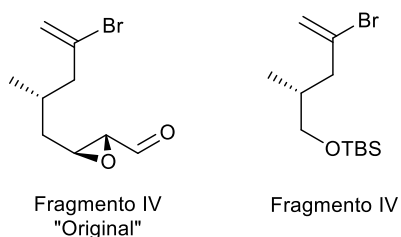
Habiendo estudiado ya ambas rutas para obtener el alcohol **7**, solo quedaba la protección del hidroxilo primario de éste como éter de TBS, dando lugar al Fragmento IV con un rendimiento del 88%.



**Esquema 158.** Obtención del Fragmento IV.

## 5.6 Conclusiones

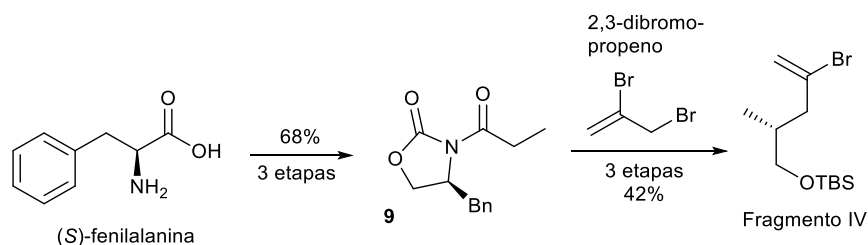
En este capítulo se ha preparado satisfactoriamente el Fragmento IV, un intermedio más simple y corto del fragmento originalmente planeado, debido a que se presentaron incompatibilidades en etapas más avanzadas si se empleaba el fragmento completo. La cadena y los respectivos grupos funcionales de la zona meridional del Fragmento IV serán introducidos después de unir este Fragmento con el Fragmento I.



**Esquema 159.** Los dos fragmentos estudiados, el Fragmento IV original y el Fragmento IV per se.

Debido a los moderados y dispares rendimientos obtenidos en la etapa de la alquilación de la oxazolidinona **9** con 2,3-dibromopropeno, se estudió una nueva aproximación: la inserción inicial de la cadena bromo-insaturada al auxiliar quiral seguida de una metilación con yoduro de metilo. Presuponíamos que estos cambios mejorarían los rendimientos moderados que se han mencionado anteriormente. Aunque esta segunda ruta transcurrió con resultados óptimos, al comparar los rendimientos obtenidos, número de etapas y coste de ambas variantes, se optó por descartarla.

Así pues, para la síntesis del Fragmento IV se han examinado dos rutas, implicando una alquilación estereoselectiva de una oxazolidinona quiral de Evans, un auxiliar ya clásico, transcurriendo ambas con muy buena diastereoselectividad. La mejor ruta partía de la (S)-oxazolidinona acilada **9** (preparada en tres etapas a partir de la (S)-fenilalanina con 68% de rendimiento), obteniéndose el Fragmento IV en tres etapas y con un rendimiento del 42%.



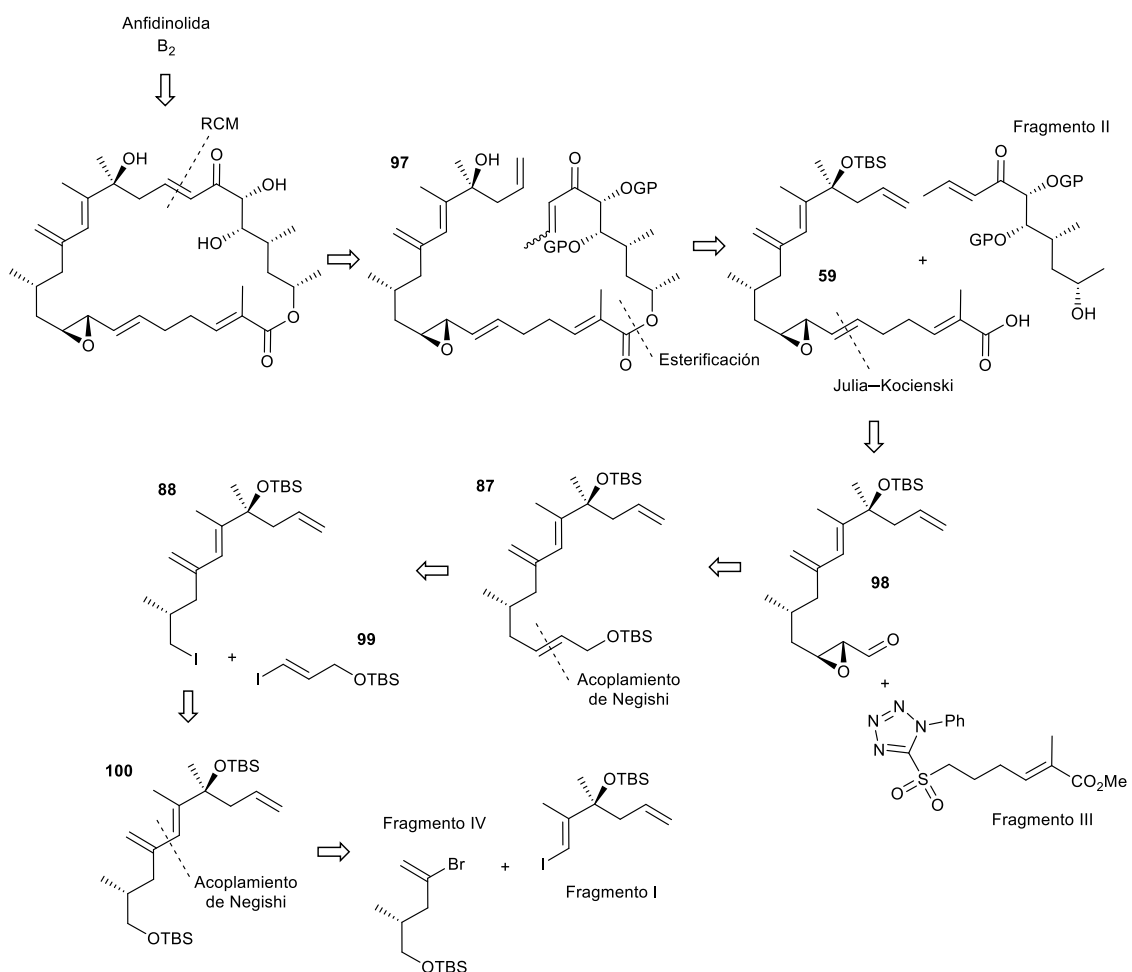
**Esquema 160.** Preparación del Fragmento IV (**96**).

## Capítulo 6

# Unión de Fragmentos

### 6.1 Introducción

Habiendo sintetizado los cuatro fragmentos a lo largo de esta Tesis, se procedió a estudiar su unión para dar lugar a la Anfidinolida B<sub>2</sub>. El proceso por el cual se quería llevar a cabo esta síntesis está reflejado en el Esquema 161.



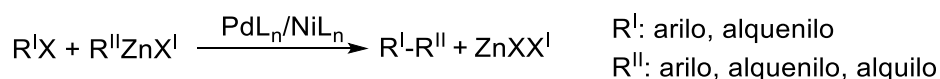
**Esquema 161.** Análisis retrosintético de la Anfidinolida B<sub>2</sub> a partir de los fragmentos anteriormente preparados.

En este análisis retrosintético, una metátesis cruzada intramolecular sirve para cerrar el esqueleto de la molécula (RCM). A continuación, el éster se formaría por reacción del Fragmento II y el ácido 59. Este se forma a partir de la olefinación de Julia-Kocienski entre el Fragmento III con el aldehído 98. Este aldehído provendría de la unión entre 88 y 99 mediante un acoplamiento cruzado de Negishi, y una posterior introducción de los grupos funcionales correspondientes. El yoduro 88 se

prepararía a partir de **100**, producto de un segundo acoplamiento de Negishi entre los Fragmentos I y IV.

## 6.2 Primer acoplamiento de Negishi—unión de fragmentos

En las reacciones de *cross coupling*, dos compuestos se unen formando un nuevo enlace C-C gracias a la presencia de un catalizador metálico. Debido a su utilidad son reacciones muy importantes para el químico sintético.<sup>179–181</sup> Entre ellas se encuentra el acoplamiento de Negishi, descubierto por Ei-ichi Negishi y colaboradores en 1976.<sup>182–184</sup> En esta transformación tiene lugar el acoplamiento de un haluro de organozinc (RZnX) con un haluro o triflato orgánico. Se suelen utilizar complejos de paladio como catalizadores de la reacción, así como complejos de níquel, pero su uso es menos frecuente.<sup>185</sup> Estos derivados de organozinc o organozincatos son muy reactivos (más que los organoestannanos o los organoboranos de otras reacciones similares en este campo)<sup>181</sup> con lo cual estas transformaciones se completan en tiempos de reacción cortos y bajo condiciones más suaves que la mayoría de reacciones de *cross coupling*. Esa reactividad, sin embargo, hace que estos compuestos organometálicos sean sensibles a la humedad y el oxígeno en el aire, pero en menor medida que los organomagnesianos. Por otro lado, estos permiten el acoplamiento de carbonos sp<sup>3</sup>, sp<sup>2</sup> y sp, mientras toleran la presencia de una gran variedad de grupos funcionales, haciendo de esta transformación una herramienta muy útil en el ámbito de la síntesis total.<sup>186</sup>

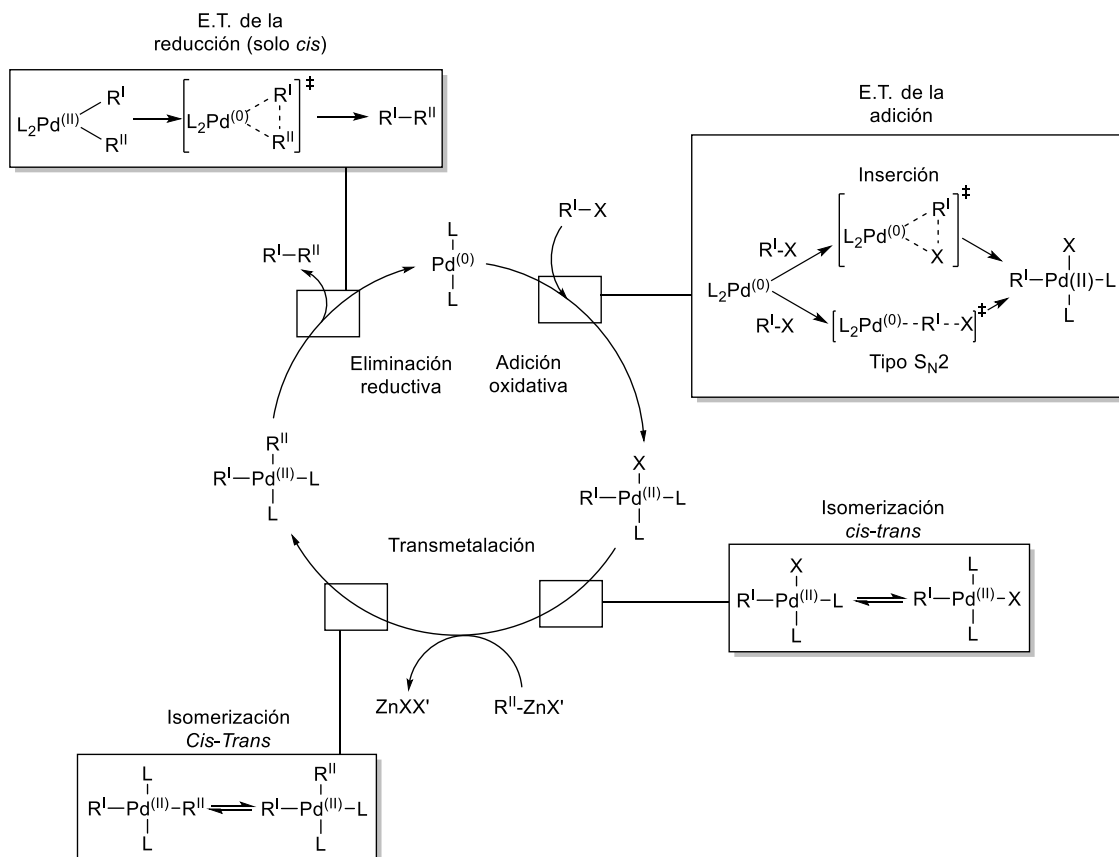


**Esquema 162.** Acoplamiento de Negishi.

En el Esquema 163 se muestra el ciclo catalítico propuesto.<sup>187</sup> Inicialmente tiene lugar la adición oxidativa del organohaluro al compuesto de paladio(0). El mecanismo de dicha etapa puede ser una inserción concertada o de tipo S<sub>N</sub><sup>2</sup> dependiendo de los sustratos utilizados.<sup>188</sup> Independientemente de este factor, a pesar de que esta adición es de carácter *cis*, se genera rápidamente el isómero *trans* mediante un equilibrio entre ambas especies, siendo este último la especie activa.<sup>189</sup> El siguiente paso es una transmetalación con el organozincato. En este paso se intercambia el haluro del complejo de paladio(II) por el haluro de alquilzinc, formándose una sal de zinc halogenada mixta (ZnXY). Aunque existen diferentes estudios que aportan algo de conocimiento sobre esta última etapa, su mecanismo sigue siendo desconocido debido a que en ella coexisten muchos equilibrios e intermedios, dificultando enormemente la elucidación experimental.<sup>186,190</sup> Después ocurre la eliminación reductiva en el complejo de paladio(II) con



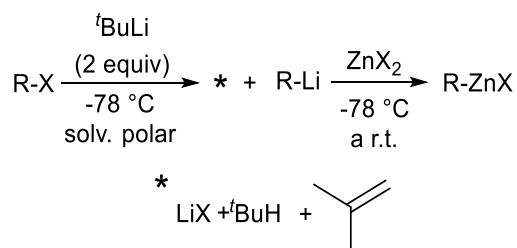
ambas cadenas orgánicas, donde mediante un estado de transición de tres centros y de forma concertada se regenera el complejo de paladio(0) y se obtiene la nueva molécula orgánica con un nuevo enlace C-C.<sup>186</sup> Para que pueda darse esta última etapa, las dos cadenas en el complejo de paladio(II) deben estar en configuración relativa *cis*, ya que pese a que ambas especies están en



equilibrio continuamente (*cis* y *trans*), solo este da lugar al producto deseado.<sup>186,191</sup>

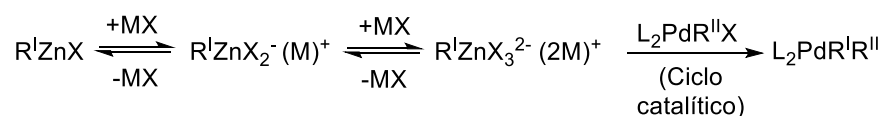
**Esquema 163.** Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento de Negishi. Se muestran las dos alternativas aceptadas para el estado de transición de la adición oxidativa.

El organozincato intermedio habitualmente se genera *in situ* mediante la adición, en condiciones de control cinético, de una base fuerte de litio (comúnmente *tert*-butil-litio) a la cadena halogenada, con lo que se intercambia el haluro por el catión litio. Luego tiene lugar una transmetalación entre el litio y el haluro de zinc, formando el organozincato en cuestión y liberando el haluro de litio correspondiente.<sup>181</sup>



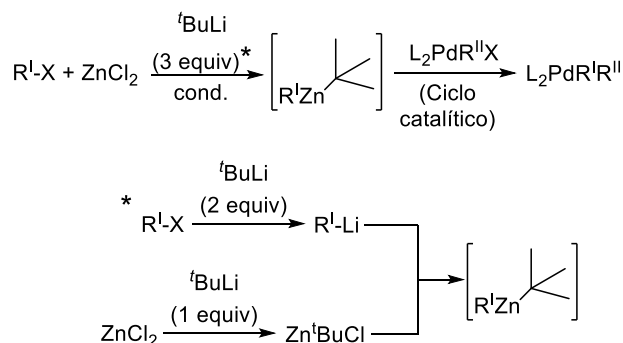
**Esquema 164.** Formación clásica del organozincato.

El porvenir del acoplamiento de Negishi viene íntimamente ligado a la etapa de la transmetalación, y se cree que al emplear zincatos de orden superior se consigue que esta transcurra de manera más satisfactoria.<sup>192,193</sup> Una manera de obtener estos zincatos es la adición de sales halogenadas, dando lugar a la formación de complejos “ato” del compuesto organometálico (RZnX<sub>n</sub>)<sup>m-</sup>.<sup>194</sup> Estos complejos probablemente debilitan el enlace carbono-zinc, facilitando su rotura y facilitando la etapa de transmetalación.<sup>192</sup> Inicialmente se creía que los complejos formados eran de tipo mono-aniónico (RZnX<sub>2</sub>)<sup>-</sup>, pero se han llegado a detectar compuestos de orden superior de tipo (RZnX<sub>3</sub>)<sup>2-</sup> cuando se añade una cantidad de haluro mayor a la estequiométrica. El primer equivalente de este aditivo daría lugar al complejo mono-aniónico, con una relativa baja capacidad para la transmetalación con el paladio. Al añadir un exceso del aditivo, el zincato de orden superior se forma en cantidades catalíticas, pero experimenta la transmetalación de una manera más satisfactoria.



**Esquema 165.** Formación del organozincato de orden superior, causante de la transmetalación posterior.

También existe una variación de la metódica original que busca preparar zincatos de orden superior sin emplear compuestos halogenados. Desarrollada por Smith y colaboradores, se añade un mayor número de equivalentes de *tert*-butil-litio para dar lugar a un diorganozinc de tipo RZn<sup>t</sup>Bu, el cual supuestamente presenta una capacidad de transmetalación superior a la de un haluro de alquilzinc.<sup>195</sup>

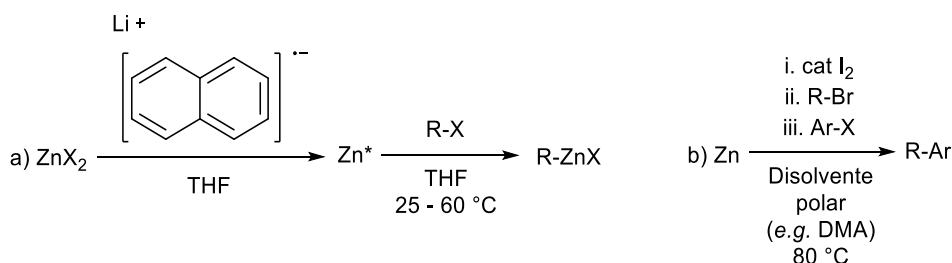


**Esquema 166.** Formación del diorganozinc y su posterior transmetalación.

Dicha modificación permite reducir los equivalentes del haluro de vinilo (o arilo) ( $\text{R}^{\text{II}}$  en el esquema anterior), que es muy útil en nuestro caso, ya que ambos materiales de partida son productos elaborados (en este caso  $\text{R}^{\text{II}}$  es el Fragmento I).

Por lo que respecta a la formación del organozincato correspondiente, cuando los haluros orgánicos son más reactivos que los haluros de vinilo, existen otros procedimientos que no se basan en la transmetalación del compuesto de organolitio correspondiente con el haluro de zinc, siendo innecesaria la inserción de litio mediante el uso de bases fuertes. De este modo se consiguen unas condiciones de reacción más suaves para el sustrato de partida.

Una forma habitual de preparar compuestos de alquilo, alilo o benzilo consiste en la adición oxidativa de Zn al haluro correspondiente. Muy a menudo, es necesario activar el Zn metálico. Rieke y colaboradores describen la reducción del cloruro de zinc utilizando naftaleno y litio (formando *in situ* el naftalenuro de litio), dando lugar a un zinc metálico muy activo.<sup>196</sup> El método de Huo *et al.* estudia la activación *in situ* del zinc metálico (en polvo, gránulos, etc.) mediante la adición de una cantidad catalítica de yodo y calentando moderadamente en un disolvente polar como DMF o DMA.<sup>197</sup> Una vez activado, el zinc reacciona con el correspondiente haluro orgánico (haluros de arilo en el caso de Huo) para generar el compuesto organozinc deseado.

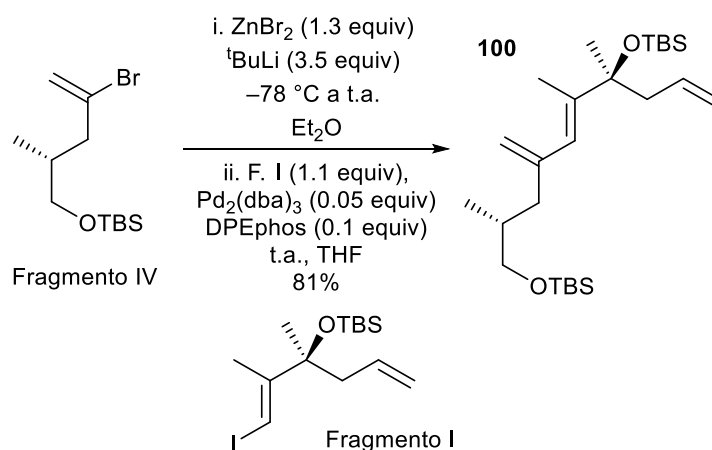


**Esquema 167.** Modificaciones de la formación clásica del organozincato, de izquierda a derecha, método de Rieke (a) y de Huo (b).

Más allá de estos métodos, existen de otras formas de activar el Zn metálico, tales como los métodos de Knoche<sup>198</sup> o el de Lipshutz.<sup>199</sup>

Para la unión de los Fragmentos I y IV, el Dr. Carrillo ensayó distintos modos de preparación del compuesto de organozinc (a partir del Fragmento IV), diferentes fuentes de paladio(0) y diversos ligandos, siendo las condiciones óptimas las que se muestran a continuación.<sup>62</sup>

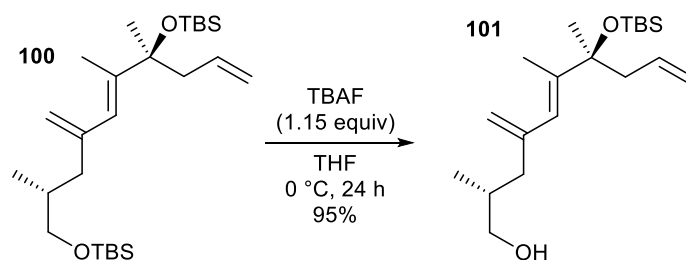
En estas condiciones la conversión del bromoalqueno de partida fue completa y se obtuvo el aducto **100** con muy buen rendimiento.



**Esquema 168.** Acoplamiento de Negishi entre el Fragmento I y el IV.

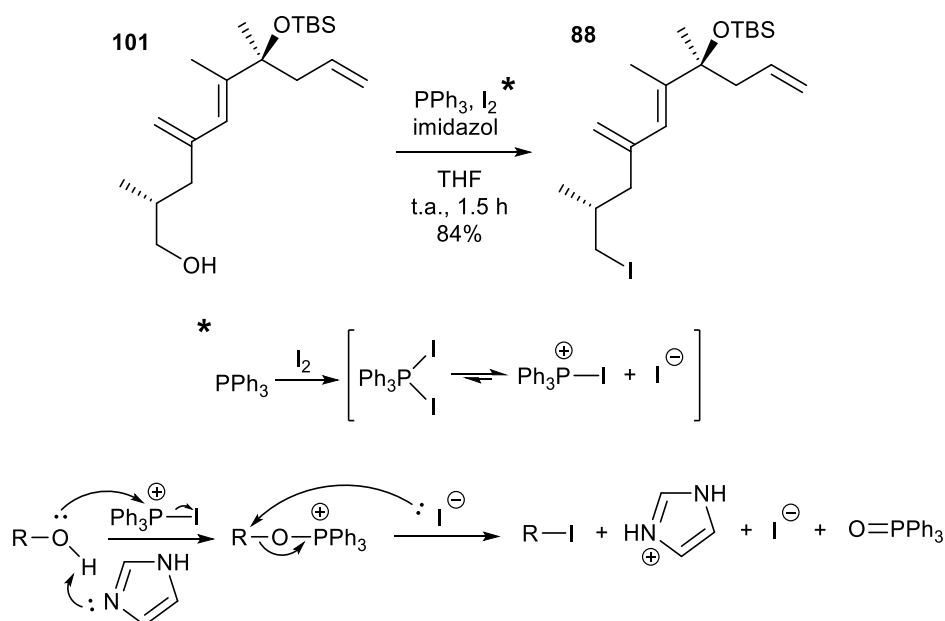
### 6.3 Segundo acoplamiento de Negishi—alargamiento de la cadena

Después de efectuar este primer acoplamiento en las condiciones descritas por el Dr. Carrillo, se desprotegió selectivamente el hidroxilo primario de **100** con un leve exceso de TBAF. Bajo las condiciones indicadas se minimizaron las reacciones secundarias, llegando a obtener **101** con un 95% de rendimiento. El diol nunca se observó al operar con 1.15 equivalentes de TBAF a 0 °C.



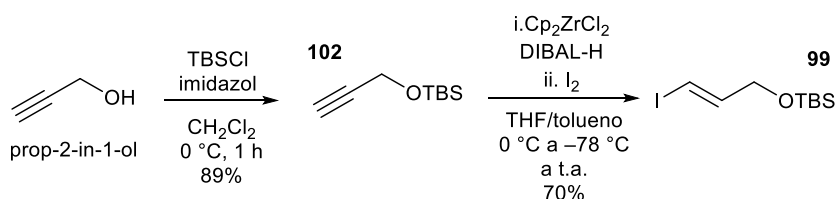
**Esquema 169.** Desprotección de **100**.

Una vez libre el grupo hidroxilo primario, la clásica reacción con trifenilfosfina, imidazol y yodo condujo al yododerivado **88** con un 84% de rendimiento.



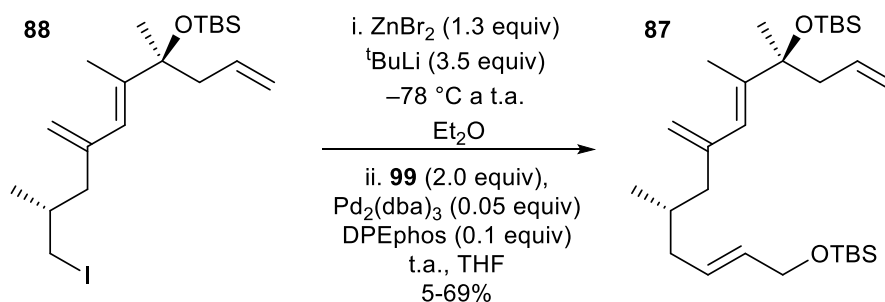
**Esquema 170.** Obtención de **88** y mecanismo de la conversión de un grupo alcohol en yoduro.

Habiendo obtenido el yoduro **88**, hacía falta preparar el yoduro vinílico **99** para llevar a cabo el segundo acoplamiento de Negishi. Para ello, primero se protegió el grupo alcohol del prop-2-in-1-ol como éter de *tert*-butildimetilsililo (**102**) para después transformar el triple enlace en un yodoalqueno, mediante una hidrozirconación.<sup>200</sup> En esta última etapa se utiliza el reactivo de Schwartz,<sup>201</sup> preparado *in situ*,<sup>200</sup> el cual se une al carbono terminal del triple enlace de manera similar a la carboaluminación usada para la preparación del Fragmento I. El hidruro se adiciona por la misma cara.<sup>202</sup> Finalmente, un tratamiento con yodo permite intercambiar el Zr por un I, obteniéndose el yodoalqueno de configuración *E*. Así pues, se obtuvo el producto **99** con un 53% de rendimiento global.



**Esquema 171.** Preparación de **99**.

Una vez preparados ambos sintones, se procedió al segundo acoplamiento de Negishi para introducir la cadena más meridional del macrólido. En este caso también se utilizó la metódica de Smith, con dos equivalentes de yoduro vinílico, ya que el Dr. Carrillo obtuvo así los mejores rendimientos.<sup>62</sup> Sin embargo, el rendimiento de este segundo acoplamiento nunca superó el 69%.

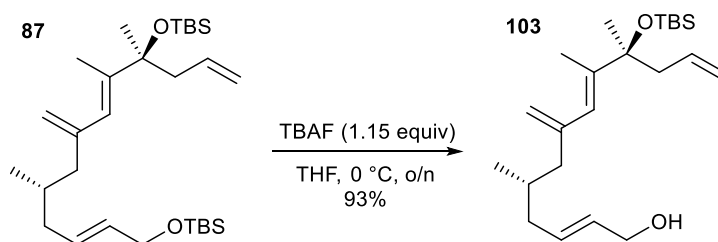


**Esquema 172.** Segundo acoplamiento de Negishi.

De hecho, en esta etapa solíamos observar diversos productos secundarios, algunos de los cuales no podían ser separados del aducto **87** en la etapa de purificación. Estos productos eran probablemente fruto de la desprotonación de alguno de los tres alquenos del material de partida y reacciones colaterales a partir de ellos, ya que **88** se trata con una base muy fuerte. Más allá de no poder obtener un buen rendimiento, el problema más grave era que esta transformación resultó ser poco reproducible, obteniendo ocasionalmente rendimientos del 5-20% y observando la formación mayoritaria de productos derivados de la litación de alguno de los carbonos sp<sup>2</sup> de **88**, que, como ya hemos comentado, no podíamos separar del producto deseado. El Dr. Carrillo ya estudió otros métodos para la formación de zincatos (Esquema 167), que permitieran evitar el uso de una base tan fuerte, sin éxito.<sup>62</sup> En cuanto nosotros quisimos repetir estos métodos, obtuvimos los mismos resultados. Siendo esta una etapa tan avanzada en nuestra síntesis total, el hecho de que sea poco reproducible resulta fatal. Debido a que las modificaciones experimentales fueron infructuosas, necesitaríamos encontrar una ruta alternativa que evitase esta transformación. Puesto que durante el estudio de esta transformación ya obtuvimos suficiente material para continuar con la síntesis, presentaremos dicha ruta más adelante.

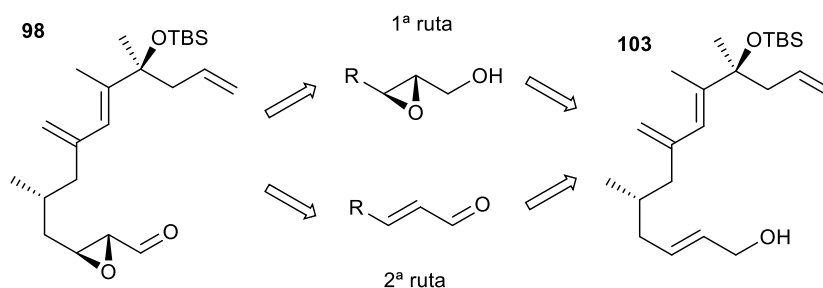
#### 6.4 Preparación del $\alpha,\beta$ -epoxialdehído

El siguiente paso consistía, de nuevo, en la desprotección del alcohol primario de manera selectiva, otra vez mediante un ligero exceso de TBAF (1.15 equiv) a 0 °C. Se obtuvo **103** con un 93% de rendimiento, sin formarse el diol correspondiente.



**Esquema 173.** Desprotección selectiva del hidroxilo primario de **87**.

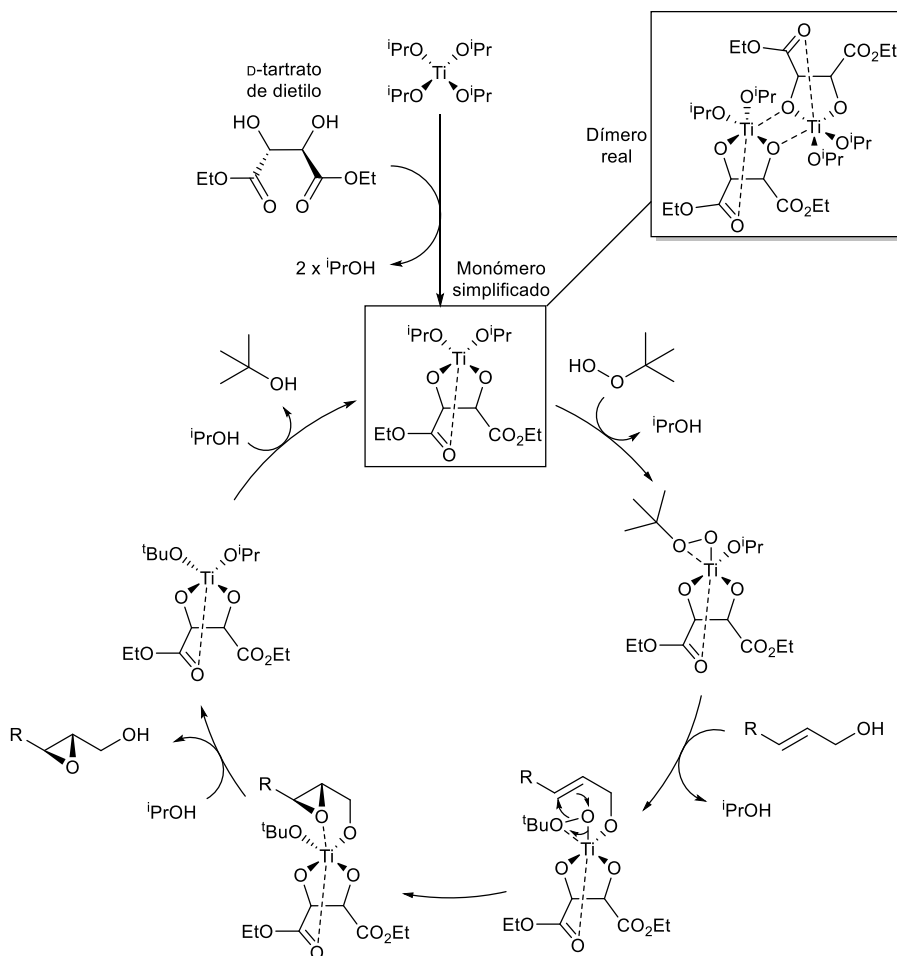
Tal y como se muestra a continuación en el Esquema 174, para introducir el grupo  $\alpha,\beta$ -epoxialdehído a partir del producto **103** se pueden emplear dos rutas diferentes, pudiéndose oxidar el hidroxilo de **103** después de la epoxidación o antes. Dicha transformación estará dirigida y facilitada por el grupo alcohol o formilo respectivamente.



**Esquema 174.** Las dos rutas posibles para preparar **98** a partir de **103**.

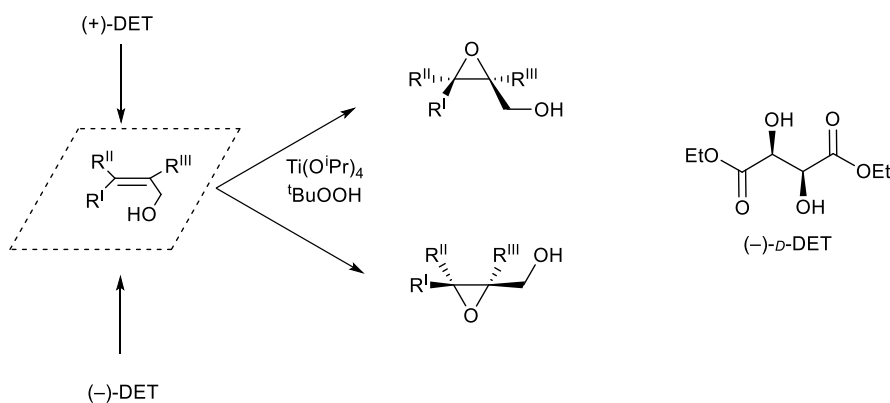
La primera ruta empieza por la epoxidación asimétrica de Sharpless (SAE), una metodología muy empleada en síntesis orgánica.<sup>203</sup> Descubierta por Sharpless y Katsuki en 1980,<sup>204</sup> esta reacción transforma el doble enlace de un alcohol alílico en un grupo epóxido. En el Esquema 175 se muestra el ciclo catalítico propuesto por el mismo Sharpless para esta transformación.<sup>205</sup>

Aunque se ha probado que las especies intermedias de este ciclo catalítico presentan estructuras diméricas,<sup>205</sup> para simplificarlo se muestran los correspondientes complejos de titanio como sus respectivos monómeros (se ha añadido la estructura dimérica real del primer intermedio del ciclo como ejemplo). Inicialmente se sustituyen dos grupos isopropilo del titanio por el tartrato quirral correspondiente. Luego ocurre la sustitución de los grupos isopropilo restantes por hidroperóxido de *tert*-butilo y el alcohol  $\alpha,\beta$ -insaturado. Por ataque de la olefina al oxígeno del grupo hidroperóxido coordinado al titanio se forma el epóxido correspondiente. Finalmente, el epóxido y el alcohol *tert*-butílico son reemplazados por el isopropanol del medio, recuperándose el complejo de titanio, que vuelve a iniciar el ciclo.



**Esquema 175.** Ciclo catalítico de la epoxidación de Sharpless, con D-tartrato de dietilo como ligando.

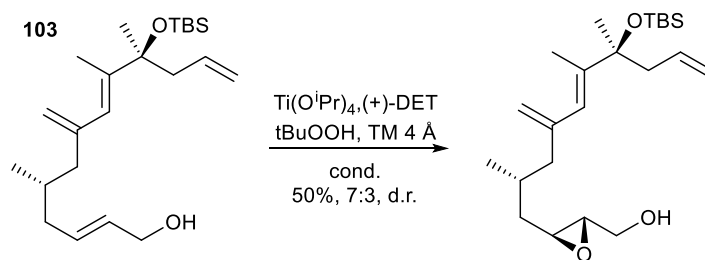
De igual manera que en el caso de la dihidroxilación asimétrica, la quiralidad del ligando controla la diastereoselectividad del producto obtenido. Ambos tartratos de dietilo (L y D) son comerciales.<sup>204</sup>



**Esquema 176.** Epoxidación de Sharpless: regla nemotécnica.

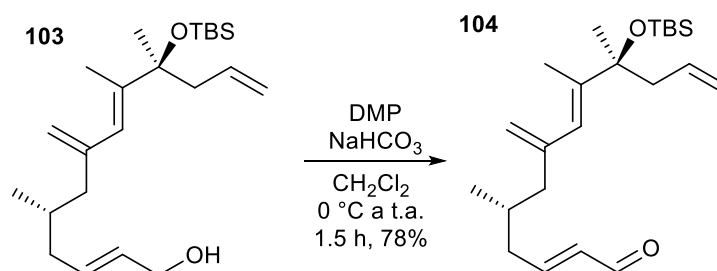
Al estudiar esta transformación partiendo del compuesto **103**, el Dr. Carrillo obtuvo diastereoselectividades y rendimientos pobres, descartándose esta ruta.<sup>62</sup>





**Esquema 177.** Epoxidación asimétrica de Sharpless del compuesto **103**. Resultados del Dr. Carrillo.

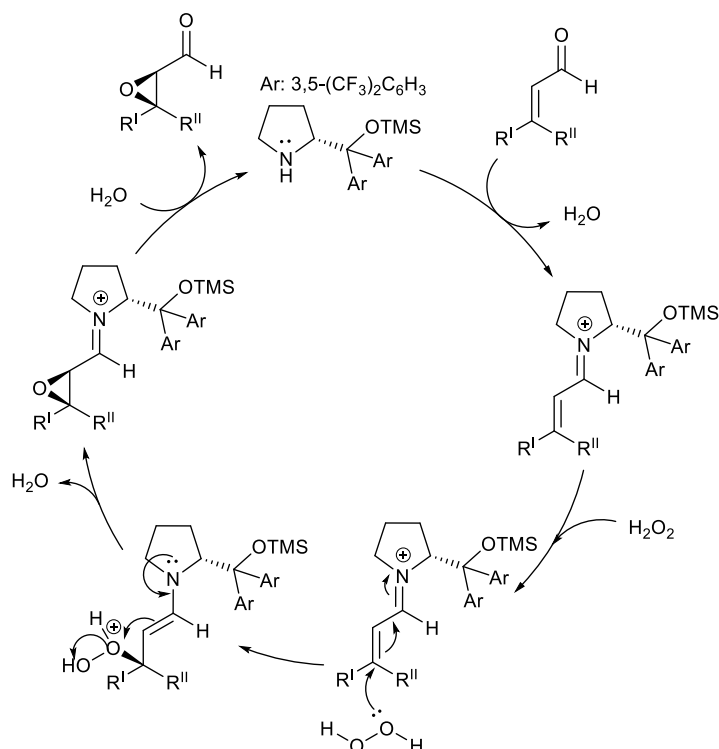
En la segunda ruta, la etapa inicial es la oxidación del alcohol primario de **103**. De igual manera que en la oxidación de **62** en la síntesis del Fragmento II, se evitó la oxidación de Swern, optando por la oxidación de Dess–Martin. Se estudió utilizar la oxidación con óxido de manganeso(IV), como en una ruta alternativa de la preparación del Fragmento I. De ser provechosa esta alternativa resultaría una mejora respecto a la oxidación de Dess–Martin, puesto que se realiza bajo unas condiciones más suaves y selectivas. Además, evitaríamos tener que columnar el crudo de reacción, ya que filtrar el exceso de óxido de manganeso suele ser suficiente para obtener el aldehído en forma pura.



**Esquema 178.** Oxidación del compuesto **103**.

Sin embargo, debido a la falta de materiales solo pudimos realizar una prueba a muy poca escala, donde obtuvimos casi cuantitativamente el producto deseado (30 equivalentes de  $\text{MnO}_2$ , 16 h, temperatura ambiente). Sería necesario un estudio más exhaustivo.

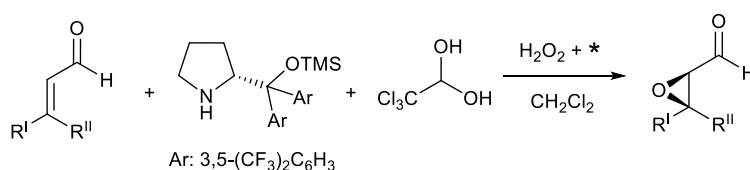
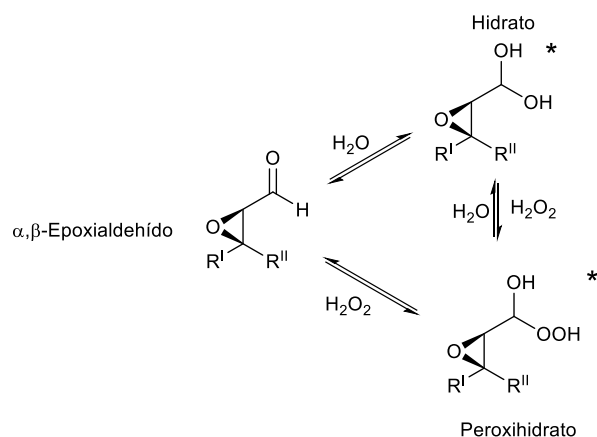
Después de haber oxidado satisfactoriamente el hidroxilo de **103**, se estudió la epoxidación de **104** mediante la epoxidación asimétrica de Jørgensen.<sup>206</sup> Esta es una reacción organocatalítica, un tipo de reacciones que emplean un compuesto orgánico como catalizador.<sup>207</sup> Además de ser una metodología sostenible y diastereoselectiva, esta transformación es quimioselectiva, epoxidando solamente a enales (pero no enonas) con lo que evitaríamos las epoxidaciones en los otros alquenos de **104**. El ciclo catalítico propuesto para esta transformación se muestra en el Esquema 179.<sup>208</sup>



**Esquema 179.** Ciclo catalítico propuesto por Jørgensen para la epoxidación asimétrica que lleva su nombre.

Después de la formación del catión iminio producto de la adición de la amina quiral al enal, ocurre el ataque nucleófilo del grupo peróxido, (HO<sub>2</sub>)<sup>-</sup> normalmente, al carbono sp<sup>2</sup> en la posición β del carbono imínico. Así se crea el nuevo enlace carbono–oxígeno, generando un intermedio de tipo enamina. Debido al carácter nucleófilo de esta enamina, el carbono sp<sup>2</sup> en α a la amina ataca al oxígeno del grupo peróxido, formando el epóxido. Finalmente, la hidrólisis del grupo iminio da lugar al α,β-epoxialdehído.

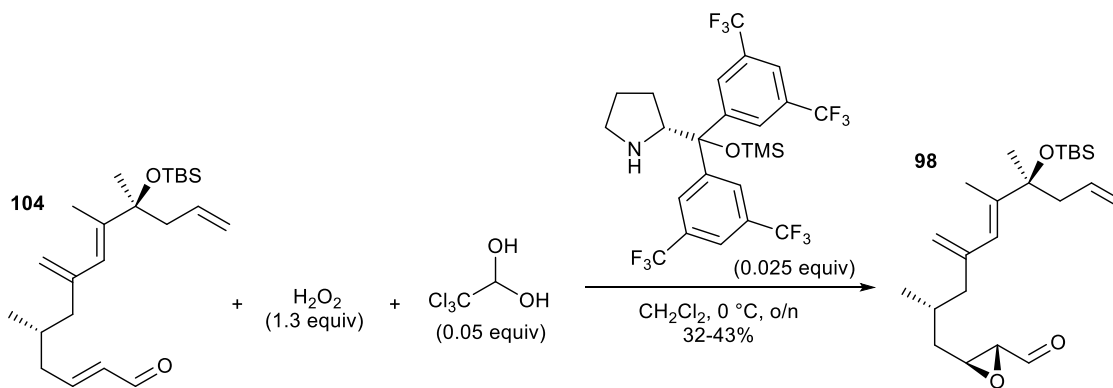
Al profundizar en el mecanismo presentado anteriormente, el propio Jørgensen observó que, al llevar a cabo las reacciones en diclorometano, esta transformación se veía afectada por un efecto autoinductivo. Más tarde demostraron que el α,β-epoxialdehído no era la especie autocatalítica, sino que lo eran su hidrato y/o su peroxihidrato, que actuaban como agentes de transferencia de fase. Esto aceleraba la adición del peróxido al ion iminio, que es la etapa determinante de la velocidad de la reacción. Este efecto también se vio reforzado al añadir una cantidad catalítica de hidrato de cloral, que actuaría como un agente de transferencia de fase. Estas adiciones consiguieron reducir la carga catalítica de la amina quiral sin disminución de las conversiones o selectividades obtenidas.<sup>208</sup>



**Esquema 180.** Formación del hidrato y peroxihidrato del  $\alpha,\beta$ -epoxialdehído, que juntamente con el hidrato de cloral, favorecen la etapa determinante de la velocidad del ciclo catalítico.

Mediante esta transformación, que daba lugar a la formación de un solo diastereómero, según los espectros de RMN de  $^1H$ , obtuvimos resultados bastante pobres y poco reproducibles.

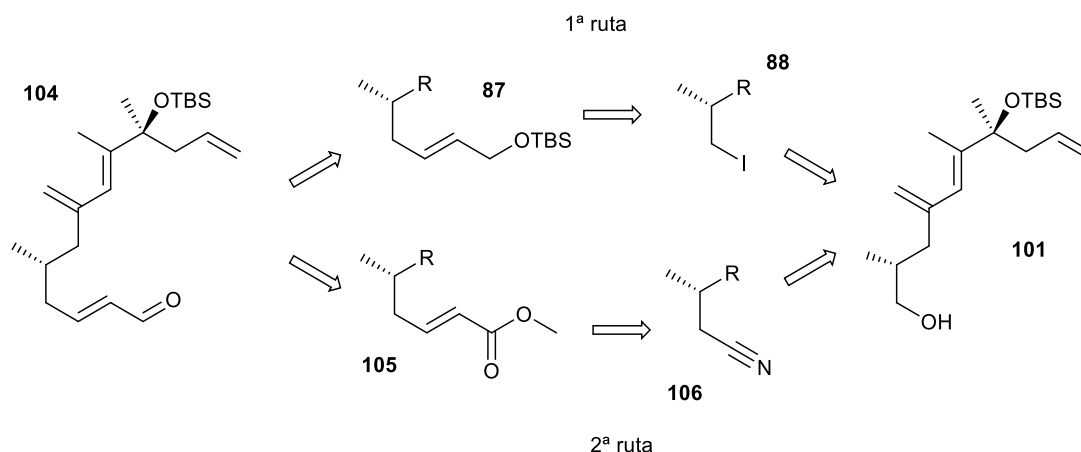
Al intentar optimizar las condiciones de reacción, no supimos encontrar ninguna que fuera mejor que las indicadas en el Esquema 181, con las que frecuentemente obtuvimos rendimientos aceptables (30-40%) y ocasionalmente algo más elevados (55-61%).



**Esquema 181.** Epoxidación asimétrica de Jørgensen del aldehído **104**.

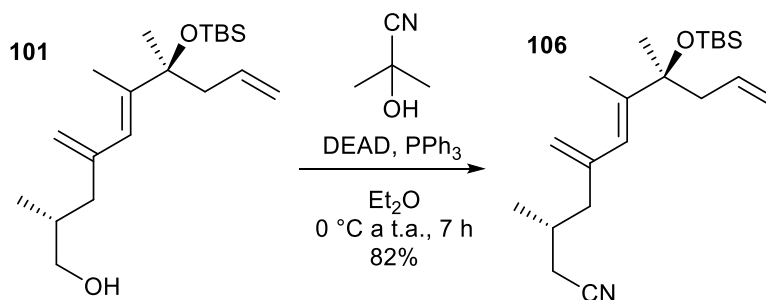
## 6.5 Síntesis alternativa del enal **104**

Debido a los problemas que nos encontramos en el segundo acoplamiento de Negishi estudiado (a partir de **88**), propusimos la introducción de este doble enlace a partir de una olefinación de Wittig mediante el aldehído derivado del alcohol primario de **101**. Para ello necesitábamos añadir un carbono a nuestra cadena mientras agregábamos un grupo que pudiera transformarse en un aldehído. Coincidiendo con la ruta de Carter,<sup>59</sup> valoramos utilizar un cianuro intermedio. En el Esquema 182 se muestra la nueva vía propuesta junto a la ruta anterior.



**Esquema 182.** Las dos vías retrosintéticas para obtener **88** a partir de **101**.

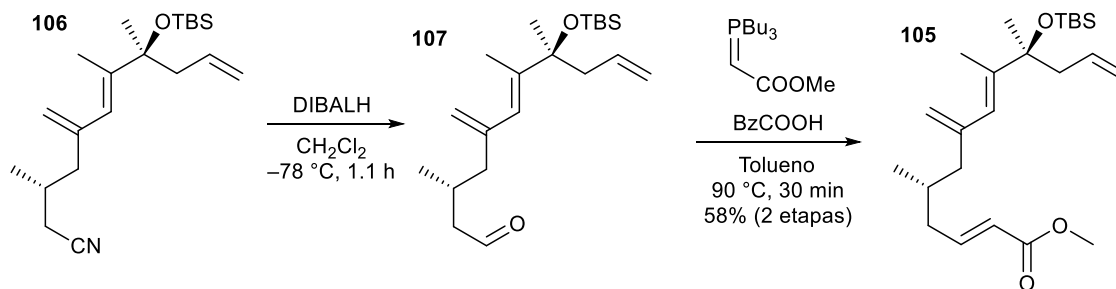
Mediante la reacción de Mitsunobu entre nuestro alcohol **101** y la cianohidrina de la acetona, introdujimos el grupo ciano con un buen rendimiento.



**Esquema 183.** Reacción de Mitsunobu para formar **106**.

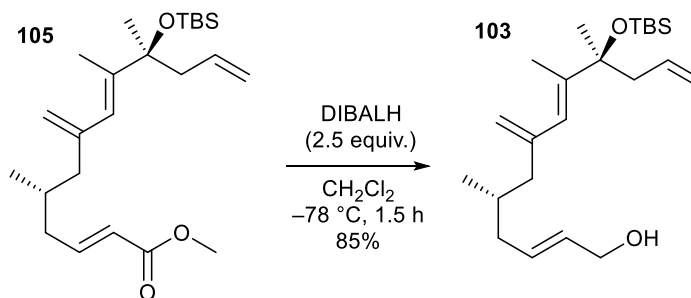
Posteriormente se redujo **106** con DIBALH, formando el aldehído intermedio **107**. Debido a la inherente inestabilidad de este tipo de compuestos, realizamos la olefinación de Wittig sin purificar **107**. Por lo que respecta a esta transformación, pese a haber estudiado y comparado dos métodos diferentes en otras partes de esta tesis (con iluros de trifenil y de tributilfosfina), y que ambas deberían ser satisfactorias, decidimos emplear iluros de tributilfosfina debido a su superior

nucleofilia. Así pues, obtuvimos el éster **105** en un rendimiento notable, 58% en las dos etapas y sin observar el alqueno Z en el RMN de  $^1\text{H}$  del crudo.



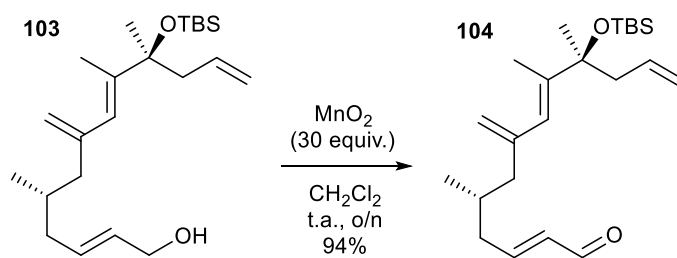
**Esquema 184.** Formación de **105**.

Una vez introducido el sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, solo teníamos que reducir el grupo éster a aldehído mediante DIBALH generando así el enal **104**. Sin embargo, al proceder a esta reducción, aun manteniendo la temperatura de reacción a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , obtuvimos una mezcla del éster de partida y el producto sobrerreducido correspondiente, el alcohol **103**. En consecuencia, pasamos a la obtención directa del producto **103** utilizando un mayor número de equivalentes de DIBALH. De esta manera obtuvimos el alcohol deseado con 85% de rendimiento.



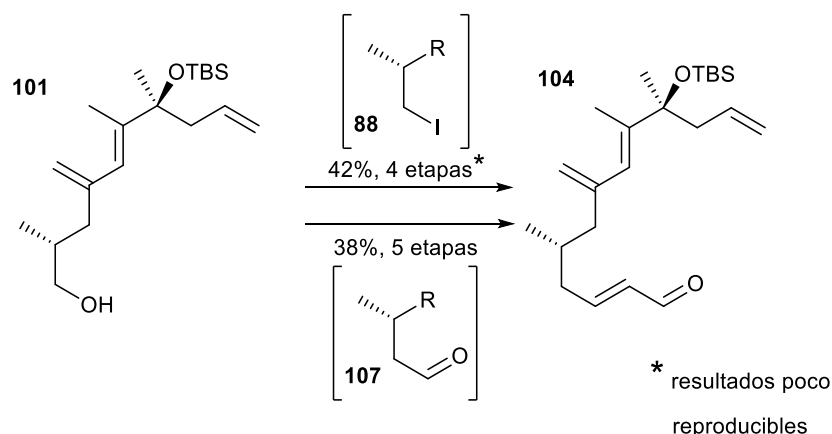
**Esquema 185.** Reducción de **105**.

Para efectuar la oxidación de **103**, en lugar de repetir la reacción de Dess–Martin que habíamos llevado a cabo anteriormente, quisimos explorar el uso de óxido de manganeso(IV), imitando una de las rutas alternativas de la preparación del Fragmento I. De ser provechosa esta alternativa resultaría una mejora respecto la oxidación de Dess–Martin, puesto que se realiza bajo unas condiciones más suaves y selectivas. Además, evitaríamos tener que columnar el crudo de reacción, ya que filtrar el exceso de óxido de manganeso suele ser suficiente para obtener el aldehído de manera pura. De hecho, así fue, ya que después de filtrar obtuvimos casi cuantitativamente el producto deseado. No obstante, sería necesario un estudio más exhaustivo sobre esta reacción, ya que solo pudimos realizar una prueba a muy poca escala debido a la falta de material de partida.



**Esquema 186.** Oxidación de **103** con óxido de manganeso (IV).

Así pues, hemos visto una nueva ruta para la obtención del alcohol **103**. Aun presentado esta vía una etapa más que la originalmente estudiada (de 4 a 5 pasos), el hecho de que todos los pasos transcurren con buenos rendimientos la convierte en una ruta alternativa viable. Debido a la falta de material, solo pudimos abordar estas transformaciones dos veces y a escala bastante reducida. Sería necesario llevarlas a cabo más veces (para poner a prueba la reproducibilidad de esta ruta y no volver a cometer el mismo error que anteriormente) antes de confirmar que esta alternativa es la ruta más adecuada para abordar la síntesis de **104**.

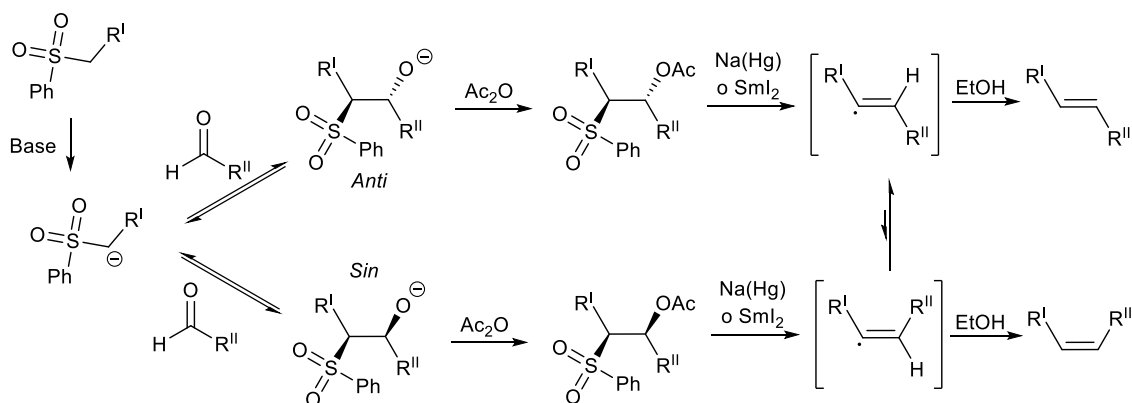


**Esquema 187.** Ambas rutas estudiadas para obtener **104**.

Para finalizar este apartado, sería necesario añadir que contemplamos epoxidar el éster **105** en lugar del aldehído **104**. Aunque existen epoxidaciones asimétricas de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados que son diastereo- y quimioselectivas,<sup>209-211</sup> estas transcurren mediante la utilización de *m*-CPBA o hidroperóxidos de *tert*-butilo o cumeno, con lo que creemos que podría tener lugar la epoxidación de los otros alquenos de nuestra molécula también, hecho que se evitaba al utilizar agua oxigenada en medio básico en el método de Jørgensen estudiado con el enal **104**, por lo que descartamos esta aproximación alternativa.

## 6.6 Olefinación de Julia–Kocienski, unión del Fragmento III

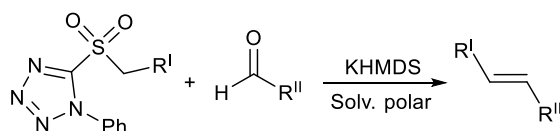
Julia y colaboradores reportaron en 1973 un procedimiento con el que se obtenían olefinas de configuración *E* a partir de aldehídos y sulfonas fenílicas.<sup>212,213</sup> En esta transformación se arranca el protón en alfa a la sulfona para que el anión resultante ataque al grupo aldehído, dando lugar al alcóxido correspondiente. Este alcóxido se funcionaliza (típicamente con anhídrido acético o cloruro de benzoílo) y mediante una eliminación reductiva (con amalgama de sodio/mercurio o  $\text{Sml}_2$ <sup>214</sup>), se forma un radical vinílico, que se protona con el disolvente (comúnmente etanol), dando lugar al alqueno correspondiente.<sup>213</sup>



**Esquema 188.** Mecanismo propuesto para la olefinación de Julia.

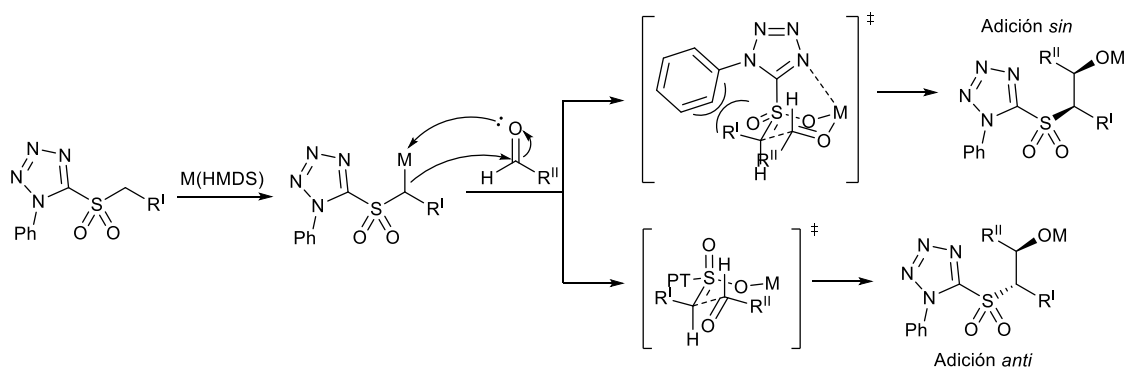
Se cree que la configuración del alqueno obtenido no viene dada por la estereoquímica de los intermedios previos a la eliminación reductiva, sino al equilibrio que existe entre las especies radicalarias intermedias. Debido a la mayor estabilidad termodinámica del radical *trans*, se acaba formando mayoritariamente la olefina *E*.<sup>215</sup>

Años más tarde se refinó este proceso, utilizando la sulfona derivada del benzotiazol en lugar de una fenilsulfona.<sup>216</sup> Kocienski volvió a optimizar esta transformación (acuñada como olefinación de Julia–Kocienski),<sup>217</sup> reportando un nuevo grupo, el 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-sulfonil, que no tiene tendencia a la autocondensación, pudiendo tratar las correspondientes sulfonas con la base antes de adicionar el aldehído, evitando la coexistencia de este último con la base. Con estas sulfonas y con hexametildisililamiduro de potasio (KHMDs) como base, se llega a la olefina *E* con una estereoselectividad que supera a la que se conseguía con los reactivos y condiciones precedentes.<sup>217</sup>



**Esquema 189.** Olefinación de Julia–Kocienski.

El mecanismo por el cual transcurre esta transformación se resume en dos esquemas, 3 y 51.<sup>218</sup> En el primero se muestra la adición del anión de la sulfona al aldehído, que es la etapa que determina la configuración de la olefina final. Dicha adición puede realizarse de manera *sin* o *anti*, según si el intermedio por el que transcurren es “cerrado” o “abierto”, respectivamente. Es posible controlar la estereoquímica de esta adición, ya que si se utilizan metales pequeños (el contraión del hexametildisililamiduro) y disolventes apolares, se favorece el estado de transición “cerrado”. En cambio, si se utilizan contraiones grandes y solventes polares, se favorece la formación del intermedio “abierto”, dando lugar selectivamente al aducto *anti*. En el caso de las condiciones de Kocienski (KHMDS y solventes polares), además de estar favorecido el intermedio *anti* por los factores anteriores, el estado de transición “cerrado” se ve desfavorecido por el grupo 1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonil, ya que existe una repulsión estérica entre el N-fenilo y los sustituyentes en ecuatorial de la parte más occidental del estado de transición.<sup>219</sup>

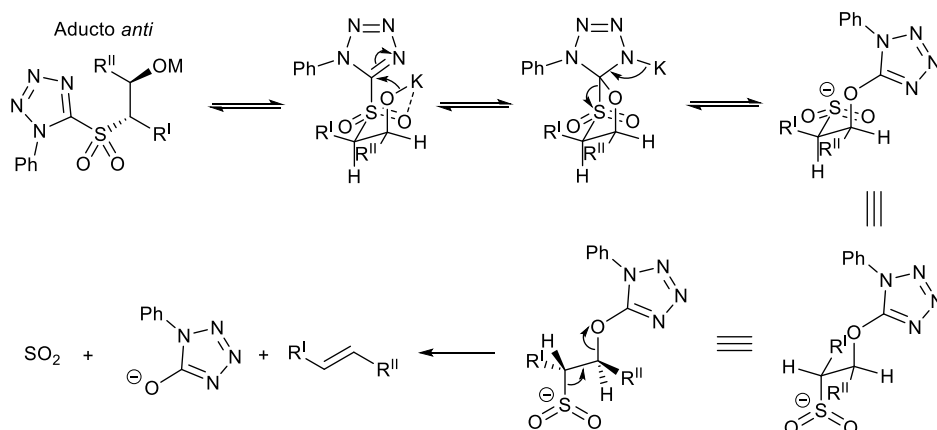


**Esquema 190.** Mecanismo propuesto para la etapa de la adición en la olefinación de Julia–Kocienski.

Al obtenerse mayoritariamente el aducto *anti* bajo las condiciones de Kocienski, se mostrará solo la evolución de este intermedio en las etapas posteriores.

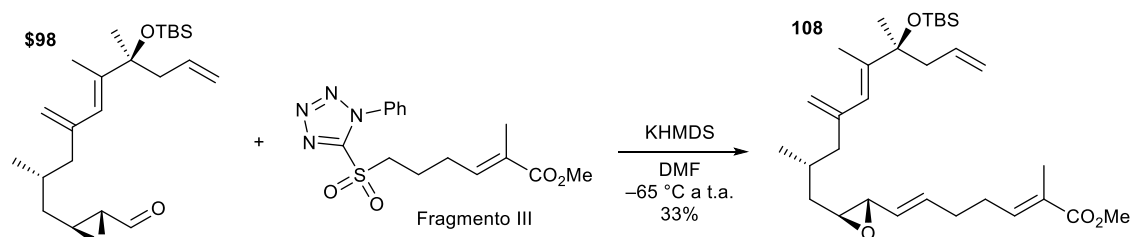
Una vez obtenida la alcoxisulfona, tiene lugar una transposición de Smiles, que se inicia con el ataque del grupo alcóxido al carbono sp<sup>2</sup> del tetrazol, formándose un nuevo enlace carbono–oxígeno. El intermedio formado evoluciona rompiendo el enlace carbono–azufre. Finalmente, se forma la olefina, eliminando SO<sub>2</sub> y el alcóxido derivado del 5-hidroxitetrazol.





**Esquema 191.** Mecanismo propuesto para las etapas finales de la olefinación de Julia-Kocienski del aducto anti.

Inicialmente las condiciones de reacción con las que llevamos a cabo esta transformación son las que nuestro grupo de investigación puso a punto en la síntesis total de la Anfidinolida E.<sup>48</sup> Sin embargo, esta transformación transcurría mediante rendimientos bajos (20-33%), que no pudieron mejorarse al proceder a optimizar las condiciones de reacción.

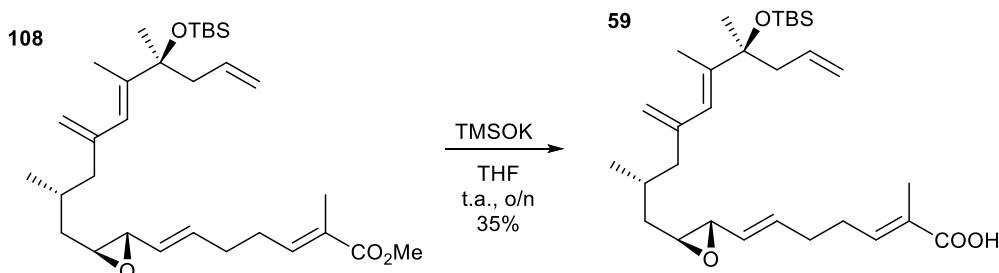


**Esquema 192.** Olefinación de Julia-Kocienski entre **98** y el Fragmento III.

Estos rendimientos tan desalentadores los atribuimos al realizar la reacción con un  $\alpha,\beta$ -epoxialdehído y su inherente inestabilidad, aunque existen precedentes menos decepcionantes de reacciones de Julia-Kocienski con epoxialdehídos.

## 6.7 Esterificación, unión del Fragmento II

Para poder realizar la esterificación deseada, se debe hidrolizar el éster metílico de **108**. Para esto se trató este producto con trimetilsilanoato de potasio, un hidróxido soluble en disolventes orgánicos.<sup>220</sup>

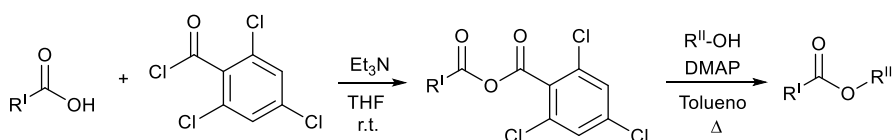


**Esquema 193.** Saponificación del grupo éster de **108**.

Mediante la adición de trimetilsilanoato de potasio, se consiguió la hidrólisis del grupo éster de **108**, obteniendo el ácido **59** con un moderado 35% de rendimiento. De nuevo creemos que la presencia del grupo epóxido dificulta esta transformación.

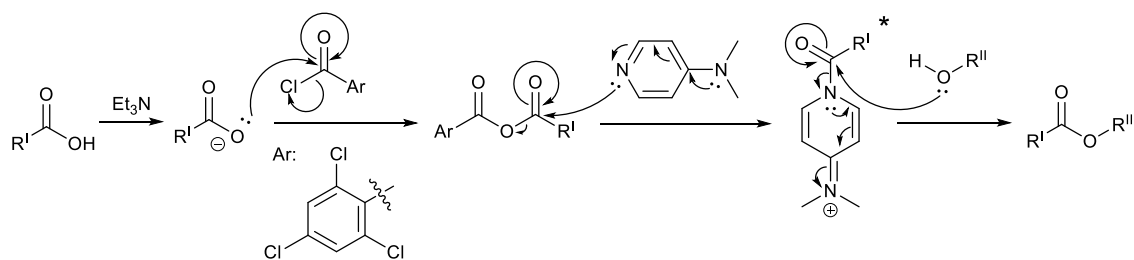
Deseábamos continuar la síntesis con las dos versiones del Fragmento II (que difieren en el grupo protector del sistema 1,2-diol, dos éteres de sililo TBS o un acetal), pero los bajos rendimientos de las etapas anteriores y los diferentes problemas que nos han imposibilitado hasta el momento preparar la segunda versión del Fragmento II, hemos estudiado la reacción de esterificación con la primera versión del Fragmento II. Esta transformación se puede realizar mediante diferentes métodos, según el anhídrido mixto que se prepare. De entre ellas destacan dos, los de Yamaguchi y de Shiina.

En la esterificación de Yamaguchi el anhídrido mixto se prepara con el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo.<sup>221,222</sup>



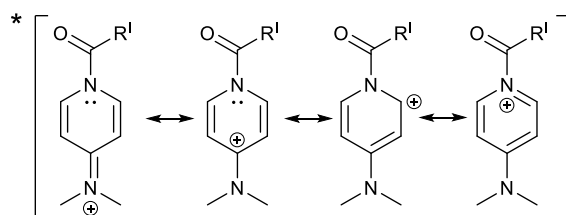
**Esquema 194.** Esterificación de Yamaguchi.

En el Esquema 195 se muestra el mecanismo propuesto por el mismo Yamaguchi para esta transformación. Primero la trietilamina desprotona el ácido carboxílico y el carboxilato resultante ataca al cloruro de ácido, dando lugar al anhídrido mixto. La DMAP actúa como catalizador nucleófilo atacando regioselectivamente al carbono menos bloqueado estéricamente, formando un intermedio que es más electrófilo, está menos bloqueado y presenta un mejor grupo saliente (la misma DMAP) que el anhídrido mixto anterior. Finalmente, el ataque del alcohol añadido da lugar al éster deseado.<sup>221</sup>



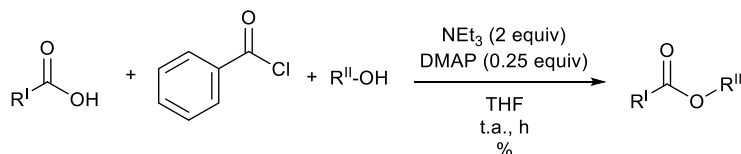
**Esquema 195.** Mecanismo inicialmente propuesto para la esterificación de Yamaguchi.

El intermedio amida mencionado es muy estable pese a la carga positiva que presenta gracias a sus formas resonantes.



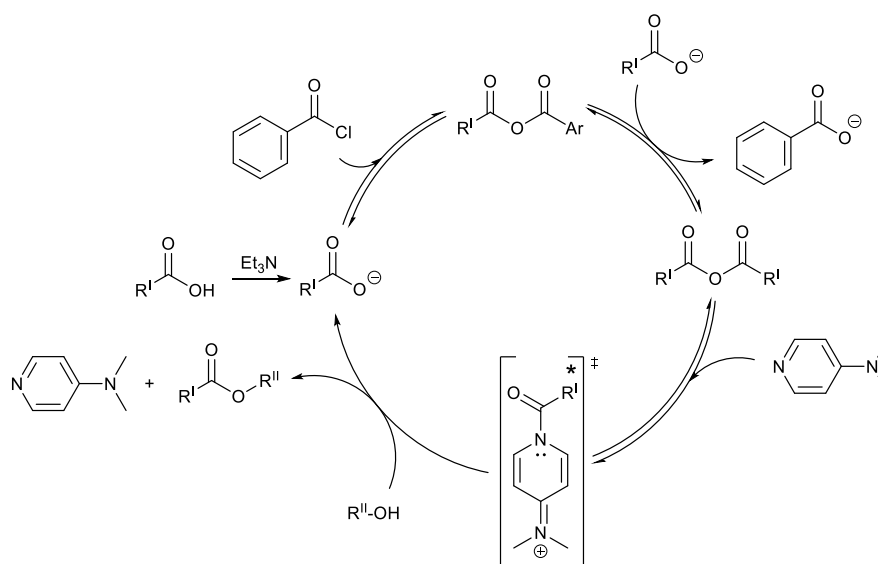
**Esquema 196.** Formas resonantes de la amida intermedia.

Estudios mecanísticos posteriores determinaron que, en el caso de ácidos carboxílicos alifáticos, la especie reactiva no era el anhídrido mixto propuesto originalmente, si no el anhídrido simétrico del ácido carboxílico inicial. De este modo, Dhimitruka y SantaLucía postularon que no existía la necesidad de llevar a cabo esta transformación en dos etapas, ya que, si se forma rápidamente el anhídrido simétrico desde el anhídrido mixto, no hace falta utilizar el cloruro de ácido de Yamaguchi, ya que la DMAP no tiene que realizar un ataque regioselectivo. Por tanto, siendo indiferente qué cloruro de ácido utilizar, los autores proponen el cloruro de benzoilo por su facilidad de purificación y precio.<sup>223</sup> Estas nuevas condiciones se muestran en el Esquema 197.



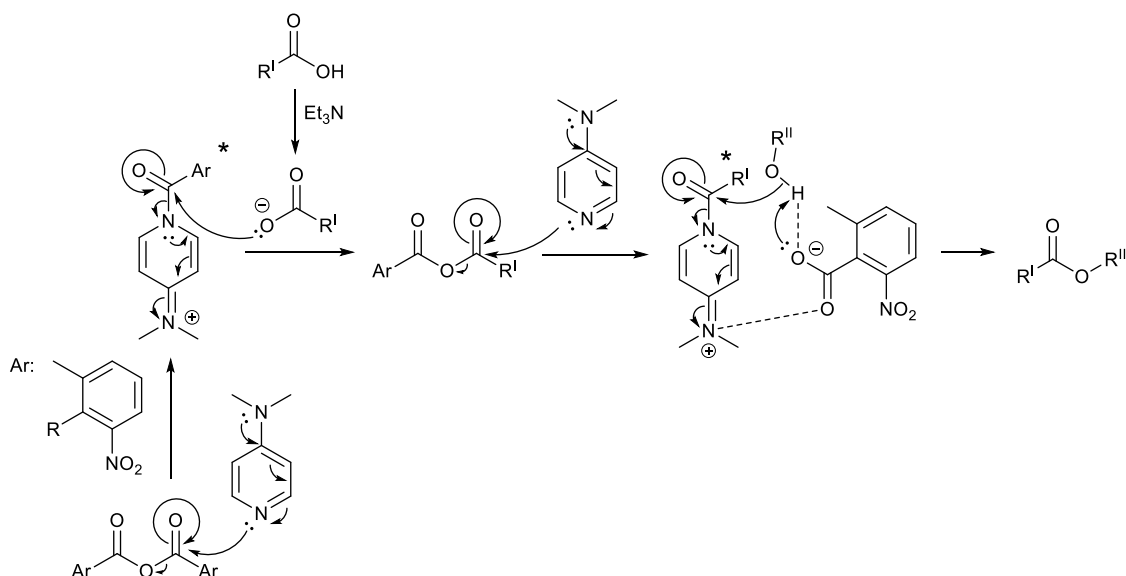
**Esquema 197.** Nuevas condiciones para la esterificación de Yamaguchi.

Ellos mismos propusieron el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 198, donde todas las etapas, a excepción de la formación del éster, son reversibles. En este mecanismo, el cloruro de acilo reacciona con el carboxilato del ácido de partida para dar lugar al anhídrido mixto. Este reacciona con otra molécula del carboxilato de partida, rápidamente formando el anhídrido simétrico. De manera similar al mecanismo inicial, la DMAP ataca uno de los dos carbonilos para preparar una especie electrófila de manera catalítica, que después de darse el ataque del alcohol correspondiente, sintetiza el éster en cuestión.



**Esquema 198.** Nuevo ciclo catalítico propuesto para la esterificación de Yamaguchi.

La otra alternativa que nos hemos planteado es la esterificación de Shiina. El reactivo es el anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico, que realiza una función muy similar al cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo de Yamaguchi, una base y DMAP, actuando esta última como catalizador nucleófilo. En el Esquema 199 se muestra el mecanismo propuesto para esta transformación.

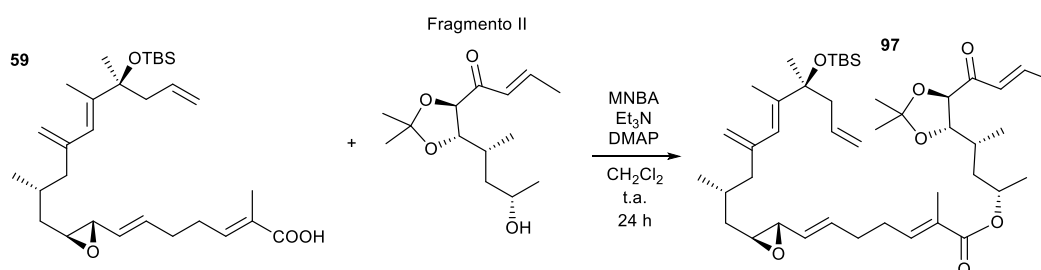


**Esquema 199.** Mecanismo propuesto para la esterificación de Shiina.

Como comentábamos antes, este mecanismo no difiere mucho del que postulaba originalmente Yamaguchi. La finalidad del anhídrido de partida es dar lugar al anhídrido mixto, donde el ataque de la DMAP es *site-selective*, formando el intermedio electrofílico. Luego el alcohol ataca al carbonilo correspondiente para preparar el éster. En esta etapa el carboxilato que resulta del anhídrido de partida consigue dirigir y facilitar el ataque del grupo alcohol al carbonilo. Por otro lado, viendo los

avances mecanísticos que han determinado que la especie reactiva en la esterificación de Yamaguchi no es el anhídrido mixto, sino el anhídrido normal, y las similitudes entre el mecanismo desmentido (Esquema 195) y el mecanismo de Shiina (Esquema 199) y Yamaguchi (Esquema 195), sería necesario realizar un estudio similar para poder dilucidar realmente el mecanismo de la esterificación de Shiina.

Originalmente queríamos evaluar ambas metodías, pero la falta de material por los rendimientos tan pobres que hemos obtenido en las últimas etapas nos permitió llevar a cabo solo una de estas reacciones. Solo disponíamos de una cantidad muy reducida del ácido **59** para continuar con la síntesis. De entre ellas escogimos la esterificación de Shiina, puesto que el anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico es más quimioselectivo que el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo.<sup>224</sup> Además, la esterificación de Shiina transcurre mediante unas condiciones más suaves que la de Yamaguchi.

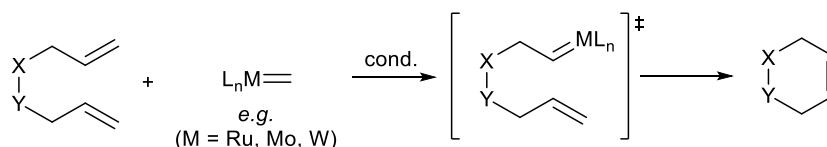


**Esquema 200.** Esterificación de Shiina entre el ácido **59** y la primera versión del Fragmento II.

Al llevar a cabo esta transformación, obtuvimos el producto **97** en una cantidad tan reducida que no pudimos purificar completamente este producto, obteniendo este con diversas impurezas. Por ello, no pudimos caracterizarlo pertinentemente, guiándonos únicamente por el espectro de masas.

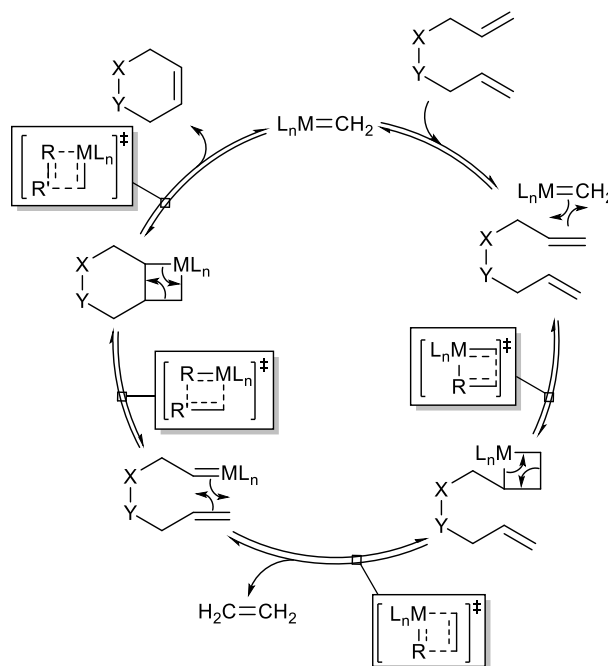
## 6.8 Metátesis de cierre de anillo

Descubierta por Didier Villemin en 1980<sup>225</sup> y luego estudiada en mayor profundidad por los grupos de Fu y Grubbs<sup>226,227</sup> y Schrock,<sup>228</sup> la metátesis de cierre de anillo (o RCM por sus siglas en inglés) es una variante de las metátesis de olefinas donde a partir de dos alquenos terminales se forma un ciclo insaturado, creándose un nuevo doble enlace intramolecular.<sup>229</sup> Aunque los ciclos más comúnmente preparados tienen entre 5 y 7 eslabones, se pueden formar macrociclos de más de 30 eslabones.<sup>230</sup> Estas reacciones son catalizadas por un metal y transcurren a través de un metalociclobutano intermedio, ya sea este normalmente rutenio (Grubbs), molibdeno (Schrock) o wolframio (Didier).<sup>231</sup>



**Esquema 201.** Condiciones generales de la metátesis de cierre de anillo.

En el Esquema 202 se muestra el mecanismo propuesto para esta transformación.<sup>231</sup>

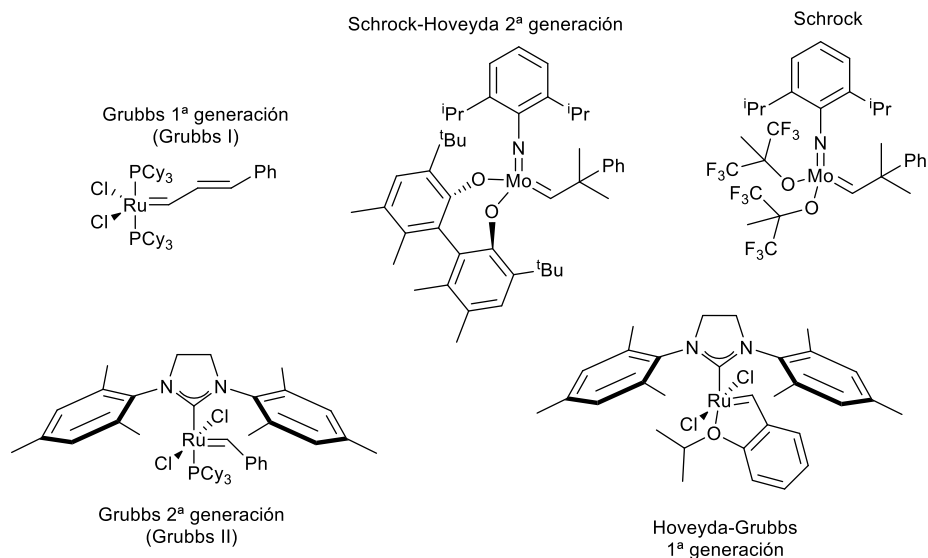


**Esquema 202.** Ciclo catalítico propuesto para la metátesis de cierre de anillo.

El ciclo catalítico empieza con una cicloadición [2+2] entre el carbeno del catalizador y uno de los alquenos terminales de la cadena. Este intermedio evoluciona mediante una cicloreversión, liberando etileno al medio. Luego, el carbeno intramolecular se adiciona al otro alqueno terminal mediante otra cicloadición [2+2]. Este metalociclobutano evoluciona mediante otra cicloreversión, liberando el ciclo insaturado y regenerando el catalizador metálico. Todas las etapas de este ciclo son reversibles, por lo que, puede obtenerse una mezcla del producto deseado y material de partida, dependiendo de su estabilidad termodinámica. Sin embargo, gracias a la formación de eteno (o propeno en nuestro caso) en la primera cicloreversión, que es volátil y desaparece del medio de reacción, se consigue dirigir entrópicamente el ciclo hacia la formación de la olefina cíclica.

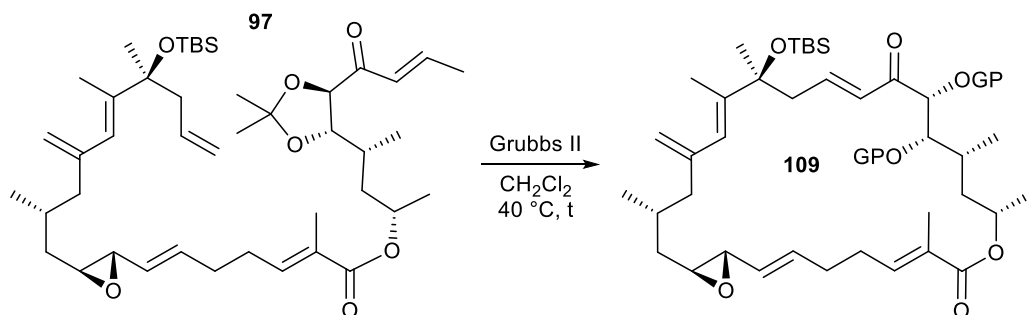
Los cinco catalizadores metálicos más comúnmente utilizados para este tipo de transformaciones se muestran en el Esquema 203. Aunque la elección del catalizador depende del sustrato, los catalizadores de Grubbs II, de Hoveyda–Grubbs de 1<sup>a</sup> generación y de Schrock–Hoveyda de 2<sup>a</sup>

generación generalmente presentan mejores resultados que el resto de catalizadores, siendo el primero el más común.<sup>229</sup>



**Esquema 203.** Catalizadores metálicos más frecuentemente utilizados en las metátesis de cierre de anillo.

En estos momentos estamos estudiando la reacción de RCM con el producto **97** empleando el catalizador de Grubbs II, a espera de los resultados.

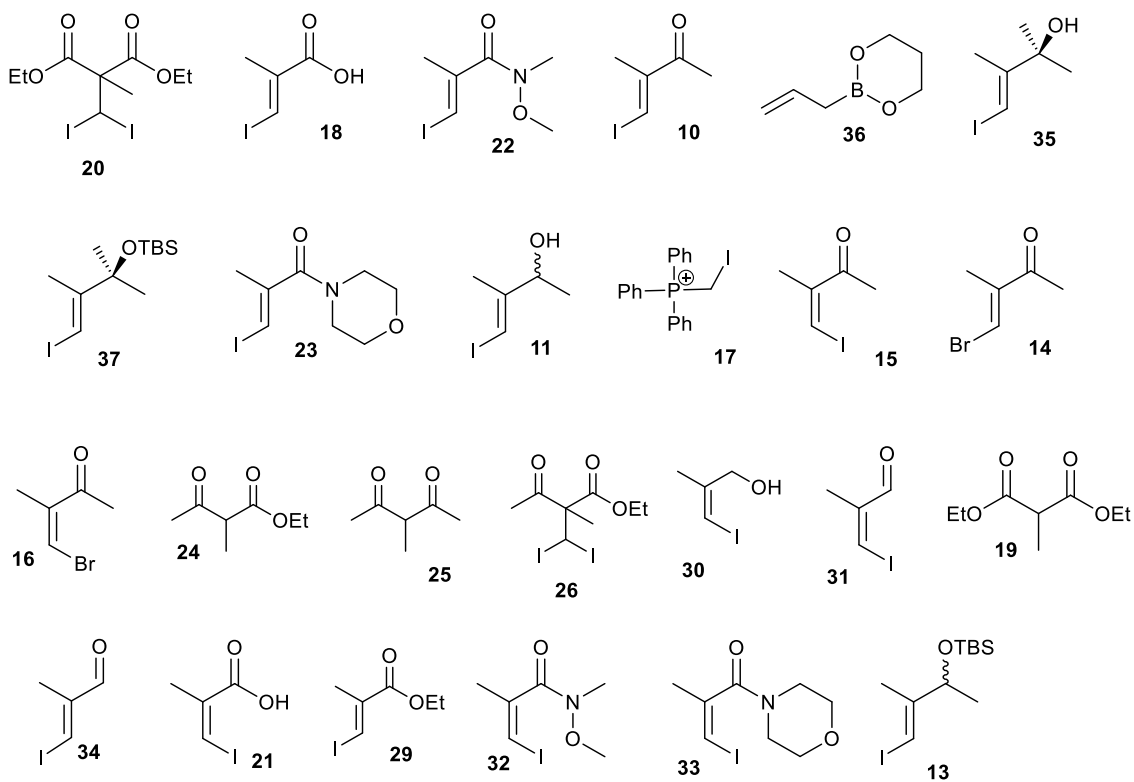


**Esquema 204.** Resultados de la metátesis de cierre de anillo estudiadas.

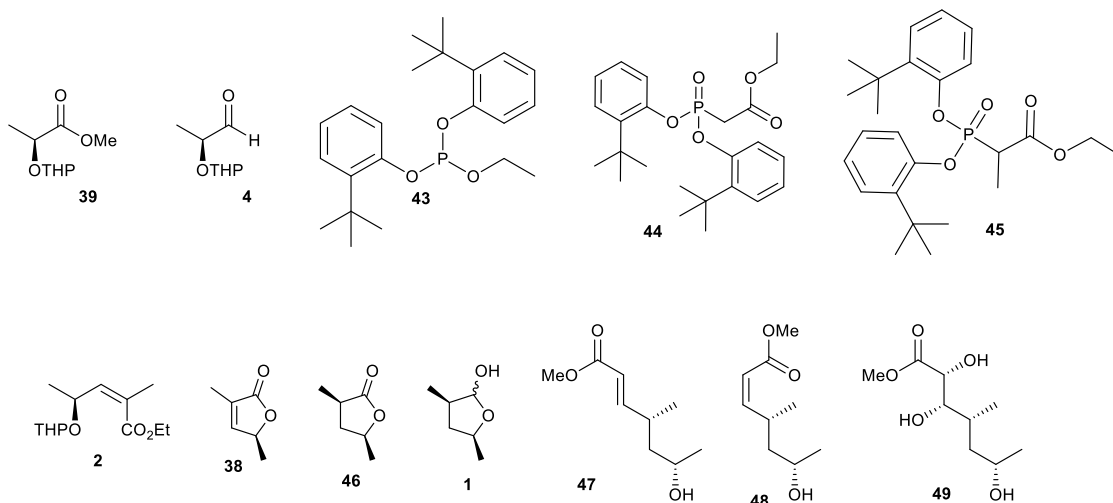
## Capítulo 7

# Índice de compuestos

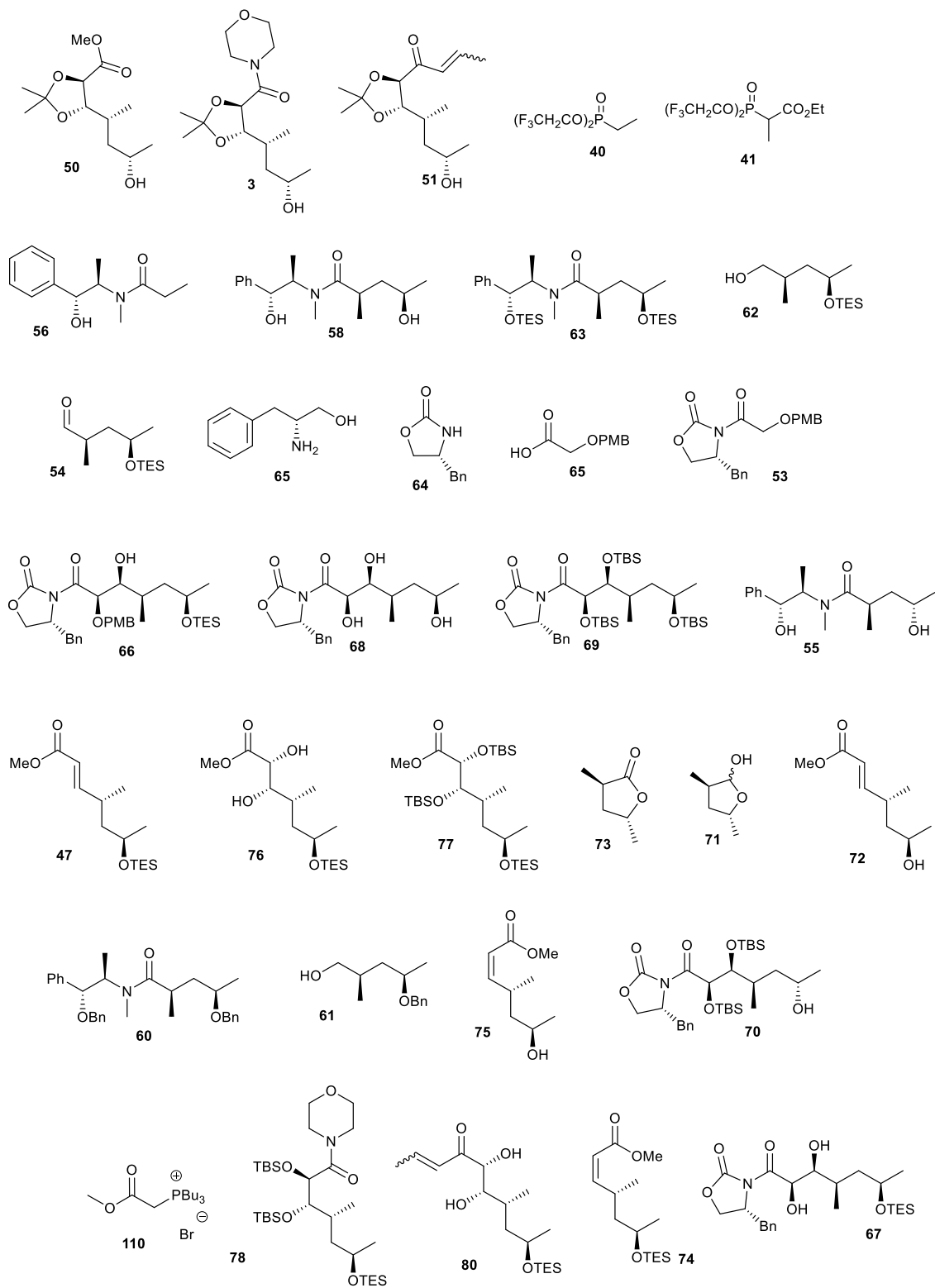
### 7.1 Fragmento I



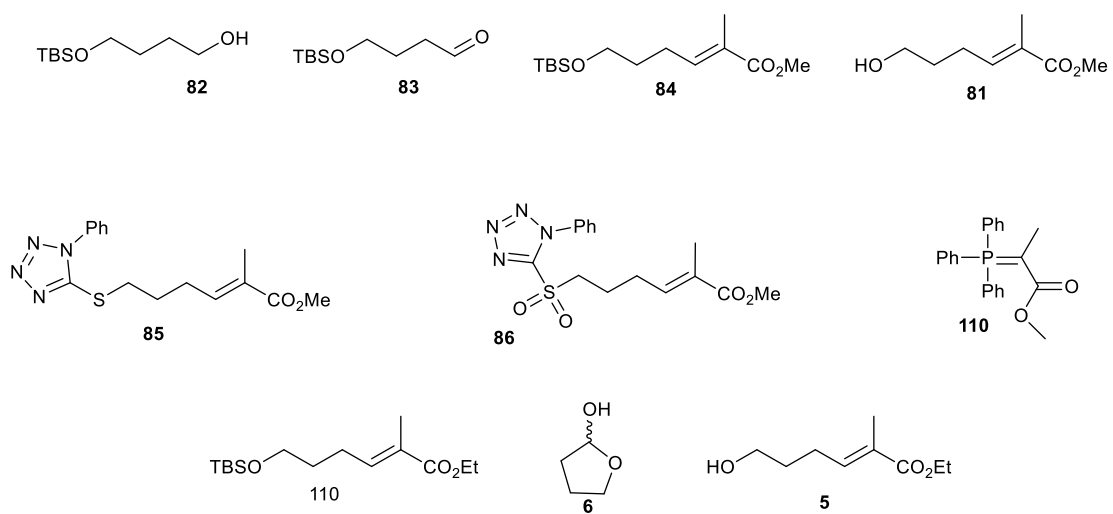
### 7.2 Fragmento II



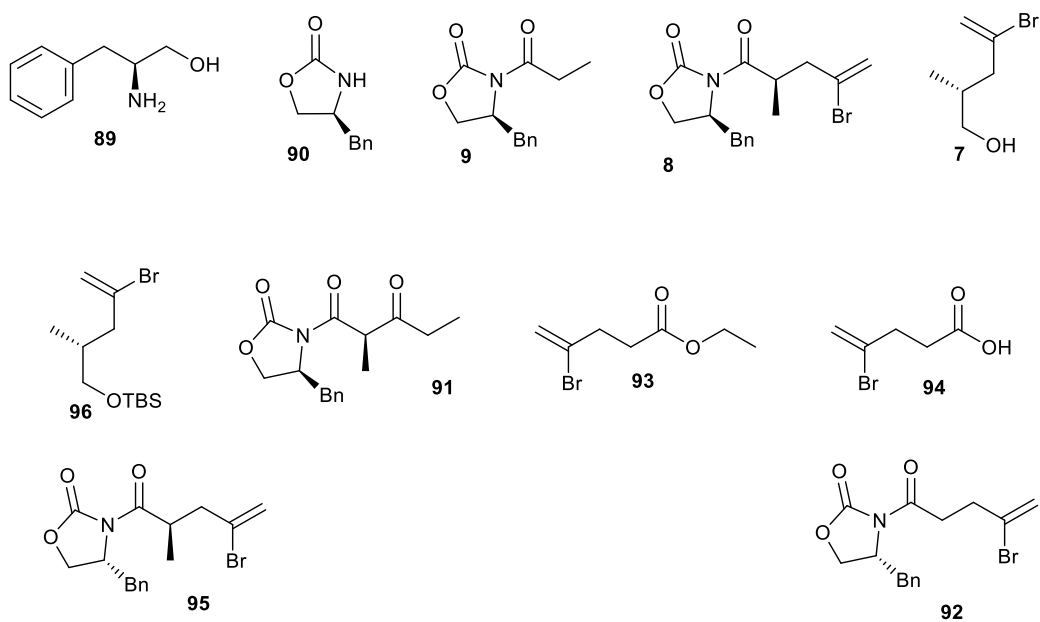




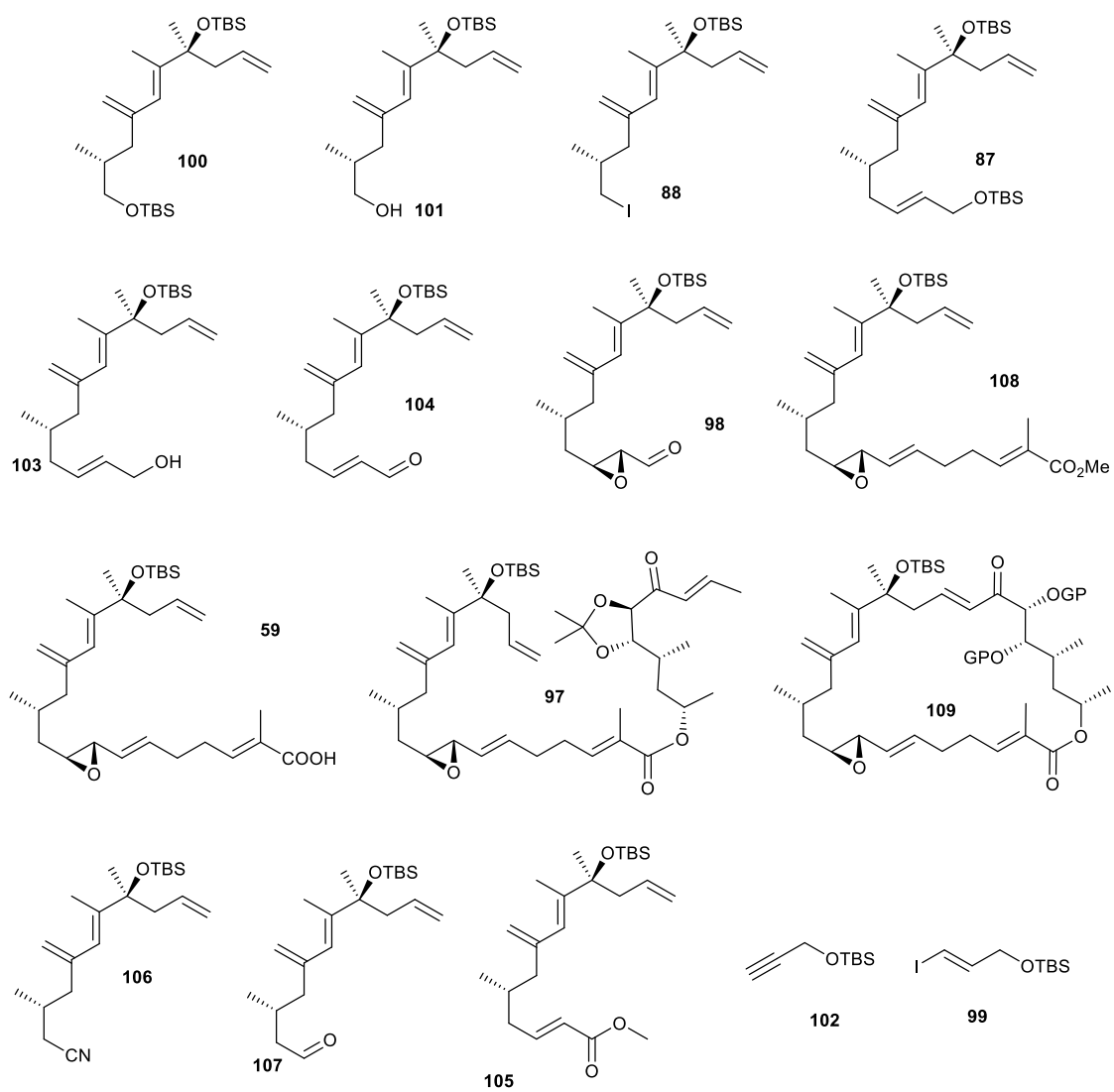
### 7.3 Fragmento III



### 7.4 Fragmento IV



## 7.5 Unión de Fragmentos



## Capítulo 8

---

### Experimental section

#### 8.1 General experimental methods

All the reactions were carried out in oven-dried glassware and under a nitrogen atmosphere unless mentioned otherwise. When necessary, the solvents and reagents were purified and dried according to the standard procedures.

Specific rotations ( $[\alpha]_D$ ) were determined at room temperature on a Perkin–Elmer 241 MC polarimeter using sodium's D line (589 nm) unless mentioned otherwise. The concentration values are presented in g of sample per 100 mL of the corresponding solvent.

IR spectra were recorded on either a Perkin–Elmer 681 or a Nicolet 510 FT spectrometer and only the more representative frequencies ( $\text{cm}^{-1}$ ) are reported.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) spectra were recorded on a Varian Mercury-400 spectrometer. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS) with the minor portion of the non-deuterated solvent as the internal standard. Coupling constants ( $J$ ) are reported in Hz and data are reported as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad; and their corresponding combinations. 2D techniques were also used to assist in structure elucidation.

Low- or High-Resolution Mass Spectra (LRMS and HRMS respectively), were obtained from the Unitat d'Espectrometria de Masses, Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona.

Flash chromatography was performed on Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm particle size). Analytical thin-layer chromatography (tlc) was carried out on 0.25 mm Merck Kieselgel 60 F254 plates. The spots were visualized with either UV light (254 nm), a solution of 4-methoxybenzaldehyde and/or a solution of potassium permanganate (prepared both by the standard procedures). The eluent and the suitable stains are indicated for each case. Retention factors ( $R_f$ ) are approximate.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were carried out under isocratic conditions with an Agilent Technologies LC-110 apparatus. The precise column conditions (column, eluent, flow and wavelength) are specified for each case.

IR spectra were determined on a Stuart Scientific SMP 10 apparatus.

The following cooling baths were used:

–196 °C: Liquid N<sub>2</sub>. Used in the pump-freeze-thaw procedure.

–78 °C: EtOAc/liquid N<sub>2</sub>.

–63 °C: Chloroform/liquid N<sub>2</sub>. The coolant was dried up with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and reused.

–46 °C: Acetonitrile/liquid N<sub>2</sub>. The coolant was dried up with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and reused.

–30 °C: Bromobenzene/liquid N<sub>2</sub>. The coolant was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried up with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure, and reused.

–20 °C to – 5 °C: NaCl/ice. The higher the amount of NaCl, lower the temperature.

0 °C: Ice/water.

0 °C overnight: The reaction mixture was cooled down with a 0 °C bath and the whole system was placed on a fridge (at 5 °C).

## 8.2 Starting material purifications

All the dried up or purified materials were kept under a nitrogen atmosphere unless mentioned otherwise.

Commercially available CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was distilled over calcium hydride.

THF was dried by distillation from sodium benzophenone ketyl.

Et<sub>2</sub>O was dried with metallic sodium.

Triethylamine, 2,6-lutidine, diisopropylamine and EtOAc were purified and dried by distillation over CaH<sub>2</sub> and stored in the presence of CaH<sub>2</sub> granules.

DIPEA was dried up by distillation over CaH<sub>2</sub>.

## Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>

*tert*-Butanol and 1,3-propanediol were dried by stirring with activated 4 Å molecular sieves for one hour and letting it stand overnight either at 30 °C or at room temperature, respectively, storing it with the same molecular sieves.

DMF was dried and purified by distillation under reduced pressure over activated 4 Å molecular sieves. The dried DMF was stored under nitrogen and kept away from direct sunlight.

Toluene was dried up by stirring commercially available toluene with CaH<sub>2</sub> granules for two hours and letting the mixture stand overnight.

Hexane was dried up with either the toluene or the Et<sub>2</sub>O procedure, depending on the dryness required.

2,3-Dibromopropene, commercially available as a darkish oil with an 80% purity, was distilled under reduced pressure to obtain pure 2,3-dibromopropene as a colorless oil. This product was kept in the freezer for 2-3 months. The purification process was repeated when the formation of a white precipitate was observed.

Commercially available zinc bromide (>99%) was dried under vacuum (20–25 mbar) at 150 °C for at least 5 hours. After this time, the stove was then gently filled with nitrogen and cooled down to room temperature (ca. 30 minutes). Under a N<sub>2</sub> atmosphere, the activated zinc bromide was weighted and transferred into an Ar-flushed bottom round flask that had been previously flame-dried under high vacuum for 10 minutes. The unused activated zinc bromide was kept under an argon atmosphere and was activated again when needed.

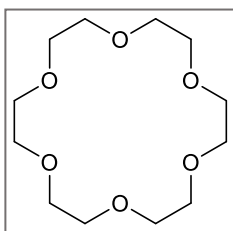
Anhydrous lithium chloride was obtained by drying the commercial source under vacuum (20–25 mbar) at 140 °C for 16 hours. The procedure followed was the same as for the ZnBr<sub>2</sub> activation.

Copper (I) iodide was purified by dissolving the commercial brownish solid in a 3.5 M aqueous solution of potassium iodide (125 mL of solution per 3.8 g of CuI). To ensure the complete solubilization, the resulting brownish solution (the color tone of which indicates the impurification extent of the sample) was heated to 60 °C for 45 minutes. Then, activated charcoal (5 g) was added in order to absorb the contaminating iodide, and the mixture was heated at 60 °C until the brownish color of the solution disappeared (ca. 30 minutes). The resulting suspension was filtered through a sintered glass funnel. After washing the activated charcoal with 20 mL of the filtrate twice (not water), the filtrate was further diluted with water (500 mL) and the solution was left to stand at room temperature for 1 hour. The newly formed white precipitate was gathered over a sintered glass funnel and was washed with water, ethanol and finally Et<sub>2</sub>O (5 x 20 mL, each). The pure copper iodide was powdered and dried under vacuum over phosphorous pentoxide for a week, renovating the vacuum each day, while always keeping it away from direct sunlight. The recuperation yield was between 85-95%. The remaining aqueous solution of potassium iodide was concentrated under reduced pressure into roughly its initial amount.

Note: the residual copper iodide (I) was treated with an aqueous ammonia solution.

18-Crown-6 was purified by the addition of acetonitrile (2.5 mL per gram of crown ether) was to a commercial sample of ether under a nitrogen atmosphere to afford white crystalline acetonitrile-complexed 18-crown-6. The

suspension was heated at 75 °C until complete dissolution was achieved and was left to cool down to room temperature. A white precipitate appeared. After 30 minutes, the sample was cooled to -78 °C for another 30 minutes to favor the formation of the maximum amount of precipitate possible. Then, the precipitate was quickly filtered under a nitrogen stream and the white solid was transferred to a round bottom flask under a nitrogen atmosphere. The solid was then stirred at 60 °C under high vacuum (5-10 mbar) for 1.5 hours in order to eliminate the acetonitrile off the sample. The resulting colorless oil was left to cool down to room temperature and a colorless amorphous solid was obtained. The solid was crushed under nitrogen and kept under argon. To ensure the elimination of the acetonitrile was complete, the white solid was analyzed by  $^1\text{H NMR}$ . Pure 18-crown-6 is obtained as a white solid in a 55–65% yield.

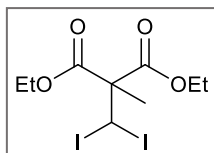


White solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (s, 24H,  $\text{OCH}_2$ ). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>232</sup>

### 8.3 Fragment I

#### Diethyl 2-(diiodomethyl)-2-methylmalonate, **20**

In a three-neck round bottom flask, a solution of compound **19** (19.8 mL, 11.5 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (80 mL) was added dropwise via an addition funnel to a stirring suspension of sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 5.54 g, 13.7 mmol) in Et<sub>2</sub>O (80 mL) over 30 minutes. When the evolution of H<sub>2</sub> stopped (ca. 15 minutes after the completion of the addition), the reaction mixture was heated to reflux for 4 hours, the suspension becoming less viscous. Then, the reaction solution was cooled down to room temperature and triiodomethane (45.2 g, 11.5 mmol) was added in portions over 30 minutes. After heating to reflux for 40 hours, the reaction mixture was then cooled down to 0 °C and excess of sodium hydride was carefully quenched with a mixture of ice and water and a solution of 2 M HCl (150 mL). After stirring for 30 minutes, the reaction solution was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL) and a saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (2 x 100 mL). The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain **20** as a brownish residue, which was used without further purification in the next step.



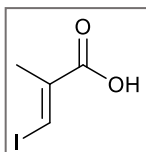
Yellow oil; **R<sub>f</sub>** 0.7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 – 5.76 (br s, 1H, CHI<sub>2</sub>), 4.27 – 4.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 1.79 (s, 3H, Me), 1.29 (t, *J* = 7.1, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>233</sup>

#### (*E*)-3-Iodo-2-methylacrylic acid, **18**

A solution of KOH (85%, 19.4 g, 34.6 mmol) in water (80 mL) was added dropwise to a stirring solution of compound **20** (from 19.8 mL of **19**) in ethanol (240 mL) and the solution was heated to reflux for 24 hours. After cooling the reaction mixture down to room temperature, the ethanol was eliminated under reduced pressure and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and an aqueous 2 M solution of NaOH (100 mL) were added. The resultant aqueous phase was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL), carefully acidified (pH < 1) with concentrated HCl at 0 °C and exhaustively extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 150 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 150 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain **18** (15.5 g, 63% yield over two steps) as a brownish solid.



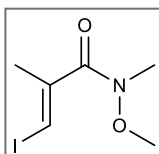
Note: When the title compound presented some impurities observable by  $^1\text{H}$  NMR (it was an oil instead of a solid), the sample could be purified by the following procedure: the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and aqueous 2 M NaOH was added until the pH was basic. The aqueous phase was then washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 times), acidified with an aqueous solution of 2 M HCl (until  $\text{pH} < 1$ ), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 times). The organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure.



Brown solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (m, 1H, CHI), 2.03 (d,  $J = 3.8$ , 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 138.9, 101.5, 19.7. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>233</sup>

### (E)-3-Iodo-N-methoxy-N,2-dimethylacrylamide, **22**

Iodoacid **18** (10 g, 47 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 mL) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (7.0 g, 72 mmols), DMAP (180 mg, 1.50 mmol) and EDC hydrochloride (13.8 g, 72.0 mmol) were added in this order, leaving 5 minutes between each addition. This stirring solution was then flushed with  $\text{N}_2$ , cooled down to 0 °C and distilled triethylamine (10 mL, 72 mmol) was added dropwise. After letting the reaction solution warm up to room temperature overnight, the organic layer was washed with water (2 x 50 mL), an aqueous 2 M HCl solution (2 x 50 mL), a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 mL) and brine (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 6:4) to achieve **22** (11.4 g, 95% yield) as a yellow oil.



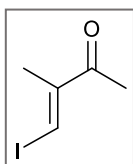
Yellow oil; **Rf** 0.65 (hexanes/EtOAc, 6:4,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 – 6.77 (m, 1H, CHI), 3.63 (s, 3H, NOME), 3.23 (s, 3H, NMe), 2.04 (d,  $J = 1.3$ , 3H, CMe).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 143.0, 86.6, 61.4, 33.3, 22.3.

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>234</sup>

### (E)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one, **10**

A methylmagnesium bromide solution (3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 28 mL, 84 mmol) was added dropwise to a solution of compound **22** (8.0 g, 31 mmol) in THF (300 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at that temperature for 1.5 hours. Then, ice and a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  were added carefully at 0 °C. Finally, an aqueous 2 M HCl solution of HCl was added until an acidic pH was reached, after which the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined

organic phases were washed with brine (100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded compound **10** (5.7 g, 86% yield). Due to its instability, this product was kept under N<sub>2</sub> in a freezer until it was employed.

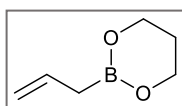


Yellow oil; **R<sub>f</sub>** 0.6 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.76 (m, 1H, *CHI*), 2.28 (s, 3H, *MeC*), 1.89 (d, *J* = 1.1, 3H, *MeCO*); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.6, 148.3, 100.6, 25.7, 19.3.; **MS** (ESI+) [*M*-I]<sup>+</sup>: 83.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>234</sup>

### **B-Allyl-1,3,2-dioxaborinane, 36**

An oven-dried three-neck 500 mL flask with anhydrous Et<sub>2</sub>O (200 mL) was first flushed with nitrogen and then with argon. Trimethyl borate (12.3 mL, 110 mmol) was added and the mixture was cooled down to –78 °C. A solution of allylmagnesium bromide (1.0 M in Et<sub>2</sub>O, 100 mL, 100 mmol) was added dropwise via an addition funnel over 45 minutes. After stirring the reaction mixture for 2 hours at this temperature, the temperature was raised to 0 °C. After 20 minutes, an aqueous solution of 2 M HCl (180 mL) was added dropwise through the previously used addition funnel. As soon as all prior solids were dissolved, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated at room temperature to 200 mL in a dry 500 mL flask. To the resultant solution, flame-dried 4-Å molecular sieves (20 g) and anhydrous 1,3-propanediol (7.90 mL, 110 mmol) were subsequently added. The suspension was then stirred at room temperature overnight. Then, it was filtered through a sintered glass funnel and the molecular sieves were washed with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The solvent was later removed under reduced pressure at room temperature and the residue was dissolved in pentane (150 mL) to give a cloudy suspension and filtered through a pad of Celite®. The solvent was removed under reduced pressure without heating the water bath, and the resulting clear liquid was solved in pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1 (200 mL) and loaded on a short, pre-equilibrated silica column and flushed with an additional 200 mL of mobile phase. The solution was concentrated in an oven-dried 500 mL flask, charged with a magnetic bar, placed in a water-ice bath and concentrated to constant weight under high vacuum with vigorous stirring, to achieve product **36** (3.8 g, 61% yield) as a colorless oil. Due to its instability, it was kept under N<sub>2</sub> in the freezer until used.

Note: if the addition of the allylmagnesium bromide is not performed rigorously dropwise, the yields might drop significantly.



Colorless oil;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 (ddt,  $J = 17.6, 10.0, 7.7$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 4.98 – 4.86 (m, 2H,  $\text{CH}^a\text{H}^b$ ), 3.98 (t,  $J = 5.5$ , 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.98 – 1.92 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 1.65 (d,  $J = 7.4$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{B}$ ). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>235</sup>

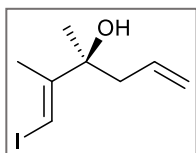
### (1*E*,3*S*)-1-Iodo-2,3-dimethylhexa-1,5-dien-3-ol, **35**

To an Ar-flushed round bottom flask with (*S*)-(-)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphthol (0.4 g, 0.9 mmol), anhydrous  $^t\text{BuOH}$  (7.0 mL, 77 mmol) and *B*-allyl-1,3,2-dioxaborinane (8.0 g, 64 mmol) were added in this order. After stirring for 5 minutes, ketone **10** (9.00 g, 43.4 mmol) was added dropwise to the reaction mixture (plus 0.5 mL of  $^t\text{BuOH}$  rinse). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours and the yellow residue was directly loaded to a flash column (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 98:2) in order to obtain pure homoallylic alcohol **35** in 86% yield (5.8 g) and 87% ee. Due to its instability, this product was kept under  $\text{N}_2$  in a freezer until it was employed.

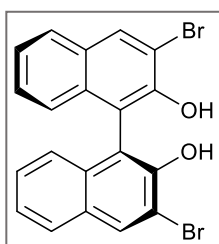
Note 1: In order to facilitate the manipulation of the starting materials,  $^t\text{BuOH}$  was heated to 30-31  $^\circ\text{C}$  beforehand (when needed), due to its low melting point.

Note 2: In order to recover the chiral catalyst, after complete recuperation of **35** in the purification step, the mobile phase of the column was changed to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The resulting orange oil was purified again by flash column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanes, 1:1) to obtain the catalyst as a light brown solid. The average recovery ratio of the catalyst was 60 to 70%.

Note 3: When performing the synthesis of **35** at a small scale, a different purification step was carried out. When the reaction is over, the reaction mixture was loaded into a flash column (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 9:1), obtaining alcohol **35** with some minor impurities, which didn't interfere with the subsequent step. Although this option is quicker and easier than the first procedure we presented, the asymmetric catalyst can't be recovered. Therefore, this alternative was used when the amount of catalyst used was very small.



Yellowish solid; **Rf** 0.35 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>D</sup><sub>20</sub>** – 32.9 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) for an enantiomerically enriched sample with 89% ee. The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Chiralpak IA column (hexanes/*i*PrOH, 99:1), 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm, τ(major) = 8.44 min, τ(minor) = 9.17 min; **mp** 18 – 19 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.39 (q, *J* = 1.0, 1H, *CHI*), 5.66 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 8.4, 6.4, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.20 – 5.11 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.51 (ddt, *J* = 13.9, 6.4, 1.2, 1H, (OH)CCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 2.26 (dd, *J* = 13.9, 8.4, 1H, (OH)CCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.89 (d, *J* = 1.0, 3H, *CMe*), 1.34 (s, 3H, (OH)*CMe*); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.6, 133.0, 120.0, 78.2, 76.5, 45.2, 27.3, 21.9; **MS** (ESI+) [M-OH]<sup>+</sup>: 235.0. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

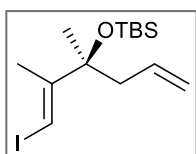


Light brown solid; **Rf** 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanes, 1:1, UV).

### Fragment I, **37**

TBSOTf (21.7 mL, 94.6 mmol) was added to a stirred solution of alcohol **35** (7.9 g, 31.3 mmol) and distilled 2,6-lutidine (12.7 mL, 109 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) at 0 °C. Maintaining the water-ice bath, the reaction was left to warm up to room temperature overnight. After the addition of H<sub>2</sub>O (150 mL) the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 75 mL) and a 2 M aqueous solution of HCl (2 x 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) of the residue afforded **37** quantitatively (8 g). Due to its instability, this product was kept under N<sub>2</sub> in a freezer until it was employed.

Note: When the oil acquired a pinkish tone, the sample was washed twice with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.



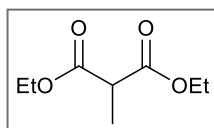
Colorless oil; **Rf** 0.80 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>D</sup><sub>20</sub>** – 15.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (q, *J* = 1.0, 1H, *CHI* H<sup>14</sup>), 5.65 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.0, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.04 – 4.95 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.35 (dd, *J* = 14.2, 7.3, 1H, (OTBS)CCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 2.28 (dd, *J* = 14.2, 6.9, 1H, (OTBS)CCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.84 (d, *J* = 1.0, 3H, *CMe*), 1.38 (s,

3H, (OTBS)CMe), 0.89 (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.0, 134.2, 117.4, 79.4, 78.4, 46.5, 26.9, 26.1, 25.9, 21.8, 18.6, -1.8, -2.4. HRMS (ESI+) calculated for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>I<sup>+</sup>, [M-OTBS]<sup>+</sup>: 234.9978, found: 234.9962. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### 8.3.1 Other preparations: synthesis of **19** and Morpholine amide-alternatives

#### Diethyl 2-methylmalonate, **19**

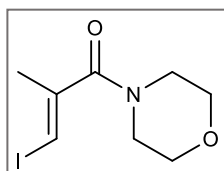
A solution of diethyl malonate (5.0 g, 31 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise to a stirring suspension of sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 1.50 g, 46.5 mmol) in THF (100 mL) (careful, gas evolution). After stirring the reaction solution at room temperature for one hour, iodomethane (8.95 g, 4.00 mL, 46.5 mmol) was added dropwise at this temperature. The reaction mixture was heated to reflux overnight before it was cooled down to 0 °C and the excess of sodium hydride was carefully quenched with a mixture of ice and a saturated aqueous solution of 2 M HCl (100 mL). After stirring for 30 minutes, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The resultant organic phase was washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure, obtaining product **19** (5.0 g, 85% yield) which was used in the next step without further purification.



Yellowish oil; R<sub>f</sub> 0.6 (hexanes/EtOAc, 8:2, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.22 – 4.14 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (q, *J* = 7.3, 1H, CH), 1.41 (d, *J* = 7.4, 3H, Me), 1.26 (t, *J* = 7.1, 6H, MeCHO). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>233</sup>

#### (*E*)-3-Iodo-2-methyl-1-morpholinoprop-2-en-1-one, **23**

Morpholine (4.0 mL, 46 mmol), DMAP (50 mg, 0.4 mmol) and EDC hydrochloride (4.1 g, 22 mmol) were added in this order to a solution of iodoacid **18** (3.0 g, 14 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), and the resulting mixture was stirred overnight. The organic phase was later washed with water (2 x 25 mL), an aqueous 2 M HCl solution (2 x 25 mL) and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc 1:1) was performed to achieve **23** (3.6 g, 90% yield) as a colorless oil.



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.4 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.47 (q, *J* = 1.2, 1H, CHI), 3.68-3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.54 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.00 (d, *J* = 1.2, 3H, CMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 143.3, 84.0, 66.8, 22.7. **MS** (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: 282.0.

### (E)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one, 10

A methylmagnesium bromide solution (3 M in Et<sub>2</sub>O, 4.7 mL, 14 mmol) was added dropwise to a solution of compound **23** (1.1 g, 7.8 mmol) in THF (35 mL) at 0 °C and the stirring reaction mixture was kept at that temperature for 2 hours. Later, ice and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added carefully at 0°C until pH < 7 was reached. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (25 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded compound **10** (0.63 g, 38% yield).

The description of this compound can be found at page 136.

### 8.3.2 Alternative route: Zr-catalyzed carboalumination

#### (±)-(3E)-4-Iodo-3-methyl-3-buten-2-ol, 11

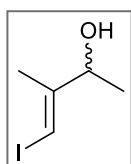
Method **A** (conditions from entry 4, **Table 1**):

A triethylaluminium solution (2 M in hexanes, see table) was added to a stirred solution of Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (see table) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) at the corresponding temperature in a 500 mL flask (careful, gas evolution). After 30 minutes, H<sub>2</sub>O (see table) was carefully added dropwise when applicable. After another 30 minutes, a solution of 3-buten-2-ol (930 mg, 13.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for the corresponding time and at the corresponding temperature (see table). A solution of iodine (see table) in THF (10 mL) was added dropwise at the corresponding temperature and the mixture was stirred for 30 minutes. Then, the mixture was allowed to warm to room temperature, and H<sub>2</sub>O (100 mL) was slowly added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded **11** as a yellow oil.

Entry (procedure)	Equivalents				t (h)	T <sub>1</sub> (°C)	T <sub>2</sub> (°C)	% de 11
	AlMe <sub>3</sub>	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	I <sub>2</sub>				
1 (Negishi)	3.1	1.0	0.0	1.4	15	- 23	- 23	Traces

2 (Wipf)	3.1	0.2	1.5	1.9	3	- 23	- 23	Traces
3 (Wipf)	3.1	1.0	1.5	1.9	15	- 23	- 23	Traces
4 (Carrillo)	3.0	0.5	1.0	2.6	15	- 23	- 23	8%
5 (Smith)	3.0	0.5	0.0	2.5	45	Δ	- 30	15%
6 (Lera)	3.0	1.0	0.0	3.0	12	0	0	10%

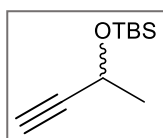
**Table 17.** Zr-catalyzed methylalumination of 3-butyne-2-ol with subsequent iodination



Yellow oil; **Rf** 0.58 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.31 (q, *J* = 1.0, 1H, CHI), 4.44 – 4.32 (m, 1H, CHOH), 1.84 (d, *J* = 1.0, 3H, CMe), 1.30 (d, *J* = 6.4, 3H, CHMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### (±)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-butyne, **12**

To a stirring solution of 3-butyne-2-ol (5.3 g, 76 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) at 0 °C, imidazole (6.72 g, 98.5 mmol) and *tert*-butylchlorodimethylsilane (14.8 g, 98.5 mmol) were added. The reaction mixture was left to warm to room temperature for 30 minutes. Then, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added, the layers separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes) afforded product **12** (12.7 g, 91% yield) as a colorless oil.



Colorless oil; **Rf** 0.40 (hexanes, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.51 (qd, *J* = 6.5, 2.1, 1H, OTBSCH), 2.37 (d, *J* = 2.2, 1H, CCCH), 1.42 (d, *J* = 6.4, 3H, Me), 0.92 (s, 9H, SiCMe), 0.12 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>236</sup>

### (*E*)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one, **10**

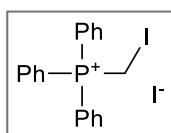
NaHCO<sub>3</sub> (0.80 g, 9.5 mmol) and Dess–Martin periodinane (0.60 g, 1.4 mmol) were added to a stirring solution of alcohol **11** (0.21 g, 0.95 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) at 0 °C. After stirring the reaction mixture for 1 hour, it was allowed to warm up to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Ketone **10** (0.16 g, 72% yield) was obtained as a yellow oil after purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1).

The description of this compound can be found at page 136.

### 8.3.3 Alternative route: Wittig olefination

#### (Iodomethyl)triphenylphosphonium iodide, **17**

Diiodomethane (12.0 mL, 148 mmol) was added to a stirring suspension of triphenylphosphine (30.0 g, 114 mmol) in toluene (30 mL) and the reaction mixture was heated to reflux overnight. Then, the yielded solid was filtered, washed with toluene (3 x 30 mL) and dried in vacuo for 4 hours to obtain compound **17** (42.6 g, 70% yield). The product was used in the next step without any further purification.



White solid; **R<sub>f</sub>** 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 85:15, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.00 – 7.73 (m, 15H, *Ph*), 5.08 (d, 2H, *J* = 8.7, *CH*<sub>2</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>237</sup>

#### (*E*)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one, **10**

From 2,3-butanedione:

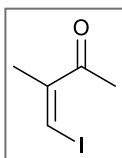
A solution of NaHMDS (1 M in THF, 5.6 mL, 5.6 mmol) was added dropwise to a stirring suspension of compound **17** (3.0 g, 5.6 mmol) in THF (8 mL). After stirring the solution at room temperature for 10 minutes, it was cooled down to –78 °C. A solution of 2,3-butanedione (0.4 mL, 4.7 mmol) in THF (8 mL) at –78 °C was later added dropwise via cannula. The reaction mixture was then stirred for 45 minutes at this temperature and left to warm up to room temperature overnight maintaining the cooling bath. Then, the reaction mixture was quenched with an aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) to obtain a mixture of *E* (**10**) and *Z* (**15**) iodoketones (48:52 respectively) (0.7 g, 53% overall yield).

The description of **10** can be found at page 136.

Note: When the reaction was scaled up the yield obtained dropped significantly.

#### (*Z*)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one, **15**





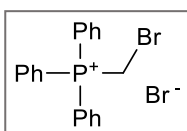
Yellow oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.33 (m, 1H, *CHI*), 2.35 (s, 3H, *MeC*), 2.01 (d, *J* = 1.1, 3H, *MeCO*). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.1, 147.1, 75.7, 28.2, 22.0.

Isomerization of (*Z*)-isomer **15** to (*E*)-isomer **10**:

Iodine (200 mg) was added to a mixture of the two iodoalkene isomers **10** and **15** (300 mg overall, 48:52 respectively) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). The reaction mixture was then heated overnight at 40 °C. The resulting brown solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 x 25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain **10** (298 mg, >99% yield).

### (Bromomethyl)triphenylphosphonium bromide, **64**

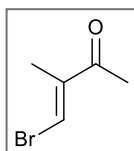
Dibromomethane (3.5 mL, 50 mmol) was added to a stirring suspension of triphenylphosphine (10 g, 38 mmol) in toluene (10 mL) and the reaction mixture was heated to reflux overnight. Then, the solid obtained was filtered, washed with toluene (3 x 15 mL) and dried in vacuo for 4 hours to obtain compound **64** (9.6 g, 58% yield) as an amorphous solid. The product was used in the next step without any further purification.



White amorphous solid; **Rf** 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 85:15, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.99 – 7.93 (m, 6H, *Ph*), 7.84–7.79 (m, 3H, *Ph*), 7.73 – 7.68 (m, 6H, *Ph*), 5.88 (d, 2H, *J* = 5.4, *CH*<sub>2</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>237</sup>

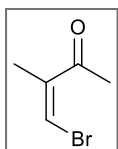
### (*E*)-4-Bromo-3-methylbut-3-en-2-one, **14**

A solution of NaHMDS (1 M in THF, 2.3 mL, 2.3 mmol) was added dropwise to a stirring suspension of compound **64** (1 g, 2.3 mmol) in THF (2 mL). After stirring this solution at room temperature for 10 minutes, it was added dropwise into a solution of 2,3-butanedione (0.15 mL, 1.9 mmol) in THF (2 mL) at –78 °C. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 45 minutes, 3 hours at room temperature and quenched with an aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The aqueous layer was then extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) to obtain a mixture of *E* (**14**) and *Z* (**16**) bromoketones (45:55 respectively) (0.1 g, 33% overall yield).



Yellow oil; **R<sub>f</sub>** 0.55 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (s, 1H, CHBr), 2.34 (s, 3H, MeC), 1.96 (s, 3H, MeCO). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>238</sup>

### (Z)-4-Bromo-3-methylbut-3-en-2-one, 16

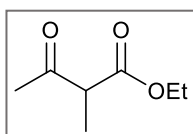


Yellow oil; **R<sub>f</sub>** 0.55 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.64 (s, 1H, CHBr), 2.27 (s, 3H, MeC), 1.89 (s, 6H, MeCO).

## 8.3.4 Alternative route: alkylation of 1,3-dicarbonylic compounds

### Ethyl 2-methylacetoacetate, 24

To a stirring suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.3 g, 38.4 mmol) in acetone (50 mL), ethyl 3-oxobutanoate (4.90 mL, 38.4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, and iodomethane (3.0 mL, 47 mmol) was added dropwise. The reaction solution was heated to reflux for 5 hours and cooled down to room temperature. The mixture was then filtered and the solid obtained was washed with EtOAc (2 x 50 mL). The organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure obtaining product **24** (4.9 g, 90% yield) which was used in the next step without further purification.



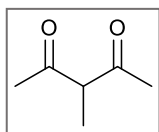
Pale yellowish oil; **R<sub>f</sub>** 0.57 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.24 - 4.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.49 (q, *J* = 7.2, 1H, CH), 2.24 (s, 3H, MeCO), 1.34 (d, *J* = 7.3, 3H, MeC), 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>239</sup>

### 3-Methylpentane-2,4-dione, 17

To a stirring suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.6 g, 55 mmol) in acetone (62 mL), pentane-2,4-dione (5.0 mL, 50 mmol) was added. After stirring the solution at room temperature for 5 minutes, iodomethane (5.1 mL, 61 mmol) was added dropwise. The reaction was then heated to reflux, and the resulting suspension was stirred overnight. The mixture was filtered, and the solid obtained was washed with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated

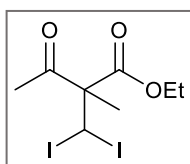
under reduced pressure obtaining product **17** (4.3 g, 74% yield) which was used in the next step without further purification.



Yellowish oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.65 (q, 1H, CH), 2.12 (s, 6H, MeCO), 1.32 (d,  $J = 7.1$ , 3H, MeC). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>240</sup>

### Ethyl 2-(diiodomethyl)-2-methyl-3-oxobutanoate, **26**

A solution of compound **24** (1.0 g, 7.0 mmol) in THF (7.5 mL) was added dropwise to a stirring suspension of sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 0.506 g, 12.5 mmol) in THF (20 mL) (careful, gas evolution). When the evolution of H<sub>2</sub> stopped, the reaction mixture was heated to reflux for 2 hours. Then, the reaction solution was cooled down to room temperature and a solution of triiodomethane (3.3 g, 8.4 mmol) in THF (7.5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated to reflux for 36 hours before it was cooled down to 0 °C and the excess of sodium hydride was carefully quenched with a mixture of ice and a 2 M solution of HCl (20 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction solution was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and washed with brine (50 mL). A saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (50 mL) was added to the combined organic layers and the mixture was vigorously stirred for 1 hour. The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The solid residue was then triturated with hexanes (in order to remove unreacted triiodomethane) to obtain an orange oil which was later evaporated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1), obtaining product **26** (0.9 g, 30% yield).



Yellow oil; **Rf** 0.75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.82 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.26 (s, 3H, MeCO), 1.82 (s, 3H, MeC), 1.29 (t,  $J = 7.1$ , 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

### (*E*)-3-Iodo-2-methylacrylic acid, **18**

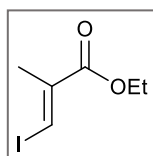
A solution of KOH (85%, 0.14 g, 2.4 mmol) in water (0.5 mL) was added dropwise to a stirring solution of compound **26** (0.20 g, 0.52 mmol) in ethanol (1.5 mL) and the reaction solution was heated to reflux overnight. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, evaporated under reduced pressure and carefully acidified with an aqueous solution of HCl (2 M) at 0 °C. The aqueous layer was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) and the combined organic

layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain **18** (85 mg, 73% yield).

The description of this compound can be found at page 135.

### Ethyl (*E*)-3-iodo-2-methylacrylate, **28**

A solution of KOH (85%, 0.03 g, 0.5 mmol) in water (0.25 mL) was added dropwise to a stirring solution of compound **26** (0.2 g, 0.5 mmol) in ethanol (0.75 mL) and the reaction solution was heated to 60 °C overnight. The reaction mixture was then cooled down, evaporated under reduced pressure and carefully acidified with 2 M HCl at 0 °C. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain **28** (90 mg, 75% yield).



Brown oil; **R<sub>f</sub>** 0.75 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 – 7.77 (m, 1H, CHI), 4.21 (q, *J* = 7.2, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.06 (d, *J* = 1.2, 3H, Me), 1.30 (t, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>241</sup>

### (*E*)-4-iodo-3-methylbut-3-en-2-one, **10**

A solution of compound **24** (500 mg, 4.39 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added dropwise to a stirring suspension of sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 0.26 g, 6.6 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) (careful, gas evolution). When the evolution of H<sub>2</sub> stopped, the reaction mixture was heated to reflux for 2 hours. Then, the reaction solution was cooled down to room temperature and triiodomethane (2.1 g, 5.3 mmol) was added in portions over 15 minutes and the reaction mixture was heated to reflux overnight. The excess of sodium hydride was carefully quenched at 0 °C with a mixture of ice and an aqueous 2 M HCl solution (20 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction solution was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and washed with brine (50 mL). A saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solution (50 mL) was added to the combined organic layers and the mixture was vigorously stirred for 1 hour. The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was then triturated with hexanes to obtain **10** (93 mg, 10% yield) as a yellow oil.

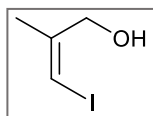
This reaction was also performed at room temperature, which afforded **10** in a 5% yield.

The description of this compound can be found at page 136.

### 8.3.5 Alternative route: carbocupration of alkynes

#### (Z)-3-iodo-2-methylprop-2-en-1-ol, **30**

2-Propyn-1-ol (2.7 mL, 50 mmol) was added to a stirred suspension of purified copper (I) iodide (950 mg, 5.00 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C. After 30 minutes this mixture was added dropwise to a solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et<sub>2</sub>O, 33.3 mL, 100 mmol) and the reaction was kept at 0 °C for 1.5 hours. Later, a solution of iodine (19.1 g, 75.0 mmol) in THF (40 mL) and Et<sub>2</sub>O (40 mL) was added dropwise via cannula and the resultant mixture was let to warm up to room temperature for 1.5 hours. After addition of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine (50 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to afford vinylic alcohol **30** (7.8 g, 79%) as an orangish oil.

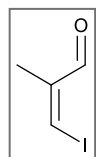


Orangish oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.00-5.97 (m, 1H, CHI), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.98 (d, *J* = 1.5, 3H, MeC).

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>242</sup>

#### (Z)-3-Iodo-2-methylacrylaldehyde, **31**

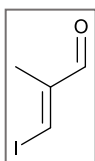
Alcohol **30** (3.0 g, 15 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (105 mL) and MnO<sub>2</sub> (85%, activated, 53.1 g, 520 mmol) was added in portions over 10 minutes. The reaction was stirred at room temperature for 8 hours. The reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel and, after washing the excess of MnO<sub>2</sub> with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), aldehyde **31** was obtained as a yellow oil and was used without further purification. Due to its geometric instability, this product was kept at -50 °C for no longer than a day.



Yellow oil; **Rf** 0.65 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (s, 1H, CHO), 7.46 (m, 1H, CHI), 1.90 (d, *J* = 1.5, 3H, MeC). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>93</sup>

### (E)-3-Iodo-2-methylacrylaldehyde, **34**

Iodine (100 mg, 0.4 mmol) was added to a stirring solution of Z-aldehyde **31** (3.0 g, 15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and the reaction mixture was stirred at 0 °C overnight. The resulting mixture was washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to afford E-aldehyde **34** in a quantitative manner. Due to its instability, this product was kept under N<sub>2</sub> in a freezer until it was employed.



Yellow oil; R<sub>f</sub> 0.65 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.52 (s, 1H, CHI), 7.80 (m, 1H, CHO), 1.92 (d, J = 1.2, 3H, MeC). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>243</sup>

### (E)-3-Iodo-2-methylacrylic acid, **18**

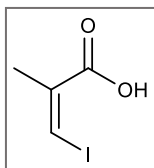
2-Methylbut-2-ene (18 mL, 170 mmol) (caution: very volatile and toxic fumes, put the container in a water-ice bath prior usage) was added to a solution of aldehyde **34** (3.0 g, 15 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (75 mL) and H<sub>2</sub>O (7.5 mL). NaClO<sub>2</sub> (3.40 g, 37.6 mmol) and NaHPO<sub>4</sub> (2.71 g, 22.5 mmol) were dissolved in H<sub>2</sub>O (67.5 mL) and this solution was added to the prior mixture dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight at this temperature and the sample was concentrated under vacuum. The obtained basic residue was washed with hexanes (3 x 50 mL), acidified with an aqueous 2 M HCl solution until pH < 1, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 50 mL). The resultant organic phases were combined, washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to obtain a brown oil. Acid **18** (2.2 g, 70% yield over 3 steps) was obtained as a brown solid.

The description of this compound can be found at page 135.

#### 8.3.6 Other preparations: (Z)-compounds

### (Z)-3-Iodo-2-methylacrylic acid, **21**

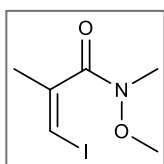
The procedure starting from (E)-aldehyde **34** could be carried out with (Z)-aldehyde **31** to obtain the corresponding (Z)-acid (68% yield over 2 steps starting from alcohol **30**).



Brown solid;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (q,  $J = 1.5$ , 1H, CHI), 2.10 (d,  $J = 1.5$ , 3H, Me).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 137.8, 85.9, 22.4. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>244</sup>

### (Z)-3-iodo-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylacrylamide, **32**

The procedure to obtain **22** could be performed with (*Z*)-iodoacid **21** to obtain (*Z*)-amide **32** (18% yield).



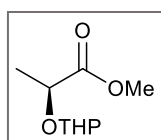
Yellow oil; **Rf** 0.60 (hexanes/EtOAc, 1:1,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.16 (m, 1H, CHI), 3.73 (s, 3H, NOMe), 3.28 (s, 3H, NMe), 2.06 (s, 3H, Me).

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>245</sup>

## 8.4 Fragment II

### Methyl (2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate, **39**

3,4-Dihydro-2H-pyran (22.6 mL, 249 mmol) was added to a solution of methyl (S)-lactate (20.0 mL, 207 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The mixture was cooled at 0 °C and camphorsulphonic acid (0.1 g, 0.4 mmol) was added. After stirring for 1.5 hours at that temperature, the reaction mixture was washed with H<sub>2</sub>O (50 mL), a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was then evaporated under reduced pressure to obtain product **39** (38 g, 98% yield) as a mixture of diastereomers. The product was used in the next step without any further purification.

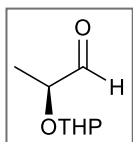


Colorless oil; **Rf** 0.65, 0.55 (hexanes/EtOAc, 8:2, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 – 4.62 (m, 1H, *THP*), 4.44 (q, *J* = 7.0, 0.66H, *CHOTHP*), 4.22 (q, *J* = 6.8, 0.34H, *CHOTHP*), 3.95 – 3.89 (m, 1H, *THP*), 3.75 (d, 1H, *THP*), 3.74 (s, 3H, *OMe*), 3.56 – 3.43 (m, 1H, *THP*), 1.92 – 1.72 (m, 1H, *THP*), 1.72 – 1.59 (m, 4H, *THP*), 1.46 (d, *J* = 7.0, 3 x 0.66H, *Me*), 1.40 (d, *J* = 6.8, 3 x 0.34H, *Me*). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 98.2, 97.3, 72.2, 69.6, 62.3, 62.1, 51.7, 51.6, 30.3, 30.0, 25.1, 19.0, 18.9, 18.5, 17.9. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### (2S)-2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanal, **4**

DIBALH (1 M in toluene, 123 mL, 123 mmol) was added dropwise to a solution of compound **39** (20.0 g, 107 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (210 mL) at -78 °C, and the resulting mixture was stirred for 1.5 hours. The resulting solution was added to a stirring pH 7-buffered saturated aqueous solution of Rochelle's salt (250 mL) and the mixture was vigorously stirred for 2 h at room temperature to obtain a clean phase separation. Later, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. After flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 8:2), product **4** was obtained as a mixture of diastereomers (15 g, 89% yield).

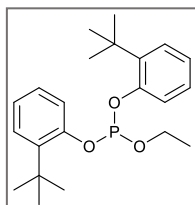




Colorless oil; **Rf** 0.5-0.4 (hexanes/EtOAc, 8:2, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.66 – 9.64 (m, 1H, CHO), 4.71 (dd, *J* = 4.4, 2.9, 0.66H, THP), 4.64 (dd, *J* = 5.4, 2.7, 0.34H, THP), 4.24 (qd, *J* = 7.1, 1.3, 0.66H, CH(OTHP)), 3.98 (qd, *J* = 6.9, 2.3, 0.34H, CH(OTHP)), 3.93 – 3.83 (m, 1H, THP), 3.56 – 3.41 (m, 1H, THP), 1.93 – 1.44 (m, 6H, THP), 1.35 (d, *J* = 7.1, 3 x 0.66H, Me), 1.27 (d, *J* = 6.9, 3 x 0.34H, Me). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.3, 203.0, 99.2, 98.1, 78.4, 76.3, 63.4, 62.6, 30.5, 30.4, 25.3, 25.1, 19.8, 19.2, 15.6, 15.0. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Bis(2-(*tert*-butyl)phenyl)ethyl phosphite, **43**

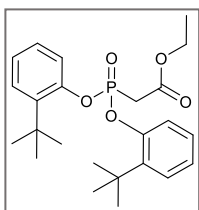
To a solution of PCl<sub>3</sub> (6.35 mL, 70.8 mmol) in toluene (165 mL) at –25 °C, 2-(*tert*-butyl)phenol (21.8 mL, 142 mmol) was added dropwise. After 10 minutes, distilled triethylamine (30.6 mL, 220 mmol) was slowly added dropwise. The resultant reaction slurry was kept between –15 to –20 °C for 3 hours using an ice-NaCl bath. Then, ethanol (4.1 mL, 70 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was left to warm-up to room temperature (around 1.5 hours) and was stirred overnight at this temperature. After the addition of H<sub>2</sub>O (150 mL), the organic phase was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 150 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, passed through a basic alumina pad and concentrated under reduced pressure to obtain product **43** (25 g) as a colorless dense oil. This product was used in the next step without further purification.



Colorless oil; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.5, 2H, *Ph*), 7.26 – 7.09 (m, 4H, *Ph*), 7.05–6.99 (m, 2H, *Ph*), 4.21 (p, *J* = 7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18H, CMe), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>246</sup>

### Ethyl 2-(bis(2-(*tert*-butyl)phenoxy)phosphoryl)acetate, **44**

Ethyl 2-bromoacetate (15.0 mL, 135 mmol) (careful, lachrymator) was added to compound **43** (25 g, 67 mmol) and the resultant mixture was heated at 130 °C overnight. The excess of ethyl 2-bromoacetate was eliminated through vacuum-distillation to obtain a dense orange oil. After letting the sample cool down to room temperature, it was crystallized by seeding or by using a mixture of pentane/heptane. The resulting orangish solid was triturated with cold pentane (2 x 50 mL) to afford compound **44** (20 g, 65% yield over two steps) as a crystalline white solid.



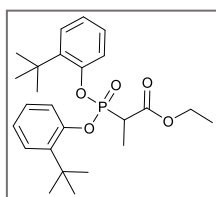
White solid; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dt, *J* = 8.1, 1.2, 2H, *Ph*), 7.36 (dt, *J* = 7.8, 1.7, 2H, *Ph*), 7.18 – 7.12 (m, 2H, *Ph*), 7.09 (td, *J* = 7.6, 1.4, 2H, *Ph*), 4.12 (q, *J* = 7.2, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36 (d, *J* = 21.7, 2H, PCH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 18H, CMe), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>246</sup>

### Ethyl 2-(bis(2-(*tert*-butyl)phenoxy)phosphoryl)propanoate, **42**

Methyl iodide (5.70 mL, 67.7 mmol) was added dropwise to a solution of compound **44** (39.5 g, 91.3 mmol) in non-distilled THF (95 mL) at 0 °C. Potassium *tert*-butoxide (10.2 g, 90.9 mmol) was later added in portions over 30 minutes. After 10 minutes, the cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was cooled back to 0 °C and DBU (27.2 mL, 187 mmol) and then methyl iodide (5.70 mL, 67.7 mmol) were added subsequently dropwise. The reaction crude was stirred at room temperature for 1 hour, cooled to 0 °C and quenched with ice and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The resulting organic phase was washed with brine (2 x 100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The dense oil obtained could be purified by crystallization by seeding to achieve a mixture of mono-methylated **42** (38.5 g, 94 % yield) and di-methylated **45** (2.4 g, 6% yield) as a white solid. This mixture was used in the next step.

Note 1: Pure crystals (only mono-methylated, **42**) were obtained after passing the sample through a flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2); however, this is not a suitable purifying method as it implies an important loss of sample (≈ 80%).

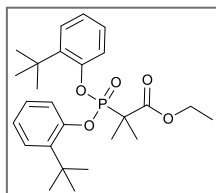
Note 2: Sometimes, after seeding, the title compound was obtained as a mixture of solid and oil. After separation, although the oily residue contained a higher percentage of the di-methylated compound **45**, the next reaction could be carried out without any inconvenience.



White solid; **R<sub>f</sub>** 0.5 (hexanes/EtOAc, 8:2, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 8.1, 2H, *Ph*), 7.66 (d, *J* = 8.0, 2H, *Ph*), 7.39 – 7.27 (m, 2H, *Ph*), 7.16 – 7.00 (m, 2H, *Ph*), 4.21 – 4.09 (m, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CH<sub>3</sub>), 4.01 (dq, *J* = 10.9, 7.2, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CH<sub>3</sub>), 3.48 (dq, *J* = 24.0, 7.2, 1H, (O)PCHMe), 1.69 (dd, *J* = 19.6, 7.3, 3H, (O)PCHMe), 1.35 (s, 9H, CMe), 1.32 (s, 9H, CMe'), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>101</sup>

### Ethyl 2-(bis(2-(*tert*-butyl)phenoxy)phosphoryl)-2-methylpropanoate, **45**

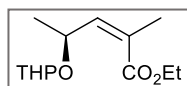


White solid; **Rf** 0.55 (hexanes/EtOAc, 8:2, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (d, *J* = 8.1, 2H, *Ph*), 7.66 (d, *J* = 8.0, 2H, *Ph*), 7.39–7.27 (m, 2H, *Ph*), 7.16–7.00 (m, 2H, *Ph*), 4.21–4.09 (m, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CH<sub>3</sub>), 4.01 (dq, *J* = 10.9, 7.2, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>CH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3H, (O)PCMe<sup>a</sup>), 1.75 (s, 3H, (O)PCMe<sup>b</sup>), 1.35 (s, 9H, CMe), 1.32 (s, 9H, CMe'), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Ethyl (2*Z*,4*S*)-2-methyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-2-pentenoate, **2**

A 94:6 mixture of compound **42** (23.0 g, 51.3 mmol) and **45** (1.46 g, 3.25 mmol) (mono and dimethylated species respectively) was solved in THF (190 mL) and cooled to 0 °C in a water-ice bath. Sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 2.9 g, 72 mmol) was added in portions over 30 minutes and the reaction mixture was cooled to –78 °C. Then, a solution of aldehyde **4** (8.85 g, 56.4 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 15 minutes at this temperature. Maintaining the cooling bath, the reaction was then gently allowed to warm up to 0 °C (1.5 to 2.5 hours) to achieve a white slurry, after which the it was stirred at that temperature (in a water-ice bath) for 2 hours with vigorous stirring resulting in a yellow solution. After quenching the reaction with ice and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (150 mL), the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) and brine (50 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 95:5) to achieve the *Z*-olefin **2** (8.92 g, 97% yield over **42**).

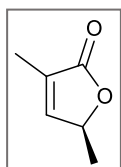
**45** remained unchanged in the reaction mixture and was removed via column chromatography. If the starting phosphonates contained some of the non-methylated compound (**44**), the *E*-unmethylated alkene could be observed by an <sup>1</sup>H NMR study of the crude. Although this product could not be separated from the desired alkene in this step, it was removed in the posterior step without any inconvenience.



Light yellow oil; **Rf** 0.25 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 (dq, *J* = 8.0, 1.4, 0.5H, CCH), 5.79 (dq, *J* = 8.5, 1.4, 0.5H, CCH), 5.14 – 5.03 (m, 1H, CH(OTHP)), 4.65 (t, *J* = 3.8, 0.5H, THP), 4.54 (t, *J* = 3.9, 0.5H, THP), 4.23 – 4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 – 3.81 (m, 1H, THP), 3.51 – 3.41 (m, 1H, THP), 1.92 (d, *J* = 1.4, 3 x 0.5H, CMe), 1.91 (d, *J* = 1.2, 3 x 0.5H, CMe), 1.60 – 1.46 (m, 6H, THP), 1.33 – 1.27 (m, 6H, CHMe + OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 163.6, 146.6, 144.7, 98.9, 97.9, 72.0, 70.0, 64.2, 64.0, 61.7, 61.5, 32.3, 32.3, 26.7, 26.6, 21.6, 21.5, 21.3, 21.2, 21.1, 15.4; **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 265.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### (S)-3,5-Dimethylfuran-2(5H)-one, 38

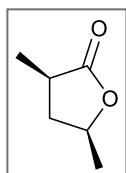
30% (v/v) sulfuric acid (0.7 mL of concentrated acid, 7.8 mmol) was added to a solution of *Z*-alkene **2** (9.40 g, 38.8 mmol) in methanol (400 mL) and the reaction mixture was stirred for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The organic layers were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated at 300 mmHg at 38 °C. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to obtain **38** dissolved in ethyl acetate.



Colorless oil; **Rf** 0.45 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 – 6.99 (m, 1H, OCHCH), 5.03 – 4.94 (m, 1H, OCHMe), 1.92 (t, *J* = 1.7, 3H, CMe), 1.41 (d, *J* = 6.8, 3H, CHMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 149.9, 129.8, 77.2, 19.2, 10.7. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### (3R,5S)-3,5-Dimethyldihydrofuran-2(3H)-one, 46

Rhodium on alumina (4.5 g, 2.2 mmol) was added to a stirred solution of lactone **38** in ethyl acetate (from 9.4 g of **2**) under a nitrogen atmosphere. After flushing the suspension with hydrogen, it was stirred under a hydrogen atmosphere for 6 hours. The reaction crude was then filtered through Celite®, and the obtained black solid was washed with EtOAc (3 x 100 mL). The clear organic solution was then concentrated under reduced pressure to obtain product **46** (3.9 g, 85% yield over two steps) as a colorless oil, which was used without further purification in the next step.

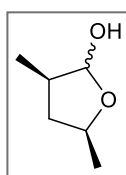


Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.49 – 4.40 (m, 1H, OCHMe), 2.71 – 2.59 (m, 1H, C(O)CHMe), 2.49 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 5.4, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.46 (td, *J* = 12.3, 10.4, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.39 (d, *J* = 6.4, 3H, CHMe), 1.24 (d, *J* = 7.0, 3H, OCHMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.7, 76.1, 40.3, 37.5, 22.1,

16.3. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### (3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-ol, 1

DIBALH (1 M in hexanes, 51.6 mL, 51.6 mmol) was added dropwise to a solution of compound **46** (3.00 g, 25.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240 mL) at –78 °C and the resulting mixture was stirred for 2.5 hours at this temperature. The solution was then added to a stirring pH 7-buffered aqueous solution of Rochelle's salt and the mixture was vigorously stirred for 2 hours to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) of the residue gave compound **1** (2.7 g, 90% yield) as a mixture of anomers (63:37ratio).



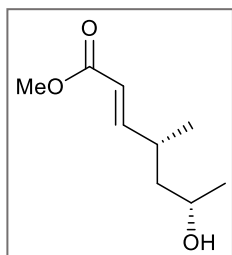
Colorless oil; **Rf** 0.45 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) For the major anomer: δ 5.10 (d, *J* = 3.5, 1H, CHOH), 4.33 (dp, *J* = 9.2, 6.1, 1H, OCHMe), 2.30 – 2.12 (m, 3H, CHMe + CHMe\* + CCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.25 (d, *J* = 6.1, 3H, OCHMe), 1.13 – 1.10 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>) 1.09 (d, *J* = 7.0, 3H, CHMe). For the minor anomer: 5.20 (d, *J*

= 7.0, 1H, CHOH), 4.13 (dp, *J* = 10.0, 6.1, 1H, OCHMe), 2.09 – 2.00 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.47 – 1.34 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.32 (d, *J* = 3.1, 3H, OCHMe), 1.10 (d, *J* = 7.0, 1H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 104.9, 99.5, 76.5, 74.8, 42.2, 41.2, 40.0, 38.8, 23.3, 21.4, 18.2, 12.9. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Methyl (2*E*,4*R*,6*S*)-6-hydroxy-4-methyl-2-heptenoate, 47

Methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (9.60 g, 28.7 mmol) was added to a solution of lactol **1** (2.70 g, 23.3 mmol) and trifluoroethanol (3.4 mL, 46.6 mmol) in toluene (140 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) to obtain a 83:17 mixture of *E*-alkene **47** and *Z*-alkene **31** respectively in a 67% overall yield (overall average isolation yield of **47**: 57%).

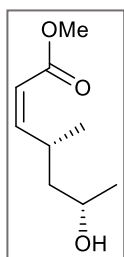
Note: on average, the mixture was 80:20 *E/Z*.



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.6 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +10.0 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (dd, *J* = 15.8, 7.9, 1H, (O)CCHCH), 5.84 – 5.77 (m, 1H, (O)CCH), 3.89 – 3.76 (m, 1H, MeCHOH), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.59 – 2.42 (m, 1H, CHMe), 1.62 – 1.53 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.44 – 1.35 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.21 (d, *J* = 6.5, 3H, MeCHOH), 1.08 (d, *J* = 6.6, 3H, CHMe);

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 154.7, 119.3, 65.9, 51.6, 45.4, 33.6, 24.1, 19.3; **MS** (ESI+) **[M+Na]<sup>+</sup>**: 195.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Methyl (2Z,4R,6S)-6-hydroxy-4-methyl-2-heptenoate, 31



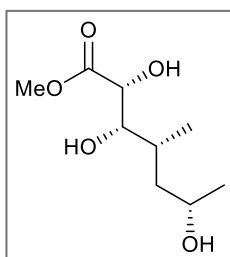
Colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.6 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +16.96 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.08 (dd, *J* = 11.4, 10.2, 1H, (O)CCHCH), 5.76 – 5.70 (m, 1H, (O)CCH), 3.89 – 3.76 (m, 1H, MeCHOH), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.04 – 1.98 (m, 1H, CHMe), 1.53 – 1.49 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.32 (d, *J* = 6.1, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.19 (d, *J* = 6.7, 3H, MeCHOH), 1.04 (d, *J* = 6.6, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 156.5, 117.8, 66.8, 51.4, 46.9, 30.6, 23.8, 20.9; **MS** (ESI+) **[M+Na]<sup>+</sup>**: 195.1.

### Methyl (2R,3S,4R,6S)-2,3,6-trihydroxy-4-methylheptanoate, 49

AD-mix-α (48.8 g) was added in portions (5 additions, 5 minutes between each one) to a stirred solution of a mixture of alkenes **47** and **31** (2.6 g, 77:23 ratio, 11.6 mmol of **47** and 3.5 mmol of **31**) in a mixture of <sup>t</sup>BuOH (57 mL) and H<sub>2</sub>O (57 mL) in a 1:1 ratio at 0 °C. Methane sulfonamide (3.30 g, 34.7 mmol) was added and the mixture was stirred at this temperature overnight. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (200 mL), and the resulting slurry was stirred for 45 minutes at room temperature and concentrated under reduced pressure to eliminate as much <sup>t</sup>BuOH as possible. The resultant aqueous phase was acidified until pH < 7 and then EtOAc (150 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by column chromatography (EtOAc) to afford **49** (1.6 g, 67% yield relative to **47**).

Note: The unmodified *Z*-alkene was easily removed in the purification step.

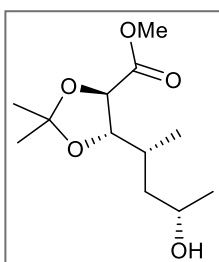
Note 2: This product was sometimes obtained as a mixture of solid and oil due to its low melting point.



White solid; **Rf** 0.25 (EtOAc, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]^{20}_D$  -15.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.35 – 4.31 (br, 1H, C(O)CHOH), 3.94 – 3.79 (br, 1H, MeCHOH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.67 – 3.54 (m, 1H, CH(OH)CHMe), 1.97 – 1.87 (m, 1H, CHMe), 1.64 – 1.49 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.27 – 1.19 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.18 (d, *J* = 6.1, 3H, MeCHOH), 1.02 (d, *J* = 6.7, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.5, 76.8, 71.6, 66.3, 52.9, 42.6, 33.8, 24.8, 16.6; **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 229.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Ester 50

PPTS (100 mg, 0.400 mmol) was added to a solution of **49** (1.0 g, 4.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. 2,2-Dimethoxypropane (12 mL, 95 mmol) was added dropwise to this solution and the resultant crude was stirred at this temperature for 2 hours. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (75 mL) was then added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Ester **50** (1.09 g, 91.0%) was obtained after purifying the residue by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3).

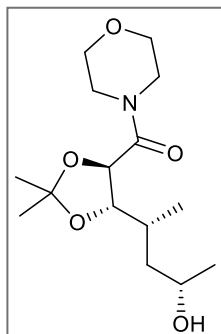


Colorless oil; **Rf** 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]^{20}_D$  +1.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.26 (d, *J* = 7.2, 1H, C(O)CHOC), 4.12 (dd, *J* = 7.1, 4.3, 1H, CH(OC)CMe), 3.95 – 3.86 (m, 1H, MeCHOH), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.12 – 2.01 (m, 1H, CHMe), 1.55 (ddd, *J* = 13.9, 8.0, 3.1, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.45 (s, 3H, CMe), 1.41 (s, 3H, CMe), 1.39 – 1.30 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.20 (d, *J* = 6.2, 3H, MeCHOH), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.3, 111.2, 83.2, 76.9, 65.9, 52.7, 43.2, 32.3, 27.1, 25.9, 24.9, 14.3; **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 269.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Amide 3

Ester **50** (1.00 g, 4.00 mmol) was dissolved in morpholine (40 mL, 452 mmol) and the reaction solution was heated up to 80 °C and stirred overnight at this temperature. After letting the reaction

crude cool down to room temperature, it was concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3) afforded amide **3** together with some minor impurities, which could not be removed by the prior purification process.



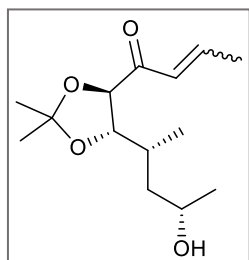
Colorless oil; **Rf** 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 (dd, *J* = 6.8, 5.3, 1H, CH(OC)CHMe), 4.24 (d, *J* = 6.8, 1H, C(O)CH), 3.94 – 3.86 (m, 1H, MeCHOH), 3.82 – 3.50 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.02 – 1.90 (m, 1H, CHMe), 1.47 – 1.42 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.41 (s, 3H, CMe), 1.34 (s, 3H, CMe'), 1.33 – 1.31 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.19 (d, *J* = 6.2, 3H, MeCHOH), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 110.0, 81.2, 75.5, 65.9, 46.3, 43.0, 42.8, 32.6, 26.9, 26.0, 24.6, 15.3; **MS** (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: 302.2.

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Fragment II (1<sup>st</sup> version), **51**

A 1-propenylmagnesium bromide solution (0.5 M in THF, 6.0 mL, 3.0 mmol, mixture of diastereomers) was added dropwise to a stirred solution of amide **3** (starting from 0.30 g of ester **50**, 1.2 mmol) in THF (7 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at that temperature for 2 hours. Then, ice was carefully added to this mixture, followed by a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl until an acidic pH was reached. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (25 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded Fragment II (1<sup>st</sup> version, **51**) (230 mg, 73% yield over two steps) as a mixture of *E/Z* isomers (94:6).

The impurity of the prior step was easily removed.



Colorless oil; **Rf** 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) For the major isomer: δ 7.07 (dq, *J* = 15.5, 6.9, 1H, CHCHMe), 6.61 (dq, *J* = 15.5, 1.7, 1H, C(O)CH), 4.22 (d, *J* = 7.1, 1H, C(O)CHCO), 4.08 (dd, *J* = 7.1, 4.6, 1H, CH(OC)CHMe), 3.88 (dq, *J* = 9.4, 6.1, 3.1, 1H, MeCHOH), 2.08 – 2.00 (m, 1H, CHMe), 1.93 (dd, *J* = 6.9, 1.7, 3H, CHCHMe), 1.52 (ddd, *J* = 13.9, 9.7, 4.1, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.45 (s, 3H, CMe), 1.42–1.29 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.36 (s, 3H, CMe'), 1.20 (d, *J* = 6.2, 3H, MeCHOH), 1.01 (d, *J* = 6.8, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.5, 145.4, 126.7, 110.1, 81.8, 81.7, 65.4, 43.0, 32.2, 26.8, 26.0, 24.4, 18.5, 14.3; **HRMS** (ESI+)



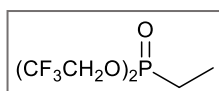
calculated for  $C_{14}H_{24}NaO_4^+$ ,  $[M+Na]^+$ : 279.1567, found: 279.1575. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

The E/Z ratio was obtained by  $^1H$  NMR integration of the two methyl groups in the propenyl moiety. This was the signal easiest to characterize for the minor isomer, at 2.15 ppm (dd,  $J = 7.3, 1.7, 3H$ ), being the rest of the signals either overlapped with the *E*-isomer signals or too weak.

#### 8.4.1 Alternative route: Still–Gennari-type HWE olefination

##### **Bis(2,2,2-trifluoroethyl)ethylphosphonate, 41**

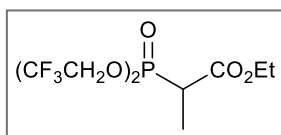
Ethylphosphonic dichloride (10 g, 68 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise to a vigorous stirring mixture of trifluoroethanol (10.0 mL, 138 mmol) and distilled triethylamine (20.0 mL, 142 mmol) in THF (120 mL). The solution was then stirred for 2 hours at room temperature. The resulting white solid was filtered and washed with cold THF (3 x 50 mL). Then, the organic filtrate was washed with  $H_2O$  (2 x 50 mL) and brine (100 mL), dried over  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. Product **41** (16.5 g, 85% yield) was used in the next step without further purification.



Orange oil;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.45 – 4.32 (m, 4H,  $CF_3CH_2O$ ), 1.94 (dq,  $J = 18.8, 7.7, 2H, CH_2CH_3$ ), 1.23 (dt,  $J = 21.6, 7.7, 3H, Me$ ). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

##### **Ethyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)propanoate, 40**

HMDS (13.9 mL, 66.7 mmol) in THF (44 mL) was added dropwise to a stirred solution of BuLi in hexanes (2.5 M, 24.4 mL, 60 mmol) at  $-20$  °C. After 15 min, the mixture was cooled to  $-78$  °C, and a solution of phosphonate **41** (8.0 g, 29 mmol) and ethyl chloroformate (2.8 mL, 30 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise. The solution was then allowed to warm to  $0$  °C over 30 minutes. It was then treated with aqueous 2 M HCl until the pH of the reaction mixture was acid. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 75 mL), the combined organic layers were washed with  $H_2O$  (100 mL) and brine (2 x 50 mL), dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure, obtaining product **40** (9.3 g, 94% yield) which was used in the next step without further purification.



Orange oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.41 – 4.34 (m, 4H, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.17 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.12 (dq, *J* = 22.4, 7.4, 1H, MeCH), 1.45 (dd, *J* = 19.4, 7.4, 3H, MeCH), 1.23 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic

data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Ethyl (2Z,4S)-2-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-pentenoate, 2

A solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 58 mL, 29 mmol) was added dropwise to a stirred solution of phosphonate **40** (10 g, 29 mmol) and 18-crown-6 (19.2 g, 72.6 mmol) in THF (105 mL) at –78 °C, and the solution was kept at that temperature for 1 hour. Then, a solution of aldehyde **4** (3.8 g, 27 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 3 hours at this temperature. The reaction was then gently allowed to warm to room temperature (maintaining the cooling bath) and quenched by the addition of ice and a saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution (50 mL). The layers were separated, and the aqueous layers extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic layers were combined, washed with a saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution (3 x 20 mL), a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (40 mL), brine (50 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 7:3) to give Z olefin **40** (1.4 g, 82% yield) (no *E*-isomer observed by <sup>1</sup>H-NMR).

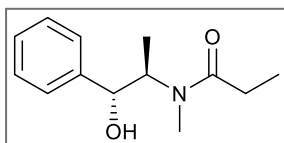
The description of this compound can be found at page 154.

#### 8.4.2 TBS-protected Fragment II (2<sup>nd</sup> version)

##### *N*-((1*R*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-*N*-methylpropionamide, 56

Triethylamine (15.30 mL, 109.8 mmol) was carefully added at 0 °C to a solution of (1*R*,2*R*)-pseudoephedrine (15.0 g, 90.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mL). After 10 minutes, propionyl anhydride (12.5 mL, 97.3 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 15 minutes and then was let to warm up to room temperature for 1 hour. Water (150 mL) was then added to the resulting mixture and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL), a 2 M aqueous solution of HCl (2 x 50 mL) and brine (75 mL), dried up with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was recrystallized with toluene affording amide **56** (18.9 g, 94% yield) as a mixture of rotamers (*ca.* 3 to 1).

Note: sometimes the title compound was obtained as an oil, which was crystallized by seeding. This pure crystal could be obtained after purifying the sample through flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 2:8).

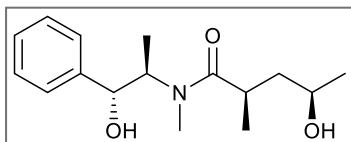


White solid; **Rf** 0.35 (hexanes/EtOAc, 2:8, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) For the major rotamer:  $\delta$  7.38 – 7.25 (m, 5H, *Ph*), 4.61 – 4.56 (m, 1H, HOCH), 4.48 – 4.41 (m, 1H, MeCH), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.56 – 2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.20 – 1.10 (m, 3H, CMe). For the minor rotamer:  $\delta$  7.38 – 7.25 (m, 5H, *Ph*), 4.63 – 4.55 (m, 1H, HOCH), 4.48 – 4.41 (m, 1H, MeCH), 4.04 – 3.97 (m, 1H, (OH)CH), 2.93 (s, 3H, NMe), 2.56 – 2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.20 – 1.10 (m, 3H, CHMe), 0.98 (d,  $J = 6.8$ , 3H, CMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>247</sup>

### Amide 58

Diisopropylamine (32.2 mL, 230 mmol) was added to a suspension of lithium chloride (23.0 g, 542 mmol) in THF (150 mL) at room temperature. After cooling down the resulting suspension to  $-78$  °C, a solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 80.0 mL, 200 mmol) was added dropwise and stirred at this temperature for 10 minutes. The cooling bath was then replaced by an ice-water bath and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at this temperature, then cooled down to  $-78$  °C, and a solution of amide **56** (20 g, 90 mmol) in THF (200 mL, 2 x 20 mL rinse) was added via cannula. The reaction solution was stirred at  $-78$  °C for 1 hour, 15 minutes at 0 °C and 15 minutes at room temperature, after which it was cooled down to  $-5$  °C and (*R*)-propylene oxide (12.6 mL, 180 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 hours and at  $-5$  °C overnight. The mixture was then quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (200 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford amide **55** (23.7 g, 94% yield) in a 9:1 dr as a whitish solid.

Note: Sometimes, when the title compound was concentrated under reduced pressure, it behaved as a foam when almost no solvent remained.

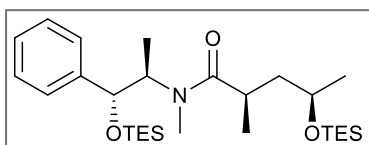


Whitish solid; **Rf** 0.3 (EtOAc, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.37 (d,  $J = 7.0$ , 2H, *Ph*), 7.18 – 7.15 (m, 2H, *Ph*), 7.09 – 7.06 (m, 1H, *Ph*), 4.42 – 4.38 (m, 1H, PhCHOH), 3.92 – 3.87 (m, 1H,

NCHMe), 2.94 – 2.89 (m, 1H, MeCHOH), 2.49 (s, 3H, NMe), 2.01 (m, 1H, (O)CCHMe), 1.40 – 1.32 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.20 (d, *J* = 6.5, 3H, (O)CCHMe), 1.04 – 0.98 (m, 4 H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup> + NCHMe), 0.80 – 0.76 (m, 3H, OHCHMe); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 178.4, 143.3, 128.5, 128.2, 127.9, 127.3, 76.3, 65.4, 43.7, 33.1, 24.6, 18.2, 14.5; **MS** (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: 280.2. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>248</sup>

### Amide 63

To a solution of amide **58** (20 g, 72 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (480 mL) at 0 °C, triethylamine (30.0 mL, 216 mmol), DMAP (2.8 g, 22 mmol) and then triethylsilyl chloride (30 mL, 180 mmol) were added. After stirring the mixture for two hours at the same temperature, ice and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (300 mL) were added. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). The organic extracts were gathered, washed with water (150 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Amide **63** (33.3 g, 97% yield) was obtained as a 1:1 mixture of rotamers after purifying the residue by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 85:15).

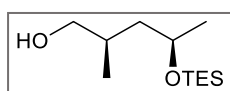


Colorless oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 85:15, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) For the major isomer (although the rotamer ratio is approximately 1:1): δ 7.37 (d, *J* = 7.2, 2H, Ph), 7.20 – 7.06 (m, 3H, Ph), 4.35 (d, *J* = 8.1, 1H, PhCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.98 (m, 1H, NCHMe), 3.10 (m, 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 2.89 (s, 3H, NMe), 2.14 (m, 1H, (O)CCHMe), 1.71 (dt, 13.4, 6.8, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.41 (d, *J* = 6.7, 3H, (O)CCHMe), 1.19 (d, *J* = 6.1, 3H, NCHMe), 1.04 – 0.82 (m, 22 H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup> + OEt<sub>3</sub>SiCHMe + 6 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.69 – 0.37 (m, 12H, 6 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). For the minor isomer: δ 7.37 (d, *J* = 7.2, 2H, Ph), 7.20 – 7.06 (m, 3H, Ph), 4.19 (m, 1H, PhCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.86 (m, 1H, NCHMe), 2.75 (dt, *J* = 13.7, 7.0, 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 2.65 (br, 3H, NMe), 2.06 (m, 1H, (O)CCHMe), 1.60 – 1.52 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.15 (d, *J* = 3.2, 3H, (O)CCHMe), 1.14 (d, *J* = 2.4, 3H, NCHMe), 1.04 – 0.82 (m, 22 H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup> + OEt<sub>3</sub>SiCHMe + 6 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.69 – 0.37 (m, 12H, 6 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). In this case, the signals for both rotamers' signals are described as we were unable to discern between them: <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 176.4, 175.8, 143.2, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3, 77.1, 76.6, 67.9, 67.7, 58.5, 58.2, 45.5, 47.7, 33.8, 33.1, 24.4, 24.2, 22.5, 21.9, 18.6, 18.2, 15.8, 7.3, 7.1, 7.0, 6.9, 5.8, 5.5, 5.3, 5.2, 5.0.; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 508.3637, found: 508.3637. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>142</sup>

### (2*R*,4*R*)-2-Methyl-4-((triethylsilyl)oxy)pentan-1-ol, **62**

A solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 40 mL, 100 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (16.1 mL, 115 mmol) in THF (100 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the resulting mixture was stirred at this temperature for 10 minutes and for 30 minutes at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Next, borane-ammonia complex (90%, 3.27 g, 107 mmol) was added in fractions (3 additions with an interval of 5 minutes between each addition, careful, gas evolution!). After stirring for 30 minutes at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , for 30 minutes at room temperature and cooling back to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of **63** (9.2 g, 20 mmol) in THF (70 mL, 2 x 5 mL rinse) was added via cannula. After 2 hours at the same temperature, the reaction was let to warm up to room temperature overnight. The reaction was then quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL). After the addition of an aqueous pH 7 buffer solution (100 mL), a 2 M aqueous HCl solution was added until pH 7 was reached. Then, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. After purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2), alcohol **62** was obtained as a colorless oil (3.44 g, 74% yield).

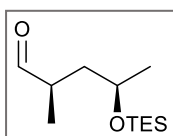
Note: If in the acidification process acidic pH was reached, the protecting group was easily cleaved.



Colorless oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 8:2,  $\text{KMnO}_4$ );  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.08 – 3.99 (m, 1H,  $\text{CHOEt}_3\text{Si}$ ), 3.50 – 3.44 (m, 1H,  $\text{CH}^a\text{H}^b\text{OH}$ ), 3.38 – 3.33 (m, 1H,  $\text{CH}^a\text{H}^b\text{OH}$ ), 1.95 – 1.84 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OHCH}$ ) 1.50 – 1.47 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.19 (d,  $J = 6.3$ , 3H,  $\text{OEt}_3\text{SiCHMe}$ ), 0.96 (t,  $J = 7.8$ , 9H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J = 6.9$ , 3H,  $\text{HOCH}_2\text{CHMe}$ ), 0.62 (q,  $J = 7.8$ , 6 H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>142</sup>

### (2R,4R)-2-methyl-4-((triethylsilyloxy)methyl)pentanal, **11**

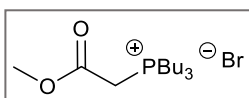
A solution of alcohol **62** (10 g, 43 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (440 mL) was cooled down to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $\text{NaHCO}_3$  (40.0 g, 476 mmol), Dess–Martin Periodinane (27.6 g, 65.1 mmol) were added. After 30 minutes, the cooling bath was removed and was further stirred for two hours at room temperature. Then, an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) was added and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 mL). The organic extracts were gathered, dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resultant whitish solid was purified through flash column chromatography (95:5, hexanes/EtOAc) to afford aldehyde **11** (7.9 g, 80% yield) as a colorless oil.



colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.45 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.63 (d, *J* = 1.9, 1H, CHO), 3.99 – 3.90 (m, 1H, O Et<sub>3</sub>SiCH), 2.52 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.59 – 1.52 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.17 (d, *J* = 6.1, 3H, O Et<sub>3</sub>SiMe), 1.10 (d, *J* = 7.1, 3H, CHOCHMe), 0.94 (t, *J* = 7.9, 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.58 (q, *J* = 7.9, 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>142</sup>

### Tributyl(methoxycarbonylmethylene)phosphonium bromide, **98**

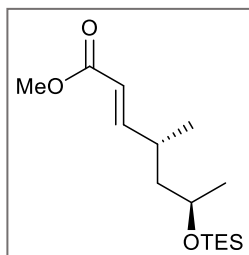
To a solution of tributylphosphine (15 mL, 60 mmol) in toluene (60 mL), methyl 2-bromoacetate (5.7 mL, 60 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solid obtained was filtered and washed with cold toluene (2 x 20 mL) to afford **98** as a white solid (19.1 g, 90% yield).



White solid; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.81 (s, 1H, C(O)CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.78 (s, 1H, C(O)CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.31 – 2.22 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 – 1.32 (m, 12H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.2, 9H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>249</sup>

### Methyl (2*E*,4*R*,6*S*)-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)hept-2-enoate, **57**

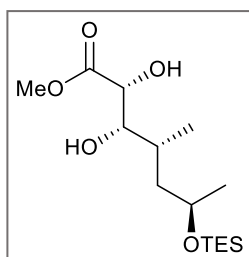
A solution of tributyl(methoxycarbonylmethylene)phosphonium bromide (**98**) (9.66 g, 27.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) was washed with a 1 M aqueous solution of NaOH (2 x 35 mL). The organic phase was diluted with toluene (30 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was eliminated under reduced pressure in order to obtain a toluene solution. Trifluoroethanol (3.96 mL, 54.2 mmol) and then the previously prepared ylide solution (2 x 2 mL) were added to a solution of aldehyde **11** (5.00 g, 21.7 mmol) in toluene (100 mL) and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 15 minutes. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to obtain *E*-alkene **57** in a 91% yield.



Colorless oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.87 (dd,  $J = 15.7, 8.1$ , 1H, (O)CCHCH), 5.79 (dd,  $J = 15.7, 1.0$ , 1H, (O)CCH), 3.84 – 3.75 (m, 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.57 – 2.47 (m, 1H, CHMe), 1.57 – 1.49 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.41 (ddd,  $J = 13.6, 8.9, 4.4$ , 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.13 (d,  $J = 6.1$ , 3H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 1.04 (d,  $J = 4.6$ , 3H, CHMe), 0.95 (t,  $J = 7.9$ , 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.58 (q,  $J = 7.9$ , 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.3, 154.7, 119.4, 66.5, 51.4, 46.3, 33.2, 24.3, 20.2, 6.9, 5.2, 5.0; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 287.2037, found: 287.2038.

### Methyl (2R,3S,4R,6R)-2,3-dihydroxy-4-methyl-6-(triethylsilyl)heptanoate, **76**

AD-mix- $\alpha$  (29.6 g) was added in portions (5 additions, 5 minutes between each one) to a stirred solution of alkene **57** (2.00 g, 7.00 mmol) in a mixture of <sup>t</sup>BuOH (34 mL) and H<sub>2</sub>O (34 mL) in a 1:1 ratio at 0 °C. Methane sulfonamide (2.0 g, 21 mmol) was added, and the mixture was stirred at this temperature overnight. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 mL), and the resulting slurry was stirred for 45 minutes at room temperature and concentrated under reduced pressure to eliminate as much <sup>t</sup>BuOH as possible. EtOAc (150 mL) was added to the resultant aqueous phase, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:4) to afford **76** (2.15 g, 96% yield).

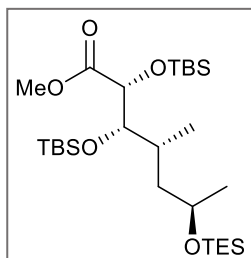


Colorless oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 6:4, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.29 (dd,  $J = 5.3, 2.2$ , 1H, C(O)CHOH), 3.98 (h,  $J = 6.0$ , 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.70 (ddd,  $J = 8.9, 6.7, 2.2$ , 1H, CHMeCHOH), 1.93 – 1.81 (m, 1H, CHMe), 1.67 (dt,  $J = 13.8, 6.1$ , 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.39 (ddd, 13.4, 7.2, 5.9 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.17 (d,  $J = 6.1$ , 3H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 1.03 (d,  $J = 6.8$ , 3H, CHMe), 0.96 (t,  $J = 7.9$ , 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.61 (q,  $J = 7.9$ , SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.6, 75.7, 71.7, 66.9, 52.9, 42.9, 33.5, 23.1, 16.2, 7.0, 6.9, 5.1. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 321.2092, found: 321.2087.

### Ester **77**

2,6-Lutidine (0.85 mL, 7.5 mmol) and TBSOTf (1.3 mL, 5.9 mmol) were added (leaving an interval of 5 minutes between the two additions) to a stirred solution of compound **17** (0.5 g, 1.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.5 mL) at 0 °C. The solution was stirred this temperature overnight and then an aqueous

saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was added. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), and the organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Product **77** (0.80 g, 93% yield) was obtained by purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5).

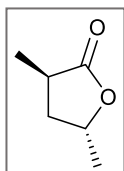


Colorless oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.18 (d, *J* = 4.4, 1H, C(O)CHOTBS), 3.82 (dt, *J* = 8.6, 5.9, 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.69 – 3.66 (m, 4H, OMe + CHMeCHOTBS), 1.81 – 1.74 (m, 1H, CHMe), 1.56 – 1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.1, 3H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 1.01 – 0.91 (m, 30H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + CHMe + Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.59 (q, *J* = 7.9, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.10 – 0.00 (m, 12 H, <sup>*t*</sup>BuSiMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 75.5, 74.7, 67.5, 51.6, 45.3, 33.0, 26.1, 26.0, 26.0, 23.4, 18.4, 18.3, 14.7, 7.1, 7.1, 5.1, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5, -4.8. **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>27</sub>H<sub>61</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 549.3821, found: 549.3816.

#### 8.4.3 Alternative route to prepare **57**: cyclic intermediates

##### (3*R*,5*R*)-3,5-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one, **73**

An aqueous 2 M solution of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.9 mL of concentrated acid, 36 mmol) was added dropwise to a solution of amide **58** (5.0 g, 18 mmol) in dioxane (125 mL). The reaction mixture was heated to 95 °C for 2 hours and then was let to cool down to room temperature. After cooling the reaction mixture down to 0 °C, ice, an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (75 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) were added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purifying the crude by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded lactone **73** as a colorless oil in an 85% yield (2.1 g). Analysis by <sup>1</sup>H NMR revealed that lactone **73** was a 10:1 diastereomeric mixture.

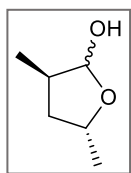


Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) For the major diastereomer: δ 4.67 (ddq, *J* = 12.8, 6.4, 5.1, 1H, OCHMe), 2.80 – 2.64 (m, 1H, C(O)CHMe), 2.14 – 1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (d, *J* = 6.4, 3H, CHMe), 1.27 (d, *J* = 7.3, 3H, OCHMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>248</sup>

##### (3*R*,5*R*)-3,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-ol, **71**



DIBALH (1 M in hexanes, 17.2 mL, 17.2 mmol) was added dropwise to a solution of compound **73** (1.0 g, 8.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 2.5 hours at this temperature. The solution was then added to a stirring pH 7-buffered aqueous solution of Rochelle's salt and the mixture was vigorously stirred for 2 hours to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) of the residue gave compound **1** (0.77 g, 76% yield) as a 60:40 mixture of anomers.

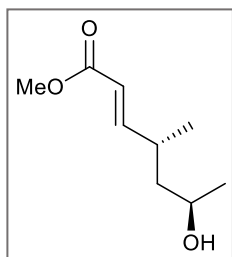


Colorless oil; **Rf** 0.45 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) For the major anomer: δ 5.05 (d, *J* = 1.9, 1H, CHOH), 4.36 – 4.25 (m, 1H, OCHMe), 2.32 – 2.19 (m, 1H, CHMe), 1.92 – 1.81 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.73 – 1.60 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.32 (d, *J* = 6.2, 3H, OCHMe), 1.00 (d, *J* = 7.2, 3H, CHMe). For the minor anomer: δ 5.34 – 5.26 (m, 1H, CHOH), 4.42 (dq, *J* = 8.6, 6.3, 3.6, 1H, OCHMe), 2.32 – 2.19 (m, 1H, CHMe), 1.92 – 1.81 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.73 – 1.60 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.25 (d, *J* = 6.3, 3H, OCHMe), 1.06 (d, *J* = 6.9, 3H, CHMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>248</sup>

### Methyl (2*E*,4*R*,6*R*)-6-hydroxy-4-methyl-2-heptenoate, **72**

A solution of tributyl(methoxycarbonylmethylene)phosphonium bromide (3.8 g, 11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was washed with a 1 M aqueous solution of NaOH (2 x 15 mL). The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, diluted with toluene (12 mL) and the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was eliminated under reduced pressure in order to obtain a toluene solution of the corresponding ylide. The freshly prepared ylide solution was added to a solution of lactol **71** (1.0 g, 8.6 mmol) and benzoic acid (0.22 g, 1.8 mmol) in toluene (40 mL). The resulting mixture was stirred at 90 °C for 15 minutes, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) to obtain *E*-alkene **72** (1.4, 94% yield).

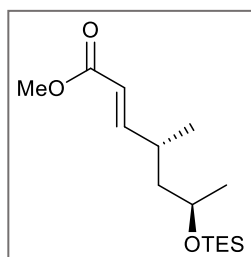
Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (dd, *J* = 15.7, 8.5, 1H, (O)CCHCH), 5.84 – 5.77 (dd, *J* = 15.7, 1.0, 1H, (O)CCH), 3.82 – 3.73 (m, 1H, MeCHOH),



3.72 (s, 3H, OMe), 2.62 – 2.54 (m, 1H, CHMe), 1.53 (ddd,  $J = 14.0, 9.1, 4.9$ , 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.47 – 1.40 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.18 (d,  $J = 6.2$ , 3H, MeCHOH), 1.07 (d,  $J = 6.8$ , 3H, CHMe); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.4, 154.2, 120.0, 65.9, 51.6, 45.6, 33.7, 24.4, 20.4; HRMS (ESI+) calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 173.1172, found: 173.1173.

### Methyl (4E,4R,6R)-6-(benzyloxy)-4-methylhept-2-enoate, 57

To a solution of ester **72** (2.0 g, 7.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 mL) at 0 °C, triethylamine (1.63 mL, 11.7 mmol), DMAP (147 mg, 1.17 mmol) and triethylsilyl chloride (1.63 mL, 9.60 mmol) were added in this order. After stirring the mixture for two hours at the same temperature, ice and a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) were added. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The organic extracts were combined, washed with water (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Ester **57** (1.9 g, 85% yield) was obtained after purifying the residue by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) as a colorless oil.



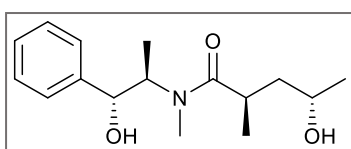
Colorless oil; R<sub>f</sub> 0.5 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.87 (dd,  $J = 15.7, 8.1$ , 1H, (O)CCHCH), 5.79 (dd,  $J = 15.7, 1.0$ , 1H, (O)CCH), 3.84 – 3.75 (m, 1H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.57 – 2.47 (m, 1H, CHMe), 1.57 – 1.49 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.41 (ddd,  $J = 13.6, 8.9$ , 4.4, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.13 (d,  $J = 6.1$ , 3H, MeCHOEt<sub>3</sub>Si), 1.04 (d,  $J = 4.6$ , 3H, CHMe), 0.95 (t,  $J = 7.9$ , 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.58 (q,  $J = 7.9$ , 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 8.4.4 Other preparations: Miss-matched epoxide Myers' alkylation

##### Amide 55

Distilled diisopropylamine (0.8 mL, 6.3 mmol) was added to a suspension of anhydrous lithium chloride (0.6 g, 13 mmol) in THF (3 mL) at room temperature. After cooling down the resulting suspension to –78 °C, a solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 2 mL, 5 mmol) was added dropwise and it was stirred at this temperature for 10 minutes. The cooling bath was then replaced by an ice-water bath and the reaction mixture was stirred for another 30 minutes and then cooled down again to –78 °C. A solution of amide **56** (0.5 g, 2.3 mmol) in THF (8 mL, 2 x 0.5 mL rinse) was carefully added. The reaction solution was stirred at –78 °C for 1 hour, for 15 minutes at 0 °C and for 15

minutes at room temperature. The mixture was cooled down to  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  and (*S*)-propylene oxide (0.32 mL, 4.5 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at this temperature for 2 hours. Then, the reaction mixture, together with the cooling bath, was placed in a fridge ( $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) and stirred overnight. The reaction was then quenched with the addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 8 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The remaining oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 2:8) to afford amide **55** (0.37 g, 57% yield) in a 6:4 dr as a colorless thick oil.



Colorless oil; **Rf** 0.3 (EtOAc,  $\text{KMnO}_4$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.57 – 6.95 (m, *Ph*), 5.40 – 5.27 (br), 5.12 – 4.94 (br), 4.72 – 4.57 (br), 4.49 (d,  $J = 5.3$ ), 4.33 – 4.22 (m), 4.18 – 4.05 (m), 3.60 (br), 3.47 – 3.32 (m), 3.03 – 2.87 (m), 2.87 – 2.76 (m), 2.63 – 2.49 (m), 2.44 (s), 2.28 – 2.19 (m), 2.15 – 1.99 (m), 1.43 – 1.21 (m), 1.09 – 0.95 (m), 0.84 (d,  $J = 6.8$ ), 0.74 (d,  $J = 6.7$ ), 0.59 (d,  $J = 6.7$ ). Due to the complexity of the spectrum (a mixture of diastereomers that exists as a mixture of rotamers), all the signals are described, but its assignment was too complicated.  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz) For the major product:  $\delta$  178.8, 143.2, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 76.2, 67.4, 44.1, 34.7, 24.6, 18.3, 14.3. **MS** (ESI+)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 280.2.

#### (*3R,5S*)-3,5-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one, **46**.

An aqueous 2 M solution of  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.19 mL of concentrated acid, 3.6 mmol) was added dropwise to a solution of amide **55** (0.50 g, 1.8 mmol) in dioxane (12.5 mL). The reaction mixture was heated to  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 hours and then was let to cool down to room temperature. After cooling the reaction mixture down to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ice, an aqueous saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) were added, and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purifying the crude by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded lactone **46** a colorless oil in an 77% yield (190 mg). Analysis by  $^1\text{H NMR}$  revealed that lactone **46** was in a 6:4 diastereomeric mixture.

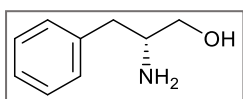
The description of the major product can be found at page 155.

#### 8.4.5 Alternative route: Evans auxiliary aldol approach

#### (*2R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol, **12**

Phenylalanine (20.0 g, 119 mmol) was added to a suspension of NaBH<sub>4</sub> (11.4 g, 300 mmol) in THF (210 mL) in a 3-necked round bottom flask. The suspension was then cooled to 0 °C and a solution of I<sub>2</sub> (30.8 g, 121 mmol) in THF (100 mL) was carefully added dropwise via cannula (when the reaction mixture became brown, the addition was stopped until complete disappearance of the color) and the reaction was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, methanol was added until a clear solution was obtained, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) and an aqueous solution of 20% KOH (250 mL) were then added and the resulting mixture was stirred for 3.5 hours. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain a solid. This solid was then triturated with hexanes to afford **12** (15.3 g, 85% yield) as a white crystalline solid.

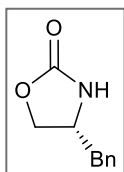
Note: Sometimes brine (100-200 mL) and additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) were added in order to facilitate the initial phase separation.



White solid; **Rf** 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H, *Ph*), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.9, 1H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OH*), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 7.2, 1H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OH*), 3.18 – 3.07 (m, 1H, *CHNH<sub>2</sub>*), 2.80 (dd, *J* = 13.5, 5.3, 1H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*), 2.54 (dd, *J* = 13.5, 8.6, 1H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 138.5, 129.2, 128.6, 126.4, 66.1, 54.2, 40.7. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>250</sup>

#### (4*R*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-one, **64**

(EtO)<sub>2</sub>CO (24.0 mL, 197 mmol) was added dropwise to a mixture of aminoalcohol **12** (15.3 g, 101 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1 g, 15 mmol). The reaction mixture was then heated at 135 °C, and after distilling all the evolving EtOH (ca. 12 mL) (around 3 hours), the mixture was allowed to cool to room temperature before being slowly poured into H<sub>2</sub>O (125 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was recrystallized in hexanes/EtOAc 1:2 to furnish product **64** (14.9 g, 83% yield) as a white crystalline solid.



White solid; **Rf** = 0.5 (hexanes/EtOAc, 4:6, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36 – 7.15 (m, 5H, *Ph*), 5.80 – 5.50 (br s, 1H, *NH*), 4.44 (t, *J* = 8.2, 1H, *CHBn*), 4.18 – 4.05 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH*), 2.89 – 2.85 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>Ph*); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6

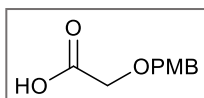
MHz)  $\delta$  159.4, 135.9, 130.0, 127.2, 69.5, 53.7, 41.3. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>250</sup>

### 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetic acid, **17**

Sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 5.00 g, 124 mmol) was suspended in THF (240 mL) and the resulting mixture was cooled down to 0 °C. Thereafter, a solution of 2-bromoacetic acid (6.80 g, 48.7 mmol) in THF (35 mL), 4-*p*-methoxybenzyl alcohol (5.20 mL, 41.8 mmol) and TBAI (1.1 g, 3.0 mmol) were then added in this order. In between each addition the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature before cooling it down to 0 °C again. Then, the slurry was heated to reflux for 24 hours, cooled down to 0 °C and a mixture of methanol and ice was added until gas evolution stopped. The solution so obtained was concentrated under reduced pressure, after which, hexanes (100 mL) and water (100 mL) were added. The phases were separated, the aqueous phase was washed with hexanes (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). The aqueous phases were combined and carefully acidified with an aqueous 2 M solution of HCl until pH  $\leq$  1 and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 75 mL). The organic phases were washed with brine (150 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford acid **17** as a white solid (6.8 g, 83% yield).

Note: 2-bromoacetic acid must be used with extreme precaution, and handled inside the fume hood under a nitrogen atmosphere whenever possible.

Note: when needed, 4-*p*-methoxybenzyl alcohol was heated to 30 °C in order to manipulate it as a liquid, due to its low melting point.



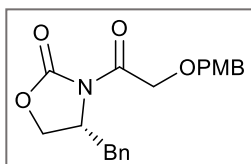
White solid; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.29 (d, *J* = 8.6, 2H, *Ph*), 6.90 (d, *J* = 8.6, 2H, *Ph*), 4.58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OPMB), 3.81 (s, 3H, OMe).

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>251</sup>

### (*R*)-4-Benzyl-3-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)acetyl)oxazolidin-2-one, **19**

Acid **17** (5.00 g, 25.5 mmol) was dissolved in THF (100 mL) and cooled down to -78 °C. Triethylamine (3.9 mL, 28 mmol) and pivaloyl chloride (3.3 mL, 27 mmol) were then added (5

minutes between each addition) to the prior solution and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 hour and was left to warm up to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  while maintaining the cooling bath (ca. 1.5 hours). Meanwhile, a solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 12.0 mL, 29.5 mmol) was added to a stirred solution of compound **64** (5.0 g, 28 mmol) in THF (100 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hour. Later, this solution was added to the previous solution of mixed anhydride (plus 2x5 mL THF rinse) via cannula at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the reaction was left to warm up to room temperature over 4 hours. Then, an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (75 mL) and EtOAc (75 mL) were added. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic extracts were washed with an aqueous 2 M NaOH solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. After purifying the residue through flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3), compound **19** (8.0 g, 89% yield) was obtained as a white solid.



White solid; **Rf** = 0.4 (hexanes/EtOAc, 7:3,  $\text{KMnO}_4$ ); **<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.38 – 7.27 (m, 5H, *Ph*), 7.24 – 7.19 (m, 2H, *PhOMe*), 6.93 – 6.88 (m, 2H, *PhOMe*), 4.72 – 4.59 (m, 5H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  +  $\text{CHBn}$  +  $\text{CH}_2\text{OPMB}$ ), 4.30 – 4.20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.81 (s, 3H, *OMe*), 3.33 (dd,  $J$  = 13.5, 3.3, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 2.82 (dd,  $J$  = 13.5, 9.4, 1H,  $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ). **<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz)  $\delta$  170.4, 159.7, 153.5, 135.1, 130.0, 129.6, 129.4, 129.2, 127.6, 114.1, 73.3, 69.5, 67.4, 55.4, 55.0, 37.9, 31.1. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>252</sup>

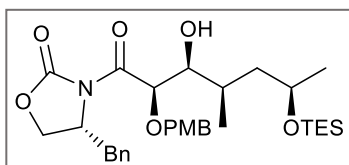
#### Adduct 24

Triethylamine (1.2 mL, 8.4 mmol) and a dibutylboryl trifluoromethanesulfonate solution (1 M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8 mL, 8 mmol) were added to a solution of **19** (2.6 g, 7.3 mmol) in toluene (17 mL) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (waiting 5 minutes between each addition). After stirring at  $-46\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1.5 hours, a solution of aldehyde **11** (1.0 g, 4.9 mmol) in toluene (6 mL, 2 x 0.5 mL rinse) was cannulated to the reaction mixture, which was stirred at this temperature for 45 minutes. The reaction mixture was then left to warm up to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  (ca. 15 minutes) and, after switching the cooling baths, it was stirred at this temperature for 1.5 hours. Then, the mixture was quenched with an aqueous pH 7 buffer solution (12.5 mL), methanol (12.5 mL) and THF (12.5 mL) and was warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (29-32% solution in water, 20.0 mL, 200 mmol) in methanol (20 mL) was added dropwise using an addition funnel and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. An aqueous pH 7 buffer solution (100 mL) was added to the combined organic extracts and the mixture was concentrated under reduced pressure. Then, the resulting aqueous phase was extracted with

Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. After purifying the residue by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 85:15 to 8:2), product **24** (2.59 g, 94% yield) was obtained as a colorless oil.

Note: Sometimes, a portion of adduct **24** could not be totally separated from the starting material **19**, due to their almost identical retention factor values. However, in the next step this impurity was easily separated from the desired product.

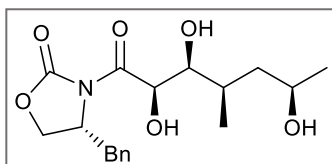
Note: The addition of the buffer solution to the EtOAc-extracts before the concentration under reduced pressure, was key to not observe desilylated product.



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** = 0.1 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>) / 0.4 (hexanes/EtOAc, 6:4); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36 – 7.27 (m, 5H, *Ph*), 7.24 – 7.19 (m, 2H, *PhOMe*), 6.91 – 6.86 (m, 2H, *PhOMe*) 5.33 (d, *J* = 2.3, 1H, *CHOPMB*), 4.71 – 4.59 (m, 2H, *CHBn* + *OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*). 4.45 (d, *J* = 10.6, 1H, *OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*), 4.26 – 4.16 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CHBn*), 3.90 – 3.82 (m, 1H, *CHOEt<sub>3</sub>Si*), 3.78 (s, 3H, *OMe*), 3.62 – 3.56 (m, 1H, *CHOH*), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 3.3, 1H, *CHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 9.7, *CHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*), 1.84 – 1.71 (m, 1H, *MeCHCH<sub>2</sub>*), 1.56 (ddd, *J* = 12.2, 8.0, 4.0, 1H, *Et<sub>3</sub>SiOCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>*), 1.45 – 1.37 (m, 1H, *Et<sub>3</sub>SiOCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>*), 1.12 (d, *J* = 6.0, 3H, *Et<sub>3</sub>SiOCHMe*), 0.99 (d, *J* = 6.7, 3H, *CHOHCHMe*), 0.96 (t, *J* = 7.9, 9H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 0.59 (q, *J* = 7.9, 6H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 171.3, 159.8, 153.3, 135.3, 130.4, 129.5, 129.3, 129.2, 127.6, 114.0, 78.1, 77.4, 76.3, 72.7, 67.2, 67.1, 55.9, 55.4, 42.9, 37.9, 34.4, 23.3, 15.9, 7.1, 5.1; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NNaO<sub>7</sub>Si<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 608.3014, found: 608.3015. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>59</sup>

### Product 428

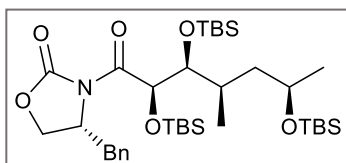
To a solution of product **24** (1.5 g, 2.6 mmol) and 1,3-dimethoxybenzene (1.0 mL, 7.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) at 0 °C, triflic acid (0.11 mL, 1.3 mmol) was added dropwise, after which the reaction mixture turned red. The cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (25 mL) was carefully added at 0 °C, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Compound **428** was obtained after purification by flash column chromatography (EtOAc) as a white solid (0.75 g, 82% yield).



White solid; **Rf** = 0.4 (EtOAc, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.44 – 7.13 (m, 5H, *Ph*), 5.24 – 5.17 (m, 1H, OCCHOH), 4.73 – 4.65 (m, 1H, *CHBn*), 4.37 – 4.21 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.07 – 3.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(OH)Me), 3.87 – 3.77 (m, 1H, C(O)CHOHCHOH), 3.36 (dq, *J* = 13.5, 3.1, 1H, CHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>Ph), 2.90 – 2.80 (m, 1H, CHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>Ph), 2.13 – 1.99 (m, 1H, CHMeCH<sub>2</sub>), 1.81 – 1.69 (m, 1H, MeCHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.53 – 1.46 (m, 1H, MeCHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.21 (dd, *J* = 6.0, 2.6, 3H, CHOHMe), 1.10 – 1.07 (m, 3H, CHMeCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  174.0, 153.4, 134.9, 129.6, 129.2, 127.7, 74.3, 72.3, 67.3, 65.6, 56.0, 43.1, 37.4, 37.4, 23.4, 15.5; **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 374.2.

### Product 69

2,6-Lutidine (1.8 mL, 15 mmol) and TBSOTf (2.95 mL, 12.7 mmol) were added (5 minutes between 6solution was stirred this temperature overnight and then an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) was added. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) and the organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Product **69** (1.86 g, 96% yield) was obtained by purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5).



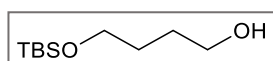
Colorless oil; **Rf** = 0.45 (hexanes/EtOAc, 95:5, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.36 – 7.25 (m, 5H, *Ph*), 5.54 (d, *J* = 2.8 1H, OCCHOH), 4.56 – 4.50 (m, 1H, *CHBn*), 4.17 – 4.08 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.85 – 3.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(OH)Me + C(O)CHOHCHOH), 3.42 (dd, *J* = 13.1, 3.3, 1H, CHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>Ph), 2.69 (dd, *J* = 13.3, 10.2, 1H, CHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>Ph), 1.92 – 1.81 (m, 1H, CHMeCH<sub>2</sub>), 1.79 – 1.67 (m, 1H, MeCHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.48 – 1.41 (m, 1H, MeCHCH<sup>*a*</sup>H<sup>*b*</sup>), 1.12 (d, *J* = 6.0, 2.6, 3H, CHOHMe), 0.98 – 0.84 (m, 30H, CHMeCH<sub>2</sub> + Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.10 – 0.01 (m, 18 H, <sup>*t*</sup>BuSiMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz)  $\delta$  172.6, 153.2, 135.6, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 127.5, 76.9, 72.7, 68.4, 66.4, 56.6, 44.6, 35.4, 34.6, 26.1, 26.1, 26.0, 25.9, 23.5, 18.3, 5.9, -3.7, -4.3, -4.5, -4.7; **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 716.42.



## 8.5 Fragment III

### 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol, **82**

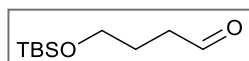
To a solution of 1,4-butanediol (20.0 mL, 229 mmol) in THF (190 mL) at 0 °C, sodium hydride (60% w/w in mineral oil, 6.00 g, 160 mmol) was added in portions over 30 minutes, and the resultant suspension was stirred for 30 minutes at this temperature. TBSCl (23.4 g, 160 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was left stirring for 1.5 hours at this temperature. To quench the excess of sodium hydride, a mixture of ice and water was slowly added at 0 °C. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 75 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded compound **82** (28.4 g, 86% yield).



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.4 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 – 3.60 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 1.66 – 1.60 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, CMe), 0.05 (s, 6H, SiMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>253</sup>

### 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butanal, **83**

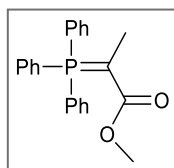
Oxalyl chloride (7.50 mL, 88.6 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mL) and the resulting mixture was cooled to –78 °C. To this solution, DMSO (10.5 mL, 148 mmol) (caution: gas evolution), a solution of alcohol **82** (15 g, 73 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL), and distilled triethylamine (23.0 mL, 165 mmol) were added dropwise in this order (10 minutes were left in between each addition). This reaction mixture was gently left to warm up to room temperature for 3 hours maintaining the cooling bath. After adding H<sub>2</sub>O (100 mL), the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. Aldehyde **83** was used in the next step without further purification.



Colorless oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (t, *J* = 1.6, 1H, C(O)H), 3.64 (t, *J* = 6.0, 2H, SiOCH<sub>2</sub>), 2.50 (td, *J* = 7.1, 1.6, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 1.88 – 1.82 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, CMe), 0.05 (s, 6H, SiMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>253</sup>

### Methyl 2-(triphenyl-λ<sup>5</sup>-phosphaneylidene)propanoate, **110**

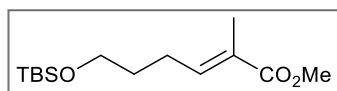
Methyl 2-bromopropanoate (14.1 mL, 148 mmol) was added to a stirring suspension of triphenylphosphine (29.1 g, 111 mmol) in water (300 mL) and the reaction mixture was heated up to 70 °C overnight. The resulting solution was allowed to cool to room temperature and a 2 M aqueous solution of NaOH (125 mL, 250 mmol) was added dropwise. After stirring the reaction slurry for 30 minutes, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) was added in order to dissolve the formed precipitate. The phases were then separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The resultant yellow solid was washed with Et<sub>2</sub>O (100 mL) to obtain compound **110** (34.8 g, 90% yield). The product was used in the next step without any further purification.



Yellow solid; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.91 – 7.41 (m, 15H, Ph), 3.60 – 3.00 (br s, 3H, OMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>254</sup>

### Methyl (E)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylhex-2-enoate, **84**

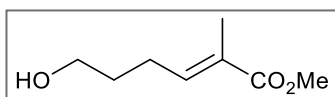
Phosphonium ylide **230** (25.6 g, 73.5 mmol) was added to a solution of **83** (starting from 10.0 g, 48.9 mmol of **82**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the resultant solid was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to obtain alkene **84** (10.3 g, 77% yield over two steps).



Colorless oil; **Rf** 0.75 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (tq, *J* = 7.3, 1.4, 1H, CCH), 3.73 (s, OMe), 3.62 (t, *J* = 6.2, 2H, SiOCH<sub>2</sub>), 2.25 (q, *J* = 7.3, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 1.85 – 1.79 (m, 3H, CMe), 1.69 – 1.54 (m, 2H, SiOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, SiCMe), 0.04 (s, 6H, SiMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 142.3, 127.8, 62.4, 51.8, 31.7, 26.1, 26.0, 25.2, 22.8, 18.4, 12.4, -5.3, -3.5. **MS** (ESI+) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 290.2.

**Methyl (E)-6-hydroxy-2-methylhex-2-enoate, 81**

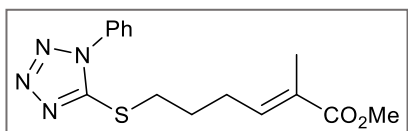
A solution of TBAF (1 M in THF, 64 mL, 64 mmol) was added to a solution of **84** (14.6 g, 53.2 mmol) in THF (350 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (150 mL) was added and the resulting residue was concentrated under reduced pressure and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added. After the phases were separated, the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue was passed through a flash column (hexanes/EtOAc, 1:1) to afford **81** (8.2 g, 98% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.8 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (tq, *J* = 7.4, 1.4, 1H, CCH), 3.73 (s, OMe), 3.67 (t, *J* = 6.4, 2H, HOCH<sub>2</sub>), 2.28 (q, *J* = 7.5, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 1.84 (d, *J* = 1.4, 3H, CMe), 1.75 – 1.64 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>255</sup>

**Methyl (E)-2-methyl-6-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hex-2-enoate, 85**

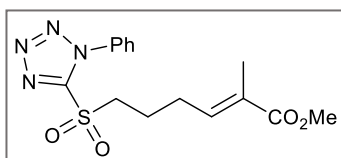
To a solution of alcohol **81** (6.2 g, 39 mmol) in THF (130 mL), triphenylphosphine (15.7 g, 59.5 mmol) and 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (10.6 g, 59.5 mmol) were added. The mixture was cooled to 0 °C and DEAD (ca. 2.14 M, 40% in toluene, 32.7 mL, 69.9 mmol) was added. The solution was stirred for 1 hour at this temperature and then it was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (75 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/Et<sub>2</sub>O, 1:1) to give compound **85** (12.3 g, 99% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.4 (hexanes/Et<sub>2</sub>O, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.50 (m, 5H, Ar), 6.72 (tq, *J* = 7.4, 1.4, 1H, CCH), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.44 – 3.37 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.35 (q, *J* = 7.4, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 2.05 – 1.96 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (d, *J* = 1.4, 3H, CMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 154.1, 140.0, 133.6, 130.1, 129.8, 128.9, 123.8, 51.8, 32.7, 28.0, 27.4, 12.5. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 319.1223, found: 319.1246.

**Fragment III, 86**

A solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (29-32% in water, 9.60 mL, 93.5 mmol) was carefully added to a mixture of thioether **85** (3.0 g, 9.4 mmol) and ammonium molybdate tetrahydrate (2.40 g, 1.95 mmol) in EtOH (90 mL) at 0 °C. The reaction was stirred overnight and then an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) was carefully added. The resulting black solution was concentrated under vacuum to remove the remaining ethanol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and H<sub>2</sub>O (50 mL) were added to the remaining black residue and the resulting aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Sulfone **86** (2.7 g, 82% yield) was obtained after flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



White solid; **Rf** 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.67 (m, 2H, Ar), 7.65 – 7.58 (m, 3H, Ar), 6.72 – 6.65 (m, 1H, CCH), 3.79 – 3.73 (m, 5H, OMe + SCH<sub>2</sub>), 2.43 (q, *J* = 7.4, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 2.21 – 2.10 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.89 – 1.85 (m, 3H, CMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 153.5, 138.6, 133.1, 131.7, 130.2, 129.9, 125.2, 55.5, 52.1, 27.0, 21.4, 12.8. **HRMS** (ESI+) calculated C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 368.1387, found: 368.1370.

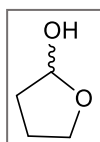
**8.5.1 Alternative route: Lactol pathway + ethyl-ester Fragment III****Tetrahydrofuran-2-ol, 6**

From γ-butyrolactone:

A solution of DIBAL-H (1 M in hexanes, 30 mL, 30 mmol) was added dropwise to a solution of γ-butyrolactone (1.50 mL, 19.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL) at -78 °C and the mixture was stirred for 3 hours at this temperature. It was then added to a stirring pH 7-buffered saturated aqueous solution of Rochelle's salt (100 mL) and it was vigorously stirred for 3 hours to obtain a clean phase separation. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 92:8) gave tetrahydrofuran **6** (0.60 g, 34% yield).

From linear aldehyde **83** (deprotection step):

A solution of TBAF (1 M in THF, 2.9 mL, 2.9 mmol) was added to a solution of aldehyde **83** (starting from 0.6 g, 2.5 mmol of **82**) in THF (13 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added, and the resulting residue was concentrated under vacuum. After EtOAc (20 mL) was added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue was passed through a flash column (hexanes/EtOAc, 8:2) to afford **6** (0.17 g, 75% yield over two steps).

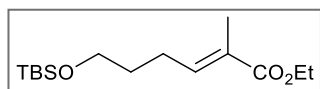


Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 – 5.54 (m, 1H, OCHOH), 4.05 (m, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 3.85 (dt, *J* = 8.0, 6.5, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.11 – 1.82 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 98.2, 67.2, 33.0, 23.4.

Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

#### Ethyl (*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhex-2-enoate, **111**

Phosphonium ylide **110** (8.0 g, 22 mmol) was added to a solution of **83** (starting from 3.00 g, 14.7 mmol of **82**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the resultant solid was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to obtain alkene **111** (2.5 g, 61% yield over two steps).



Colorless oil; **Rf** 0.8 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 (tq, *J* = 7.5, 1.4, 1H, CCH), 4.19 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (t, *J* = 6.4, 2H, SiOCH<sub>2</sub>), 2.24 (q, *J* = 7.5, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 1.85 – 1.79 (m, 3H, CMe), 1.69 – 1.61 (m, 2H, SiOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 – 0.86 (m, 9H, SiCMe), 0.05 (m, 6H, SiMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>256</sup>

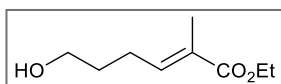
### Ethyl (*E*)-6-hydroxy-2-methylhex-2-enoate, **5**

From lactol **6** (Wittig olefination step):

Phosphonium ylide **110** (10.3 g, 28.4 mmol) was added to a solution of **83** (1.00 g, 11.3 mmol) in toluene (110 mL) and the reaction mixture was heated to reflux overnight. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the resultant solid was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) to obtain alkene **5** (1.7 g, 51% yield).

From protected  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester **111** (deprotection step):

A solution of TBAF (1.0 M in THF, 21 mL, 21 mmol) was added to a solution of **111** (5.00 g, 17.4 mmol) in THF (120 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was then added and the residue was concentrated under reduced pressure. To the resultant aqueous solution CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue was passed through a flash column (hexanes/EtOAc, 1:1) to afford **5** (2.7 g, 89% yield).

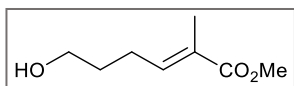


Colorless oil; *R<sub>f</sub>* 0.6 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.77 (tq, *J* = 7.5, 1.4, 1H, CCH), 4.19 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (t, *J* = 6.4, 2H, HOCH<sub>2</sub>), 2.28 (q, *J* = 7.5, 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 1.85 (d, *J* = 1.4, 3H, CMe), 1.78 – 1.68 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Methyl (*E*)-6-hydroxy-2-methylhex-2-enoate, **81**

From lactol **6** (Wittig olefination step):

Ethyl 2-(triphenylphosphanyliden)propanoate (10.3 g, 28.4 mmol) was added to a solution of **83** (1.00 g, 11.3 mmol) in toluene (110 mL) and the reaction mixture was heated to reflux overnight. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the resultant solid was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) to obtain alkene **81** (850 mg, 48% yield).



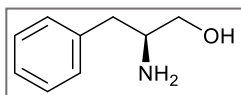
Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 1:1, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.76 (tq,  $J = 7.4, 1.4$ , 1H, CCH), 3.73 (s, OMe), 3.67 (t,  $J = 6.4$ , 2H, HOCH<sub>2</sub>), 2.28 (q,  $J = 7.5$ , 2H, CCHCH<sub>2</sub>), 1.84 (d,  $J = 1.4$ , 3H, CMe), 1.75 – 1.64 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

## 8.6 Fragment IV

### (2S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol, **89**

Phenylalanine (20.0 g, 119 mmol) was added to a suspension of NaBH<sub>4</sub> (11.4 g, 300 mmol) in THF (210 mL) in a 3-necked round bottom flask. The suspension was then cooled to 0 °C and a solution of I<sub>2</sub> (30.8 g, 121 mmol) in THF (100 mL) was carefully added dropwise via addition funnel (if the reaction mixture acquired a brownish tone, the addition was stopped until complete disappearance of the color) and the reaction was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, methanol was added until a clear solution was obtained, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) and an aqueous solution of 20% KOH (250 mL) were then added, and the resulting mixture was stirred for 3.5 hours. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to achieve a white solid. This solid was then triturated with hexanes to obtain **89** (17.3 g, 93% yield) as a white crystalline solid.

Note: Sometimes brine (100-200 mL) and additional CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) were added in order to facilitate the initial phase separation.



White solid; **Rf** 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H, *Ph*), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.9, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OH), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 7.3, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OH), 3.18 – 3.07 (m, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 5.2, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 2.54 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 2.41 (s, br, 3H, NH<sub>2</sub>+OH); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 138.5, 129.2, 128.6, 126.4, 66.1, 54.2, 40.7. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

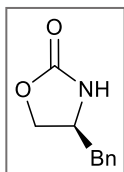
### (4S)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-one, **90**

(EtO)<sub>2</sub>CO (41.3 mL, 341 mmol) was added dropwise to a mixture of aminoalcohol **89** (26.5 g, 175 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6 g, 26 mmol). The reaction mixture was then heated to 135 °C, and after distilling all the evolving EtOH (ca. 20 mL in 3 hours), the mixture was allowed to cool to room temperature and was slowly poured into H<sub>2</sub>O (200 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL). The combined organic extracts were dried



over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was recrystallized in hexanes/EtOAc 1:2 to furnish product **90** (27.9 g, 90% yield) as a white crystalline solid.

Note: If the crude product had some impurities, it was purified by flash column chromatography.

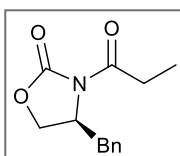


White solid; **R<sub>f</sub>** = 0.5 (hexanes/EtOAc, 4:6, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36 – 7.15 (m, 5H, *Ph*), 5.80 – 5.50 (br s, 1H, *NH*), 4.44 (t, *J* = 8.2, 1H, *CHBn*), 4.18 – 4.05 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 2.89 – 2.85 (2H, CH<sub>2</sub>Ph); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 159.4, 135.9, 130.0, 127.2, 69.5, 53.7, 41.3. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

#### (4S)-4-Benzyl-*N*-propionyl-1,3-oxazolidin-2-one, **9**

A solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 34 mL, 85 mmol) was added dropwise to a solution of oxazolidinone **90** (15 g, 85 mmol) in THF (315 mL) at –78 °C. After 30 minutes, propionyl chloride (8.1 mL, 88 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at –78 °C for another 2.5 hours and the cooling bath was removed. After allowing the mixture to warm up to room temperature, the excess of propionyl chloride was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (150 mL) and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous 2 M solution of NaOH (150 mL), brine (150 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then passed through a flash column (hexanes/EtOAc, 85:15) to obtain a whitish oil, and, after crystallization by hexanes/EtOAc or seeding, **9** was obtained as a white crystalline solid (18.7 g, 90.0% yield).

Note: the next step could be carried out without crystallization with no inconvenience.



White solid; **R<sub>f</sub>** 0.35 (hexanes/EtOAc, 85:15, KMnO<sub>4</sub>); [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> +88.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>62</sup> +92.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 – 7.26 (m, 3H, *Ph*), 7.23 – 7.19 (m, 2H, *Ph*), 4.71 – 4.64 (m, 1H, *NCH*), 4.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.31 (dd, *J* = 13.3, 3.3, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 3.06 – 2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.6, 1H, OCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.21 (t, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 174.0, 153.4, 135.2, 129.3, 128.8, 127.2, 66.1, 55.0, 37.8, 29.1, 8.2. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

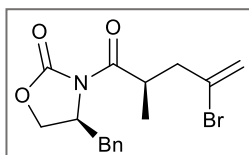
#### (4S)-4-Benzyl-3-[(2R)-4-bromo-2-methyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one, **8**

A solution of NaHMDS (1 M in THF, 45 mL, 45 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **9** (10.0 g, 40.2 mmol) in THF (200 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After 1 hour, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  solution of distilled 2,3-dibromopropene (12.4 mL, 128 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise via cannula. The resultant mixture was left to slowly heat to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  and kept at that temperature for 3 hours. After the reaction mixture had warmed up to room temperature (around 1 hour), a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting dense oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to furnish the desired product **8** (11.3 g, 75% yield) as a light-yellow oil.

Note: the yields commonly obtained were between 50% and 60%.

Note: Sometimes, the autocondensation product of **9** could be observed, and due to its similarity to the title compound in polarity and spectral data, both products were difficult to separate. When this happened, the hydrolysis step could be carried out with no problem, but the yield dropped significantly, while the recovery yield of oxazolidinone **90** increased (often >90%).

Note: the excess of 2,3-dibromopropene was recovered in the purification step (**R<sub>f</sub>** 0.8 (hexanes/EtOAc, 8:2,  $\text{KMnO}_4$ ) and was purified by distillation.



Light yellow oil; **R<sub>f</sub>** 0.25 (hexanes/EtOAc, 8:2,  $\text{KMnO}_4$ );  $[\alpha]_D^{20} +37.9$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.19 (m, 5H, *Ph*), 5.69 (s, 1H,  $\text{BrCCH}^a\text{H}^b$ ), 5.50 (s, 1H,  $\text{BrCCH}^a\text{H}^b$ ), 4.67 (m, 1H, *CHN*), 4.24 – 4.18 (m, 3H,  $\text{OCH}_2 + \text{CHMe}$ ), 3.29 (dd, *J* = 13.2, 2.3, 1H,  $\text{CH}^a\text{H}^b\text{Ph}$ ), 3.00 (dd, *J* = 14.5, 7.6, 1H,  $\text{MeCHCH}^a\text{H}^b$ ), 2.75 (dd, *J* = 13.2, 9.8, 1H,  $\text{CH}^a\text{H}^b\text{Ph}$ ), 2.52 (dd, *J* = 14.5, 6.6, 1H,  $\text{MeCHCH}^a\text{H}^b$ ), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.8, *CHMe*); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.7, 152.8, 135.2, 131.2, 129.4, 128.9, 127.3, 119.0, 66.1, 55.3, 44.6, 37.9, 36.6, 16.9. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

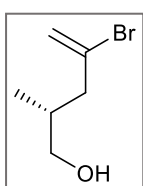
#### (2R)-4-Bromo-2-methyl-4-penten-1-ol, **7**

$\text{NaBH}_4$  (4.6 g, 122 mmol) was added in portions over 1 hour (every 5 minutes) to a solution of compound **8** (14.3 g, 39.7 mmol) and commercially available  $\text{LiCl}$  (5.2 g, 122 mmol) in methanol (300 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was quenched with ice, and water was added until all the precipitate disappeared. Then the aqueous phase was acidified to  $\text{pH} < 7$  and was concentrated under reduced pressure.

EtOAc (100 mL) was added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (5 x 75 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:4) to achieve alcohol **7** (6.5 g, 91% yield).

Note: After completely isolating the desired alcohol, the column mobile phase was changed into hexanes/EtOAc 4:6, to obtain Evans oxazolidinone **90** in 84% yield, with an overall recovery of 45%. (R<sub>f</sub> = 0.5, hexanes/EtOAc, 4:6, *p*-anisaldehyde).

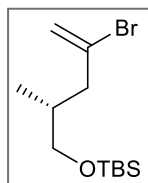
Note 2: When the reaction was performed at a low scale, sometimes more methanol was added to the mixture as the reaction mixture often dried up.



Light yellow oil; R<sub>f</sub> 0.65 (hexanes/EtOAc, 6:4, *p*-anisaldehyde); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +11.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>62</sup> for the enantiomer, -8.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.59 (q, *J* = 1.2, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.45 (d, *J* = 1.5, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 3.54 (t, *J* = 5.5, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.58 (ddd, *J* = 14.3, 5.9, 0.9, 1H, MeCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.23 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 0.7, 1H, MeCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.11 – 2.02 (m, 1H, CHMe), 0.95 (d, *J* = 6.8, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1, 118.1, 67.0, 45.1, 34.1, 15.0. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

#### Fragment IV, **96**

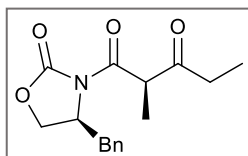
Imidazole (5.0 g, 72 mmol) and TBSCl (18.7 g, 57 mmol) were added in this order to a stirred solution of alcohol **7** (5.7 g, 32 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 mL) at 0 °C. After 5 minutes at this temperature and 1.5 hours at room temperature, H<sub>2</sub>O (75 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded **96** (8.2 g, 88% yield).



Colorless oil; R<sub>f</sub> 0.6 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.1 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.57 – 5.54 (m, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.43 (d, *J* = 1.4, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 3.49 (dd, *J* = 9.8, 5.4, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OTBS), 3.44 (dd, *J* = 9.8, 5.5, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>OTBS), 2.60 (dd, *J* = 13.7, 5.4, 1H, MeCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.15 (dd, *J* = 14.1, 8.2, 1H, MeCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.07 – 1.94 (m, 1H, CHMe), 0.91 (d, *J* = 6.6, 3H, CHMe), 0.89 (s, 9H, SiC<sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 6H, SiMe). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.8, 117.8, 67.0, 45.2, 34.1, 26.1, 18.5, 16.0, -5.2, -5.3. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>BrOSi<sup>+</sup>, [M+H]<sup>+</sup>: 293.0931, found: 293.0931. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### 8.6.1 Other preparations: Alkylation of **9**'s sideproduct

#### (*R*)-1-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2-methylpentane-1,3-dione, **75**

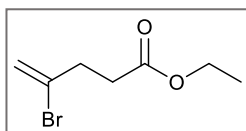


Colorless oil; **Rf** 0.2 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.15 (m, 5H, *Ph*), 4.72 – 4.64 (m, 1H, *NCH*), 4.54 (q, *J* = 7.3, 1H, *CHMe*), 4.19 – 4.16 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>O*), 3.47 (dd, *J* = 13.6, 3.4, 1H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph*), 2.80 – 2.57 (m, 3H, *CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph* + *CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1.42 (d, *J* = 7.3, 3H, *CHMe*), 1.10 (t, *J* = 7.3, 3H, *CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ 208.2, 170.2, 153.8, 135.6, 129.6, 129.1, 127.4, 66.6, 55.5, 52.5, 37.6, 34.1, 12.9, 7.7. **MS** (ESI+) [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 290.1.

### 8.6.2 Alternative route: Quirality swap

#### Ethyl 4-bromopent-4-enoate, **93**

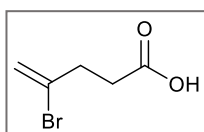
A BuLi solution (2.5 M in hexanes, 7.8 mL, 19.4 mmol) was added at –78 °C to a solution of diisopropylamine (2.80 mL, 19.6 mmol) in THF (6 mL) and was left to slowly warm up to room temperature over two hours, keeping the cooling bath. Meanwhile, purified copper(I) iodide (7.40 g, 38.8 mmol) was added to a solution of anhydrous EtOAc (2.00 mL, 19.4 mmol) in THF (20 mL) at room temperature. The freshly prepared LDA solution was added to this suspension at –45 °C and the resulting mixture was stirred at that temperature for 30 minutes. Then, the temperature was let to warm up to –30 °C and a solution of 2,3-dibromopropene (1.0 mL, 9.6 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise and stirring was continued for another 2.5 hours. The solution was left to warm up to room temperature and was poured into an aqueous NH<sub>3</sub> solution (400 mL) (+50 mL EtOAc rinse) and the resulting mixture was stirred at room temperature until the solid was completely dissolved (*ca.* 15 minutes). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the organic extracts were combined, washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to obtain ester **93** (1.3 g, 65% yield).



Yellow oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.65 – 5.62 (m, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.43 (d,  $J = 1.9$ , 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 4.15 (q,  $J = 7.1$ , 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (t,  $J = 7.2$ , 2H, C(O)CH<sub>2</sub>), 2.57 (dd,  $J = 8.2, 7.2$ , 2H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.1$ , 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.1, 132.4, 117.7, 60.8, 36.8, 33.2, 14.3. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>257</sup>

#### 4-Bromopent-4-enoic acid, **94**

Ester **93** (1.0 g, 4.8 mmol) was dissolved in methanol (5.7 mL) and a solution of potassium hydroxide (570 mg, 10.1 mmol) in water (5.7 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting solution was stirred overnight and was concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was washed with hexanes (3 x 25 mL), then acidified at 0 °C with concentrated HCl until pH < 1 and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic portions were combined, washed with brine (25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain acid **94** as a yellow solid (0.98 g, 88 % yield).

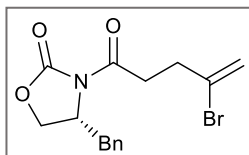


Yellow solid; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.69 – 5.60 (m, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.43 (d,  $J = 1.9$ , 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.77 (dd,  $J = 7.6, 7.0$ , 2H, C(O)CH<sub>2</sub>), 2.68 – 2.62 (m, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.2, 131.9, 118.1, 36.4, 32.9. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>258</sup>

#### (4*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*)-4-bromo-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one, **92**

Triethylamine (0.85 mL, 6.1 mmol) and pivaloyl chloride (0.72 mL, 5.9 mmol) were added dropwise (5 minutes between each addition) to a prior solution of acid **94** (1.0 g, 5.6 mmol) in THF (22 mL) at –78 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 hour and was left to heat up to –20 °C maintaining the cooling bath (ca. 1.5 hours). Meanwhile, a solution of BuLi (2.5 M in hexanes, 2.4 mL, 6.5 mmol) was added to a stirred solution of compound **64** (1.1 g, 6.1 mmol) in THF (22 mL) at –78 °C and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. Later, this solution was added via cannula to the anhydride mixture, which was previously cooled down to –78 °C, and the reaction mixture was left to warm up to room temperature for 2.5-3 hours, after which an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added (50 mL). After adding water (15 mL) and EtOAc (15 mL), the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic extracts were washed with an aqueous 2 M NaOH solution (25 mL), brine

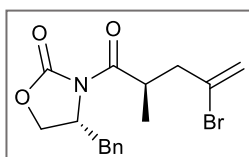
(25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Compound **92** (1.7 g, 88% yield) was obtained as a yellow oil after purifying the residue through flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3).



Light yellow oil; **Rf** 0.6 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]^{20}_D$  -58.5 (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.32 (m, 2H, *Ph*), 7.30 – 7.27 (m, 1H, *Ph*), 7.23 – 7.18 (m, 2H, *Ph*), 5.71 (dt, *J* = 1.8, 1.2, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.48 (d, *J* = 1.8, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 4.68 (ddt, *J* = 9.7, 7.1, 3.2, 1H, NCH), 4.25 – 4.17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.17 (m, 3H, C(O)CH<sub>2</sub> + CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 2.87 – 2.83 (m, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.78 (dt, *J* = 12.4, 6.2, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 153.5, 135.2, 132.3, 129.5, 129.1, 127.5, 118.0, 66.5, 55.3, 38.0, 35.9, 34.4. **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 360.0.

#### (4R)-4-Benzyl-3-[(2R)-4-bromo-2-methyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one, **95**

A solution of NaHMDS (1 M in THF, 5.1 mL, 5.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **92** (1.6 g, 4.8 mmol) in THF (23 mL) at -78 °C. After 30 minutes, a solution of methyl iodide (0.60 mL, 9.4 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise and the resultant mixture stirred at that temperature for 2 hours. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature (around 1 hour), and then a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic extracts were washed with brine (25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting dense oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to furnish the desired product **8** (1.33 g, 80% yield) as a light-yellow oil.



Light yellow oil; **Rf** 0.5 (hexanes/EtOAc, 7:3, KMnO<sub>4</sub>);  $[\alpha]^{20}_D$  -52.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.26 (m, 3H, *Ph*), 7.23 – 7.18 (m, 2H, *Ph*), 5.68 – 5.64 (m, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 5.47 (d, *J* = 1.6, 1H, BrCCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 4.68 (ddt, *J* = 10.7, 7.5, 3.2, 1H, NCH), 4.26 – 4.16 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH + MeCH), 3.25 (dd, *J* = 13.4, 3.4, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 2.93 (dd, *J* = 14.4, 7.5, 1H, MeCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.5, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>Ph), 2.54 (dd, *J* = 14.4, 6.3, 1H, MeCHCH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 1.27 (d, *J* = 7.4, 3H, CHMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.7, 153.0, 135.3, 131.2, 129.6, 129.1, 127.5, 119.2, 66.3, 55.4, 44.4, 38.0, 36.8, 17.3. **MS** (ESI+) [M+H]<sup>+</sup>: 352.1.

#### (2R)-4-Bromo-2-methyl-4-penten-1-ol, **7**

NaBH<sub>4</sub> (0.50 g, 12.8 mmol) was added in two portions (10 minutes between the two additions) to a solution of compound **95** (1.50 g, 14.6 mmol) and commercially available LiCl (0.55 g, 12.8 mmol) in methanol (33 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was quenched with ice and water was added until all the precipitate disappeared. The sample was then concentrated under reduced pressure and EtOAc (50 mL) was added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 55 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:4) to obtain alcohol **7** (0.6 g, 80% yield).

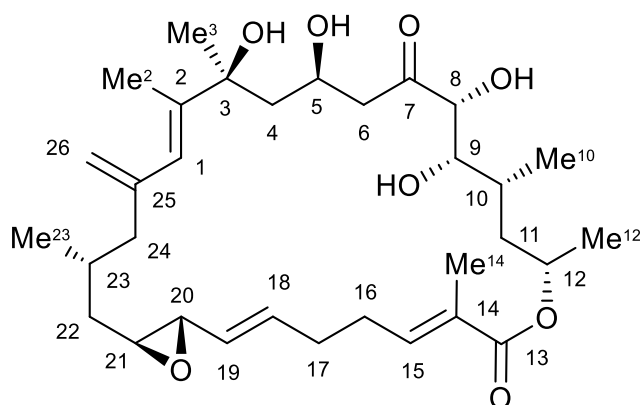
Note: After isolation of the desired alcohol, the column mobile phase was changed into hexanes/EtOAc 4:6, to obtain Evans oxazolidinone **64** in an 68% yield, with an overall recovery of 63%. (R<sub>f</sub> = 0.5, hexanes/EtOAc, 4:6, *p*-anisaldehyde).

Note 2: When the reaction was performed at low scale, sometimes more methanol was added to the mixture as the reaction crude often dried up.

The description of this compound can be found at page 185.

## 8.7 Coupling of Fragments

In this section, carbons and protons in the corresponding NMR spectra have been numbered as follows: The carbon of Fragment I which is bonded to Fragment IV, will be carbon 1, continuing clockwise through Fragment I, II, III and IV, ending with the exocyclic methylene group present in Fragment IV, this being carbon 26. The methyl moieties will be given the number of the carbon they are bonded to. This numeration is pictured in the following scheme in order to ease the interpretation of the following NMRs.



Scheme 218. Carbon numeration of the Amphidinolide B<sub>2</sub> structure.

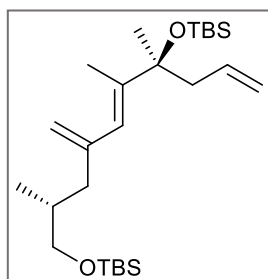
### Adduct 100

A solution of dry bromide **96** (Fragment IV, 2.00 g, 6.84 mmol) in Et<sub>2</sub>O (22 mL, 2 x 2 mL rinse) was added to a flame-dried round-bottom flask containing activated ZnBr<sub>2</sub> (2.00 g, 8.84 mmol) under argon. The mixture was then cooled to -78 °C and a solution of <sup>t</sup>BuLi (1.7 M in pentane, 14 mL, 23.8 mmol) was added dropwise. After 10 minutes, the sample was let to warm up to room temperature by removing the cooling bath. When complete disappearance of the starting bromide was observed by TLC (around 15 minutes, also indicated by the dissolution of the observed precipitate, forming a homogeneous solution), a solution of dry iodide **37** (Fragment I, 2.8 g, 7.5 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.32 g, 0.34 mmol) and DPEphos (0.37 g, 0.69 mmol) in THF (12 mL, 2 x 2 mL rinse) was added dropwise via cannula. The resulting mixture was left stirring at room temperature overnight and was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and



concentrated under reduced pressure. The dense residue was purified by flash column chromatography (hexanes) obtaining product **100** (2.5 g, 81% yield).

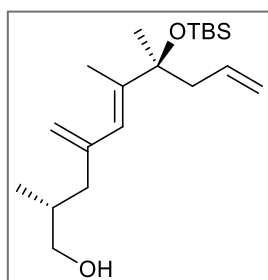
Note: all the solvents used in this procedure were anhydrous and were previously degassed through the pump-freeze-thaw procedure. Although during the degassing procedure, N<sub>2</sub> was used, they were flushed with Ar before adding them to the reaction mixture.



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** = 0.45 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -6.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.76 – 5.64 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.01 – 4.97 (m, 2H, *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.97 – 4.93 (m, 1H, *H*<sup>6</sup>), 4.81 – 4.77 (m, 1H, *H*<sup>26</sup>), 3.41 (dd, *J* = 9.9, 5.6, 1H, *H*<sup>22</sup>), 3.36 (dd, *J* = 9.7, 6.1, 1H, *H*<sup>22</sup>), 2.36 – 2.28 (m, 2H, *H*<sup>4</sup>), 2.25 (dd, *J* = 13.2, 5.5, 1H, *H*<sup>24</sup>), 1.82 – 1.74 (m, 4H, *Me*<sup>2</sup> + *H*<sup>24</sup>), 1.73 – 1.66 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.35 (s, 3H, *Me*<sup>3</sup>), 0.91 – 0.88 (m, 18H, Si*t*Bu), 0.83 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*<sup>23</sup>), 0.10 (s, 3H, Si*Me*), 0.05 (s, 3H, Si*Me*), 0.03 (s, 6H, Si*Me*); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.3, 142.4, 135.2, 125.2, 116.6, 114.3, 78.2, 68.1, 46.7, 42.2, 34.6, 27.0, 26.2, 25.9, 18.7, 18.5, 16.7, 14.8, -1.6, -2.2, -5.2, -5.3. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 475.3398, found: 475.3375.

### Alcohol 101

A solution of TBAF (1 M in THF, 12.5 mL, 12.5 mmol) was added dropwise to a solution of **100** (5.0 g, 11 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred at the same temperature for 24 hours (it was kept in a fridge (5 °C) keeping the ice-water cooling bath when the temperature could not be manually controlled). Then, a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) was added to the solution at 0 °C and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 75 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded compound **101** (4.2 g, 95% yield).

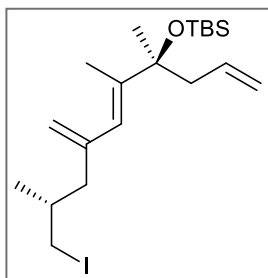


Colorless oil; **R<sub>f</sub>** = 0.35 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.88 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.76 – 5.65 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.04 – 4.94 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.84 – 4.80 (m, 1H, *H*<sup>26</sup>), 3.45 (m, 2H, 2 x *H*<sup>22</sup>), 2.39 – 2.27 (m, 2H, 2 x *H*<sup>4</sup>), 2.19 (dd, *J* = 13.4, 6.8, 1H, *H*<sup>24</sup>), 1.92 (dd, *J* = 13.4, 7.6, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.80 – 1.70 (m, 4H, *Me*<sup>2</sup> + *H*<sup>24</sup>), 1.36 (s,

3H, Me<sup>3</sup>), 0.91 – 0.88 (m, 12H, SiC<sup>t</sup>Bu + Me<sup>23</sup>), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.0, 142.9, 135.1, 124.9, 116.6, 114.5, 78.3, 68.2, 46.7, 42.4, 34.6, 27.1, 26.3, 25.8, 18.7, 16.8, 14.8, -2.2, -3.4; HRMS (ESI+) calculated C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 361.2533, found: 361.2521.

### Iodide **88**

Imidazole (2.92 g, 28.3 mmol) and PPh<sub>3</sub> (7.4 g, 28.3 mmol) were added to a stirring solution of alcohol **101** (4.00 g, 11.8 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C. After 5 minutes, a solution of iodine (7.2 g, 28.3 mmol) in THF (50 mL, 2 x 3 mL rinse) was added dropwise. The resulting solution was left to warm up to room temperature and was further stirred for 30 minutes. An aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 mL) was then added and the resulting mixture was stirred for 5 minutes. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 75 mL) and the combined organics layers were washed with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (75 mL), brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Compound **88** (4.4 g, 84% yield) was obtained after purification of the residue by flash column chromatography (hexanes).



Colorless oil; R<sub>f</sub> = 0.75 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +8.7 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 5.75 – 5.64 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 5.08 – 5.05 (m, 1H, H<sup>26</sup>), 5.01 – 4.99 (m, 1H, H<sup>6</sup>), 4.98 – 4.93 (m, 1H, H<sup>6</sup>), 4.87 – 4.83 (m, 1H, H<sup>26</sup>), 3.21 (dd, J = 9.6, 4.4, 1H, H<sup>22</sup>), 3.09 (dd, J = 9.5, 5.9, 1H, H<sup>22</sup>), 2.35 – 2.30 (m, 2H, 2 x H<sup>4</sup>), 2.14 (dd, J = 13.5, 7.3, 1H, H<sup>24</sup>), 2.03 – 1.94 (m, 1H, H<sup>24</sup>), 1.76 (d, J = 1.3, 3H, Me<sup>2</sup>), 1.59 – 1.48 (m, 1H, H<sup>23</sup>), 1.36 (s, 3H, Me<sup>3</sup>), 0.95 (d, J = 6.5, 3H, Me<sup>23</sup>), 0.90 (s, 9H, SiC<sup>t</sup>Bu), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.8, 143.0, 134.8, 124.4, 116.5, 115.1, 78.1, 46.4, 45.1, 33.2, 27.0, 26.1, 20.8, 18.5, 17.5, 14.7, -1.7, -2.3. HRMS (ESI+) calculated for C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>I NaOSi<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 471.1551, found: 471.1555.

### Adduct **87**

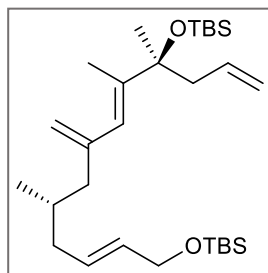
A solution of dry compound **88** (2.5 g, 5.6 mmol) in Et<sub>2</sub>O (16.3 mL, 2 x 1 mL rinse) was added to a flame-dried round-bottom flask containing activated ZnBr<sub>2</sub> (1.63 g, 7.13 mmol) under argon. The mixture was cooled to -78 °C and a solution of <sup>t</sup>BuLi (1.7 M in pentane, 11.3 mL, 18.8 mmol) was

added dropwise. After 10 minutes, the sample was let to warm up to room temperature by removing the cooling bath. When complete disappearance of the starting bromide was observed by TLC (around 30 minutes, also indicated by the homogeneity of the solution), a degassed solution of dry iodide **99** (3.3 g, 11.1 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (263 mg, 288 μmol) and DPEphos (300 mg, 563 μmol) in THF (10 mL, 2 x 0.5 mL rinse) was added dropwise via cannula. The resulting mixture was left stirring at room temperature overnight and was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The dense residue was purified by flash column chromatography (hexanes) obtaining product **87** (1.9 g, 69% yield).

Note: All the solvents used in this procedure were anhydrous and were previously degassed through the pump-freeze-thaw procedure. Although during the degassing procedure, N<sub>2</sub> was used, they were flushed with Ar before adding them to the reaction mixture.

Note 2: The desired adduct was very commonly obtained with some impurities which could not be separated via column chromatography. This did not affect the upcoming reactions.

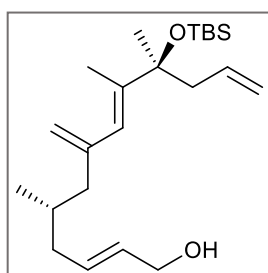
Note 3: Sometimes the yield dropped significantly as low as 5%.



Yellowish oil; **R<sub>f</sub>** = 0.25 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -2.6 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.75 – 5.63 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.64 – 5.46 (m, 2H, *H*<sup>20</sup> + *H*<sup>21</sup>), 5.00 – 4.93 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.81 – 4.76 (m, 1H, *H*<sup>26\*</sup>), 4.16 – 4.09 (m, 2H, *H*<sup>19</sup>), 2.36 – 2.28 (m, 2H, *H*<sup>4</sup>), 2.08 (dd, *J* = 13.4, 6.4, 1H, *H*<sup>24</sup>), 2.05 – 2.00 (m, 1H, *H*<sup>22</sup>), 1.87 (dd, *J* = 11.3, 5.8, 1H, *H*<sup>24\*</sup>), 1.82 (dd, *J* = 12.0, 4.7, 1H, *H*<sup>22\*</sup>), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*<sup>2</sup>), 1.64 – 1.56 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.35 (s, 3H, *Me*<sup>3</sup>), 0.91 – 0.89 (m, 18H, Si*t*Bu), 0.82 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*<sup>23</sup>), 0.10 (s, 3H, Si*Me*), 0.06 (s, 6H, Si*Me*), 0.05 (s, 3H, Si*Me*); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.5, 142.4, 135.1, 130.8, 129.8, 125.2, 116.6, 114.3, 78.3, 64.2, 46.7, 45.8, 39.5, 31.8, 27.1, 26.2, 26.1, 19.5, 18.7, 18.6, 14.8, -1.6, -2.2, -4.9; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>29</sub>H<sub>56</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>, [*M*+Na]<sup>+</sup>: 515.3711, found: 515.3710. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

**Alcohol 103**

A solution of TBAF (1 M in THF, 4.3 mL, 4.3 mmol) was added dropwise to a solution of adduct **87** (2.00 g, 4.00 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at this temperature overnight. Afterwards, ice, an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added at 0 °C. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic phases were washed with brine (2 x 25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) to obtain alcohol **103** (1.43 g, 93% yield).



Yellowish oil; **R<sub>f</sub>** = 0.65 (hexanes/EtOAc, 8:2, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -1.0 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.76 – 5.60 (m, 3H, *H*<sup>5</sup> + *H*<sup>20</sup> + *H*<sup>21</sup>), 5.02 – 4.93 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.80 (s, 1H, *H*<sup>26</sup>), 4.12 – 4.05 (m, 2H, *H*<sup>19</sup>), 2.37 – 2.27 (m, 2H, 2 x *H*<sup>4</sup>), 2.11 – 2.03 (m, 2H, *H*<sup>22</sup> + *H*<sup>24</sup>), 1.93 – 1.80 (m, 2H, *H*<sup>22'</sup> + *H*<sup>24'</sup>), 1.76 (s, 3H, *Me*<sup>2</sup>), 1.65 – 1.58 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.36 (s, 3H, *Me*<sup>3</sup>), 0.90 (s, 9H, Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.84 (d, *J* = 6.6, 3H, *Me*<sup>23</sup>), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.1, 142.3, 135.0, 131.8, 130.3, 124.9, 116.4, 114.2, 78.1, 63.8, 46.5, 45.6, 39.3, 31.5, 26.9, 26.0, 19.3, 18.5, 14.6, -1.8, -2.3; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup>, [*M*+Na]<sup>+</sup>: 401.2846, found: 401.2837.

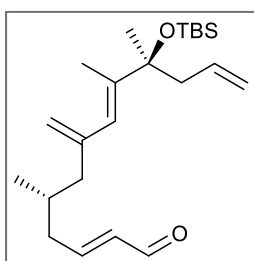
**Enal 104**

Dess–Martin periodinane:

NaHCO<sub>3</sub> (1.2 g, 14 mmol) and Dess-Martin periodinane (850 mg, 2.00 mmol) were added to a solution of alcohol **103** (500 mg, 1.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes at that temperature and for 1 hour at room temperature. An aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was then added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Aldehyde **104** was obtained as a yellow oil (381 mg, 78 % yield) after purification through flash column chromatography (9:1, hexanes/EtOAc).

Manganese(IV) oxide:

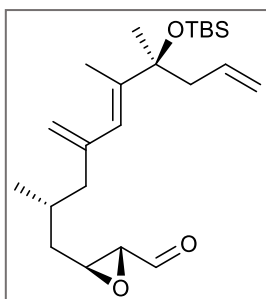
Alcohol **103** (89.5 mg, 0.236 mmol) was solved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) and MnO<sub>2</sub> (85%, activated, 725 mg, 7.1 mmol) was added in portions over 10 minutes. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and, after washing the excess of MnO<sub>2</sub> with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), enal **104** (83.7 mg, 94% yield) was obtaining as a yellow oil and was used without further purification.



Yellowish oil; **Rf** 0.8 (hexanes/EtOAc, 9:1, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +4.7 (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.50 (d, *J* = 7.9, 2H, *H*<sup>19</sup>), 6.83 – 6.74 (m, 1H, *H*<sup>21</sup>), 6.10 (ddt, *J* = 15.5, 7.9, 1.3, 1H, *H*<sup>20</sup>), 5.87 (q, *J* = 1.3, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.75 – 5.63 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.02 – 4.95 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.84 – 4.81 (m, 1H, *H*<sup>26'</sup>), 2.36 – 2.30 (m, 3H, 2 x *H*<sup>4</sup> + *H*<sup>22</sup>), 2.17 – 1.94 (m, 3H, *H*<sup>22'</sup> + 2 x *H*<sup>24</sup>), 1.83 – 1.76 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*<sup>2</sup>), 1.36 (s, 3H, *Me*<sup>3</sup>), 0.92 – 0.88 (m, 12H, Si<sup>*t*</sup>Bu + *Me*<sup>23</sup>), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.0, 157.7, 144.6, 143.0, 135.0, 134.4, 124.7, 116.6, 115.0, 78.3, 46.6, 45.9, 39.7, 31.4, 27.2, 26.2, 19.7, 18.7, 14.8, -1.6, -2.1; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup>, [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 377.2870, found: 377.2871.

### Aldehyde 98

(*R*)-α,α-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilylether (259 mg, 424 μmol) and chloral hydrate (34.4 mg, 212 μmol) were added in this order at room temperature to a solution of aldehyde **86** (400 mg, 1.06 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). The reaction mixture was then cooled down to 0 °C and a solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (27% in water, 0.16 mL, 1.4 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at the same temperature overnight and then the reaction solution was directly purified by flash column chromatography (using hexanes/EtOAc 9:1 as the eluent) to give compound **98** (274 mg, 66% yield).

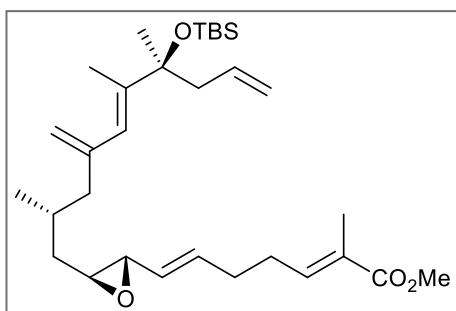


Yellowish oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 9:1; KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +32.3 (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (d, *J* = 6.3, 1H, *H*<sup>19</sup>), 5.86 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.76 – 5.63 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.01 – 4.92 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.84 – 4.81 (m, 1H, *H*<sup>26'</sup>), 3.21 (ddd, *J* = 8.1, 4.4, 2.0, 1H, *H*<sup>21</sup>), 3.10 (dd, *J* = 6.3, 1.9, 1H, *H*<sup>20</sup>), 2.39 – 2.26 (m, 2H, *H*<sup>4</sup>), 2.12 (dd, *J* = 13.4, 7.0, 1H, *H*<sup>24</sup>),

2.01 (dd,  $J = 13.6, 7.4$ , 1H,  $H^{24}$ ), 1.88 – 1.77 (m, 1H,  $H^{23}$ ), 1.75 (s,  $Me^2$ ), 1.70 – 1.60 (m, 1H,  $H^{22}$ ), 1.45 – 1.37 (m, 1H,  $H^{22'}$ ), 1.36 (s, 3H,  $Me^3$ ), 0.95 (d,  $J = 6.7$ , 3H,  $Me^{23}$ ), 0.90 (s, 9H, Si $t$ Bu), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198.6, 144.5, 135.1, 124.7, 116.6, 115.0, 114.1, 78.3, 59.7, 55.6, 46.6, 46.1, 38.1, 30.4, 29.8, 27.2, 26.9, 26.2, 19.7, 14.8, -1.6, -2.1; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 415.2639, found: 415.2639. Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>62</sup>

### Ester 108

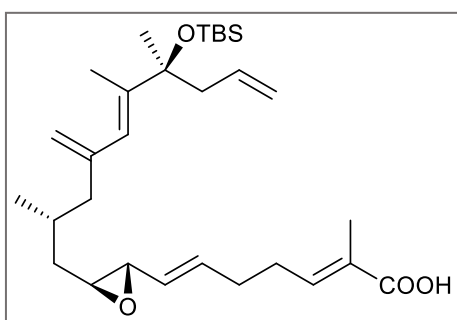
A solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 2.50 mL, 1.25 mmol) was carefully added to a stirred solution of **86** (Fragment III, 540 mg, 1.54 mmol) and 18-crown-6 (670 mg, 2.53 mmol) in dry DMF (2.5 mL) at -65 °C. After stirring the reaction mixture for 30 minutes, a solution of aldehyde **86** (0.2 g, 0.5 mmol) in DMF (1.5 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred at this temperature for 30 additional minutes. Then, it was let to warm up to room temperature over 5 hours and an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) was added. The phases were separated and the resulting aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting DMF-solution was purified through flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford ester **108** as a yellowish oil (85.2 mg, 33% yield).



Yellowish oil; **R<sub>f</sub>** 0.4 (hexanes/EtOAc, 9:1; KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.73 (tq,  $J = 7.2, 1.4$ , 1H,  $H^{15}$ ), 5.88 (dt,  $J = 15.5, 6.5$ , 1H,  $H^{18}$ ), 5.85 (s, 1H,  $H^1$ ), 5.75 – 5.65 (m, 1H,  $H^5$ ), 5.23 (dd,  $J = 15.5, 8.0$ , 1H,  $H^{19}$ ), 5.01 – 4.94 (m, 3H,  $H^6 + 2 \times H^{26}$ ), 4.83 – 4.79 (m, 1H,  $H^6$ ), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.02 (dd,  $J = 8.0, 2.1$ , 1H,  $H^{20}$ ), 2.81 – 2.76 (m, 1H,  $H^{21}$ ), 2.35 – 2.30 (m, 2H, 2 x  $H^4$ ), 2.28 – 2.20 (m, 4H, 2 x  $H^{16} + 2 \times H^{17}$ ), 2.24 (dd,  $J = 13.3, 6.9$ , 1H,  $H^{24}$ ), 1.97 (dd,  $J = 13.1, 8.1$ , 1H,  $H^{24}$ ), 1.83 (s, 1H,  $Me^{14}$ ), 1.84 – 1.77 (m, 1H,  $H^{23}$ ), 1.76 (d,  $J = 1.1$ , 3H,  $Me^2$ ), 1.69 – 1.62 (m, 1H,  $H^{22}$ ), 1.36 (s, 3H,  $Me^3$ ), 1.28 – 1.21 (m, 1H,  $H^{22'}$ ), 0.93 (d,  $J = 6.6$ , 3H,  $Me^{23}$ ), 0.90 (s, 9H, Si $t$ Bu), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.7, 144.9, 142.8, 141.38, 135.1, 134.9, 128.8, 128.4, 125.0, 116.6, 114.6, 78.3, 59.3, 59.2, 51.9, 46.7, 46.3, 39.0, 31.3, 30.5, 29.7, 28.3, 27.6, 26.3, 19.8, 14.8, 12.6, 0.1, -1.6, -2.2; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup> 539.3527, found 539.3525.

**Acid 59**

Ester **108** (30 mg, 56  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in THF (0.36 mL) and potassium trimethylsilanoate (90%, 10 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ) was added. The reaction solution was stirred at room temperature overnight and an aqueous 2 M solution of HCl was added until pH 3 was reached. Water and EtOAc were added (2 mL each) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The organic phase was washed with brine (5 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Acid **59** (10.2 mg, 33%) was obtained after purifying the residue by flash column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5).



Yellow oil; **Rf** 0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5;  $\text{KMnO}_4$ );  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 – 6.82 (m, 1H,  $H^{15}$ ), 5.93 – 5.64 (m, 3H,  $H^1 + H^5 + H^{18}$ ), 5.33 (m, 1H,  $H^{19}$ ), 5.04 – 4.92 (m, 3H,  $H^6 + 2 \times H^{26}$ ), 4.85 – 4.78 (m, 1H,  $H^6$ ), 3.02 (dd,  $J = 8.0, 2.0$ , 1H,  $H^{20}$ ), 2.85 – 2.75 (m, 1H,  $H^{21}$ ), 2.36 – 2.19 (m, 6H,  $2 \times H^4 + 2 \times H^{16} + 2 \times H^{17}$ ), 2.11 (dd,  $J = 13.4, 6.6$ , 1H,  $H^{24}$ ), 2.01 – 1.93 (m, 1H,  $H^{24}$ ), 1.87 – 1.74 (m, 7H,  $H^{23} + \text{Me}^2 + \text{Me}^{14}$ ), 1.71 – 1.60 (m, 1H,  $H^{22}$ ), 1.28 – 1.25 (m, 4H,  $H^{22'} + \text{Me}^3$ ), 0.90 – 0.87 (m, 12H,  $\text{Me}^{23} + \text{SiC}^t\text{Bu}$ ), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 144.9, 143.6, 142.8, 135.1, 134.7, 128.9, 128.53, 124.9, 116.6, 114.6, 78.3, 59.1, 46.7, 46.3, 39.1, 31.1, 30.5, 29.7, 29.2, 28.5, 27.1, 26.3, 19.8, 14.8, 12.3, -1.6, -2.2; **HRMS** (ESI-) calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{Si}^-$  [ $M-H$ ] 501.3406, found 501.3406.

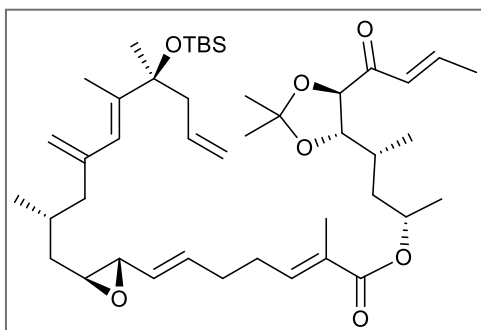
**Ester 74**

Ester **108** (15 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) was added to 1 mL of a solution of DMAP (37 mg, 3  $\mu\text{mol}$  in 100 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). The solvent was eliminated under vacuum and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 mL), *m*-nitrobenzoic acid (11 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine (12.5  $\mu\text{L}$ , 90.0  $\mu\text{mol}$ ) were added in this order. This solution was stirred at room temperature for 30 minutes. Then, a solution of **51** (Fragment II, 10 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 mL) was added dropwise (plus 2 x 0.05 mL rinse) and the resulting mixture was stirred at 24 hours at room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 1 mL) and the organic extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and

concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1), of the residue gave compound **74** with some minor impurities.

Note 1: The purification process was done as follows: after elimination of a major secondary product (R<sub>f</sub> value of 0.4), the eluent was then progressively changed to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then, all the aliquotas (except for the one that contained the secondary product) were combined and concentrated under reduced pressure.

Note 2: Due to the small amount of **74** obtained, we could not characterize the corresponding product by NMR, neither finding a more suitable purification method (and its retential factor value)



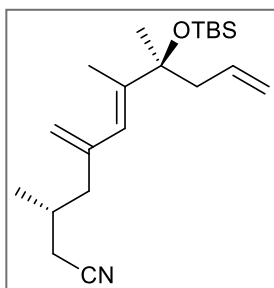
Yellowish oil; **MS** (ESI+) [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>-</sup> 758.54.

### 8.7.1 Alternative synthesis: Nitrile route

#### Nitrile **106**

PPh<sub>3</sub> (630 mg, 2.40 mmol) and DEAD (40% in toluene, 2.14 M, 1.1 mL, 2.4 mmol) were added to a stirring solution of alcohol **101** (200 mg, 0.591 mmol) in Et<sub>2</sub>O (3 mL) at 0 °C. After 15 minutes, acetone cyanohydrin (0.14 mL, 1.5 mmol) was added dropwise and the solution was stirred 5 minutes at this temperature, left to warm up to room temperature and was further stirred for 6 hours. Then, the residue obtained was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5), obtaining nitrile **106** as a yellowish oil (168 mg, 82% yield).

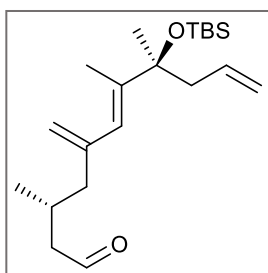




Yellowish oil; **R<sub>f</sub>** = 0.5 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.74 – 5.64 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.07 – 5.06 (m, 1H, *H*<sup>26</sup>), 5.00 – 4.99 (m, 1H, *H*<sup>6</sup>), 4.97 – 4.94 (m, 1H, *H*<sup>6</sup>), 4.87 – 4.86 (m, 1H, *H*<sup>26</sup>), 2.35 – 2.30 (m, 2H, 2 x *H*<sup>4</sup>), 2.26 (d, *J* = 4.9, 1H, *H*<sup>22</sup>), 2.18 – 2.16 (m, 1H, *H*<sup>22</sup>), 2.14 (dd, *J* = 13.5, 7.3, 1H, *H*<sup>24</sup>), 2.03 – 1.94 (m, 1H, *H*<sup>24</sup>), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*<sup>2</sup>), 1.59 – 1.48 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.36 (s, 3H, *Me*<sup>3</sup>), 0.95 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*<sup>23</sup>), 0.90 (s, 9H, Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.8, 143.4, 134.9, 124.1, 118.8, 116.7, 115.8, 78.3, 46.5, 44.9, 31.6, 29.3, 27.2, 26.0, 23.7, 22.8, 19.7, 14.9, 14.3, -1.6, -2.1; **HRMS** (ESI+) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NNaOSi<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>: 370.2537, found: 370.2534.

### Aldehyde 107

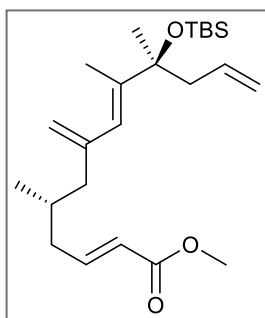
Nitrile **106** (168 mg, 0.483 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and the solution was cooled down to -78 °C. Then, DIBALH (1 M in hexanes, 0.59 mL, 0.59 mmol) was added dropwise. After 10 minutes, more DIBALH (1 M in hexanes, 0.27 mL, 0.27 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. The reaction mixture was added to a stirring pH 7-buffered saturated aqueous solution of Rochelle's salt (10 mL) and the mixture was vigorously stirred for 1 h at room temperature to obtain a clean phase separation. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Aldehyde **107** was used without further purification.



Colorless oil; **R<sub>f</sub>** = 0.5 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70 (t, *J* = 2.2, 1H, *H*<sup>21</sup>), 5.87 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.75 – 5.65 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.01 – 4.93 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.85 – 4.84 (m, 1H, *H*<sup>26</sup>), 2.44 – 2.05 (m, 6H, 2 x *H*<sup>4</sup> + 2 x *H*<sup>22</sup> + 2 x *H*<sup>24</sup>), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*<sup>2</sup>), 1.37 – 1.33 (m, 4H, *H*<sup>23</sup> + *Me*<sup>3</sup>), 0.94 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*<sup>23</sup>), 0.90 (s, 9H, Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe). Being unable to purify the title compound due to its instability, the minor impurities made difficult the assignment of the NMR signals, to the extent that we were not able to fully characterize it; **MS** (ESI+) [*M*]<sup>+</sup>: 350.3.

**Ester 105**

A solution of tributyl(methoxycarbonylmethylene)phosphonium bromide (320 mg, 0.906 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.2 mL) was washed with a 1 M aqueous solution of NaOH (2 x 2.2 mL). The organic phase was diluted with toluene (1.5 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was eliminated under reduced pressure in order to obtain the corresponding ylide as a toluene solution. Then, this solution was added dropwise to a solution of aldehyde **107** (starting from 168 mg, 0.483 mmols of nitrile **106**) and benzoic acid (15 mg, 0.12 mmol) in toluene (1.5 mL). The mixture was heated to 90 °C for 30 minutes and was concentrated under reduced pressure. The afforded crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to obtain ester **105** (113 mg, 58.0 % yield over two steps).



Yellowish oil; **R<sub>f</sub>** = 0.6 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 – 6.88 (m, 1H, *H*<sup>21</sup>), 5.85 (s, 1H, *H*<sup>1</sup>), 5.80 (dt, *J* = 15.7, 1.4, 1H, *H*<sup>20</sup>), 5.74 – 5.64 (m, 1H, *H*<sup>5</sup>), 5.00 – 4.94 (m, 3H, 2 x *H*<sup>6</sup> + *H*<sup>26</sup>), 4.81 (dd, *J* = 2.5, 1.3, 1, *H*<sup>26</sup>), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.39 – 2.26 (m, 2H, 2 x *H*<sup>4</sup>), 2.21 (dddd, *J* = 3.7, 2.2, 1.3, 1.0, 1H, *H*<sup>22</sup>), 2.09 – 2.03 (m, 1H, *H*<sup>24</sup>), 2.02 – 1.91 (m, 2H, *H*<sup>22'</sup> + *H*<sup>24'</sup>), 1.75 (d, *J* = 1.3, 3H, Me<sup>2</sup>), 1.75 – 1.67 (m, 1H, *H*<sup>23</sup>), 1.36 (s, 3H, Me<sup>3</sup>), 0.90 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.84 (d, *J* = 6.7, 3H, Me<sup>23</sup>), 0.10 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 148.5, 144.9, 142.9, 135.1, 124.8, 122.3, 116.6, 114.8, 78.3, 51.5, 46.7, 45.9, 39.3, 31.3, 31.1, 27.2, 26.2, 19.7, 18.7, 14.8, -1.6, -2.2; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculated for C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>, [*M*+Na]<sup>+</sup>: 429.2795, found: 429.2808.

**Alcohol 103**

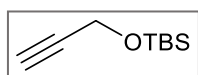
DIBALH (1 M in hexanes, 0.7 mL, 0.7 mmol) was added dropwise to a solution of ester **105** (113 mg, 0.278 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.3 mL) at -78 °C. Then, the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. This solution was added to a stirring pH 7-buffered saturated aqueous solution of Rochelle's salt (10 mL) and the mixture was vigorously stirred for 1 h at room temperature to obtain a clean phase separation. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a flash column chromatography to obtain alcohol **103** (89.5 mg, 85.0% yield) as a yellowish oil.

The description of this compound can be found at pages 192-193.

### 8.7.2 Other preparations: Second Negishi coupling partner

#### 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-prop-1-yne, **102**

Imidazole (23.4 g, 343 mmol) and TBSCl (27.3 g, 182 mmol) were added in this order to a stirring solution of 2-propyn-1-ol (10.0 mL, 173 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) at 0 °C. After 2 hours at this temperature, H<sub>2</sub>O (100 mL) was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford compound **102** (26 g, 89% yield).

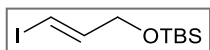


Colorless oil; **R<sub>f</sub>** 0.7 (hexanes/EtOAc, 95:5, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (d, *J* = 2.4, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.38 (t, *J* = 2.4, 1H, *H*CC), 0.89 (s, 9H, SiC*t*Bu), 0.11 (s, 6H, SiMe). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>200</sup>

#### (*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodoprop-1-ene, **99**

DIBAL-H (1 M in THF, 33.5 mL, 33.5 mmol) was added carefully to a suspension of Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (9.85 g, 33.7 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C, it was added. After 30 minutes at this temperature, a solution of compound **102** (5.00 g, 29.3 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise and the resulting mixture was left to warm up to room temperature. After the solution became homogeneous (around 45 minutes), it was cooled down to -78 °C and a solution of iodine (9.6 g, 38 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise. The solution was left stirring at that temperature for 30 minutes and then let to warm up to room temperature by removing the cooling bath. Then, an aqueous 1 M HCl solution (50 mL) was added slowly. After separating the layers, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. After purification by flash column chromatography (hexanes), vinyl iodine **99** (6.1 g, 70%) was isolated.

Note: If a suspension was observed before separating the phases, the mixture was filtered through a sintered glass funnel.



Light yellow oil; **Rf** 0.25 (hexanes, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.60 (dt,  $J = 14.3, 4.8$ , 1H, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 6.29 (dt,  $J = 14.3, 1.9$ , 1H, CHI), 4.11 (dd,  $J = 4.8, 1.9$ , 1H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9H, SiC<sup>*t*</sup>Bu), 0.08 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>). Spectroscopic data were in agreement with those previously reported in the literature.<sup>200</sup>

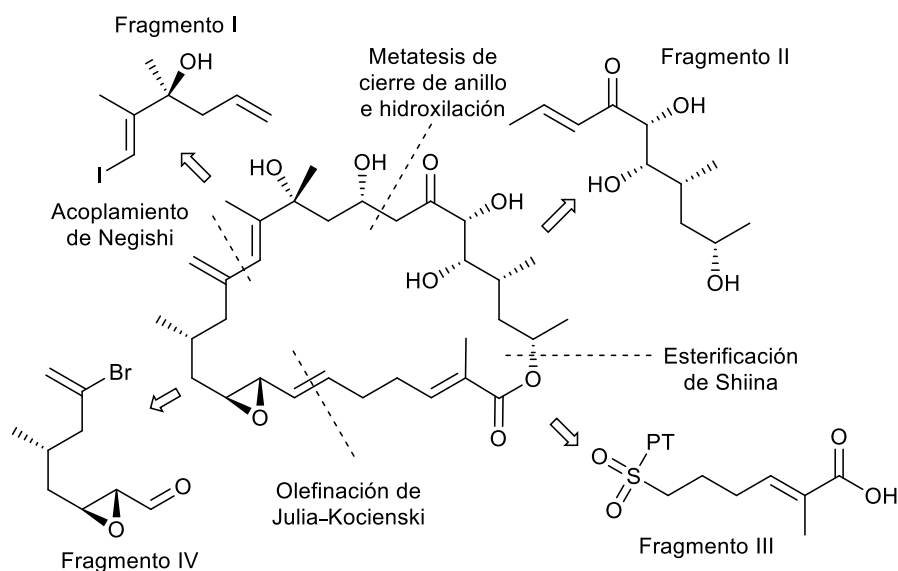
## Capítulo 9

# Resumen y Conclusiones

### 9.1 Introducción

En esta Tesis doctoral se ha abordado la síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>, un macrociclo de 25 miembros aislado por primera vez por Shimizu y colaboradores en 1994 en Brewer's Bay, Santo Tomás, una de las Islas Vírgenes de los Estados Unidos de América y con una importante toxicidad.

Nuestra retrosíntesis se basa en la desconexión del macrólido en cuatro fragmentos más sencillos (Esquema 205).



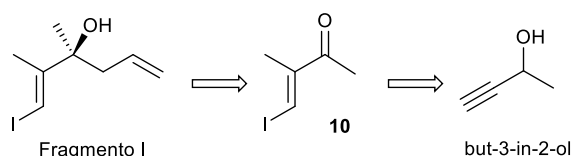
**Esquema 205.** Retrosíntesis para la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

Inicialmente uniríamos el Fragmento I con el III mediante un acoplamiento cruzado de Negishi. Luego añadiríamos el Fragmento III a través de una olefinación de Julia–Kocienski y el Fragmento II mediante una esterificación de Shiina. El macrociclo se formaría mediante metátesis de cierre de anillo. Finalmente, una reacción de oxi-Michael dirigida nos ha de permitir introducir el hidroxilo en C18 diastereoselectivamente, obteniendo así la molécula deseada.

### 9.2 Fragmento I

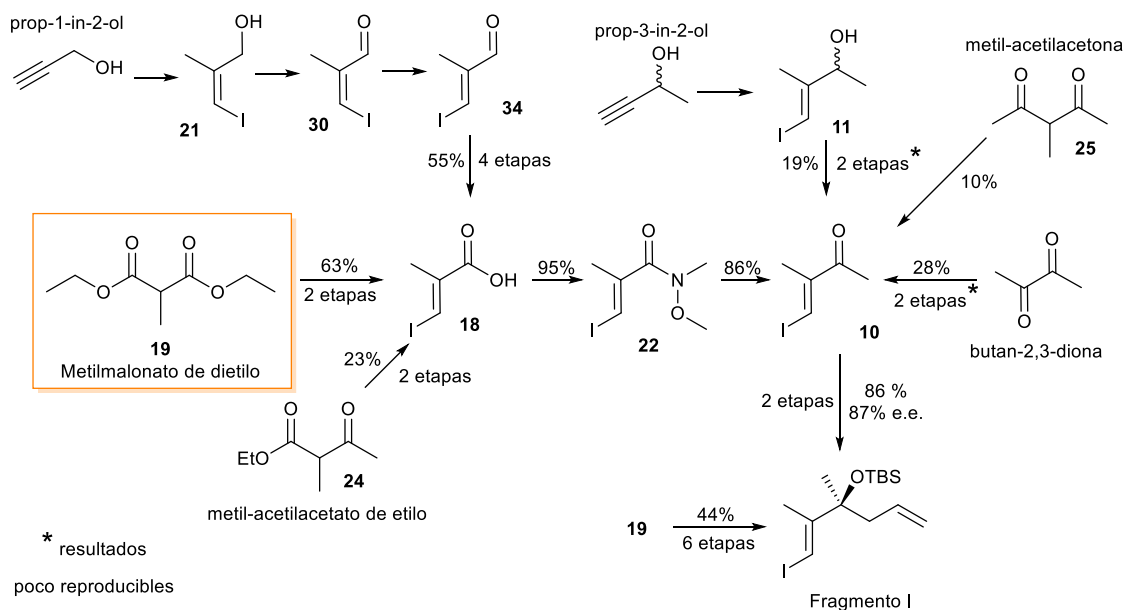
En el capítulo 2 se ha optimizado la preparación del Fragmento I, ya que la síntesis desarrollada anteriormente en el grupo presentaba ciertos inconvenientes. Por ello, decidimos optimizar las rutas previas y probar nuevas vías para obtener la cetona **10**, un intermedio clave.

## Síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>



**Esquema 206.** Primera retrosíntesis del Fragmento I de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

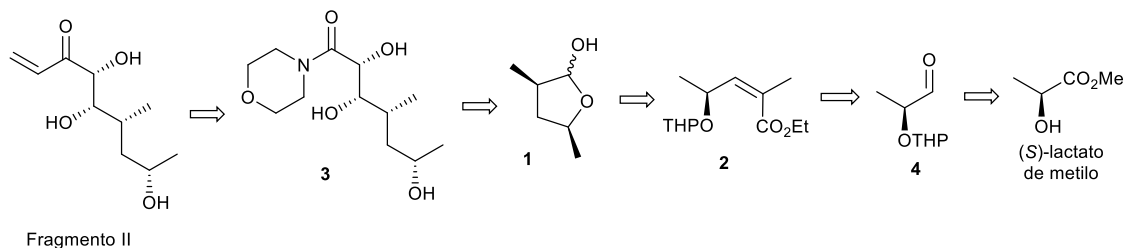
Tal como se muestra en el Esquema 207 hemos estudiado seis rutas distintas para preparar 10, que puede transformarse fácilmente en el Fragmento I. La mejor ruta prepara el Fragmento I en seis etapas y con un rendimiento del 44% a partir del metil-malonato de dietilo.



**Esquema 207.** Resumen de las síntesis estudiadas del Fragmento I.

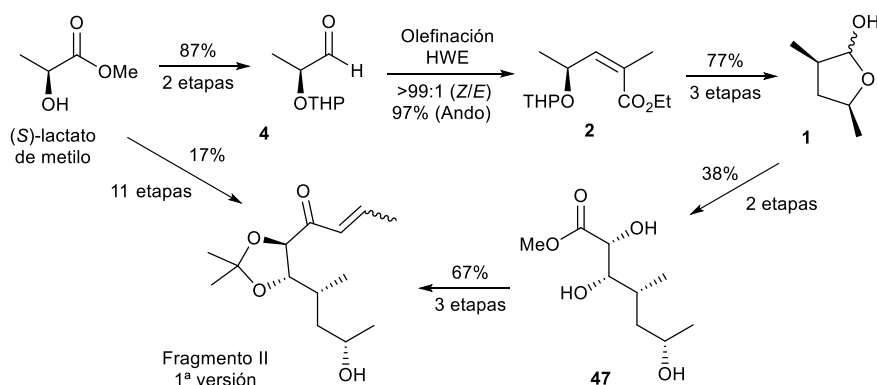
## 9.3 Fragmento II

En el capítulo 3 abordamos la optimización de la síntesis del Fragmento II, según la retrosíntesis desarrollada por la Dra. Sidera, que se muestra en el Esquema 208.



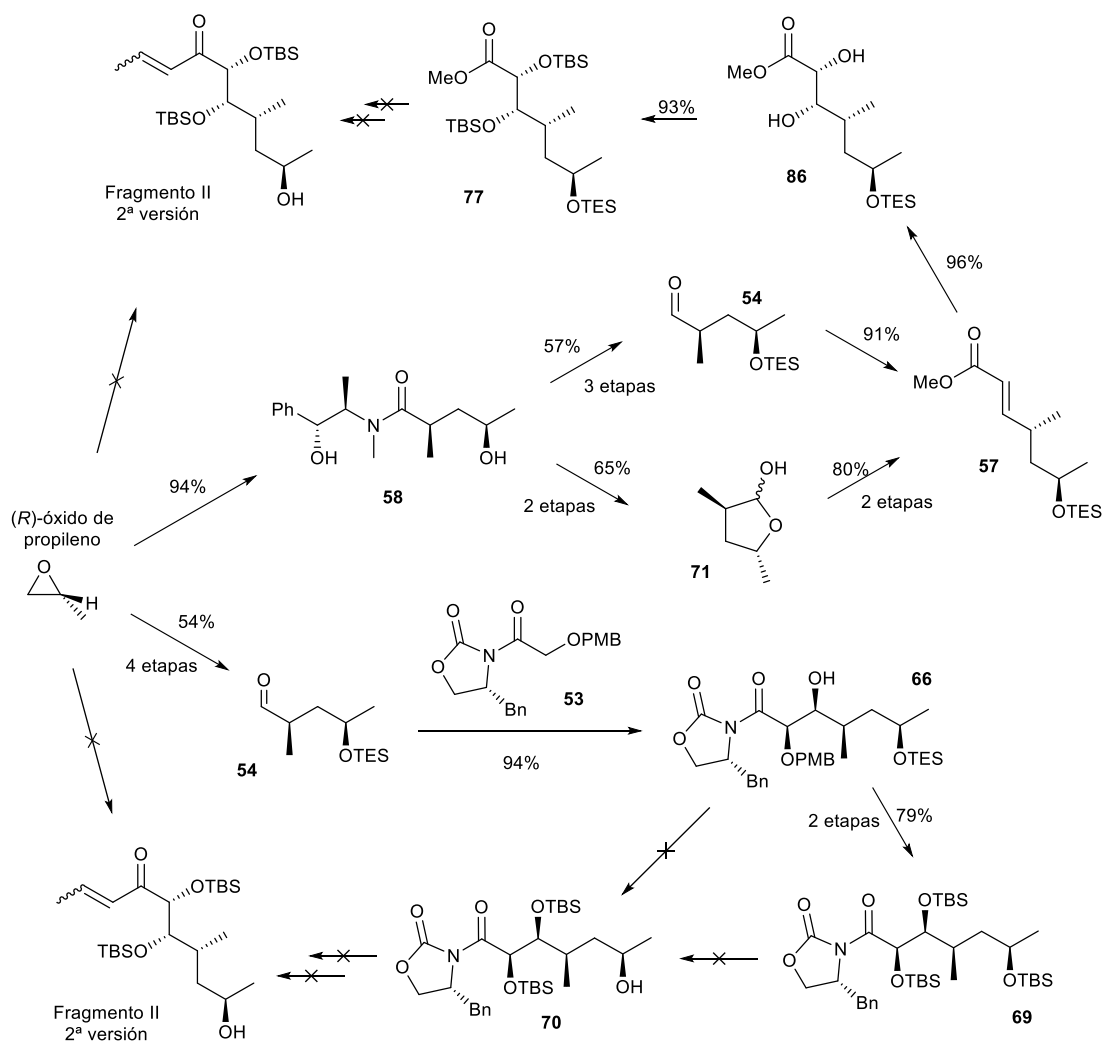
**Esquema 208.** Retrosíntesis estudiada para el Fragmento II de la Anfidinolida B<sub>2</sub> por la Dra. Sidera.

Inicialmente optimizamos a cabo la síntesis de la Dra. Sidera, obteniendo el Fragmento II en 11 etapas y un 17% de rendimiento a partir del (S)-lactato de metilo.



**Esquema 209.** Resumen de la primera síntesis hacia el Fragmento II.

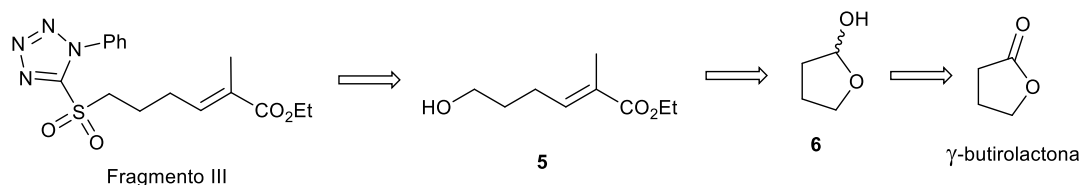
Debido al elevado número de etapas de este Fragmento, exploramos dos alternativas a la síntesis anterior sin éxito (Esquema 210).



**Esquema 210.** Resumen de las dos nuevas síntesis hacia el Fragmento II.

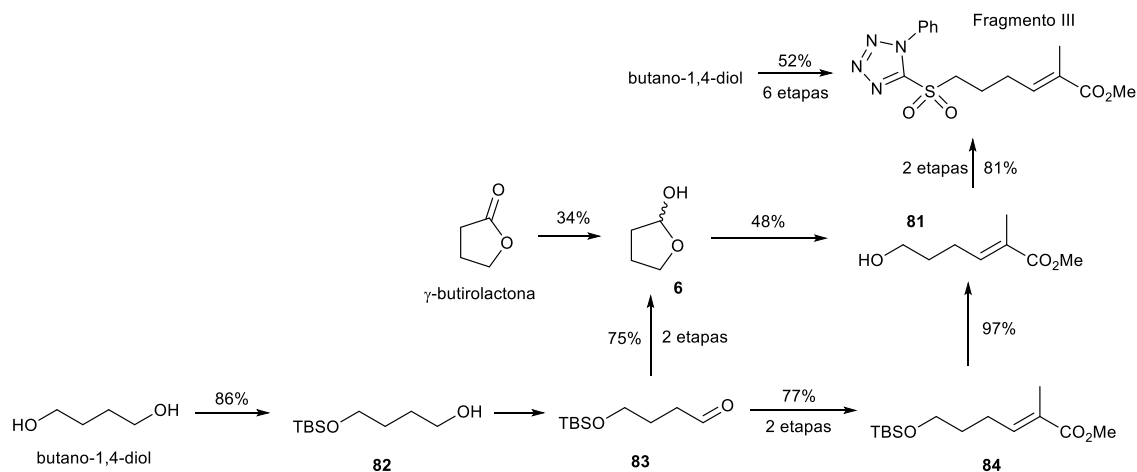
## 9.4 Fragmento III

Este Fragmento se preparó siguiendo la retrosíntesis propuesta por la Dra. Sidera (Esquema 211) aunque se obtuvieron resultados desalentadores al reducir la  $\gamma$ -butirolactona y en la olefinación del lactol **6**.



**Esquema 211.** Retrosíntesis inicialmente propuesta para el Fragmento III de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

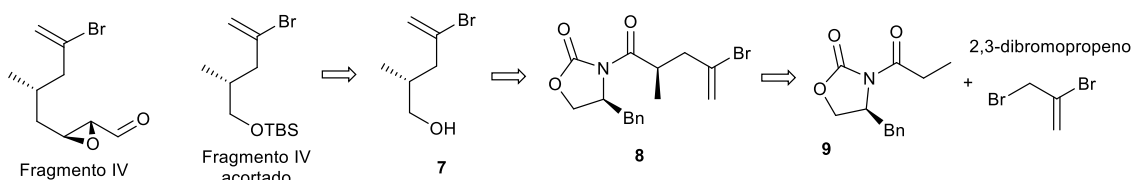
Por ello propusimos utilizar el aldehído **83**, obteniendo el Fragmento III en seis etapas y con un 52% de rendimiento a partir del butano-1,4-diol.



**Esquema 212.** Preparación del Fragmento III.

## 9.5 Fragmento IV

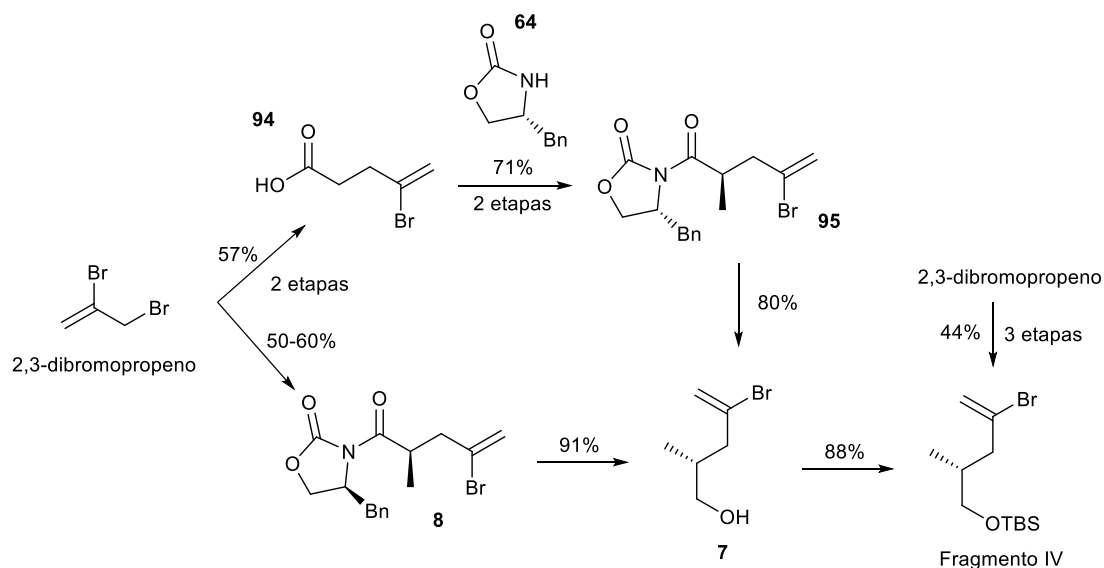
La preparación del Fragmento IV acrotado se realizó según la retrosíntesis mostrada en el Esquema 213.



**Esquema 213.** Retrosíntesis del Fragmento IV.



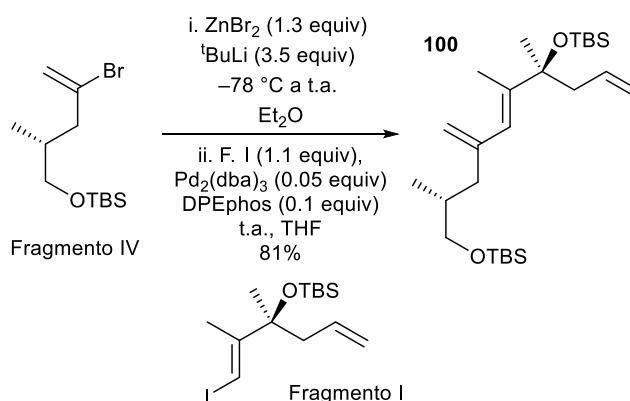
Debido a que la alquilación asimétrica transcurría con rendimientos moderados, se estudió una aproximación alternativa (Esquema 214), que no mejoraba los rendimientos de obtención del Fragmento IV.



**Esquema 214.** Comparación de las dos vías para la preparación del alcohol 7.

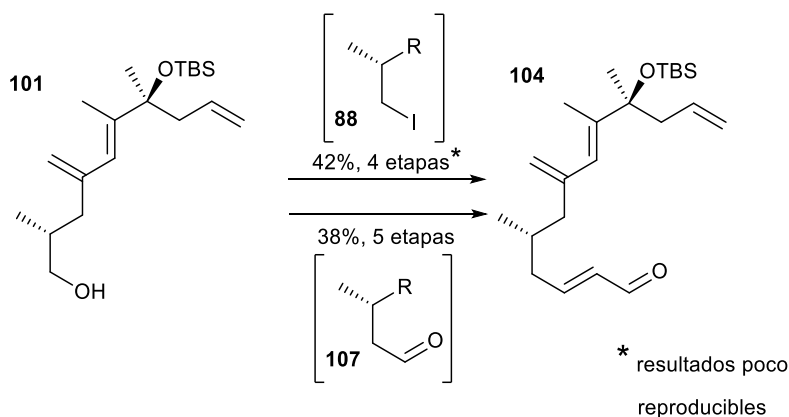
## 9.6 Unión de Fragmentos

Una vez obtenidos los distintos Fragmentos, se procedió a su unión. En primer lugar unimos el Fragmento I con el IV a través de un acoplamiento cruzado de Negishi (esquema 215), que se convirtió en el correspondiente yoduro, por desprotección selectiva del grupo TBS primario y conversión del alcohol resultante en yoduro.



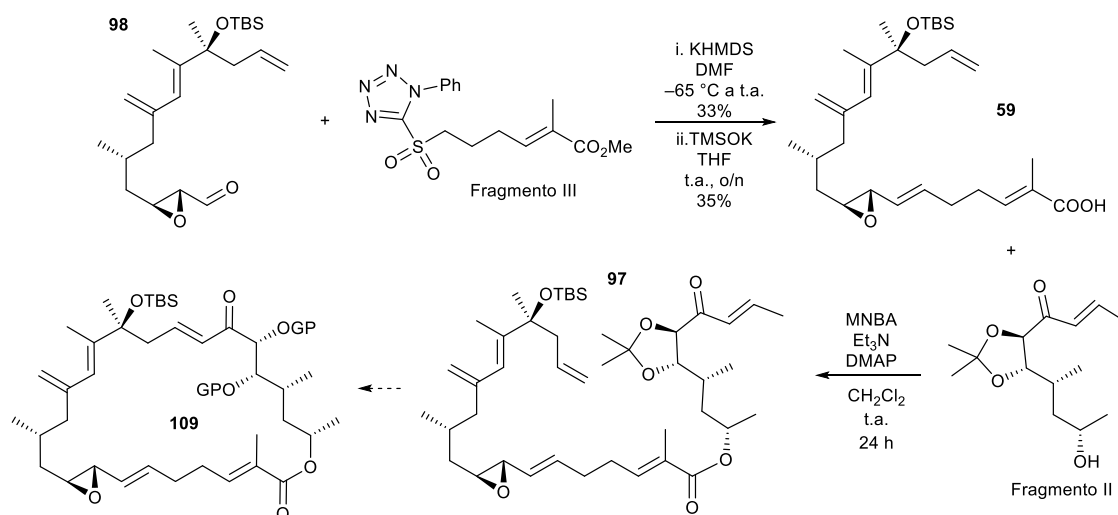
**Esquema 215.** Acoplamiento de Negishi entre el Fragmento I.

Al proceder con el segundo acoplamiento de Negishi con el yoduro **88**, obtuvimos rendimientos bajos y muy poco reproducibles. Por ello, estudiamos una ruta alternativa para la formación de **104** (esquema 216) que es reproducible.



**Esquema 216.** Rutas estudiadas para la obtención de 104.

Luego introducimos los Fragmentos III y II, tal y como se muestra en el esquema siguiente.



**Esquema 217.** Preparación de 109.

Debido a los desalentadores rendimientos que han acompañado las últimas etapas, solo conseguimos aislar unos pocos miligramos del producto 74.

En estos momentos estamos llevando a cabo la siguiente etapa, la metátesis de cierre de anillo, y esperamos los resultados correspondientes.

## 9.7 Conclusiones de la tesis

Las conclusiones que hemos conseguido durante esta Tesis son las siguientes:

- Se ha preparado a escala multigramo los fragmentos I-IV de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.
- Se ha optimizado la síntesis de los Fragmentos I y II.
- Se ha estudiado la unión de los fragmentos, proponiendo una ruta alternativa a la inicialmente propuesta, creando el esqueleto de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

Debido a la falta de tiempo y material para continuar la síntesis no hemos conseguido completar la síntesis total de la Anfidinolida B<sub>2</sub>. Pese a ello, hemos estudiado un gran abanico de transformaciones, alcanzando a la vez notables avances en la síntesis de la Anfidinolida B<sub>2</sub>.

## Capítulo 10

### Acrónimos y abreviaturas

La mayoría de los acrónimos y abreviaturas utilizadas están basados en la lista “*Standard abbreviations and acronyms. Guidelines for authors*” *J. Org. Chem.* Hemos añadido algunos más, indicados a continuación:

br	broad (spectral)
B3LYP	3-parameter hybrid Becke exchange/Lee–Yang–Parr correlation functional
CSA	camphorsulfonic acid
cat	catalytic
Cp	cyclopentadienyl
d	doublet (spectral)
δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
ESI	electrospray ionization
IR	Infrared
<i>J</i>	coupling constant (in NMR spectroscopy), expressed in Hz
LANL2DZ	Los Alamos National Laboratory 2-double-z
LD <sub>50</sub>	Lethal dose for 50% of the test subjects
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazane
m	multiplet (spectra)
MP2	second order Møller–Plesset perturbation theory
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazane

n.d.	not detected
p	pentuplet (spectra)
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluene sulfonate
q	quadruplet (spectra)
RCM	ring-closing metathesis
R <sub>f</sub>	retention factor (in chromatography)
r.t.	room temperature
t	triplet (spectra)
T	temperature
THF	tetrahydrofuran
TMSI	trimethylsilyl iodide
ZMA	Zr-catalyzed methylalumination

## Capítulo 11

---

### Bibliografía

- 1 G. M. Cragg and D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, 2013, **1830**, 3670–3695.
- 2 D. A. Dias, S. Urban and U. Roessner, *Metabolites*, 2012, **2**, 303–336.
- 3 S. M. Colegate and R. J. Molyneux, *Bioactive natural products: Detection, isolation, and structural determination, Second edition*, 2007.
- 4 G. M. Cragg and D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.*, 2005, **77**, 7–24.
- 5 A. D. Kinghorn, L. Pan, J. N. Fletcher and H. Chai, *J. Nat. Prod.*, 2011, **74**, 1539–1555.
- 6 S. Hicks, *Desert plants and people*, Naylor Co, Second., 1971.
- 7 D. R. Goldberd, Aspirin: Turn-of-the-Century Miracle Drug | Chemical Heritage Foundation.
- 8 D. A. Evans and J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 4233–4236.
- 9 A. DerMerderosian and J. A. Beutler, *The Review of Natural Products*, Lippincott Williams & Wilkins, *Seventh edition*, 2012.
- 10 M. G. Klous, W. Van Den Brink, J. M. V. Ree and J. H. Beijnen, *Drug Alcohol Depend.*, 2005, **80**, 283–295.
- 11 G. M. Cragg, *Med. Res. Rev.*, 1998.
- 12 P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach: Third edition*, 2009.
- 13 S. M. Ogbourne, A. Suhrbier, B. Jones, S. J. Cozzi, G. M. Boyle, M. Morris, D. McAlpine, J. Johns, T. M. Scott, K. P. Sutherland, J. M. Gardner, T. T. T. Le, A. Lenarczyk, J. H. Aylward and P. G. Parsons, *Cancer Res.*, 2004, **64**, 2833–2839.
- 14 J. M. Fidler, K. Li, C. Chung, K. Wei, J. A. Ross, M. Gao and G. D. Rosen, *Mol. Cancer Ther.*, 2003, **2**, 855–862.
- 15 L. A. Witters, *J. Clin. Invest.*, 2001, **108**, 1105–1107.
- 16 K. Lorenzen and T. Anke, *Curr. Org. Chem.*
- 17 R. Slimowitz, *Am. J. Heal. Pharm.*, 62, 17, 2005

- 18 M. Wainwright, *Soc. Hist. Med.*, 20, 3, 2007
- 19 J. Collén, M. L. Cornish, J. Craigie, E. Ficko-Blean, C. Hervé, S. A. Krueger-Hadfield, C. Leblanc, G. Michel, P. Potin, T. Tonon and C. Boyen, *Chondrus crispus - A present and historical model organism for red seaweeds*, Elsevier, 2014, vol. 71.
- 20 D. Garbary, *Phycologia*, Volume 34, 1995 - Issue 5
- 21 E. Marris, *Nature*, 2006, **443**, 904–905.
- 22 B. Haefner, *Drug Discov. Today*, 2003, **8**, 536–544.
- 23 S. A. Dyshlovoy and F. Honecker, *Mar. Drugs*, 2020, **18**, 18–21.
- 24 I. Paterson and E. A. Anderson, *Science*, 2005, **310**, 451–453.
- 25 F. Pereira, *Expert Opin. Drug Discov.*, 2019, **14**, 717–722.
- 26 I. Manzanares, C. Cuevas, R. García-Nieto, E. Marco and F. Gago, *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents*, 2001, **1**, 257–276.
- 27 C. Cuevas and A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.*, 2009, **26**, 322–337.
- 28 A. Earnshaw and N. Greenwood, *Chemistry of the Elements (Google eBook)*, 1997.
- 29 P. S. Agutter and D. N. Wheatley, *Thinking about life: The history and philosophy of biology and other sciences*, 2008.
- 30 M. E. Weeks, *J. Chem. Educ.*, 1946, **50**, 3, 286.
- 31 O. T. Benfey and A. J. Ihde, *Technol. Cult.*, **7**, 2002.
- 32 H. M. Leicester and H. S. Klickstein, *Soil Sci.*, 1952, **74**, 407.
- 33 D. M. Kiefer, *Chem. Eng. News*, 1993, **71**, 22–23.
- 34 G. O. Spessard and C. H. Streitwieser, Andrew Jr. Heathcock, *J. Chem. Educ.*, 1977, **54**, A294.
- 35 A. Southerland, *Neurol.* .
- 36 S. H. E. Kaufmann, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008.
- 37 R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler and W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 2403–2404.

- 38 E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 3087–3114.
- 39 R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey and R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 2023–2025.
- 40 R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker and K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4749–4751.
- 41 R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler and W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4223–4251.
- 42 L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 3222–3224.
- 43 R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, 1971, **25**, 283–304.
- 44 D. L. Loriaux, *Endocrinologist*, **19**, 2009
- 45 Y. Takahashi, T. Kubota and J. Kobayashi, *J. Antibiot.*, 2007, **60**, 376–379.
- 46 J. Kobayashi, *J. Antibiot.*, 2008, **61**, 271–284.
- 47 L. Lu, W. Zhang and R. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7253–7255.
- 48 L. Bosch, L. Mola, E. Petit, M. Saladrigas, J. Esteban, A. M. Costa and J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 11021–11034.
- 49 D. R. Williams and K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 765–766.
- 50 A. Fürstner, L. C. Bouchez, L. Morency, J. A. Funel, V. Liepins, F. H. Porée, R. Gilmour, D. Laurich, F. Beaufils and M. Tamiya, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 3983–4010.
- 51 T. R. Pradhan and D. K. Mohapatra, *Tetrahedron Asymmetry*, 2012, **23**, 709–715.
- 52 D. R. Williams, B. J. Myers and L. Mi, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 945–948.
- 53 K. Sakamoto, A. Hakamata, M. Tsuda and H. Fuwa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 3801–3805.
- 54 O. Lepage, E. Kattinig and A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 15970–15971.
- 55 B. M. Trost, P. E. Harrington, J. D. Chisholm and S. T. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13598–13610.



- 56 L. Deng, Z. Ma and G. Zhao, *Synlett*, 2008, **1**, 728–732.
- 57 A. Hara, R. Morimoto, Y. Iwasaki, T. Saitoh, Y. Ishikawa and S. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 9877–9880.
- 58 I. Bauer, L. Maranda, Y. Shimizu, R. W. Peterson, L. Cornell, J. R. Steiner and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2657–2658.
- 59 L. Lu, W. Zhang, S. Nam, D. A. Horne, R. Jove and R. G. Carter, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 2213–2247.
- 60 Ll. Bosch, V. Cascales, Castro-Alvarez, C. Marco, E. Petit, A. M. Costa and J. Vilarrasa, *Proceedings*, 2019, **22**, 41.
- 61 M. Portela, Sidera, 2011, Tesis doctoral, Universitat de Barcelona.
- 62 J. Carrillo, 2015, Tesis doctoral, Universitat de Barcelona.
- 63 E. I. Negishi, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 65–72.
- 64 E. I. Negishi and D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 2252–2254.
- 65 C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore and E. i. Negishi, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 4093–4096.
- 66 E. i. Negishi, D. E. Van Horn and T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 6639–6647.
- 67 P. Wipf and S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed. English*, 1993, **32**, 1068–1071.
- 68 A. B. Smith, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, J. J. W. Duan, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, P. G. Spoor and B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 10478–10486.
- 69 R. Alvarez, S. Lopez and A. De Lera, *Nat. Prod. Lett.*, 1995, **6**, 127–132.
- 70 R. Alvarez, M. Herrero, S. López and A. R. De Lera, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 6793–6810.
- 71 G. Stork and K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2173–2174.
- 72 G. Wittig and W. Haag, *Chem. Ber.*, 1955, **88**, 1654–1666.
- 73 R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1411–1416.
- 74 E. Vedejs and C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3905–3909.

- 75 P. A. Byrne and D. G. Gilheany, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 9225–9239.
- 76 P. A. Byrne and D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6670–6696.
- 77 B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, M. S. Mutter, R. R. Inners, H. R. Almond, R. R. Whittle and R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 7664–7678.
- 78 S. Balasubramaniam and I. S. Aidhen, *Synthesis*, 2008, 3707–3738.
- 79 J. W. Nicholson and A. D. Wilson, *J. Chem. Educ.*, 2004, **81**, 1362–1366.
- 80 R. Baker and J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, 47–65.
- 81 D. R. Brandt, K. M. Pannone, J. J. Romano and E. G. Casillas, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 9994–10002.
- 82 R. Martín, P. Romea, C. Tey, F. Urpí and J. Vilarrasa, *Synlett*, 1997, 1414–1416.
- 83 A. Heitz, J. Martínez, J. Fehrentz and C. Douat, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 37–40.
- 84 S. Sengupta, S. Mondal and D. Das, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4107–4110.
- 85 M. Badioli, R. Ballini, M. Bartolacci, G. Bosica, E. Torregiani and E. Marcantoni, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 8938–8942.
- 86 M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 968–969.
- 87 A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey and W. P. Stephens, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 138–147.
- 88 J. G. Duboudin, B. Jousseume and A. Saux, *J. Organomet. Chem.*, 1979, **168**, 1–11.
- 89 D. S. Müller and I. Marek, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 4552–4566.
- 90 R. J. Gritter and T. J. Wallace, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 1051–1056.
- 91 B. S. Bal, W. E. Childers and H. W. Pinnick, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 2091–2096.
- 92 G. A. Kraus and B. Roth, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4825–4830.
- 93 C. K. Skepper, T. Quach and T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2010, 10286 – 10292.
- 94 M. Yus, J. C. González-Gómez and F. Foubelo, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7774–7854.
- 95 S. E. Denmark and J. Fu, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 2763–2793.

- 96 S. Lou, P. N. Moquist and S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12660–12661.
- 97 D. S. Barnett, P. N. Moquist and S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 8679–8682.
- 98 K. Ando, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4105–4108.
- 99 W. C. Still and C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 4405–4408.
- 100 F. P. Touchard, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 1790–1794.
- 101 R. K. Bressin, J. L. Driscoll, Y. Wang and K. Koide, *Org. Process Res. Dev.*, 2019, **23**, 274–277.
- 102 L. Horner, H. Hoffmann and H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, 1958, **91**, 61–63.
- 103 W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 1733–1738.
- 104 B. E. Maryanoff and A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 863–927.
- 105 C. Patois, P. Savignac, E. About-Jaudet and N. Collignon, *Synth. Commun.*, 1991, **21**, 2391–2396.
- 106 A. K. Bhattacharya and G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, 1981, **81**, 415–430.
- 107 S. K. Kang and D. H. Lee, *Synlett*, 1991, **1991**, 175–176.
- 108 Y. Hamada, A. Kawai, T. Matsui, O. Hara and T. Shioiri, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 4823–4846.
- 109 J. Carrillo, A. M. Costa, M. Sidera and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 5153–5156.
- 110 M. Schröder, *Chem. Rev.*, 1980, **80**, 187–213.
- 111 V. VanRheenen, R. C. Kelly and D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **17**, 1973–1976.
- 112 S. G. Hentges and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 4263–4265.
- 113 K. Morikawa, J. Park, P. G. Andersson, T. Hashiyama and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8463–8464.
- 114 E. J. Corey and M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 319–329.
- 115 E. J. Corey, M. C. Noe and M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4899–4902.
- 116 J. S. M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 1123–1125.

- 117 Y. Ogino, H. Chen, H. L. Kwong and K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3965–3968.
- 118 T. Katsuki, *Compr. Coord. Chem. II*, 2004, **9**, 207–264.
- 119 D. W. Nelson, A. Gypser, P. T. Ho, H. C. Kolb, T. Kondo, H. L. Kwong, D. V. McGrath, A. E. Rubin, P. O. Norrby, K. P. Gable and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 1840–1858.
- 120 E. J. Corey, P. D. S. Jardine, S. Virgil, R. D. Connell and P. W. Yuen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 9243–9244.
- 121 K. A. Jørgensen and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 1867–1876.
- 122 A. J. DelMonte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singleton, T. Strassner and A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 9907–9908.
- 123 K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu and X. L. Zhang, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2768–2771.
- 124 A. G. Myers and L. McKinstry, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2428–2440.
- 125 Y. Gnas and F. Glorius, *Synthesis*, 2006, 1899–1930.
- 126 E. J. Corey and H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 6908–6909.
- 127 A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen and J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 9361–9362.
- 128 A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky and J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 6496–6511.
- 129 M. R. Morales, K. T. Mellem and A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 4568–4571.
- 130 D. Askin, R. P. Volante, K. M. Ryan, R. A. Reamer and I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4245–4248.
- 131 K. T. Mellem and A. G. Myers, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 5594–5597.
- 132 C. L. Bailey, A. Y. Joh, Z. Q. Hurley, C. L. Anderson and B. Singaram, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 3619–3628.

- 133 S. Bower, K. A. Kreutzer and S. L. Buchwald, *Angew. Chem.*, 1996, **35**, 1515–1516.
- 134 J. T. Spletstoser, J. M. White, A. R. Tunoori and G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3408–3419.
- 135 N. S. Ramegowda, M. N. Modi, A. K. Koul, J. M. Bora, C. K. Narang and N. K. Mathur, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 3985–3986.
- 136 H. C. Brown and A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1089–1095.
- 137 A. I. Kim and S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem Int. Ed.*, 2003, **42**, 1267–1270.
- 138 B. R. Kusuma, G. E. L. Brandt and B. S. J. Blagg, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6242–6245.
- 139 A. B. Smith, R. J. Fox and J. A. Vanecko, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3099–3102.
- 140 J. M. Tenenbaum, W. J. Morris, D. W. Cустar and K. A. Scheidt, *Angew. Chem Int. Ed.*, 2011, **50**, 5892–5895.
- 141 I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer and K. G. Poullennec, *Angew. Chem Int. Ed.*, 2004, **43**, 4629–4633.
- 142 W. Zhang, R. G. Carter and A. F. T. Yokochi, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2569–2572.
- 143 L. Pasumansky, C. T. Goralski and B. Singaram, *Org. Process Res. Dev.*, 2006, **10**, 959–970.
- 144 W. Xu, Y. Zhou, R. Wang, G. Wu and P. Chen, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 367–371.
- 145 J. S. M. Samec, J. E. Bäckvall, P. G. Andersson and P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 237–248.
- 146 K. Omura and D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1651–1660.
- 147 A. J. Mancuso, S. L. Huang and D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2480–2482.
- 148 T. T. Tidwell, *ChemInform*, 2010, **22**, 297–572.
- 149 J. R. Parikh and W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5505–5507.
- 150 D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4155–4156.
- 151 S. D. Meyer and S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7549–7552.
- 152 M. M. Heravi, V. Zadsirjan and B. Farajpour, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 30498–30551.

- 153 D. A. Evans, M. D. Ennis and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1737–1739.
- 154 D. A. Evans, J. Bartroli and T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2127–2129.
- 155 D. A. Evans, K. T. Chapman and J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4261–4263.
- 156 A. Wurtz, *J. Prakt. Chem*, 1872, **5**, 457–464.
- 157 D. Erhitzen, R. Kocien, D. Saure, D. Blei, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 1869, **2**, 552–554.
- 158 C. H. Heathcock, *Compr. Org. Synth.*, 1991, 133–179.
- 159 R. Mahrwald, *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, 2013.
- 160 H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan and B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 3441–3442.
- 161 D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre and J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.*, 1981, **53**, 1109–1127.
- 162 D. A. Evans, E. Vogel and J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 6120–6123.
- 163 H. E. Zimmerman and M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1920–1923.
- 164 D. Rotulo-Sims and J. Prunet, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4701–4704.
- 165 Y. Oikawa, T. Yoshioka and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 885–888.
- 166 C. Harcken and S. F. Martin, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3591–3593.
- 167 A. W. Johnson and R. B. LaCount, *Tetrahedron*, 1960, **9**, 130–138.
- 168 S. Ortoll, 2018, Trabajo Final de Máster, Universitat de Barcelona
- 169 O. Mitsunobu, T. Obata and T. Mukaiyama, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1071–1073.
- 170 O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1981, 1–28.
- 171 K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman and K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 2551–2651.
- 172 B. M. Trost and Y. Masuyama, *Isr. J. Chem.*, 1984, **24**, 134–143.
- 173 D. A. Evans, *Aldrichimica Acta*, 1982, **15**, 23–25.

- 174 D. A. Evans and A. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11323–11324.
- 175 M. Sidera, A. M. Costa and J. Vilarrasa, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4934–4937.
- 176 J. Esteban, 2005, Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona.
- 177 H. C. Brown, Y. Moon Choi and S. Narasimhan, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 4454–4456.
- 178 B. H. Lipshutz and S. Sengupta, *Org. React.*, 1992, 135–631.
- 179 A. O. King and N. Yasuda, *Top. Organometallic Chem.* **6**, 2004, 205–245.
- 180 A. Meijere and F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Volume 1*, 2008.
- 181 A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto and M. Zecca, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 2249–2295.
- 182 A. O. King, N. Okukado and E. I. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 683–684.
- 183 S. Baba and E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 6729–6731.
- 184 E. I. Negishi, A. O. King and N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1821–1823.
- 185 V. B. Phapale and D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1598–1607.
- 186 M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque and F. Maseras, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2626–2634.
- 187 E. I. Negishi, *Acc. Chem. Res.*, 1982, **15**, 340–348.
- 188 C. Amatore and F. Pflüger, *Organometallics*, 1990, **9**, 2276–2282.
- 189 A. L. Casado and P. Espinet, *Organometallics*, 1998, **17**, 954–959.
- 190 L. Jin and A. Lei, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 6817–6825.
- 191 J. A. Casares, P. Espinet, B. Fuentes and G. Salas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3508–3509.
- 192 L. C. McCann, H. N. Hunter, J. A. C. Clyburne and M. G. Organ, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2012, **51**, 7024–7027.
- 193 H. N. Hunter, N. Hadei, V. Blagojevic, P. Patschinski, G. T. Achonduh, S. Avola, D. K. Bohme and M. G. Organ, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 7845–7851.
- 194 R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama and Y. Kondo, *Angew. Chem. Ed.*, 2007, **46**, 3802–3824.

- 195 A. B. Smith, T. J. Beauchamp, M. J. Lamarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones and K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8654–8664.
- 196 R. D. Rieke, *Science.*, 1989, **246**, 1260–1264.
- 197 S. Huo, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 423–425.
- 198 P. Knochel, M. A. Schade, S. Bernhardt, G. Manolikakes, A. Metzger, F. M. Piller, C. J. Rohbogner and M. Mosrin, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, **7**, 1261–1277.
- 199 A. Krasovskiy, C. Duplais and B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 15592–15593.
- 200 Z. Huang and E. I. Negishi, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3675–3678.
- 201 D. W. Hart and J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 8115–8116.
- 202 D. W. Hart, T. F. Blackburn and J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 679–680.
- 203 T. Katsuki and V. Martin, in *Org. React*, 1996,. 1–299.
- 204 T. Katsuki and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5974–5976.
- 205 M. G. Finn and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 113–126.
- 206 M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 6964–6965.
- 207 D. W. C. MacMillan, *Nature*, 2008, **455**, 304–308.
- 208 R. L. Davis, K. L. Jensen, B. Gschwend and K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 64–67.
- 209 H. Kakei, R. Tsuji, T. Ohshima, H. Morimoto, S. Matsunaga and M. Shibasaki, *Chem. Asian J.*, 2007, **2**, 257–264.
- 210 X. Y. Wu, X. She and Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8792–8793.
- 211 N. Ji, Q. Tian, Q. Yang, M. Li and W. He, *Tetrahedron Lett.*, 2021, **68**, 152909.
- 212 M. Julia and D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 743–746.
- 213 M. Julia and J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.*, 1973, **14**, 4833–4836.
- 214 G. E. Keck, K. A. Savin and M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 3194–3204.
- 215 R. Robiette and J. Pospíšil, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 836–840, 2013.



- 216 J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia and O. Ruel, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1175–1178.
- 217 P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński and A. Morley, *Synlett*, 1998, 26–28.
- 218 K. Plesniak, A. Zarecki and J. Wicha, *Top. Curr. Chem.*, 2007, **275**, 163–250.
- 219 B. Chatterjee, S. Bera and D. Mondal, *Tetrahedron Asymmetry*, 2014, **25**, 1–55.
- 220 L. Kubovičová, K. Bürglová and J. Hlaváč, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 4824–4828.
- 221 J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki and M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 1989–1993.
- 222 Y. Kawanami, Y. Dainobu, J. Inanaga, T. Katsuki and M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 943–944.
- 223 I. Dhimitruka and J. SantaLucia, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 47–50.
- 224 M. Tsakos, E. Schaffert, L. Clement, N. Villadsen and T. Poulsen, *Nat. Prod. Rep.*, 2015, **32**, 605–632.
- 225 D. Villemin, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 1715–1718.
- 226 C. F. Gregory and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5426–5427.
- 227 G. C. Fu and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7324–7325.
- 228 F. J. Schattenmann, R. R. Schrock and W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3295–3296.
- 229 R. H. Grubbs, *Angew. Chem - Int. Ed.*, 2006, **45**, 3760–3765.
- 230 M. F. Cain, W. P. Forrest, D. V. Peryshkov, R. R. Schrock and P. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 15338–15341.
- 231 A. Fürstner, *Angew. Chem*, 2000, **39**, 3012–3043.
- 232 D. Yu, H. Mou, H. Fu, X. Lan, Y. Wang and T. Mu, *Chem. Asian J.*, 2019, **14**, 4183–4188.
- 233 M. F. Vansco, B. Marchetti, N. Trongsirawat, T. Bhagde, G. Wang, P. J. Walsh, S. J. Klippenstein and M. I. Lester, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 15058–15069.
- 234 I. S. Mitchell, G. Pattenden and J. Stonehouse, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 4412–4431.
- 235 R. J. Faggyas, E. D. D. Calder, C. Wilson and A. Sutherland, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**,
- 224

- 11585–11593.
- 236 L. H. Andrade and T. Barcellos, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3052–3055.
- 237 A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D. L. Long and R. Marquez, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2149–2158.
- 238 Y. Murakami, M. Nakano, T. Shimofusa and N. Furuichi, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 1372–1374, 2005.
- 239 M. Santi, D. M. C. Ould, J. Wenz, Y. Soltani, R. L. Melen and T. Wirth, *Angew. Chem - Int. Ed.*, 2019, **58**, 7861–7865.
- 240 T. Mikysek, H. Kvapilová, H. Doušová, F. Josefík, P. Šimůnek, Z. Růžičková and J. Ludvík, *Inorganica Chim. Acta*, 2017, **455**, 465–472.
- 241 T. Yokomatsu, H. Abe, T. Yamagishi, K. Suemune and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8413–8418.
- 242 M. Yoshino, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara and S. Hatakeyama, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 8164–8174.
- 243 T. Peňaška, P. Koukal and M. Katora, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 147–149.
- 244 F. Liu and E. I. Negishi, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8591–8594.
- 245 K. Kawai, Y. Bunno, T. Yoshino and S. Matsunaga, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 10231–10237.
- 246 R. J. Spandl, H. Rudyk and D. R. Spring, *Chem. Commun.*, 2008, 3001–3003.
- 247 A. D. Wadsworth, D. P. Furkert, J. Sperry and M. A. Brimble, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5374–5377.
- 248 R. Tannert, L. G. Milroy, B. Ellinger, T. S. Hu, H. D. Arndt and H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3063–3077.
- 249 I. H. Aspinall, P. M. Cowley, G. Mitchell, M. Raynor and R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 2591–2599.
- 250 C. Batisse, A. Panossian, G. Hanquet and F. R. Leroux, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 10423–10426.
- 251 D. Lücke, Y. Linne, K. Hempel and M. Kalesse, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 4475–4477.

- 252 A. Sokolsky, X. Wang and A. B. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 3160–3164.
- 253 B. M. Trost and M. J. Bartlett, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1322–1325.
- 254 T. J. Vanden Berg, D. M. Pinkerton and C. M. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 7102–7105.
- 255 H. M. Nelson and B. M. Stoltz, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 25–28.
- 256 J. S. Clark, R. Berger, S. T. Hayes, H. M. Senn, L. J. Farrugia, L. H. Thomas, A. J. Morrison and L. Gobbi, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 673–696.
- 257 S. Alazet, F. Le Vaillant, S. Nicolai, T. Courant and J. Waser, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 9501–9504.
- 258 A. Bunrit, S. Ruchirawat and C. Thongsomkleeb, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3124–3127.