

# Avenços cap a la síntesi de les formidolides B i C *Improvements towards the synthesis of phormidolides B and C*

Alejandro Gil,<sup>1</sup> Fernando Albericio<sup>1,2,3</sup> i Mercedes Álvarez<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Universitat de Barcelona. Parc Científic de Barcelona. ChemBioLab

<sup>2</sup> Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica

<sup>3</sup> Universitat de KwaZulu-Natal. Facultat de Química (Sud-àfrica)

<sup>4</sup> Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Laboratori de Química Orgànica

**Resum:** En el present treball es descriu la millora més important realitzada en el procés de la síntesi de les formidolides B i C. Aquesta millora es basa en un canvi d'estratègia per sintetitzar el nucli macrocíclic d'aquesta família de compostos. Els canvis principals han estat la utilització d'una metodologia diastereoselectiva per a la formació del nucli de tetrahidrofuran (THF), l'addició d'un al·lilstannà a un aldehid per donar exclusivament l'isòmer desitjat (*Z*)-1,5-*anti* i la millora en les condicions finals de ciclació. Tot això va suposar multiplicar per deu el rendiment descrit anteriorment.

**Paraules clau:** Síntesi total, productes naturals, diastereoselectivitat, formidolida.

**Abstract:** This paper describes the most important optimization carried out in the phormidolides B and C synthetic process. It consists in a change of strategy in order to synthesize the macrocyclic core of this family of compounds. The main changes have been the use of a diastereoselective methodology to construct the tetrahydrofuran (THF) core, a (*Z*)-1,5-*anti* allylstannane addition where the synthesis converges, and a notable improvement in the cyclization conditions. All this work has supposed a 10-fold increment in the overall yield of the synthesis.

**Keywords:** Total synthesis, natural products, diastereoselectivity, phormidolide.

## Introducció

Els productes naturals extrets d'animals i plantes són una font inesgotable de nous candidats per desenvolupar fàrmacs. Més del 70 % de la superfície del nostre planeta està coberta d'aigua i, gràcies als recents avenços tecnològics, s'ha assolit una millor accessibilitat als recursos que rius, mars i oceans ens ofereixen. Englobats en aquests recursos es troben els organismes marins, font abans inexplorada de productes naturals que ofereixen una enorme diversitat estructural i interessants propietats farmacològiques [1]. Cada any s'aïllen centenars de compostos provinents d'organismes marins [2] i cadascun és un fàrmac potencial per tractar diferents malalties. Actualment, la majoria dels processos d'extracció de productes naturals comencen amb tècniques de fraccionament biodirigides on les primeres fraccions que donen activitat biològica són purificades per determinar quin és el compost actiu. Una vegada aïllada la molècula activa, se'n realitza la determinació estructural mitjançant tècniques espectroscòpiques com la ressonància magnètica nuclear mono-

bidimensional (NMR) i l'espectrometria de masses d'alta resolució (HRMS), entre d'altres. Un cop se'n coneixen l'estructura i l'activitat, si la molècula té o pot tenir interès des del punt de vista farmacològic, els químics sintètics entren en joc dissenyant la síntesi més efectiva d'aquest compost per confirmar l'estructura proposada i per tenir a l'abast més quantitat de producte i aprofundir en els estudis farmacològics necessaris.

En el cas de les formidolides B i C (figura 1), el procés es troba en el moment del disseny i validació de la síntesi total. Aquestes molècules pertanyen a una gran família de compostos d'origen marí que comparteixen el fet de tenir una macrolactona a l'estructura [3]. Les formidolides van ser aïllades per l'empresa PharmaMar, SA a partir d'una esponja del gènere *Petrosiidae* recollida a les costes de l'illa Pemba, molt a prop de Tanzània, i van donar activitat citotòxica en el rang micromolar en tres línies cel·lulars de diferents tipus de càncer humà amb un mecanisme d'acció desconegut [4]. Des del punt de vista estructural, les formidolides consten de tres parts ben diferenciades: una macrolactona, una cadena poliòlica i un àcid gras. El macròlid està format per tretze àtoms de carboni amb un doble enllaç trisubstituint de configuració *Z*, sis centres estereogènics i conté un nucli de tetrahidrofuran (THF). Unida a la macrolactona hi ha la cadena polihidroxilada, comuna a altres productes naturals com l'oscillariolida [5] i la formidolida A [6]. A l'últim hidroxil de la cadena, mitjançant un enllaç de ti-

Correspondència: Mercedes Álvarez  
Universitat de Barcelona. Parc Científic de Barcelona. ChemBioLab  
C. de Baldri Reixac, 10-12. 08028 Barcelona  
Tel.: +34 934 034 791  
A/e: [mercedesalvarez@ub.edu](mailto:mercedesalvarez@ub.edu)

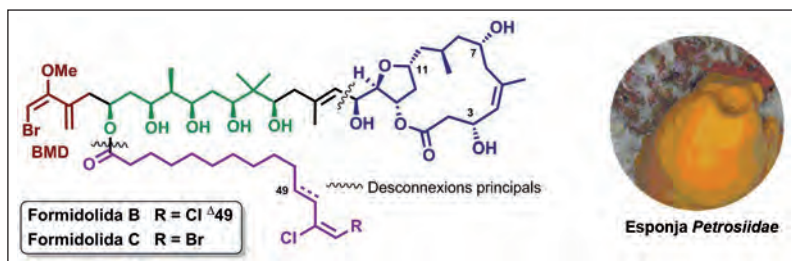


FIGURA 1. Estructura química de les formidolides B i C.

pus èster, hi ha ancorat l'àcid gras. Les formidolides B i C es diferencien únicament en la naturalesa de l'àcid gras.

L'estratègia sintètica general desenvolupada al nostre grup es basa en un procés convergent basat en dues desconnexions moleculars principals per donar el macrocicle (blau), el polioli (verd) i els àcids grassos (porpra), que seran units al final de la ruta sintètica (figura 1). L'ordre d'unió dels diferents fragments encara s'ha d'estudiar i dependrà dels requeriments sintètics.

Durant més de cinc anys, al nostre grup s'ha estat treballant en la síntesi d'aquesta família de molècules i s'han fet grans avenços de cara a finalitzar la síntesi total en els propers anys. En un primer treball, es va descriure la primera síntesi diastereoselectiva [4] de tres diastereòmers del nucli macròlid, i amb aquesta informació es va confirmar l'estereoquímica present al macrocicle de les formidolides B i C. Aquesta primera ruta va utilitzar una olefinació de Julia-Kocienski en condicions optimitzades [7] per aconseguir preparar de forma efectiva el doble enllaç Z del macrocicle. Amb les dades estereoquímiques confirmades, es va dissenyar una nova síntesi més efectiva [8] que, a causa de la notable millora de rendiment, va permetre per primer cop aïllar el macròlid desprotegit per comparar desplaçaments químics de protó i carboni amb els productes naturals. També s'han realitzat estudis previs de la unió entre el macròlid i la cadena polihidroxilada [9]. Recentment, s'ha aconseguit la primera aproximació sintètica a la part més complexa de la molècula: el domini bromo-metoxidié (BMD) present al final de la cadena poliòlica (vermell) de les formidolides A-C i les oscillariolides (figura 1) [10].

## Resultats i discussió

Tots aquests avenços han estat possibles mitjançant un procés iteratiu de millora i optimització de les rutes sintètiques. Aquesta tasca del químic orgànic sintètic és de vital impor-

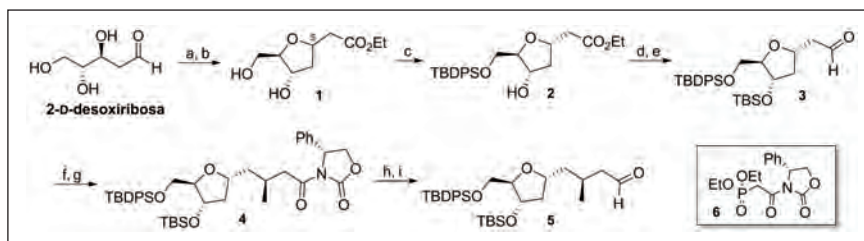
tància, ja que un canvi, per petit que sembli, pot ser la diferència entre una ruta eficient o ineficient o entre arribar al producte natural o no arribar-hi. A continuació s'exposarà un exemple concret de modificacions sintètiques aplicades als nostres productes naturals, com són ara les millores introduïdes a la ruta sintètica del macrocicle. En primer lloc, es presentarà la primera estratègia utilitzada, es comentaran els possibles punts de millora i, finalment, s'exposarà la nova síntesi optimitzada amb els resultats obtinguts.

### Primera ruta sintètica [4]

La primera síntesi estereoselectiva parteix de la 2-D-desoxiribosa com a font de quiralitat i es pot dividir en dues parts ben diferenciades. A la primera part, es prepara el nucli de tetrahidrofuran amb l'estereoquímica desitjada i s'arriba a l'aldehid 5 i, a la segona, s'allarga la cadena de forma estereoselectiva abans de fer-ne ciclació en condicions de Yamaguchi al final de la síntesi (esquema 1).

La síntesi començava amb una reacció de Wittig entre la 2-D-desoxiribosa i un ilur de fosfoni seguida d'una ciclació de tipus oxa-Michael amb NaOEt per obtenir el nucli de THF. Després de protegir quimiosselectivament l'hidroxil primari de 1 amb TBDPSCI, se separaven els diastereòmers de la posició 5 mitjançant una complicada purificació per columna cromatogràfica. La protecció de 2 amb TBSCl, seguida de la reducció de l'èster etílic, donava accés a l'aldehid 3 amb bons rendiments. Amb l'objectiu d'introduir el metil de forma diastereoselectiva, es va incorporar un auxiliar d'Evans per acció del reactiu 6, i l'addició diastereoselectiva de MeMgBr va donar el compost 4, que, per l'eliminació de l'oxazolidinona i la posterior oxidació, rendia l'aldehid 5 de forma molt eficient.

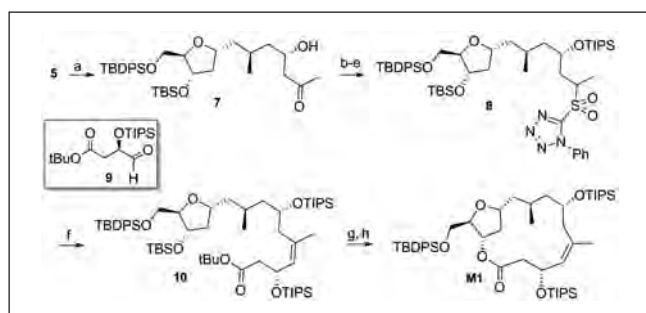
L'addició aldòlica d'acetona a l'aldehid 5 mitjançada per (-)-DIPCl conduí al compost 7 ( $dr = 88:12$ ) amb un rendiment



ESQUEMA 1. Síntesi de l'aldehid 5: a)  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CHCO}_2\text{Et}$ , THF, 66 °C, 6 h, 94 %; b) NaOEt, EtOH, RT, 24 h, 80 %; c) TBDPSCI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 48 h, separació de diastereòmers, 2 45 %; d) TBSCl, imidazole, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 3 h, 90 %; e) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 15 min, 94 %; f) 6, NaHDMS, THF, RT, 2 h, 78 %; g) MeMgBr, CuBr-DMS,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , THF, -78 °C fins a RT, 4 h, 84 %; h)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C, 1 h, 79 %; i) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 92 %.

del 67 %, després d'aïllar el diastereòmer majoritari per columna cromatogràfica (esquema 2). Les etapes lineals posteriors van ser: la protecció de l'hidroxil de 7 amb TIPSOTf, la reducció de la cetona, la reacció de Mitsunobu amb l'1-fenil-1H-tetrazolil-5-tiol i una oxidació final del tiol amb mCPBA que van produir la sulfona 8 amb bons rendiments. L'última part de la cadena es va introduir amb condicions d'olefinació de Julia-Kocienski optimitzades [7]. La reacció entre la sulfona 8 i l'aldehid 9 va produir majoritàriament el compost isòmer Z 10 ( $dr = 7:3$ ) amb un rendiment moderat del 38 %. L'eliminació dels grups protectors, seguida de la ciclació en condicions de Yamaguchi, va proporcionar el macrocicle protegit M1 amb un rendiment moderat.

Aquesta ruta va possibilitar l'accés a tres diastereòmers diferents del nucli macròlid [4] i va permetre, per comparació dels espectres de RMN del producte natural amb els macròlids protegits, determinar que l'estereoquímica més plausible per al macrocicle és la 3*R*, 7*S*, 9*R*, 11*R*, 13*S*, 14*R*. No obstant això, es necessitava una ruta de menys passos lineals i amb



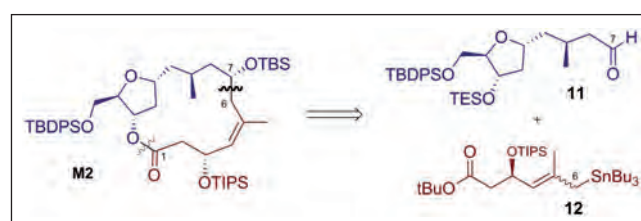
ESQUEMA 2. Obtenció del macrocicle M1: a) acetona, (-)-DIPCI,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , -78 °C fins a -20 °C, 16 h, aleshores  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeOH, RT, 1 h, 67 %; b) TIPSOTf, imidazole, DMAP, DMF, 90 °C, 16 h, 93 %; c)  $\text{NaBH}_4$ , THF, EtOH, RT, 1 h, 89 %; d) 1-fenil-1H-tetrazolil-5-tiol, DIAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, RT, 6 h, 71 %; e) mCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 16 h, 89 %; f) LDA, HMPA, 4Å MS, THF, RT, 1 min, aleshores 9, RT, 2 h, 38 %; g) TMSOTf,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 15 min, aleshores PPTS, MeOH, RT, 30 min, 68 %; h) clorur de 2,4,6-triclorobenzoïl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMAP, RT, 16 h, 39 %.

uns rendiments més alts de cara a afrontar amb garanties la síntesi total de les formidolides. Es van identificar els possibles punts de millora d'aquesta síntesi, que es detallen a continuació:

- Utilitzar el TES en comptes del TBS per protegir l'hidroxil secundari del THF. Això ens permetria eliminar-lo de forma ràpida i efectiva al final de la síntesi, abans de fer-ne ciclació.
- Aplicar un procés diastereoselectiu a la síntesi del nucli de THF (C5) per evitar la separació de diastereòmers al començament de la síntesi amb la consegüent pèrdua de material.
- Reduir la linealitat. Podríem sintetitzar un compost que reaccionés amb l'aldehid 5 i, en un sol pas en comptes de sis, doni directament el precursor del seco-àcid per fer-ne ciclació?
- Optimitzar les condicions de ciclació.

### Ruta optimitzada al macrocicle [8]

Amb les consideracions anteriors, es va dissenyar una nova estratègia que va convertir la ruta de lineal a convergent. La nova estratègia es basa en la desconnexió de l'èster i la desconnexió entre els carbonis 6 i 7 per donar dos fragments grans que se sintetitzarien de forma independent i convergrien al final de la síntesi (esquema 3). L'aldehid 11 s'obtidria, així, amb una nova estratègia més eficient i tan sols es dife-



ESQUEMA 3. Nou plantejament retrosintètic.

renciaria del compost 5 en el grup protector de la posició 2 de l'anell de THF. Aquest canvi de TBS per TES permetrà una desprotecció més ràpida i efectiva abans de la ciclació final.

La nova ruta comença amb el mateix sucre comercial, la 2-D-desoxiribosa, que, en primer lloc, es va oxidar la posició anomèrica per fixar la seva conformació de lactona. La protecció quimiosselectiva successiva amb TBDPS i TES dels hidroxils i una reacció *one-pot* on es redueix i s'acetila el carboni anomèric generen el compost 13 com a mescla d'epimers en la posició C5 (esquema 4). Tractant el compost 13 en les condicions descrites per J. C. Tran [11], s'obté el compost al·lic 14a, amb uns rendiments elevats i una total diastereoselectivitat. Aquesta diastereoselectivitat s'explica pels efectes estereoelectrònics del catió oxocaberni generat en tractar 13 amb  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Aquesta reacció és clau per solucionar el problema de la separació de diastereòmers al començament de la ruta sintètica i aprofitar tot el material per continuar la ruta. Una ozonòlisi, la instal·lació de l'auxiliar quiral mitjançant una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons i la posterior metilació diastereoselectiva donen el compost 16. L'eliminació de l'oxazolidinona i l'oxidació amb el periodinà de Dess-Martin generen l'aldehid 11, que és l'intermedi clau en aquesta síntesi del macrocicle.

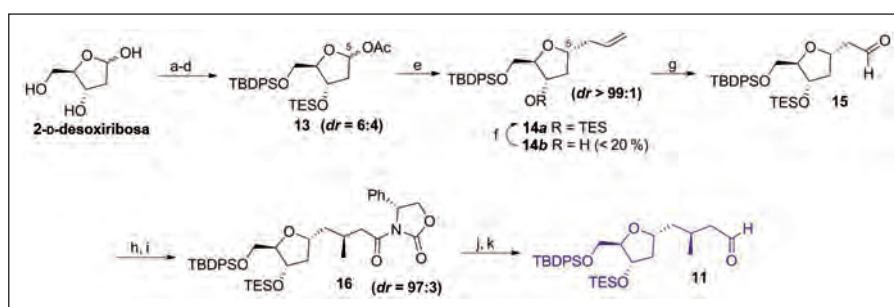
L'al·lilestannà 12 [8] es va preparar en cinc etapes d'elevat rendiment a partir de l'aldehid 9 [4]. L'etapa clau on convergeix la nova síntesi és l'addició (*Z*)-1,5-*anti* diastereoselectiva [12] del compost 12 a l'aldehid 11. Aquesta reacció és important des del punt de vista sintètic i estèric, ja que en una sola reacció es va generar un nou estereocentre i un doble enllaç trisubstituit de configuració *Z* de forma altament diastereoselectiva amb un rendiment del 75 %. El mecanisme de la

reacció indicat a l'esquema 5 justifica l'elevada estereoselectivitat de la reacció.

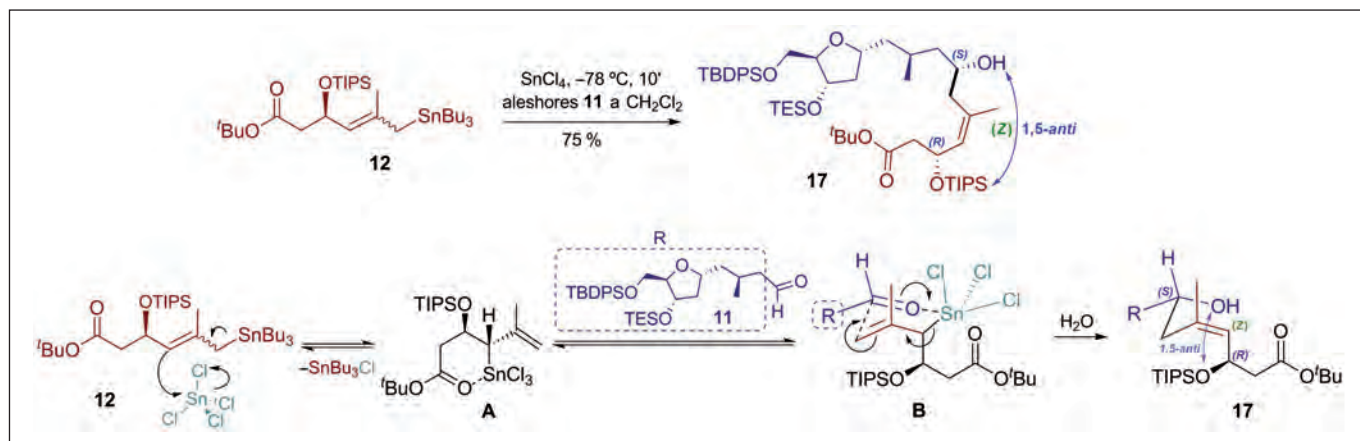
En primer lloc, la transmetal·lació per reacció entre l'al·lilestannà 12 i el  $\text{SnCl}_4$  que genera l'intermedi A està controlada facialment per l'estereocentre present a 12. L'intermedi sintètic A és estable a  $-78^\circ\text{C}$  i, quan s'hi afegeix l'aldehid 11, es genera un estat de transició de 6 membres (B) on el substituent voluminós de 11 (R) queda en posició pseudoequatorial. Aquesta disposició espacial és la responsable que el nou estereocentre tingui configuració *S* i que la resta de la cadena que penja del carboni unit a l'estany estigui en disposició axial per evitar la interacció amb els àtoms de clor, amb la qual cosa es genera únicament el doble enllaç de configuració *Z*. Cal destacar que no s'ha trobat descrita a la bibliografia cap addició d'aquest tipus per crear un doble enllaç trisubstituit i que és el primer cop que s'utilitza aquesta reacció en una molècula tan gran i funcionalitzada. S'ha demostrat la robustesa i la utilitat d'aquesta metodologia per a la síntesi de productes naturals.

Finalment, l'hidroxil generat a 17 es va protegir amb TBS i, seguidament, la desprotecció selectiva de l'èster *tert*-butílic i el TES van donar el seco-àcid 18 amb uns elevats rendiments. La ciclació en condicions de Shiina va donar un rendiment del 67 %, que, comparat amb l'anterior del 39 % en condicions de Yamaguchi, representa una millora notable del procés global de la síntesi del macrocicle protegit M2. La metodologia de Shiina va permetre reduir la quantitat d'espècies di- i trimèriques que reduïen el rendiment en la ruta anterior.

Finalment es van optimitzar les condicions per desprotegir quimiosselectivament el nucli macrocíclic. Un excés de disso-



ESQUEMA 4. Síntesi de l'aldehid 11: a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , quant.; b) TBDPSCI, imidazole, DMF, 40 %; c) TESCI, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 92 %; d) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 60 min, llavors DMAP a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  i  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 76 %; e) al·liltrimetilsilà,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 81 %; f) TESCI, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , aleshores  $\text{PPh}_3$ , 96 %; h) 6, NaHDMS, THF, RT, 2 h, 82 %; i)  $\text{MeMgBr}$ ,  $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  fins a RT, 4 h, 91 %; j)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 65 %; k) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 95 %.



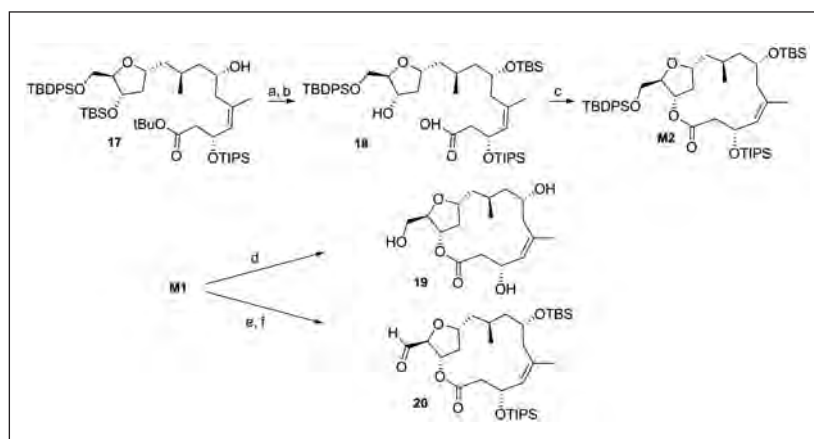
ESQUEMA 5. Addició (Z)-1,5-*anti* diastereoselectiva de l'al·lilestannà 12 a l'aldehid 11.

lució tamponada de TBAF en 1,4-dioxà a 90 °C durant 36 h a donar el macrocicle 19 totalment desprotegit. La comparació dels espectres de RMN del compost 19 amb els del producte natural confirmaren l'estereoquímica proposada prèviament [4]. A més, canviant el dissolvent per THF i reduint la temperatura i el temps de reacció es va aconseguir la desprotecció de l'alcohol primari, que va ser oxidat amb DMP a l'aldehid 20 amb un rendiment del 72 % per als dos passos. L'aldehid 20 és l'intermedi clau per introduir la cadena de polioli i concloure la síntesi de les formidolides en el futur.

## Conclusions

La contínua millora en les rutes sintètiques és un requisit per assolir objectius sintètics complexos. En el nostre cas, l'objec-

tiu principal és la síntesi total i la confirmació estructural de les formidolides B i C. En aquest treball, hem presentat l'optimització més important feta al nostre grup per millorar el rendiment global de la síntesi del nucli macrocíclic de la molècula. La utilització del grup protector TES en comptes de TBS en el nucli de THF va permetre una desprotecció més ràpida i eficient al final de la síntesi. La metodologia desenvolupada per J. C. Tran va ser important per introduir diastereoselectivament el substituent al·lílic de la posició C5 per evitar la separació d'isòmers en les primeres etapes de la síntesi. El punt de convergència de la síntesi, l'addició (Z)-1,5-*anti* de l'al·lilestannà 12 a l'aldehid 11, va funcionar de forma excel·lent no solament en termes de rendiment, sinó també en donar únicament el diastereòmer desitjat per continuar la síntesi. La utilització de les condicions de Shiina per a la ciclació final va ser una altra millora notable que quasi va duplicar el rendi-



ESQUEMA 6. Obtenció dels macrocicles M2, 19 i 20: a) 2,6-lutidina, TBSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 min, aleshores TMSOTf; b) PPTS, MeOH, 20 min, 72 % per als dos passos; c) anhidrid 2-metil-6-nitrobenzoic, DMAP, toluè, 67 %; d) TBAF/AcOH, 1,4-dioxà, 90 °C, 36 h, 54 %; e) TBAF/AcOH, THF, 40 °C, 16 h, 72 %; f) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quant.

ment anterior (Yamaguchi) per a aquesta etapa determinant. Un cop es van solucionar els punts de millora proposats de la primera síntesi, el rendiment de l'obtenció del macrocicle protegit es va multiplicar per deu i la seqüència lineal més gran es va reduir de 17 a 13 passos. Tenir totes les rutes d'una síntesi total optimitzades pot ser la diferència entre ser capaç de completar-la o fracassar en l'intent, i aquí es descriu un exemple d'una d'aquestes optimitzacions que, possiblement, en un futur ens permetrà finalitzar la síntesi d'aquesta família de compostos.

## Agraïments

Aquest estudi s'ha finançat amb fons de MINECO-FEDER (CTQ2012-30930), la Generalitat de Catalunya (2014 SGR137) i l'Institut de Recerca Biomèdica. A. G. agraeix al Ministeri d'Educació la beca FPI.

## Referències

- [1] RANGEL, M. «An overview of the marine natural products in clinical trials and on the market». *J. Coast. Life Med.*, núm. 6 (2015), p. 421-428.
- [2] BLUNT, J. W.; COPP, B. R.; KEYZERS, M. H. G.; MUNRO, M. H. G.; PRINSEP, M. R. «Marine natural products». *Nat. Prod. Rep.*, núm. 32 (2015), p. 116-211.
- [3] LORENTE, A.; MAKOWSKI, K.; ALBERICIO, F. «Bioactive marine polyketides as potential and promising drugs». *Ann. Mar. Biol. Res.*, núm. 1 (2014), p. 1003-1013.
- [4] LORENTE, A.; GIL, A.; FERNÁNDEZ, R.; CUEVAS, C.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. «Phormidolides B and C, cytotoxic agents from the sea: enantioselective synthesis of the macrocyclic core». *Chem. Eur. J.*, núm. 21 (2015), p. 150-156.
- [5] MURAKAMI, M.; MATSUDA, H.; MAKABE, K.; YAMAGUCHI, K. «Oscillariolide, a novel macrolide from a blue-green alga *Oscillatoria* sp.». *Tetrahedron Lett.*, núm. 32 (1991), p. 2391-2394.
- [6] WILLIAMSON, R. T.; BOULANGER, A.; VULPANOVICI, A.; ROBERTS, M.; GERWICK, W. H. «Structure and absolute stereochemistry of phormidolide, a new toxic metabolite from the marine cyanobacterium *Phormidium* sp.». *J. Org. Chem.*, núm. 67 (2002), p. 7927-7936.
- [7] LORENTE, A.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. «Selective formation of a Z-trisubstituted double bond using a 1-(tert-butyl)tetrazolyl sulfone». *J. Org. Chem.*, núm. 79 (2014), p. 10648-10654.
- [8] GIL, A.; LORENTE, A.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. «Stereoselective allylstannane addition for a convergent synthesis of a complex molecule». *Org. Lett.*, núm. 17 (2015), p. 6246-6249.
- [9] LAMARIANO-MERKETEGI, J.; LORENTE, A.; GIL, A.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. «Addition of vinylmetallic reagents to chiral 2-formyl-tetrahydrofuran». *Eur. J. Org. Chem.*, núm. 1 (2015), p. 235-241.
- [10] GIL, A.; LAMARIANO-MERKETEGI, J.; LORENTE, A.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. «Synthesis of (E)-4-bromo-3-methoxybut-3-en-2-one, the key fragment in the polyhydroxylated chain common to oscillariolide and phormidolides A-C». *Chem. Eur. J.* (2016). DOI: 10.1002/chem.201601578.
- [11] TRAN, V. T.; WOERPEL, K. A. «Nucleophilic addition to silyl-protected five-membered ring oxocarbenium ions governed by stereoelectronic effects». *J. Org. Chem.*, núm. 78 (2013), p. 6609-6621.
- [12] McNEILL, A. H.; THOMAS, E. J. «Effective 1,5-asymmetric induction in tin(IV) chloride promoted reactions between aldehydes and (4-alkoxy-2-alkenyl)tributylstannanes». *Synthesis*, núm. 3 (1994), p. 322-334.



A. Gil



F. Albericio



M. Álvarez

**Alejandro Gil Escolano** és llicenciat en química per la Universitat Jaume I de Castelló de la Plana. L'any 2013 va cursar el màster en química aplicada i farmacològica a la mateixa institució i al començament del 2014 va començar la tesi doctoral al grup del professor Fernando Albericio, sota la supervisió de la doctora Mercedes Álvarez. L'objectiu final de la seva tesi és la síntesi i validació estructural d'uns interessants productes naturals: les formidolides B i C. Com a resultat d'aquest treball, ha publicat quatre articles científics que descriuen els avenços aconseguits en la síntesi d'aquestes molècules.

**Fernando Albericio Palomera** és catedràtic de la Universitat de Barcelona. La seva trajectòria científica ha estat lligada a la síntesi de pèptids, a la síntesi en fase sòlida, a la metodologia de química combinatòria i a la síntesi de molècules o productes naturals amb interessants aplicacions terapèutiques.

**Mercedes Álvarez** és catedràtica de la Universitat de Barcelona. Els seus interessos són la síntesi de productes naturals i de molècules bioactives d'estructura poliheterocíclica, la química combinatòria, la preparació d'anàlegs de productes naturals per incrementar l'activitat biològica o la biodisponibilitat i la química heterocíclica.