

Programa de Doctorat de Química Orgànica

**REACCIONS ALDÒLIQUES ESTEREOSELECTIVES
AMB ENOLATS DE TITANI DE β -BENZILOXI
CETONES QUIRALS. SÍNTESI DEL FRAGMENT
C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C**

Joana Maria Zambrana Seguí

Dirigida i revisada per

Dr. Pedro Romea García

Dr. Fèlix Urpí Tubella

Departament de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

El treball experimental d'aquesta Tesi s'ha realitzat íntegrament en el Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona des de gener de 2009 fins a juliol de 2012 sota la direcció dels Drs. Pedro Romea i Fèlix Urpí. Des de gener de 2009 fins a juliol de 2009 he gaudit d'una beca predoctoral de Formació d'Investigadors de la Generalitat de Catalunya i des de juliol de 2009 fins a gener de 2013, d'una beca de Formación de Profesorado Universitario del Ministeri d'Educació.

Vull agrair en primer lloc als meus directors de Tesi, en Pere i en Fèlix, tot el temps dedicat, juntament amb la paciència que hi han mostrat. Gràcies a ells he adquirit un gran rigor científic i uns valors de dedicació i esforç elogiabls, cosa que els converteix en els meus principals referents professionals.

També voldria agrair la col·laboració i disponibilitat de la resta de professors del departament de Química Orgànica. He de citar també, per recordar tots aquells moments que hem passat junts i el suport que m'han donat, als companys del lab, tant els doctors o futurs doctors, Erik, Miquel i Juanma, com els màsters, Adri, Míriam, Sandra, Teresa, Katrina, Ari, Max, Mireia, Ignasi i Ricard, i les noves incorporacions, Javi i Alejandro. La llista no està completa si no menciono als ex-futeros i companys de braves, Quim, Javi Velasco, Xavi Just i Sònia, i als companys d'altres laboratoris amb els que hem compartit molts dinars, Xavi, Aleix i Roger.

Durant tot aquest temps he pogut comptar també amb ses meves amigues de Mallorca, na Carme i na Florit, que encara que estiguin tan lluny, sempre les tenc present. No em puc oblidar dels amics que vaig conèixer al Sant Jordi, especialment la Montse i en Jordi, i de l'Eli que, encara que faci poc temps que ens coneixem, puc considerar la meva amiga.

Realment aquest treball no hagués estat possible sense el suport de sa meva família, tant dels meus pares com de sa meva germaneta. Vull agrair a n'es meus pares tot l'esforç que m'ha permès arribar on sóc ara i tot s'amor que sempre m'han donat. També vull mencionar en Daniel i la Maribel amb els que he après moltes coses.

Per últim, falta la persona més important que sempre m'ha donat forces per fer aquesta Tesi. Vull donar les gràcies a n'en Narcís, per estar sempre al meu costat, per donar-me suport en totes les meves decisions i, sobretot, per estimar-me.

ÍNDEX GENERAL

INTRODUCCIÓ GENERAL	1
CAPÍTOL 1. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β-BENZILOXI METIL CETONA 1.....	13
1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ACETAT	17
2. PREPARACIÓ DE LA METIL CETONA 1	28
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA METIL CETONA 1	30
4. ESTUDIS PER RMN	50
5. PROPOSTA MECANÍSTICA	56
CAPÍTOL 2. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β-BENZILOXI ISOPROPIL CETONA 23 ...	63
1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ISOBUTIRAT	67
2. PREPARACIÓ DE LA ISOPROPIL CETONA 23	75
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA ISOPROPIL CETONA 23.....	78
4. ESTUDIS PER RMN	89
5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS	92
CAPÍTOL 3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE β-BENZILOXI ENONES	103
1. INTRODUCCIÓ: CONSTRUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA DE CENTRES QUATERNARIS QUIRALS ..	107
2. PREPARACIÓ DE LES ENONES 46 I 47	119
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES ENONES 46 I 47	123
4. ESTUDIS PER RMN	136
5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS	142
CAPÍTOL 4. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C	147
1. INTRODUCCIÓ: LES TEDANOLIDES	151
2. PRECEDENTS SINTÈTICS	152
3. EL FRAGMENT NORD: PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA	157
4. EL FRAGMENT NORD: SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA	161
5. EL FRAGMENT SUD (C8–C15)	165
6. UNIÓ DELS DOS FRAGMENTS	170
RESUM I CONCLUSIONS	181
PART EXPERIMENTAL	187
1. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA	191
2. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI METIL CETONA 1	209
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI ISOPROPIL CETONA 23.....	233
4. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES β -BENZILOXI ENONES 46 I 47	255
5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C	277
ACRÒNIMS	301
BIBLIOGRAFIA	305

INTRODUCCIÓ GENERAL

Un dels principals reptes de la química orgànica actual és disposar de compostos quirals enantiomèricament purs d'elevada complexitat molecular. Les estratègies basades en l'aprofitament de materials de partida de la reserva quiral (*chiral pool*)¹ i la resolució de mescles racèmiques² han estat àmpliament explotades per a aquest fi, però ha estat l'espectacular desenvolupament d'un ampli ventall de mètodes sintètics estereoselectius durant les darreres dècades el que ha permès la síntesi de nombrosos productes naturals amb una gran complexitat estructural.^{3,4} En particular, el desenvolupament de noves metodologies sintètiques orientades cap a la construcció estereoselectiva d'enllaços C–C ha estat una peça clau per assolir aquests avenços. En aquest marc, la reacció aldòlica constitueix una eina molt potent per a la construcció de l'esquelet carbonat i el control de la configuració dels estereocentres continguts en molts productes naturals.⁵

La seva importància sintètica rau en la possibilitat de generar estereoselectivament estructures β -hidroxi oxigenades presents en gran quantitat de productes naturals. Entre aquests compostos destaquen, pel seu interès farmacològic i pel desafiament que suposa la seva complexitat estructural, els policètids i els polièters, l'arquitectura molecular dels quals se sol articular al voltant de subestructures β -hidroxi oxigenades, derivades de l'acetat o del propionat, com ara la pelorusida A,⁶ l'epotilona B⁷ o la tedanolida C⁸ (Figura 1).

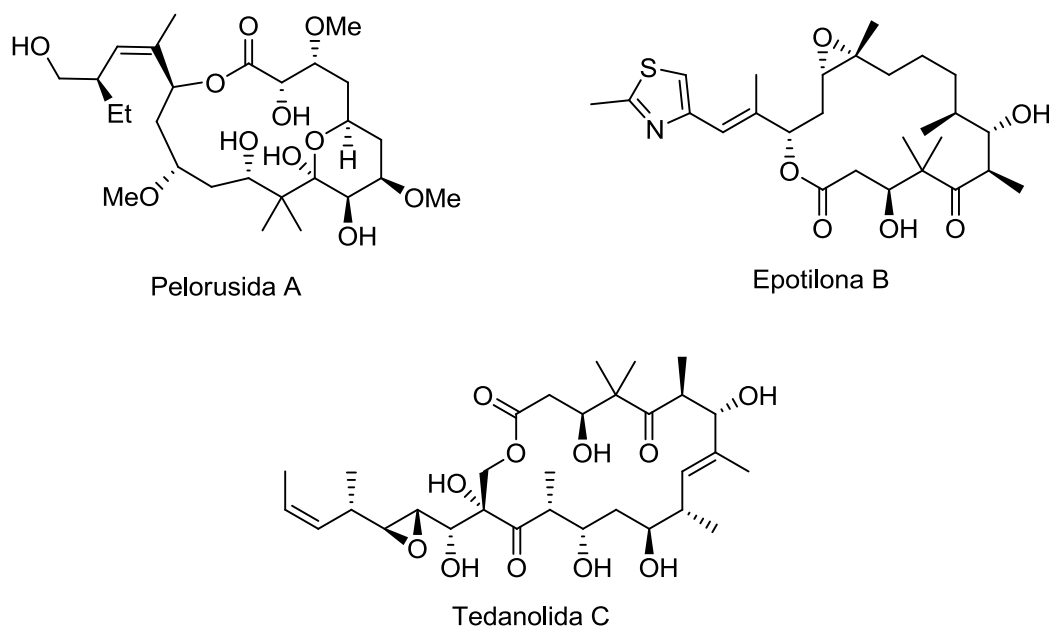
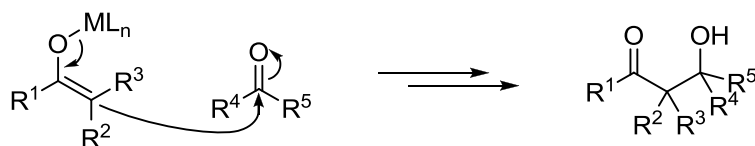


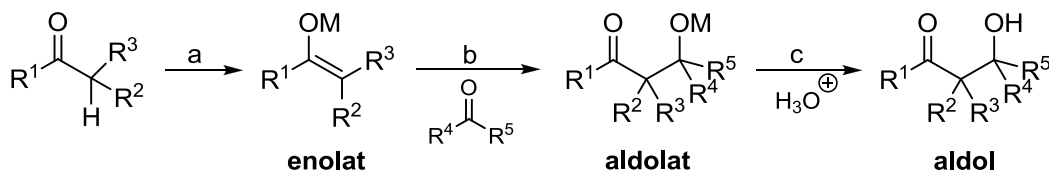
Figura 1

La reacció aldòlica implica l'addició d'un enol o enolat a un carbonil electròfil, generalment un aldehid i menys habitualment una cetona, per donar lloc a una estructura β -hidroxi carbonílica o *aldol*, de manera que, alhora que es forma un nou enllaç C–C, es poden arribar a generar fins a dos nous estereocentres (Esquema 1).⁵



Esquema 1

Per tal que una reacció aldòlica sigui sintèticament útil cal, en primer lloc, l'assignació inequívoca dels papers de nucleòfil i electròfil. Durant les darreres dècades, aquest repte ha estat superat mitjançant el desenvolupament de metodologies d'enolització altament selectives que permeten la formació d'un únic enolat que, tot seguit, s'addiciona de forma irreversible al carbonil electròfil. Aquests tipus de reaccions, anomenades reaccions aldòliques *dirigides* o *indirectes*, es basen en un procediment experimental que consta de tres etapes: (a) formació d'un enolat metàl·lic, de manera irreversible, (b) posterior addició al carbonil electròfil i, finalment, (c) protonació de l'aldolat resultant per donar lloc a l'aldol final (Esquema 2).

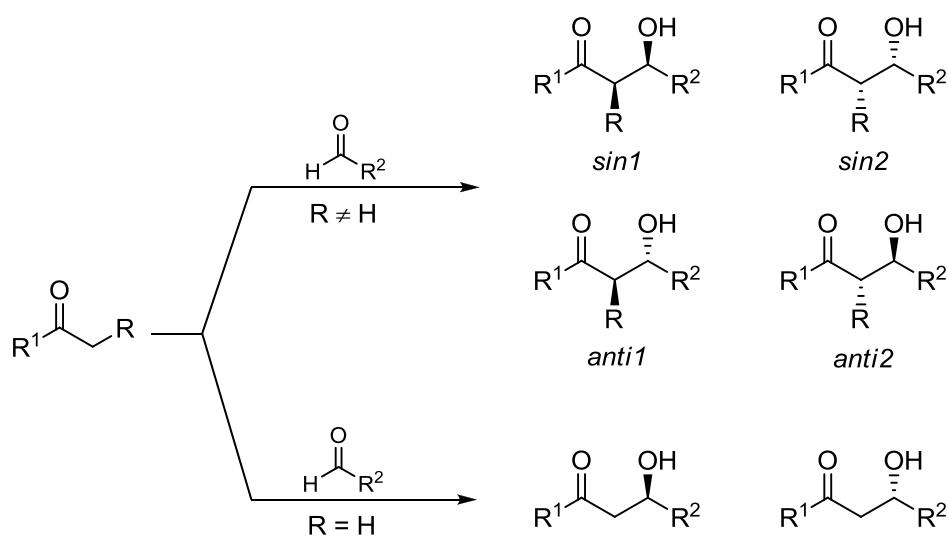


Esquema 2

Per contra, en les reaccions aldòliques *directes* l'enolat o l'enol es prepara en presència d'un altre carbonil que actua com a electròfil. Per això, cal aconseguir l'enolització selectiva del carbonil pronucleòfil de manera que un cop format l'enolat reaccioni amb el carbonil electròfil present en el medi de reacció.^{5c,9}

En qualsevol cas, en una reacció aldòlica es poden arribar a generar fins a quatre possibles estereoisòmers, dos dels quals presenten una configuració relativa *sin* i els altres dos *anti* (vegeu l'exemple $R \neq H$ a l'Esquema 3). Si R , R^1 i R^2 no contenen elements quirals, la relació entre els aldols *sin* (o *anti*) és enantiomèrica, mentre que

l'existent entre un aldol *sin* i un aldol *anti* és diastereomèrica. Quan, en aquestes condicions, una reacció aldòlica dóna lloc majoritàriament a algun dels parells *sin* o *anti*, es diu que hi ha hagut un *control estereoquímic relatiu* o *diastereoselectivitat*. En canvi, quan podem diferenciar l'aldol *sin1* del *sin2* o bé l'*anti1* de l'*anti2* parlem d'un *control estereoquímic absolut* o *enantioselectivitat*. En el cas concret de l'aldòlica d'acetat (vegeu l'exemple $R = H$ a l'Esquema 3) només s'obtenen dos estereoisòmers possibles.



Esquema 3

Per tal que la reacció sigui sintèticament útil cal obtenir selectivament un dels possibles aldols. El control de la configuració dels nous estereocentres pot assolir-se mitjançant la utilització d'auxiliars quirals interns,¹⁰ d'auxiliars quirals externs (ja sigui a nivell estequiomètric^{5a,11} o catalític),^{5c,9} o bé mitjançant estratègies basades en el control de substrat.¹²

L'impacte d'auxiliars quirals interns en les reaccions aldòliques estereoselectives ha estat àmpliament estudiat, de manera que la tria de l'auxiliar quiral adient i d'unes condicions de reacció adequades sol proporcionar un excel·lent control estereoquímic. Tot i així, l'ús d'auxiliars quirals interns està limitat a les etapes inicials d'una síntesi, ja que comporta l'allargament de la seqüència sintètica en dues etapes que sovint requereixen condicions que podrien malmetre l'estructura sintetitzada.

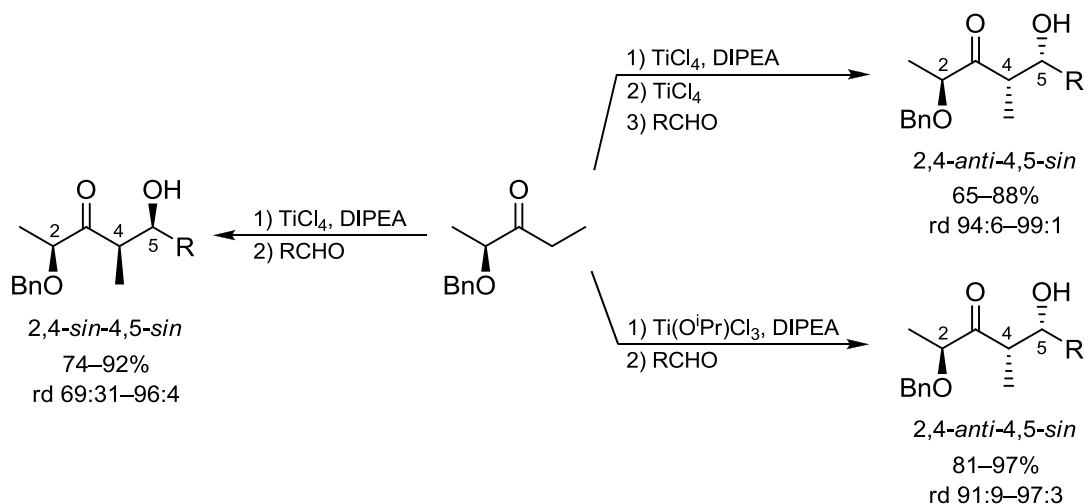
Per tal d'evitar aquests inconvenients s'han esmerçat molts esforços per al desenvolupament d'auxiliars quirals externs. A més, la possibilitat de ser usats en la

seva versió catalítica permet obtenir una eficàcia similar amb la mínima despesa de reactius (*atom economy*).¹³ Actualment, s'han descrit nombrosos catalitzadors quirals en reaccions aldòliques asimètriques, ja siguin àcids de Lewis quirals en processos tipus Mukaiyama, o petites molècules orgàniques que mimetitzen els enzims en les aproximacions organocatalítiques. Malauradament, tot i els esforços esmerçats, encara no es disposa d'una metodologia prou general per a abandonar definitivament els auxiliars quirals interns.

L'altra opció per controlar el curs estereoquímic d'una reacció aldòlica és l'anomenat *control de substrat*. Aquestes metodologies aprofiten la funcionalitat i l'estereoquímica inherent a una estructura per controlar la configuració dels nous estereocentres i, a més, incorporen aquesta estructura com a part de la molècula en creixement. Aquestes aproximacions estan limitades per la naturalesa de l'estructura de partida, però es poden aplicar tant en etapes inicials com avançades i permeten l'escurçament del nombre d'etapes d'una síntesi (*step economy*).¹⁴

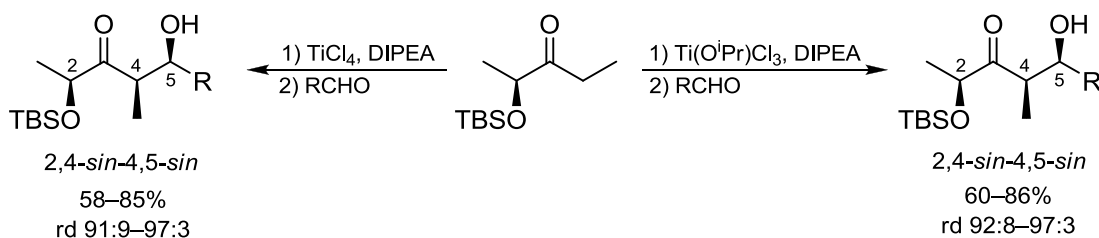
En aquest context, fa uns anys el nostre grup inicià una línia de recerca dedicada a l'estudi de la reactivitat dels enolats de titani de cetones quirals. En primer lloc s'avaluà el comportament dels enolats d'etil cetones, tant d' α -hidroxi cetones derivades de l'àcid làctic com de β -hidroxi cetones derivades de l'èster *de Roche*.

L'estudi de les reaccions aldòliques amb α -hidroxi etil cetones, dut a terme per Joan G. Solsona en la seva Tesi Doctoral,¹⁵ va establir que grups protectors quelants, com ara Bn, donen accés tant als aldols d'estereoquímica 2,4-*sin*-4,5-*sin* com als 2,4-*anti*-4,5-*sin* depenent de l'àcid de Lewis de titani emprat (vegeu l'Esquema 4). L'ús del procediment habitual (1 equivalent de TiCl_4) forneix els aldols amb unes diastereoselectivitats moderades mentre que l'addició d'un segon equivalent de TiCl_4 sobre l'enolat condueix als aldols 2,4-*anti*-4,5-*sin* amb excel·lents diastereoselectivitats. La utilització d'un àcid de Lewis més feble ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$) permet accedir als mateixos aldols també amb diastereoselectivitats elevades.¹⁶



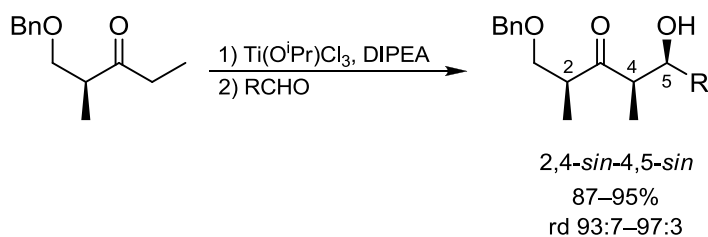
Esquema 4

Uns anys després, Joaquim Nebot va demostrar, en la seva Tesi Doctoral,¹⁷ que la mateixa cetona protegida amb un grup no quelant, com ara TBS, forniria els aldols 2,4-*sin*-4,5-*sin* amb excel·lents diastereoselectivitats independentment de l'àcid de Lewis usat (vegeu l'Esquema 5).¹⁸ Per tant, la tria adequada del grup protector, quelant o no, i de les condicions experimentals dóna un o altre aldol *sin*, amb excel·lents rendiments i diastereoselectivitats.



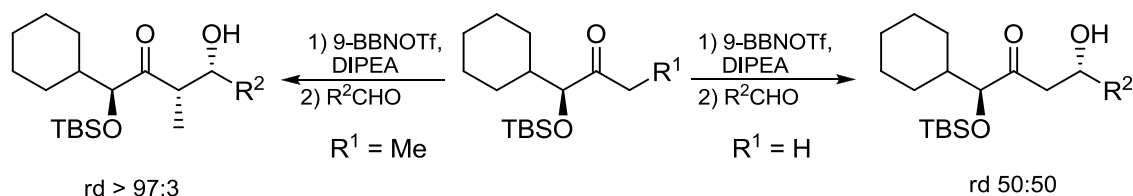
Esquema 5

Paral·lelament, l'estudi de les β -hidroxi etil cetones derivades de l'èster de Roche, realitzat per Joan G. Solsona,¹⁵ va permetre accedir als corresponents aldols amb una configuració 2,4-*sin*-4,5-*sin*, amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ com a àcid de Lewis i protegint el grup hidroxil en forma d'èter benzílic (Esquema 6).¹⁹



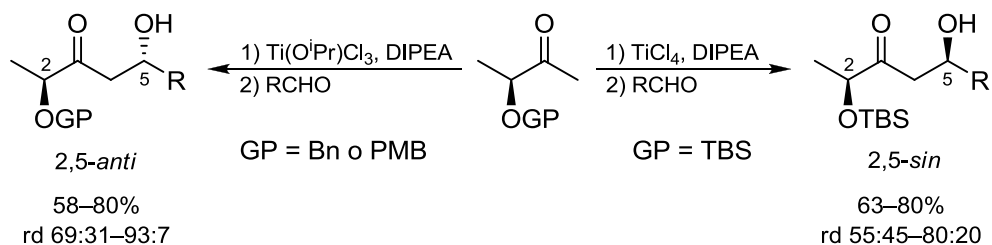
Esquema 6

Tot i els bons resultats obtinguts amb les aldòliques de propionat, les reaccions aldòliques d'acetat encara constitueixen un repte. De fet, els primers estudis amb cetones quirals realitzats per Masamune²⁰ van constatar la pèrdua de control estereoquímic del procés en passar de les aldòliques de propionat a les seves anàlogues d'acetat (Esquema 7).



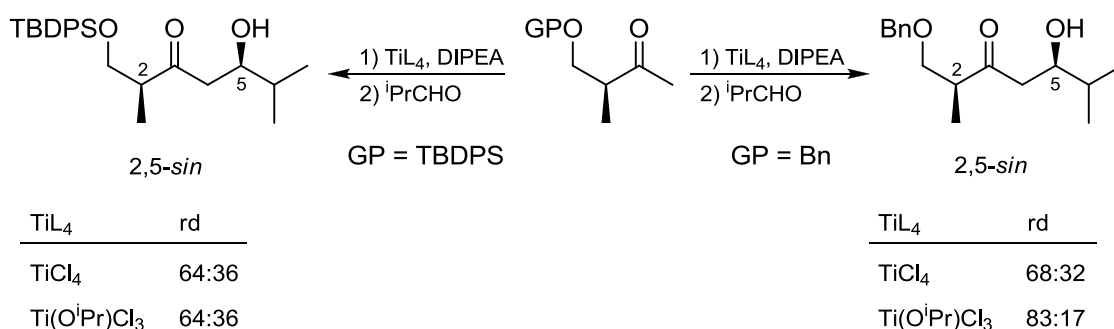
Esquema 7

En el nostre grup es va abordar aquest problema amb enolats de titani. Joan G. Solsona¹⁵ i, més endavant, Miquel Pellicena,²¹ en les seves Tesis Doctorals, van demostrar que en el cas de les α-hidroxi metil cetones, l'ús d'un àcid de Lewis de titani suau (Ti(OⁱPr)₃) i un grup protector quelant, com ara PMB o Bn, permetia obtenir els corresponents aldols 2,5-*anti* amb diastereoselectivitats que anaven de moderades a excel·lents (Esquema 8).²² En canvi, les proves realitzades per Adriana Lorente, en el seu Màster Experimental,²³ van donar lloc majoritàriament als corresponents aldols 2,5-*sin* en usar un grup no quelant, com el TBS, i TiCl₄ com a àcid de Lewis (Esquema 8).²⁴



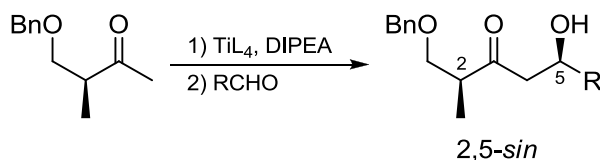
Esquema 8

Abans d'iniciar la present Tesi, unes proves realitzades per Cristina Luján²⁵ revelaren que les reaccions aldòliques dels enolats de titani derivats de β -hidroxi metil cetones amb l'hidroxil protegit en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil, un grup sense capacitat quelant, procedien amb baixa diastereoselectivitat independentment de l'àcid de Lewis de titani emprat. En canvi, la capacitat quelant de l'èter de benzil va permetre comprovar com l'ús de diferents àcids de Lewis de titani tenien un fort impacte en el curs estereoquímic de la reacció i que els millors resultats s'obtenien amb el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ (Esquema 9).



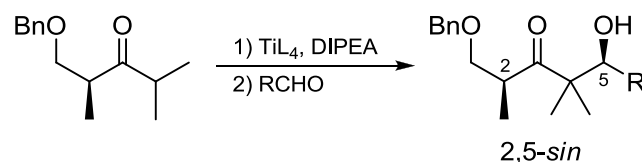
Esquema 9

Partint de l'experiència acumulada i per tal de completar els estudis realitzats en el grup, ens proposàrem en primer lloc estudiar les reaccions aldòliques de la β -benziloxi metil cetona derivada del 3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil (èster de Roche). Així, al Capítol 1 s'ha avaluat l'efecte en aquesta reacció de diferents àcids de Lewis de titani amb la introducció de lligands alcòxid en l'esfera de coordinació, així com l'ús de dos equivalents de diferents àcids de Lewis. Aquesta metodologia ens permet accedir, de manera general, als aldols de configuració 2,5-*sin* (Esquema 10).



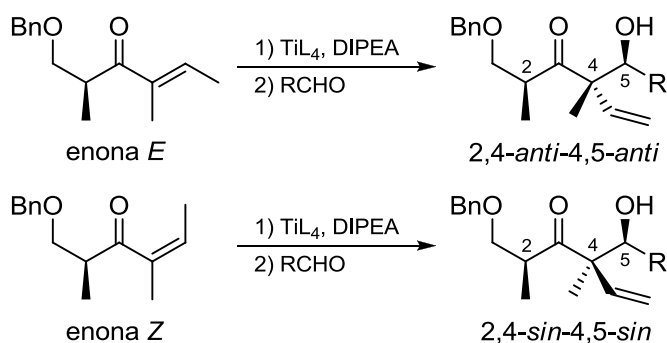
Esquema 10

Els bons resultats obtinguts amb la β -benziloxi metil cetona ens animaren a aplicar aquesta metodologia al cas de la β -benziloxi isopropil cetona (*aldòlica d'isobutirat*) derivada també de l'èster de Roche. Així, al Capítol 2 s'ha posat a punt una metodologia que ens permet generar els corresponents aldols (vegeu l'Esquema 11) de manera alternativa a les metodiques descrites fins ara a la literatura.



Esquema 11

Al Capítol 3 s'ha estudiat l'obtenció d'aldols amb un centre quaternari quiral en posició α al carbonil utilitzant una metodologia anàloga a les anteriors. L'estudi comparatiu de les reaccions aldòliques de l'enona *E* i de l'enona *Z*, indicades a l'Esquema 12 i derivades de l'èster de Roche, ha permès l'obtenció dels corresponents aldols 2,4-*anti*-4,5-*anti* i 2,4-*sin*-4,5-*sin*, respectivament.



Esquema 12

Finalment, al Capítol 4 es descriu l'aplicació de les metodologies desenvolupades als Capítols 1 i 2 per tal de demostrar la seva potencialitat sintètica. Així, la modificació dels aldols obtinguts amb les aldòliques d'acetat i d'isobutirat ha permès la síntesi d'un fragment d'un producte natural, en aquest cas, el fragment C1–C15 de l'epi-C13-tedanolida C, una macròlida marina citotòxica (Figura 2).

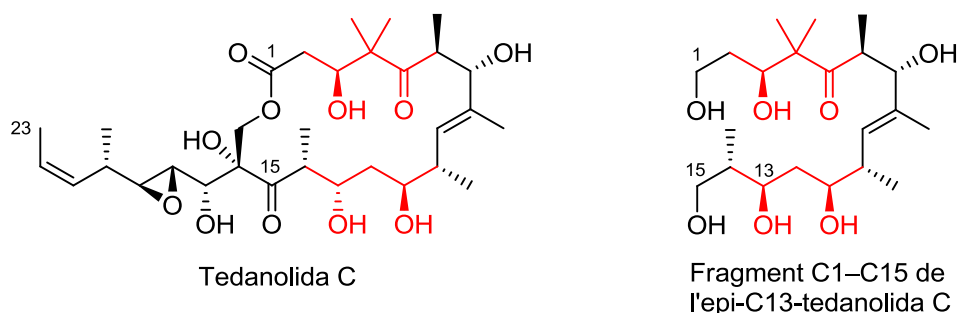
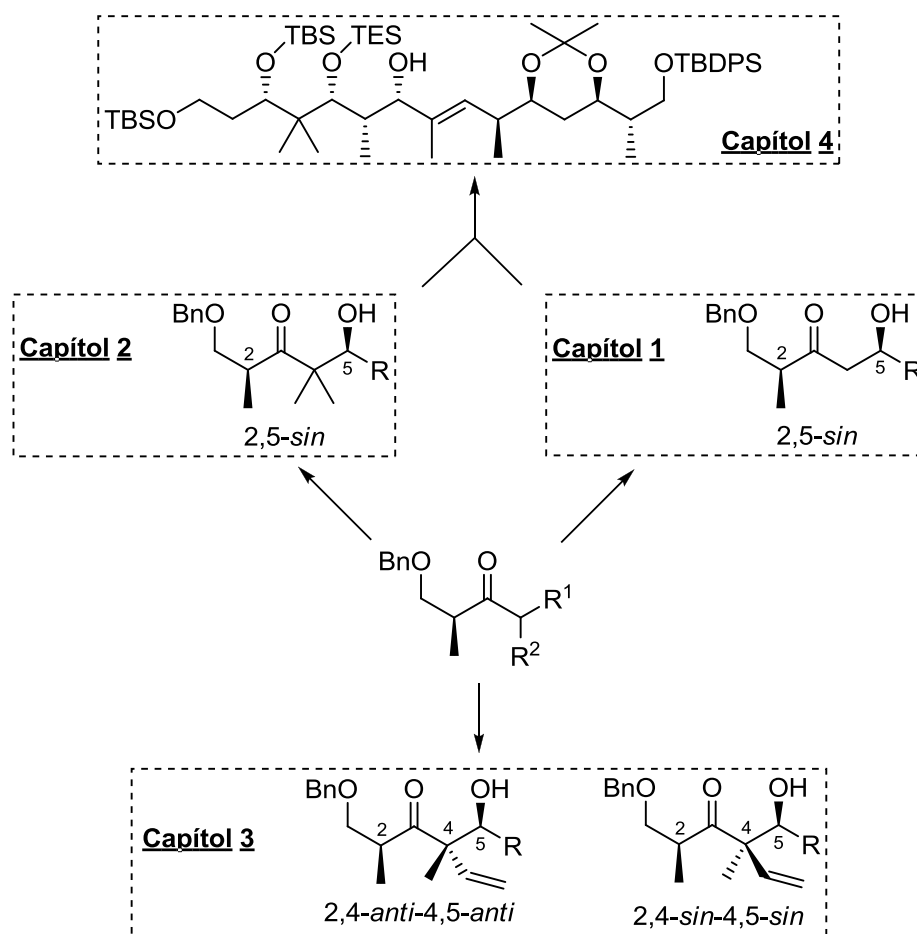


Figura 2

En resum, en aquesta Tesi s'han estudiat les reaccions aldòliques d'enolats de titani de β -benziloxi cetones quirals, aplicant la metodologia desenvolupada a la síntesi

d'un fragment d'elevada complexitat estructural de la tedanolida C, segons es resumeix a l'Esquema 13.



Esquema 13

CAPÍTOL 1

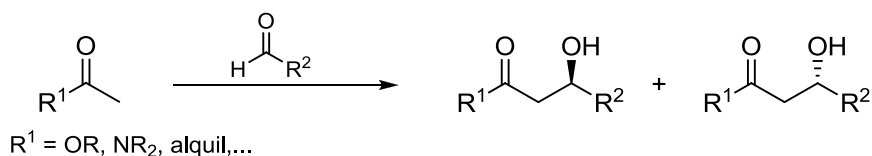
REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI METIL CETONA 1

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ACETAT.....	17
2. PREPARACIÓ DE LA METIL CETONA 1.....	28
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA METIL CETONA 1.....	30
3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ	30
3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS.....	36
3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	39
3.4. REACCIONS DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES.....	44
4. ESTUDIS PER RMN.....	50
5. PROPOSTA MECANÍSTICA.....	56

1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ACETAT

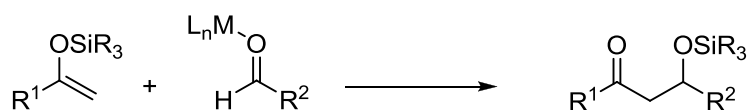
La reacció aldòlica d'acetat involucra enolats no substituïts, ja siguin derivats d'acetats, d'altres derivats carboxílics o de metil cetones (Esquema 14). Aquesta manca de substituents en el carboni en α al carbonil implica la generació d'un únic estereocentre i, per tant, només es poden obtenir dos estereoisòmers. Contràriament al que es pot pensar, aquesta simplificació respecte a les reaccions aldòliques de propionat fa més difícil el seu control estereoquímic, fins al punt que el desenvolupament de reaccions aldòliques d'acetat estereoselectives encara constitueix un repte sintètic de primera línia.^{5b,12b}



Esquema 14

Per tal de resoldre aquest repte és habitual l'ús de reaccions de tipus Mukaiyama,^{5a,11,26} i, més recentment, d'aproximacions organocatalítiques.^{5c,9} De fet, avui en dia hi ha exemples d'ambdues metodologies que permeten l'obtenció dels corresponents aldols amb bons resultats. Malauradament moltes d'aquestes metodologies només es poden aplicar a un conjunt petit de substrats, fet que complica la seva utilització en la síntesi de productes naturals. Per tant, també és molt necessari desenvolupar transformacions paral·leles amb enolats metàl·lics, com ara enolats de bor, titani(IV) i estany(II), que participen en reaccions aldòliques que evolucionen a través d'estats de transició cíclics,^{12b} fet que les fa més predictibles, fiables i generalitzables a un gran ventall de substrats.

Com és ben sabut, en el cas de les reaccions de tipus Mukaiyama s'addiciona un enolat de silici sobre un al·dehid en presència d'un àcid de Lewis (Esquema 15). En aquest cas, l'àcid de Lewis es coordina amb l'al·dehid, activant-lo i permetent l'addició de l'enolat de silici a través d'un mecanisme obert.



Esquema 15

Aquest model assumeix una aproximació directa del centre nucleòfil de l'enolat al centre electròfil del carbonil, de manera antiperiplanar o sinclinal, sense que existeixi cap vincle entre ambdues espècies (vegeu la Figura 3). Els estats de transició antiperiplanars **I** i **II** són normalment més favorables perquè minimitzen les interaccions dipolars, tot i les interaccions estèriques entre l'enolat de silici (R^1 o R_3SiO) i l'aldehid (R^2). Els estats de transició sinclinals **III** i **IV** també presenten aquests tipus d'interaccions desestabilitzants, mentre que **V** i **VI** es caracteritzen per una interacció desestabilitzant entre l'enolat de silici i l'àcid de Lewis coordinat a l'oxigen del carbonil de l'aldehid. Per tant, les interaccions estèriques i estereoelectròniques determinen l'energia relativa dels diferents estats de transició (**I–VI**) i la capacitat de diferenciar les dues cares del carbonil de l'electròfil.

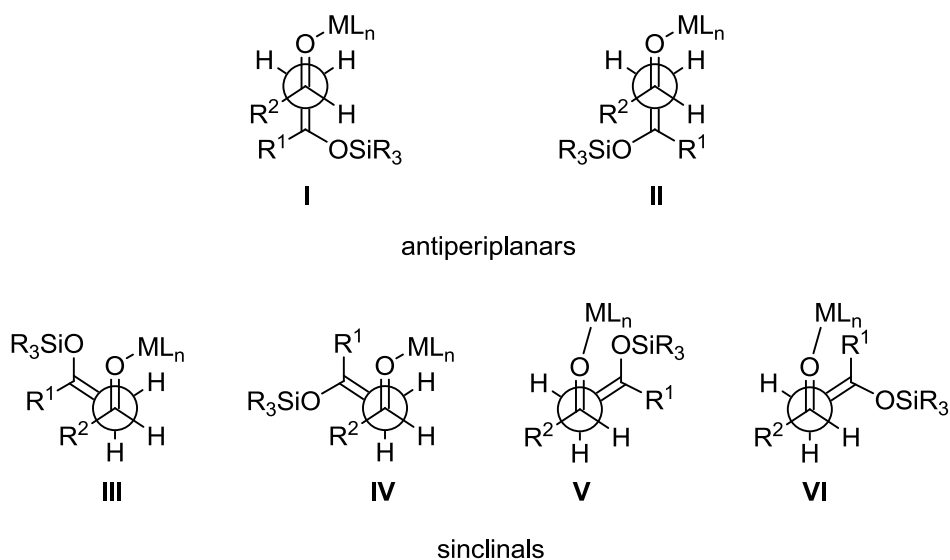
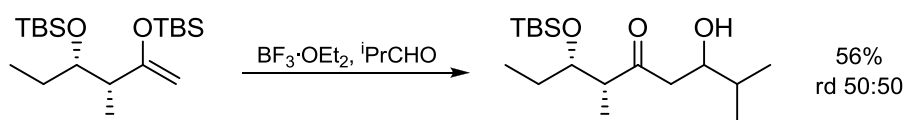
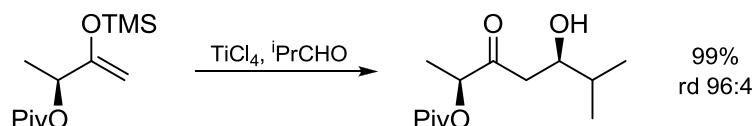
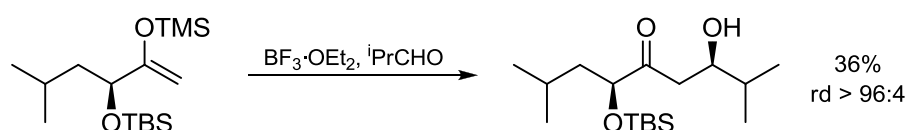


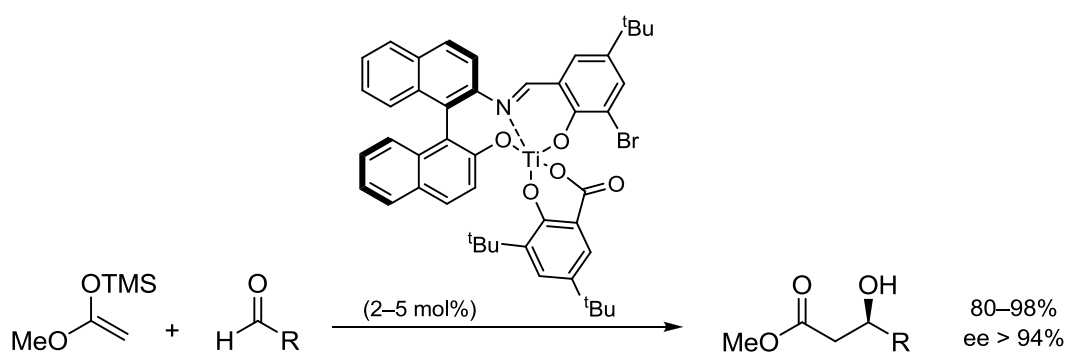
Figura 3

Fet aquest plantejament, per tal d'aconseguir una elevada enantioselectivitat cal afegir quiralitat en l'enolat de silici, l'aldehid o l'àcid de Lewis. Una primera aproximació implica l'ús de silil enol èters de metil cetones quirals, com els representats a l'Esquema 16. Molts exemples de la literatura suggereixen que les reaccions aldoliques de tipus Mukaiyama per control de substrat donen lloc a baixes diastereoselectivitats, com s'il·lustra a l'exemple de Jung,²⁷ llevat que es tracti d' α -hidroxi metil cetones. A l'exemple de Trost²⁸ i Kalesse²⁹ es pot comprovar que l'ús de diferents grups protectors (pivaloïl o *tert*-butildimetilsilil) i diferents àcids de Lewis ($TiCl_4$ o $BF_3 \cdot OEt_2$) permet assolir excel·lents diastereoselectivitats.

JungTrostKalesse

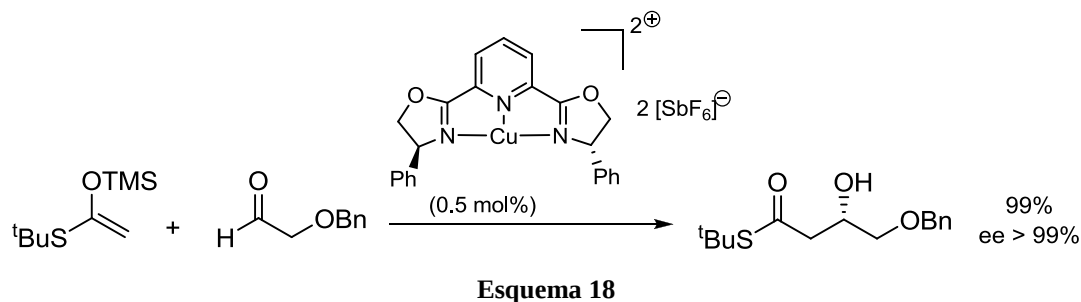
Esquema 16

L'alternativa d'usar aldehids quirals o àcids de Lewis quirals sol donar millors resultats. En particular s'han esmerçat importants esforços en el disseny d'àcids de Lewis quirals. Aquests, alhora que augmenten l'electrofilia dels aldehids, creen un entorn quiral al voltant del carbonil i, a més, faciliten la conversió del procés en catalític. El metall de l'àcid de Lewis es coordina simplement amb el carbonil de l'aldehyd i els lligands han de permetre la discriminació π -facial de les dues cares de l'aldehyd de manera que el nucleòfil s'apropi preferentment per una d'elles. A l'exemple de Carreira (Esquema 17),³⁰ l'ús d'un complex de Lewis de titani permet l'obtenció dels aldols amb excel·lents enantioselectivitats.

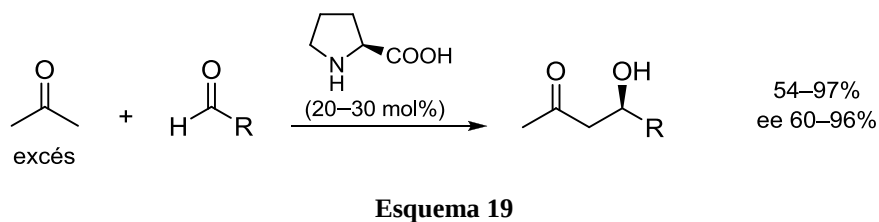


Esquema 17

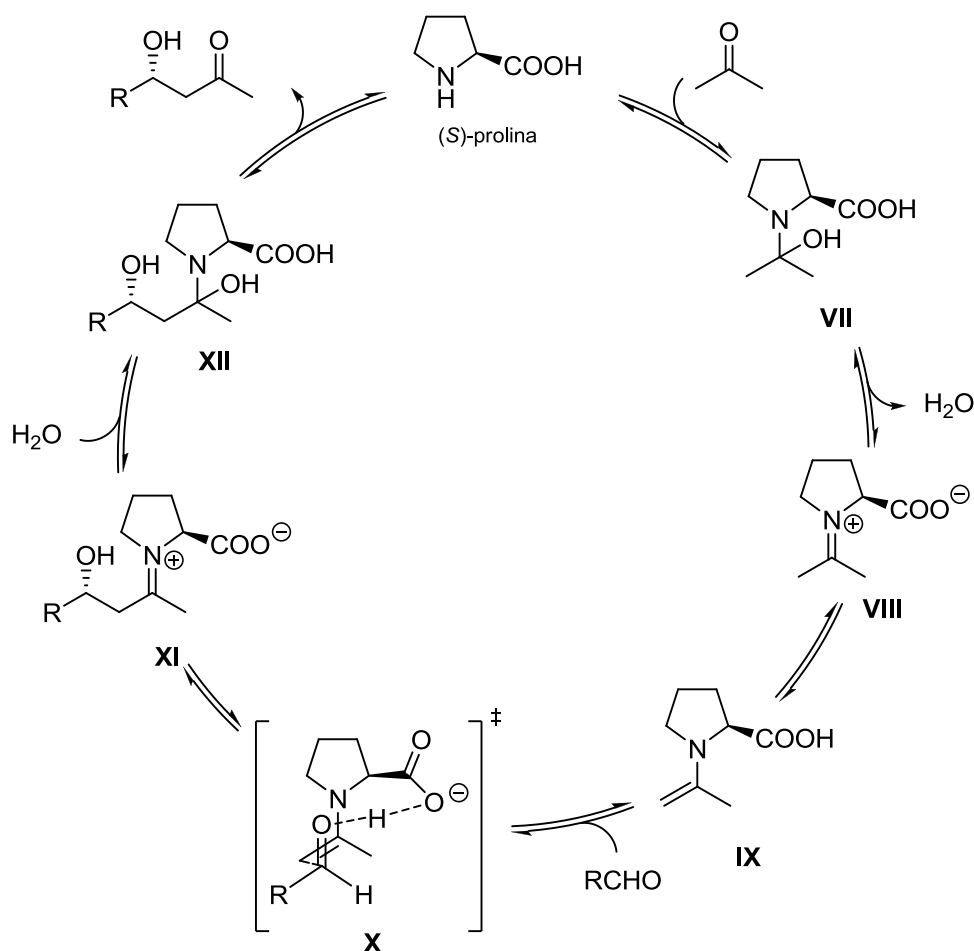
També existeix la possibilitat de que el metall quelati l'aldehid i doni lloc a un intermedi rígid. En aquest sentit, Evans descriu un catalitzador que forneix extraordinàries enantioselectivitats en processos de tipus Mukaiyama quan s'empren aldehids capaços de donar lloc a quelats, com ara el benziloxiacetaldehid, que faciliten una excel·lent diferenciació π -facial del carbonil (Esquema 18).³¹



En una aproximació radicalment diferent, cal destacar el desenvolupament de processos organocatalítics en reaccions aldòliques d'acetat. Val a dir, que el nom d'organocatàlisi s'aplica a processos en els que els catalitzadors són petites molècules orgàniques, sense intervenció de cap àtom metàl·lic. La primera reacció aldòlica organocatalítica intermolecular va ser desenvolupada per List i Barbas al 2000,³² que demostraren que l'aminoàcid (S)-prolina era capaç de catalitzar la reacció de la acetona amb diferents aldehids aromàtics i alifàtics ramificats en α , i permetia obtenir els corresponents aldols amb un bon control estereoquímic (Esquema 19).

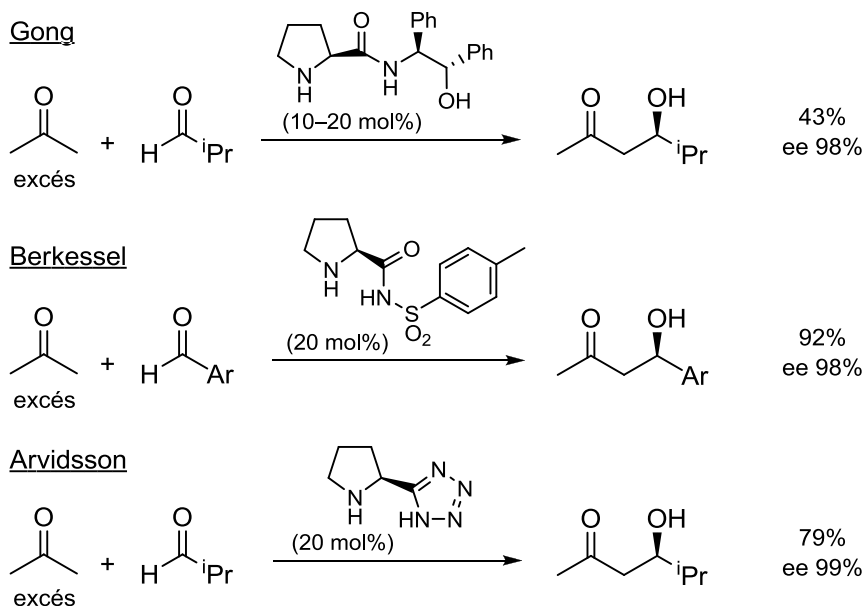


Aquests tipus de reaccions transcorren a través de cicles catalítics com el que es mostra a l'Esquema 20. L'addició de prolina a l'acetona en excés condueix a una enamina (IX) a través de les espècies intermèdies carbinolamina (VII) i ió imini (VIII). L'àcid carboxílic de la prolina li permet actuar com a catalitzador bifuncional i així, l'enamina (IX) evoluciona a través d'un estat de transició cíclic (X) en què juga un paper clau l'enllaç de pont d'hidrogen entre el grup carboxílic i el carbonil de l'electròfil. Finalment, s'allibera l'aldol i es regenera la prolina, que torna a actuar de nou en el cicle catalític.



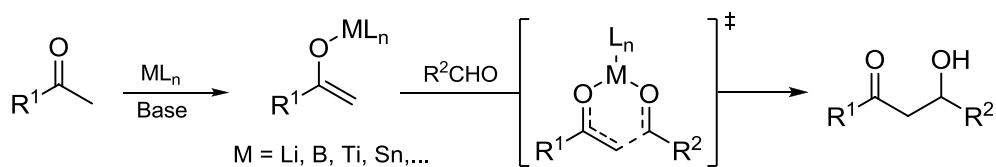
Esquema 20

Animats per aquests èxits s'ha desenvolupat un elevat nombre de catalitzadors, derivats de la prolina³³ i de la pirrolidina,³⁴ com els que es mostren a l'Esquema 21, que permeten l'obtenció dels corresponents aldols amb excel·lents estereoselectivitats. Totes aquestes espècies tenen en comú la participació en cicles catalítics com el descrit a l'Esquema 20, on s'incorporen de forma covalent al carbonil inalterat i, un cop construït l'enllaç C–C via un estat de transició cíclic, alliberen l'aldol resultant.

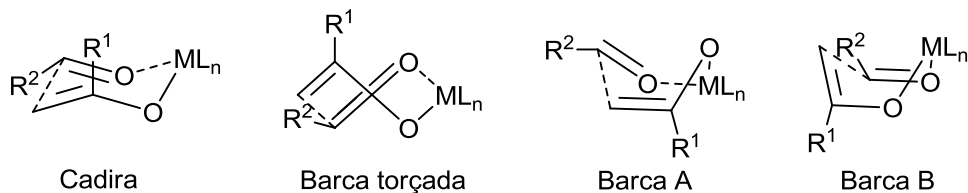


Esquema 21

Finalment, les reaccions aldòliques d'acetat es poden dur a terme amb enolats metàl·lics. Aquestes transcorren a través d'un estat de transició cíclic de sis membres en què el metall de l'enolat es coordina amb el carbonil de l'aldehid. Ara bé, la manca de substituents en l'enolat provoca que diferents estats de transició alternatius (cadira, barca torçada, barca A i barca B, vegeu l'Esquema 22) esdevinguin d'energia similar. La possibilitat de què la reacció evolucioni per diferents estats de transició dificulta l'adequada diferenciació de les dues cares del carbonil i, en conseqüència, afecta al control estereoquímic del procés. Així, per obtenir bones estereoselectivitats cal escollir amb cura el metall així com els elements quirals en el substrat, en l'aldehid o en els lligands del metall (R^1 , R^2 i L, respectivament a l'Esquema 22) per tal de què la reacció evolucioni majoritàriament a través d'un únic estat de transició el més ordenat possible.

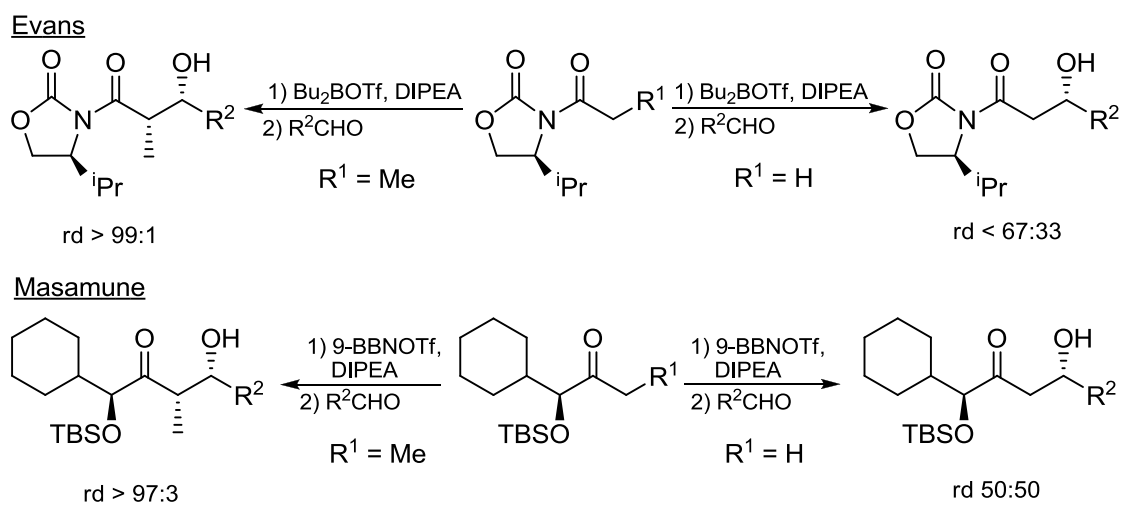


Geometries de l'estat de transició



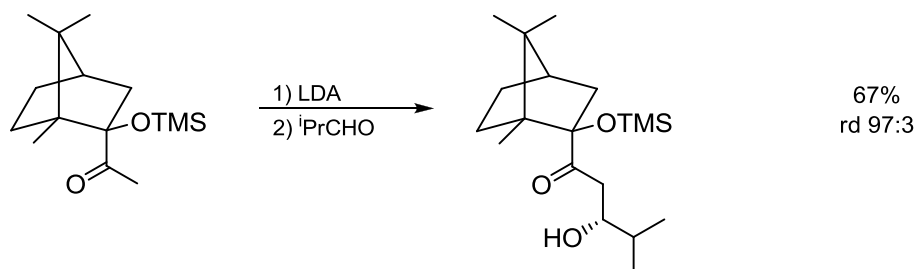
Esquema 22

Les dificultats per controlar la configuració del nou estereocentre en aquestes reaccions es feren evidents ben aviat. Així, a l'Esquema 23 s'han resumit dos exemples molt paradigmàtics de l'erosió de la diastereoselectivitat a les aldòliques d'acetat. En efecte, en el cas de les oxazolidinones d'Evans³⁵ s'obtingué una diastereoselectivitat inferior a 67:33 i en les cetones quirals de Masamune derivades de l'àcid mandèlic,²⁰ una mescla 50:50, mentre que en el cas del propionat les diastereoselectivitats eren extraordinàries (rd > 97:3).



Esquema 23

Una solució a aquestes limitacions passa per la utilització de sistemes que donin lloc a enolats conformacionalment molt rígids i amb importants impediments estèrics que controlin l'aproximació de l'aldehid. Un exemple el trobem al derivat de la càmfora de Palomo (vegeu l'Esquema 24).³⁶

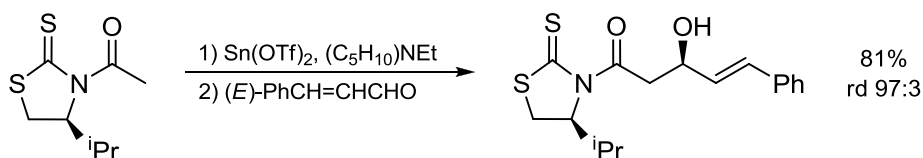


Esquema 24

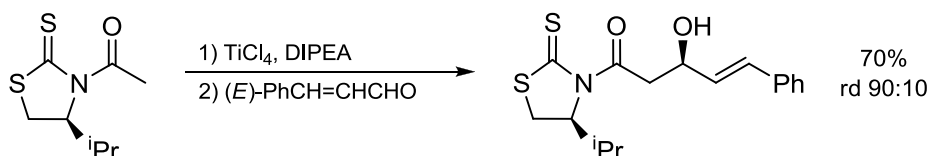
Però sobretot cal destacar els derivats de les oxazolidinones: les tiazolidintiones³⁷ i en menor grau les oxazolidintiones.³⁸ Nagao va ser el primer en descriure l'excel·lent control estereoquímic que oferien aquests sistemes quan

s'enolitzen amb triflat d'estany(II). Malauradament, el triflat d'estany(II) és un àcid de Lewis molt sensible que convé preparar i utilitzar immediatament, per la qual cosa s'han desenvolupat procediments alternatius amb altres àcids de Lewis, principalment TiCl_4 ,³⁹ que són més fàcils de manipular (vegeu l'Esquema 25). Alhora, s'ha estudiat la modificació d'aquests auxiliars per tal d'aconseguir millors resultats.⁴⁰ Val a dir que amb tots ells s'aconsegueixen elevats nivells d'estereocontrol i han estat usats àmpliament en la síntesi de productes naturals.

Nagao

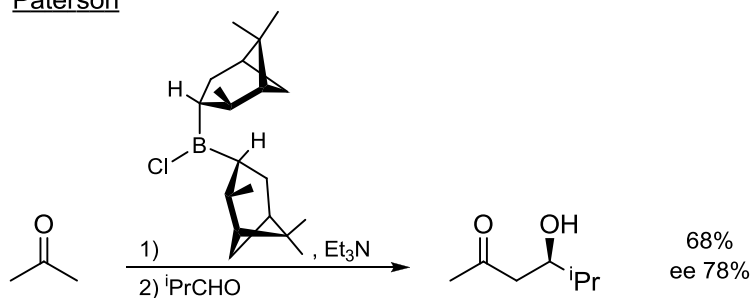
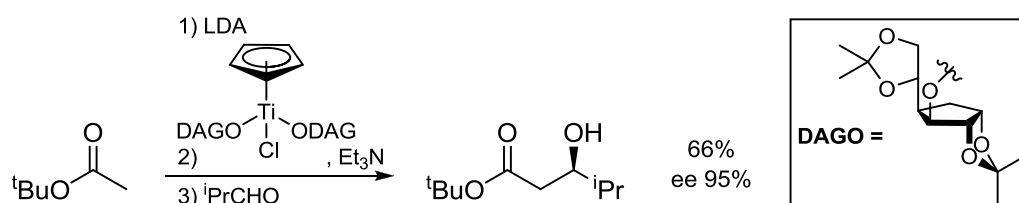


Urpí i Vilarrasa



Esquema 25

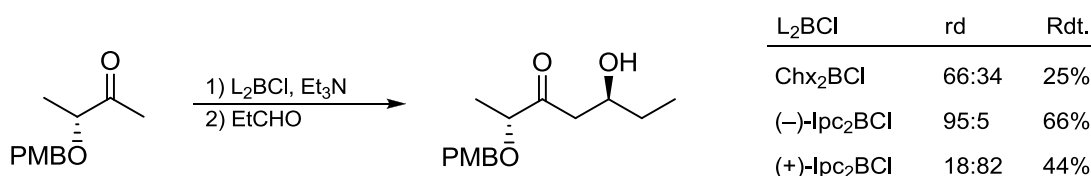
Una altra aproximació consisteix en la introducció de lligands quirals sobre el metall. Així, encara que l'enolat i l'aldehid siguin aquirals, l'ús d'aquests lligands quirals converteix els diferents estats de transició accessibles en diastereomèrics, la qual cosa permet assolir una elevada enantioselectivitat. S'han desenvolupat molts àcids de Lewis quirals,^{20b,41} però, sense dubte, entre ells destaquen els dissenyats per Paterson⁴² i Duthaler⁴³ (Esquema 26). Així, l'ús de l' Ipc_2BCl en la reacció entre l'acetona i l'isobutiraldehid permet aconseguir bons excessos enantiomèrics. D'altra banda, a l'exemple de Duthaler, la transmetal·lació de l'enolat de liti de l'acetat de *tert*-butil amb l'àcid de Lewis derivat del ciclopentadienil triclorotitani i un derivat de la D-glucofuranosa dona un enolat quiral que reacciona amb l'isobutiraldehid, amb una excel·lent enantioselectivitat. Ambdós lligands quirals han estat usats en la síntesi de productes naturals.^{44,45}

PatersonDuthaler

Esquema 26

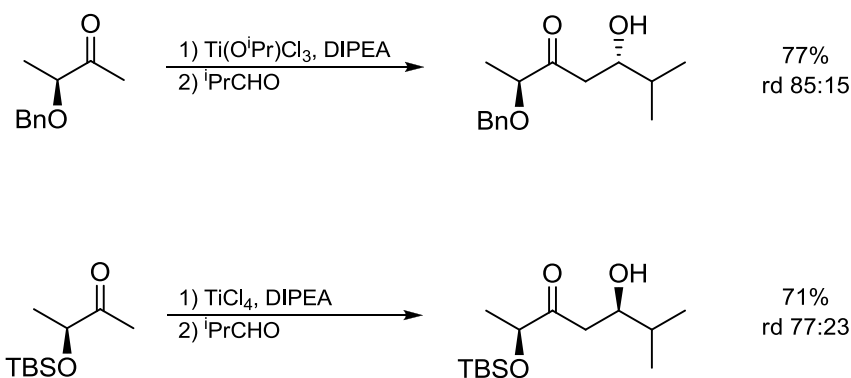
Pel que fa a les reaccions sota control de substrat, els enolats metàl·lics de metil cetones quirals només permeten, en general, un control estereoquímic força moderat. Aquestes metil cetones es poden classificar segons els substituents en α i en β , sent les més efectives les α - i β -oxigenades.

Pel que fa a les cetones α -oxigenades, Evans va estudiar la reacció aldòlica de la metil cetona derivada de l'àcid làctic descrita a l'Esquema 27.⁴⁶ L'addició dels enolats de bor d'aquesta cetona al propanal forneixen el corresponent aldol amb una baixa diastereoselectivitat quan s'utilitza un àcid de Lewis aquiral. En canvi, aquesta selectivitat millora considerablement en usar l' Ipc_2BCl , obtenint-se un dels dos diastereòmers segons la configuració de l'àcid de Lewis.



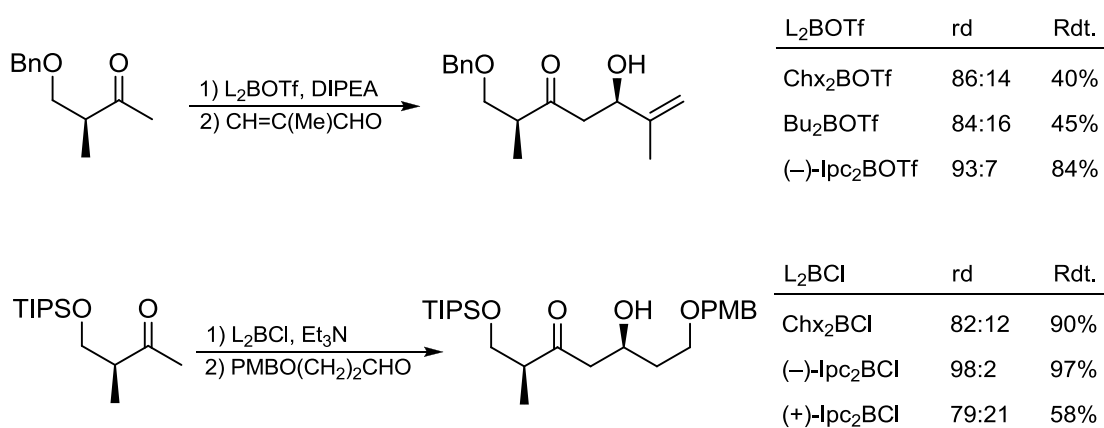
Esquema 27

Paral·lelament, en el nostre grup s'han estudiat les reaccions aldòliques dels enolats de titani d'aquestes cetones α -oxigenades (Esquema 28).^{15,21,22,23,24} Segons el grup protector usat i modulant la reactivitat amb l'àcid de Lewis de titani emprat es poden obtenir les dues configuracions amb diastereoelectivitats de moderades a bones.



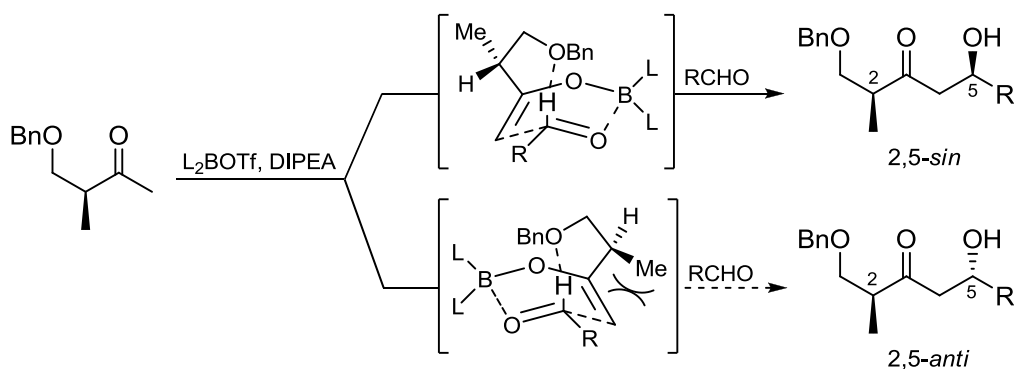
Esquema 28

D'altra banda, la reacció dels enolats de bor de les α -metil- β -hidroxi metil cetones ha estat àmpliament estudiada per Paterson. Aquestes metil cetones β -oxigenades donen millor resultat que les corresponents metil cetones α -oxigenades. Com es pot veure en l'Esquema 29,⁴⁷ l'ús d'àcids de Lewis no quirals permet obtenir diastereoselectivitats al voltant de 85:15 independentment del grup protector. Ara bé, per tal de reforçar el control exercit per la cetona és necessari l'ús de lligands quirals (Ipc_2BX), així s'arriben a obtenir selectivitats per sobre de 90:10 quan les induccions apunten en el mateix sentit. En canvi, l'ús de la configuració contrària en l'àcid de Lewis no permet invertir la diastereoselectivitat.

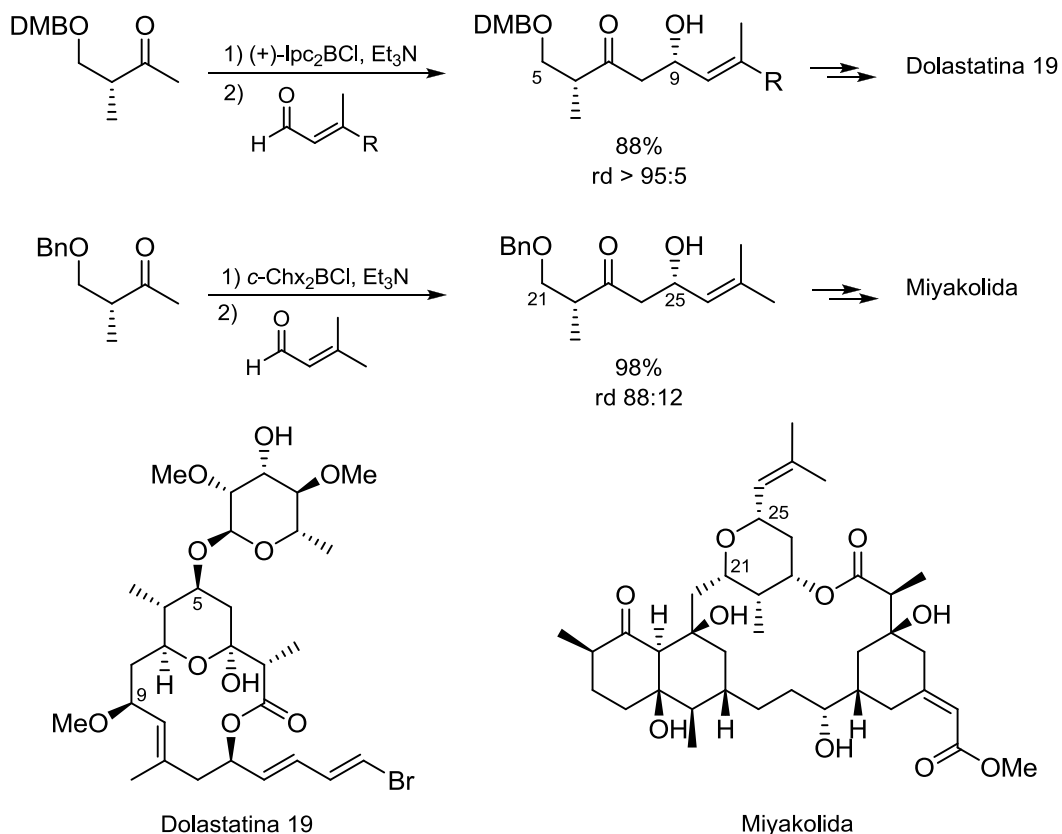


Esquema 29

Estudis teòrics suggereixen que les reaccions aldòliques d'aquests enolats de bor transcorren a través d'estats de transició tipus barca en els quals existeix un pont d'hidrogen estabilitzant entre l'oxigen de l'alcohol protegit i el protó de l'aldehid. Aquesta interacció permet que la reacció evolucioni per un estat de transició molt ordenat que condueix majoritàriament a l'adducte 2,5-*sin*, ja que a l'estat de transició que porta a l'aldol 2,5-*anti* apareix una interacció estèrica desfavorable (Esquema 30).⁴⁸



Aquesta metodologia ha estat utilitzada en la síntesi de nombrosos productes naturals,^{47b,49} ja sigui utilitzant la cetona com a única font de quiralitat o juntament amb l'ús de l'àcid de Lewis derivat de l'isopinocampfeil. A l'Esquema 31 se'n mostren dos exemples, el primer d'ells és de la síntesi de la dolastatina 19⁵⁰ i el segon, de la miyakolida.⁵¹



Esquema 31

Aquests exemples il·lustren la superior complexitat de la reacció aldòlica d'acetat respecte a la de propionat. A més, cal subratllar que les reaccions aldòliques de la β-hidroxi metil cetona derivada de l'èster de Roche amb enolats metàl·lics estaven

limitades a l'ús d'enolats de bor. Així, ens proposarem estudiar a fons la reacció dels enolats de titani de la β -hidroxi metil cetona derivada de l'èster de Roche protegida amb un grup quelant. Primerament, calia avaluar l'efecte dels diferents àcids de Lewis de titani per tal d'optimitzar les condicions de reacció i, tot seguit, generalitzar el procés amb un ampli ventall d'aldehyds.

2. PREPARACIÓ DE LA METIL CETONA **1**

Com s'acaba de comentar, el primer objectiu d'aquesta Tesi era l'estudi de les reaccions aldòliques de la β -benziloxi metil cetona derivada de l'èster de Roche. Per tant, calia disposar de la cetona **1** derivada de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil.

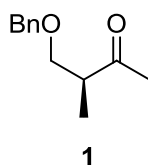
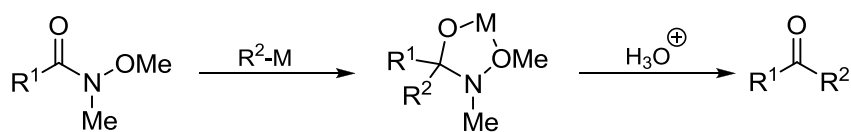


Figura 4

Actualment es disposa d'un ampli ventall de procediments per a la síntesi de les β -hidroxi alquil cetones. Possiblement, la via més utilitzada implica l'addició d'un reactiu organometàl·lic sobre algun derivat d'un β -hidroxiàcid enantiomèricament pur.⁵² Els problemes que planteja aquesta aproximació són, d'una banda, la formació del corresponent alcohol terciari deguda a l'addició de dos equivalents del reactiu organometàl·lic sobre el derivat d'àcid inicial i, d'altra banda, la possible epimerització del centre en α al carbonil.

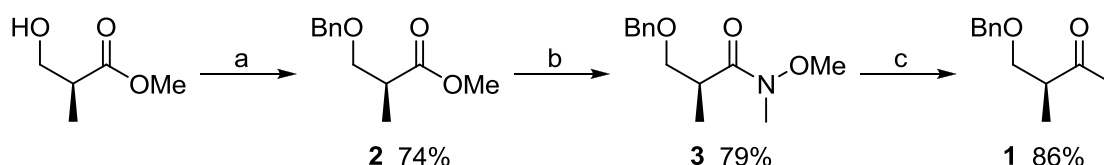
Per tal d'evitar-ho, s'han descrit diversos èsters⁵³ i amides⁵⁴ heterosubstituïts en què l'intermedi tetraèdric resultant de l'addició del primer equivalent de reactiu organometàl·lic està estabilitzat per quelació, de manera que el carbonil no s'allibera fins al tractament final aquós. Aquest fet evita l'epimerització de l'estereocentre en α al carbonil i la reacció amb un segon equivalent de reactiu organometàl·lic. L'exemple paradigmàtic d'aquests substrats són les *N*-metil-*N*-metoxi amides, conegudes com les amides de Weinreb,^{47a,54b,55} que permeten l'estabilització de l'intermedi de reacció per la quelació de l'àtom metàl·lic amb els dos àtoms d'oxigen presents a la molècula

formant un cicle de cinc baules (Esquema 32). Aquestes amides s'han utilitzat exhaustivament en moltes seqüències sintètiques.



Esquema 32

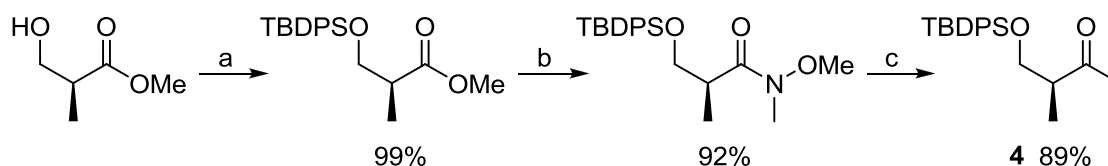
Així doncs, la cetona **1** va ser obtinguda a partir de l'èster de Roche mitjançant la seqüència de reaccions resumida a l'Esquema 33. En primer lloc, la protecció de l'(S)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil es dugué a terme amb tricloroacetimidat de benzil i catàlisi àcida, en concret amb TMSOTf, tot obtenint l'èster protegit **2** amb un bon rendiment (74%) a una escala de 20 mmol. A continuació, l'addició de la sal de magnesi de l'*N,O*-dimetilhidroxilamina sobre l'èster **2** permeté obtenir l'amida de Weinreb **3** amb un 79% de rendiment.^{55b} Finalment, l'addició de MeMgBr sobre aquesta amida donà lloc a la cetona desitjada **1** amb un rendiment global del 50% a partir de l'èster de Roche.



(a) $\text{Cl}_3\text{CC}(=\text{NH})\text{OBn}$, TMSOTf, ciclohexà/ CH_2Cl_2 2:1, t.a., 3 h; (b) $\text{MeONH}(\text{Me})\cdot\text{HCl}$, $i\text{PrMgCl}$, THF, -10°C , 1 h; (c) MeMgBr, THF, 0°C , 2 h.

Esquema 33

D'altra banda i seguint un procés molt semblant al descrit per a la β -benziloxi metil cetona **1**, Cristina Luján, en el seu Màster Experimental,²⁵ va preparar la β -sililoxi metil cetona **4** per tal d'avaluar l'impacte del grup protector en la reacció aldòlica amb enolats de titani. La seqüència que es portà a terme es resumeix tot seguit.

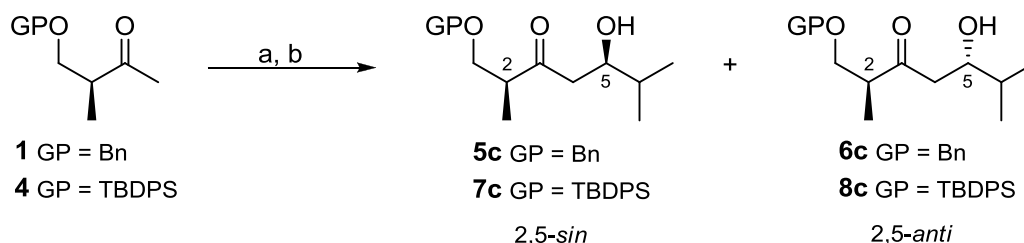


(a) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 12 h; (b) $\text{MeONH}(\text{Me})\cdot\text{HCl}$, $i\text{PrMgCl}$, THF, -10°C , 1 h; (c) MeMgCl, THF, 0°C , 2 h.

Esquema 34

3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA METIL CETONA **1****3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ**

Com s'ha explicat en la introducció, les reaccions aldòliques d'enolats de titani depenen del grup protector de l'hidroxil i de l'àcid de Lewis de titani utilitzat en l'enolització. Per això, inicialment vam avaluar la reacció dels enolats de titani de les cetones **1** i **4** amb isobutiraldehid, com a aldehyd de referència, i utilitzant diferents àcids de Lewis de titani. Els resultats es resumeixen a la Taula 1. Cal fer esment que les proves amb la cetona **4** foren realitzades per Cristina Luján en el seu Màster Experimental.²⁵



(a) TiL_4 *n* eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) $i\text{PrCHO}$ 1.5 eq, -78°C , 30 min.

Prova	Cetona	GP	TiL_4	<i>n</i> (eq)	rd (<i>sin/anti</i>) ^a	Rendiment ^b (%)
1 ^c	4	TBDPS	TiCl_4	1	64:36	77
2 ^c	4	TBDPS	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	1	64:36	32
3 ^c	4	TBDPS	TiCl_4	2	61:39	78
4	1	Bn	TiCl_4	1	68:32	81
5	1	Bn	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	1	83:17	92
6	1	Bn	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$	1	67:32	35 (53) ^d
7	1	Bn	TiCl_4	2	95:5	89
8	1	Bn	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	2	77:23	67

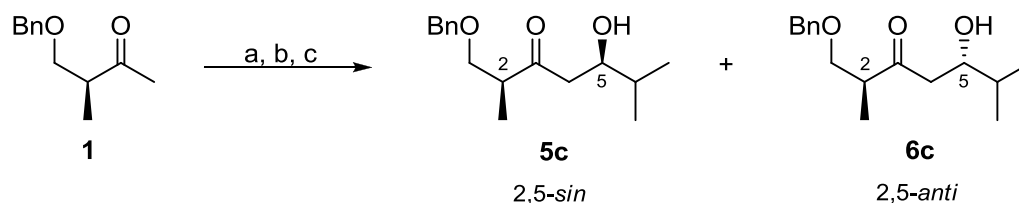
^aDeterminada per RMN de ^1H del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cProves realitzades per Cristina Luján.²⁵ ^dEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

Taula 1

Com es pot observar en els resultats descrits a la Taula 1, les reaccions aldòliques de la cetona **4** donen lloc als corresponents aldols amb una baixa relació diastereomèrica independentment de l'àcid de Lewis de titani usat (vegeu les proves 1 i 2 de la Taula 1). Tenint en compte la baixa capacitat quelant del voluminos grup

protector de silici, el baix control estereoquímic obtingut amb **4** es pot atribuir al fet que els substituents en α al carbonil són estèricament massa similars (Me vs CH₂OTBDPS) per permetre la diferenciació efectiva de les dues cares de l'enllaç C=O en l'estat de transició. D'altra banda, els resultats obtinguts amb la cetona **1**, que té un èter de benzil amb gran capacitat de quelació, confirmen la gran influència dels àcids de Lewis de titani en les reaccions aldòliques de la metil cetona **1**. En efecte, utilitzant un equivalent d'àcid de Lewis, la diastereoselectivitat assolida amb Ti(OⁱPr)Cl₃ és força notable, com es pot observar a les entrades 4–6 de la Taula 1. A més a més, aprofitant la nostra experiència amb altres cetones quirals protegides amb un grup benziloxi,^{15,16b} també vam estudiar l'efecte d'utilitzar un excés d'àcid de Lewis en aquestes reaccions. L'ús de dos equivalents de TiCl₄ amb la cetona **4** no afecta ni a la diastereoselectivitat ni al rendiment de la reacció (compareu les entrades 1 i 3 de la Taula 1), però en el cas de la cetona **1** l'aldol 2,5-*sin* **5c** s'obté amb una diastereoselectivitat extraordinària (95:5) i un rendiment notable (89%). Per contra, dos equivalents de Ti(OⁱPr)Cl₃ proporcionaren uns resultats molt més moderats (compareu les entrades 7 i 8 de la Taula 1).

Així doncs, els resultats descrits a la Taula 1 demostren que la tria adequada del grup protector de l'hidroxil en β i dels equivalents de TiCl₄ permet obtenir uns resultats excel·lents en les reaccions aldòliques d'aquestes metil cetones. En aquest context, tenint en compte l'augment notable de diastereoselectivitat que provoca la presència d'un segon equivalent de TiCl₄, es procedí a estudiar l'efecte que produiria l'addició de diferents àcids de Lewis a l'enolat de titani generat amb TiCl₄. Aquest segon equivalent s'addicionà, en tots els casos, a l'enolat de titani ja format i es deixà evolucionar durant 10 min abans d'afegir l'aldehid. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 2.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) **AL** 1.0 eq, -78°C , 10 min;
 (c) $^i\text{PrCHO}$ 1.5 eq, -78°C , 30 min.

Prova	AL	rd (5c/6c) ^a	Rendiment ^b (%)
1	TiCl_4	95:5	89
2	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	85:15	68 (6) ^c
3	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	68:32	36 (5) ^c
4	SnCl_4	92:8	57 (18) ^c
5	Et_2AlCl	92:8	79
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	62:38	91

^aDeterminada per RMN de ^1H del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

Taula 2

De l'anàlisi dels resultats de la Taula 2 podem concloure que la naturalesa del segon equivalent d'àcid de Lewis afecta de manera notable al resultat estereoquímic. Així, el TiCl_4 dona lloc a una diastereoselectivitat (95:5) i rendiment (89%) extraordinaris, mentre que l'addició d'àcids de Lewis de titani que incorporen grups isopropòxid produeix una disminució de la relació diastereomèrica i del rendiment (compareu les proves 1–3 de la Taula 2). D'altra banda, l'addició d'un segon àcid de Lewis amb un metall diferent del titani provoca una disminució del rendiment (SnCl_4 o Et_2AlCl) o de la diastereoselectivitat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$).

L'augment notable de la diastereoselectivitat que genera el segon equivalent de TiCl_4 (prova 1 de la Taula 2) ens va empenyer a estudiar quina era la quantitat d'àcid de Lewis que donava un millor control de l'estereoquímica del procés. Per això, ens disposàrem a avaluar la influència del nombre d'equivalents addicionals de TiCl_4 en la diastereoselectivitat i el rendiment de la reacció aldòlica de la metil cetona **1**. Com es pot veure en la Figura 5, l'addició de quantitats creixents de TiCl_4 a la mescla de reacció no influeix significativament en el rendiment (81–90%), però la diastereoselectivitat s'incrementa de manera progressiva des de 68:32 fins a 95:5 quan s'addiciona un equivalent extra de TiCl_4 . Sorprenentment, quan s'empren 1.5 equivalents de TiCl_4 la

diastereoselectivitat no varia, però el rendiment disminueix fins al 76%, segurament com a conseqüència de la desprotecció parcial de l'alcohol amb l'excés d'àcid de Lewis.

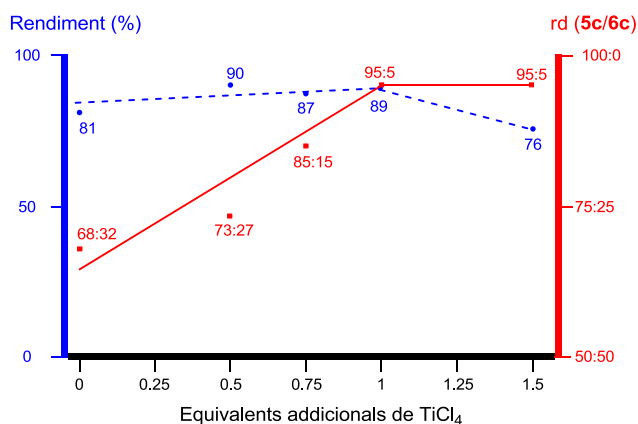


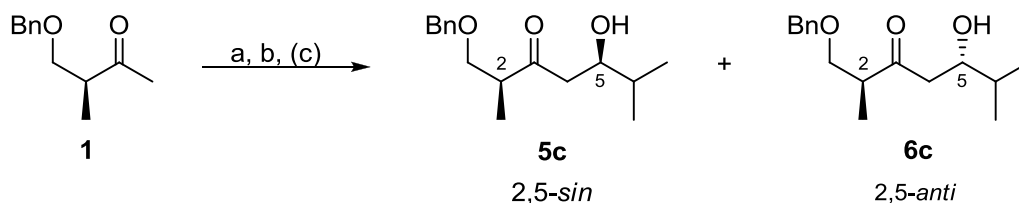
Figura 5

Aquests resultats demostren de manera clara que l'equivalent addicional de TiCl_4 és necessari per obtenir una elevada diastereoselectivitat en aquestes reaccions aldòliques, fet que suggereix que hi ha un canvi notable en l'estructura del nucleòfil de titani i, segurament, en l'estat de transició a través del qual evoluciona aquest tipus de transformació.

Un cop s'havia determinat el grup protector de la metil cetona i l'àcid de Lewis que donaven lloc a la màxima diastereoselectivitat en les reaccions aldòliques, decidírem avaluar l'impacte de diferents aspectes experimentals sobre la diastereoselectivitat del procés.

Inicialment, vam avaluar l'efecte que comportava sobre la diastereoselectivitat l'ordre en què eren adicionats aquests dos equivalents de TiCl_4 i, amb aquest objectiu, assajàrem quatre protocols diferents. En el que anomenàrem mètode **A**, emprat fins aleshores, s'addicionà el segon equivalent de TiCl_4 sobre l'enolat de titani preparat per reacció de la cetona, un equivalent de TiCl_4 i un equivalent de DIPEA. La mescla resultant es deixà evolucionar durant 10 min i, seguidament, s'afegí l'aldehid. En el mètode **B**, s'addicionaren els dos equivalents d'àcid de Lewis alhora sobre la cetona **1** a l'inici del procés d'enolització. En el mètode **C**, l'aldehid es precomplexà amb un equivalent de TiCl_4 i aquesta mescla s'afegí sobre l'enolat de titani prèviament preparat segons el mètode clàssic. Finalment, en el mètode **D**, l'enolat de titani d'**1** s'afegí sobre

la mescla de l'aldehid precomplexat amb un equivalent de TiCl_4 (addició inversa). Els resultats obtinguts en aquestes metodiques es resumeixen a la Taula 3.



Mètode A: (a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min; (c) $^i\text{PrCHO}$ 1.5 eq, -78°C , 30 min.

Mètode B: (a) TiCl_4 2.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) $^i\text{PrCHO}$ 1.5 eq, -78°C , 30 min.

Mètode C: (a) TiCl_4 1.1 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.2 eq- $^i\text{PrCHO}$ 1.2 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min.

Mètode D: (a) TiCl_4 1.1 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.2 eq- $^i\text{PrCHO}$ 1.2 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 10 min. Addició inversa.

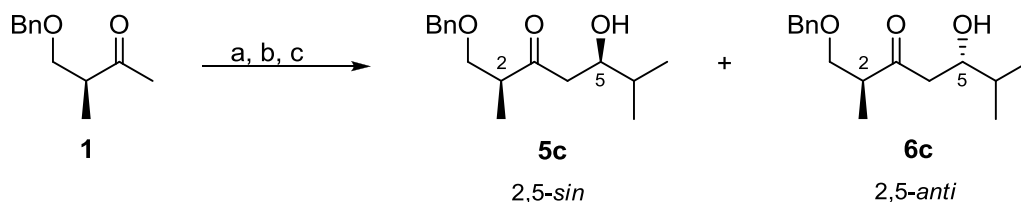
Prova	Mètode	rd (5c/6c) ^a	Rendiment ^b (%)
1	A	95:5	89
2	B	94:6	75
3	C	93:7	33 (52) ^c
4	D	97:3	86

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

Taula 3

Els resultats obtinguts mostren que el protocol experimental no afecta gaire a la diastereoselectivitat, però produeix una disminució del rendiment en el cas dels mètodes **B** i, sobretot, **C**. El fet que el mètode **B** sigui possible ens indica que el segon àcid de Lewis deu estar involucrat d'alguna manera en l'estructura del complex **1**- TiCl_4 , fent-lo inclús més reactiu, i que no resta lliure en el medi ja que la posterior addició de l'amina terciària conduiria a la formació irreversible d'un complex TiCl_4 -DIPEA que impediria la generació de l'enolat i, per tant, la formació de l'aldol. D'altra banda, el baix rendiment assolit en el mètode **C** s'explica per la dificultat de transferir l'aldehid precomplexat amb el TiCl_4 , ja que el complex no és gaire soluble. El mètode **D** forneix una excel·lent diastereoselectivitat, fet que il·lustra com petits canvis en el procediment experimental poden modular el control estereoquímic de la reacció. Els resultats obtinguts ens portaren a estudiar amb més detall els mètodes **A** i **D** per tal de trobar les millors condicions de reacció i, també, per intentar identificar les claus que determinen el curs estereoquímic del procés.

Primer, ens centràrem en el mètode **A**. Així, es dugueren a terme un conjunt de proves modificant el temps d'enolització (t_{enol}), el temps d'evolució després d'afegir el segon equivalent de TiCl_4 i abans d'afegir l'aldehid (t_{evol}), el temps de reacció (t_{reac}) i el nombre d'equivalents d'aldehid (n). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 4.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , t_{enol} min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , t_{evol} min;

(c) $^i\text{PrCHO}$ n eq, -78°C , t_{reac} min.

Prova	t_{enol} (min)	t_{evol} (min)	t_{reac} (min)	n (eq)	rd (5c/6c) ^a	Rdt. ^b (%)
1	30	0	30	1.5	90:10	94
2	30	10	30	1.5	95:5	89
3	30	20	30	1.5	95:5	91
4	15	10	15	1.5	95:5	83
5	30	10	15	1.5	94:6	89
6	30	10	30	1.2	95:5	68

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna.

Taula 4

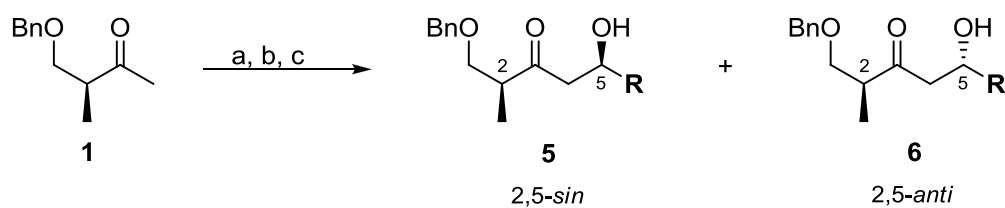
Dels resultats de la Taula 4 es pot concloure que s'ha de deixar un temps d'evolució (t_{evol}) després d'afegir el segon equivalent d'àcid de Lewis (compareu les proves 1–3 de la Taula 4). En efecte, si bé aquest temps d'evolució no afecta al rendiment, sí que produeix una millora important de la diastereoselectivitat. D'altra banda, els temps d'enolització (t_{enol}) i de reacció (t_{reac}) tenen menys influència en la reacció. Es pot veure que en disminuir a només 15 min el temps de reacció (proves 4 i 5 de la Taula 4) s'obté el mateix rendiment. Ara bé, en utilitzar altres aldehids no recollits a la Taula es produí un descens notable en el rendiment (per exemple, amb benzaldehid el rendiment disminuí fins al 70%). Finalment, s'observa que en reduir el nombre d'equivalents d'aldehid (de 1.5 a 1.2 equivalents) es produeix una davallada notable del rendiment (compareu les proves 2 i 6 de la Taula 4).

Tenint en compte aquests resultats, vam considerar que les condicions òptimes de reacció implicaven 30 min d'enolització, seguits per l'addició del segon equivalent

de TiCl_4 , agitació de la mescla de reacció durant 10 min, addició d'1.5 equivalents d'aldehid i agitació de la mescla resultant durant 30 min, sempre a -78°C . A més, aquests temps de reacció i d'enolització optimitzats per al mètode **A** també foren adequats per al mètode **D**. Per tant, les millors condicions per al mètode **D** consistien en realitzar l'enolització durant 30 min i tot seguit addicionar l'enolat a una solució del complex TiCl_4 -aldehid prèviament agitada durant 10 min. A continuació, la mescla resultant s'agita durant 30 min també a -78°C .

3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS

Un cop establerta una metodologia experimental per al mètode **A**, s'aplicà a un ampli conjunt d'aldehids alifàtics, α,β -insaturats i aromàtics per tal de conèixer l'abast de la metodologia. Els resultats d'aquestes reaccions es resumeixen a la Taula 5.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min;
 (c) RCHO 1.5 eq, -78°C , 30 min.

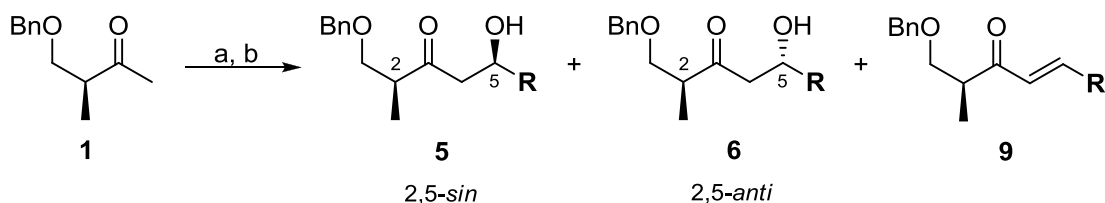
Prova	Aldehid	R	rd (5/6) ^a	Rendiment ^b (%)
1	a	Pr	90:10	78
2	b	ⁱ Bu	92:8	86
3	c	ⁱ Pr	95:5	89
4	d	^t Bu	98:2	90
5	e^c	(<i>E</i>)-PhCH=CH	90:10 ^d	77
6	f^c	(<i>E</i>)-MeCH=CH	93:7	80
7	g^c	CH ₂ =C(Me)	95:5	78
8	h^e	<i>p</i> -MeOPh	90:10	91
9	i^e	Ph	92:8	93
10	j^e	<i>p</i> -NO ₂ Ph	94:6	81
11	k^c	BnOCH ₂	50:50 ^d	85
12	l^{c,e}	BnOCH ₂ CH ₂	38:62 ^d	80

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^dDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^eS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid.

Taula 5

Els resultats de la Taula 5 demostren l'excel·lent control estereoquímic aconseguït per aquesta reacció aldòlica. En efecte, els aldehids alifàtics permeten assolir excel·lents rendiments (78–90%) i diastereoselectivitats molt elevades (proves 1–4), en les que s'observa un augment de la relació diastereomèrica a mesura que s'incrementa l'impediment estèric de l'aldehid, fins a arribar a una relació diastereomèrica de 98:2 amb el pivalaldehid (prova 4). A les proves 5–7, amb aldehids α,β -insaturats, també s'observa el mateix efecte amb un màxim de 95:5 pel cas de la metacroleïna i pel que fa al rendiment es manté per damunt del 77% en tots els casos. A les proves 8–10, els aldehids aromàtics donen rendiments elevats amb una relació diastereomèrica que augmenta en augmentar l'electrofilia de l'aldehid (de 90:10 fins a 94:6). En tots els casos, els rendiments són bons (77–93%) i les diastereoselectivitats excel·lents ($rd \geq 90:10$), sobretot si es té en compte que estem parlant d'una reacció aldòlica d'acetat. Només en el cas dels aldehids α - i β -oxigenats protegits amb un grup benzil (proves 11 i 12) s'obtingué una mescla complexa en la que es detecten els dos diastereòmers en una proporció 50:50 o molt propera. Aquests resultats fan pensar que l'elevada capacitat quelant del grup OBn deu alterar l'estructura de les espècies reaccionants i afectar al resultat estereoquímic de la reacció.

Un cop establert que el mètode **A** permet obtenir els corresponents aldols 2,5-*sin* amb excel·lents diastereoselectivitats ($rd \geq 90:10$) amb un ampli ventall d'aldehids, vam voler assajar la reacció amb el mètode **D** emprant els mateixos aldehids. Encara que els experiments preliminars realitzats en l'optimització de la reacció amb l'isobutiraldehid (Taula 3) havien donat lloc a relacions diastereomèriques lleugerament millors que amb el mètode **A**, teníem certs dubtes sobre la nostra capacitat de generalitzar aquest procés que requereix l'addició inversa de l'enolat sobre l'aldehid complexat amb $TiCl_4$. Els resultats d'aquests estudis els hem resumit a la Taula 6.



(a) TiCl_4 1.1 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.2 eq- RCHO 1.2 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 10 min. Addició inversa.

Prova	Aldehid	R	rd (5/6) ^a	Rdt. ^b (%)	Rdt. de 9 ^c (%)
1	a	Pr	96:4	88	—
2	b	ⁱ Bu	95:5	86	<5 ^d
3	c	ⁱ Pr	97:3	86	—
4	e^e	(<i>E</i>)-PhCH=CH	95:5 ^f	22 (43) ^g	22
5	f^e	(<i>E</i>)-MeCH=CH	97:3	80	<5 ^d
6	g^e	CH ₂ =C(Me)	98:2	81	<5 ^d
7	h^h	<i>p</i> -MeOPh	91:9	35 (40) ^g	<5 ^d
8	i^h	Ph	97:3	68	21
9	j^h	<i>p</i> -NO ₂ Ph	96:4	60	34
10	k^e	BnOCH ₂	81:19 ^f	56	<5 ^d
11	l^{e,h}	BnOCH ₂ CH ₂	82:18 ^f	77	9

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de les enones **9**. ^dEs detectà l'enona **9** per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^eL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^fDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^gEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada. ^hS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid.

Taula 6

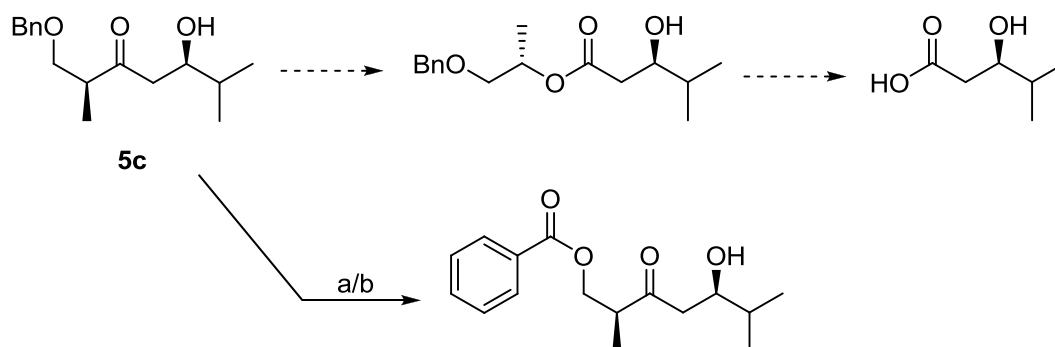
En general, el mètode **D** millora les diastereoselectivitats obtingudes amb el mètode **A**, però es formen les enones **9**, encara que en molts casos amb rendiments baixos. En el cas dels aldehids alifàtics (proves 1–3) s'obtenen excel·lents diastereoselectivitats i, fins i tot, amb un aldehid tan poc impedit com el butanal s'aïllà l'aldol *2,5-sin* amb una relació diastereomèrica de 96:4 i un 88% de rendiment, un resultat extraordinari per a aquest tipus de reaccions. Els resultats assolits amb els aldehids α,β -insaturats, com ara la metacroleïna i el crotonaldehid, foren també excel·lents perquè generaren els aldols *2,5-sin* amb molt bon rendiment (80–81%) com a únic diastereòmer (rd $\geq$ 97:3). Ara bé, en el cas d'aldehids molt conjugats, com el cinnamaldehyd (prova 4), o els aldehids aromàtics (proves 7–9) que també donaren excel·lents diastereoselectivitats, els rendiments eren baixos (22–68%). Les raons d'aquests baixos rendiments són encara poc clares, però es podrien atribuir a la

formació de complexos aldehyd-àcid de Lewis que no permetessin l'evolució de la reacció (cas dels aldehyds **e** i **h**) i/o a la transformació dels corresponents aldolats de titani en les cetones α,β -insaturades **9** (en el cas dels aldehyds **e**, **i** i **j**). Per tal d'estudiar aquestes possibilitats, es dugueren a terme una sèrie de proves per comprovar si l'aldehyd en precomplexar-se amb TiCl_4 experimentava alguna reacció. Malauradament, aquests experiments no foren conclouents. En el cas dels aldehyds α - i β -oxigenats protegits amb un grup benzil (proves 10 i 11) es van obtenir diastereoselectivitats a l'entorn de 80:20 i rendiments acceptables. Aquest fet contrasta amb els resultats obtinguts amb els mateixos aldehyds en el mètode **A**, on s'obtenia una mescla d'aldols 50:50. Així, en aquest mètode els aldehyds amb capacitat quelant no impliquen una pèrdua tan gran de control esteroquímic com en el mètode **A**.

En resum, tant el mètode **A** com el mètode **D** permeten assolir resultats extraordinàriament bons per a aquest tipus de reaccions. El mètode **A** dóna diastereoselectivitats per sobre de 90:10 en tots els casos, excepte amb els α - i β -benziloxi aldehyds. En el cas del mètode **D**, s'obtenen relacions diastereomèriques superiors, fins i tot amb els α - i β -benziloxi aldehyds, encara que amb aldehyds molt conjugats s'obtenen quantitats apreciables de les enones.

3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

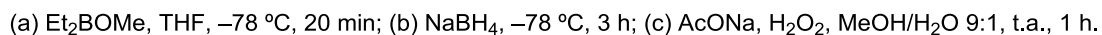
Per determinar la configuració absoluta dels aldols obtinguts ens plantejarem inicialment realitzar una correlació química. En particular, decidírem preparar els β -hidroxi àcids corresponents, les dades dels quals es troben descrites a la literatura. Ara bé, tots els intents d'oxidar l'aldol **5c** mitjançant una reacció de Baeyer-Villiger⁵⁶ no van donar els resultats desitjats, perquè s'oxidava preferentment la posició benzílica (Esquema 35).



(a) *m*CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 20 h; (b) $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

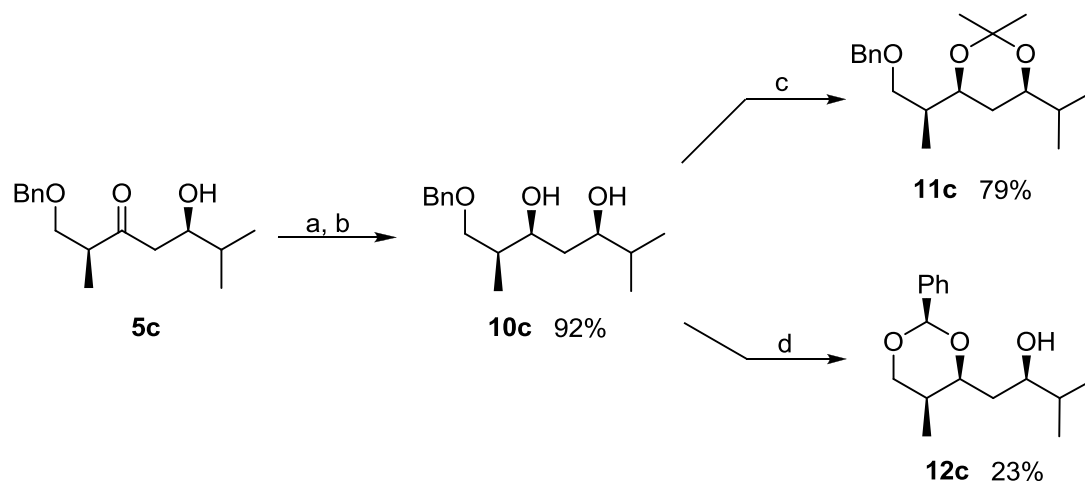
Esquema 35

Aquest problema ens va portar a plantejar-nos una estratègia més elaborada que passava per la reducció del carbonil. Per tal de reduir el carbonil de manera selectiva vam triar una reducció dirigida per l'hidroxil en β en les condicions descrites per Narasaka⁵⁷ i posteriorment modificades per Prasad.⁵⁸ El tractament d'una β -hidroxiketona amb Et_2BOMe porta a la formació d'un aldolat de bor quelat, que adopta una conformació de mitja cadira (Esquema 36). La conformació més estable és aquella que disposa el grup R^2 en posició pseudoequatorial, evitant la interacció 1,3-diaxial present en l'altra conformació. L'atac de l'hidrur, transferit externament des del NaBH_4 , es produeix preferentment per la cara contrària a l'àtom d'hidrogen pseudoaxial en α al carbonil, tot donant lloc a un estat de transició amb una conformació cadira, més estable que la barca torçada que provindria de l'aproximació alternativa. Així, l'estat de transició més afavorit és aquell que evita les interaccions 1,3-diaxials i permet l'aproximació de l'hidrur amb menys impediments estèrics, per donar lloc majoritàriament a un boronat de configuració *sin*. Finalment, aquest boronat resultant s'oxida al corresponent 1,3-diol *sin*.



Esquema 36

D'acord amb aquest plantejament, la reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol **5c** forní l'1,3-diol *sin* **10c** estereoselectivament (Esquema 37).^{57,58} Aleshores, el diol *sin* **10c** es va protegir en forma de cetal isopropilidènic **11c** i, a més a més, es va oxidar la posició benzílica amb DDQ per obtenir l'acetal benzilidènic **12c**.⁵⁹



(a) Et_2BOMe , NaBH_4 , THF, -78°C , 3 h; (b) AcONa , H_2O_2 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, t.a., 1 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h; (d) DDQ, tamís molecular 4 Å, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

Esquema 37

Ambdós compostos, **11c** i **12c**, van ser analitzats exhaustivament per RMN. Els RMN de ^1H i de ^{13}C del cetal **11c** suggerien una configuració *sin*. En efecte, aquests cetals cíclics provinents d'1,3-diols amb disposició relativa *sin* adopten una conformació tipus cadira que es caracteritza per mostrar un desplaçament en RMN de ^{13}C del carboni quaternari del cetal lleugerament inferior a 100 ppm i uns desplaçaments dels dos metils cetàtics a 30 i a 19 ppm. Aquests desplaçaments són els que s'observen en el cas d'**11c**, tal i com es resumeix a la Figura 6.⁶⁰ A més, el seu NOESY revelà que es tractava d'un 1,3-diol *sin*, en observar, tal i com s'indica a la Figura 6, dos senyals entre un dels metils del cetal isopropilidènic i els dos hidrògens dels carbonis units als oxígens.

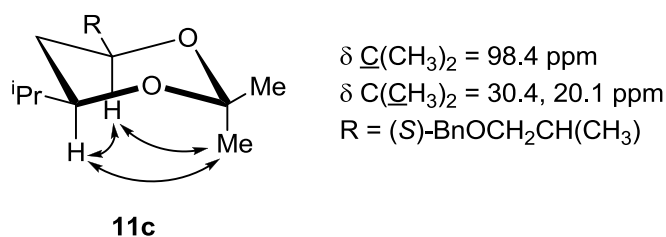


Figura 6

D'altra banda, l'enregistrament d'un espectre NOE-1D de l'acetal **12c** ens va permetre assegurar que el cicle de sis es disposa en forma de cadira, observant els acoblaments que es descriuen a la Figura 7. A més, l'anàlisi de les constants d'acoblament geminals ($^2J_{1,1'}$) i les veïnals ($^3J_{1,2}$ i $^3J_{1',2}$) que s'indiquen a la Figura 7 recolzen l'estructura representada. Tal com s'observa, les constants veïnals són petites,

per tant, corresponen a $J_{\text{eq-eq}}$ o $J_{\text{eq-ax}}$, i en cap cas a $J_{\text{ax-ax}}$. Així, podem establir una relació 2,3-*sin*-3,5-*sin* per al diol **10c** que, per tant, provindria de l'aldol 2,5-*sin* **5c**.

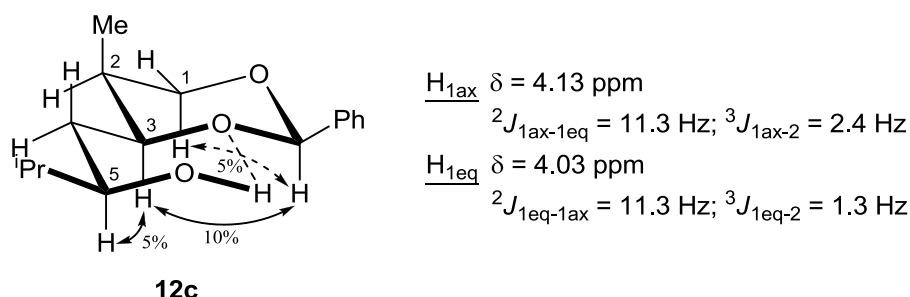
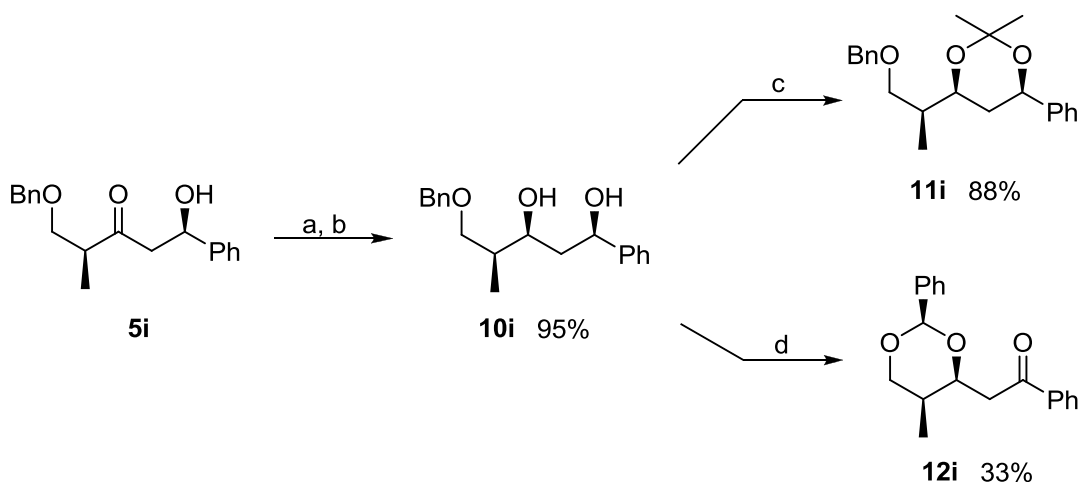


Figura 7

Aquests estudis van ser repetits amb l'aldol **5i** tal i com es mostra a l'Esquema 38. La reducció de Narasaka-Prasad forní de nou el diol *sin* **10i** amb un 95% de rendiment. La protecció del diol **10i** va permetre aïllar el cetal isopropilidènic **11i** amb bon rendiment. A més, el tractament oxidatiu del diol **10i** amb DDQ va donar lloc a la cetona **12i** encara que amb baix rendiment.



(a) Et_2BOMe , NaBH_4 , THF, -78°C , 3 h; (b) AcONa , H_2O_2 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, t.a., 1 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h; (d) DDQ, tamís molecular 4 Å, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

Esquema 38

Anàlogament al cas de l'aldol **5c**, l'estudi per RMN dels compostos **11i** i **12i** va permetre concloure que s'obté l'1,3-diol *sin* **10i** i que la seva configuració relativa és 2,3-*sin*-3,5-*sin* (Figura 8). Per tant, l'aldol **5i** també té una configuració 2,5-*sin*.

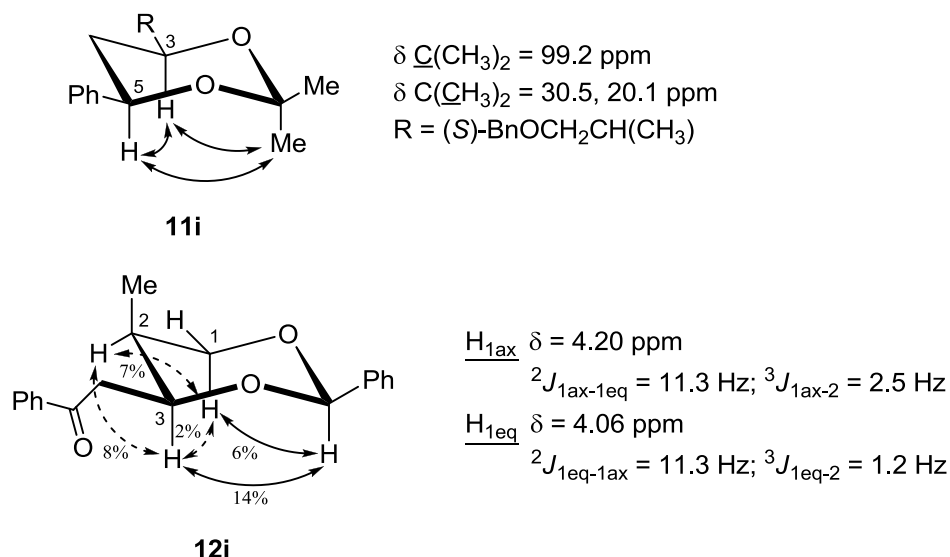


Figura 8

Finalment, aquesta estereoquímica 2,5-*sin* va ser confirmada també per comparació de les dades espectroscòpiques i polarimètriques de l'aldol **5c** amb les descrites en la literatura per a **ent-5c** (Figura 9).⁶¹

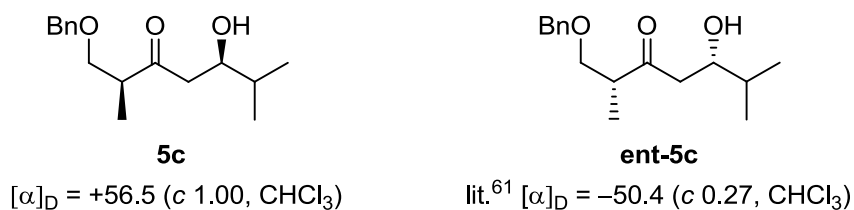
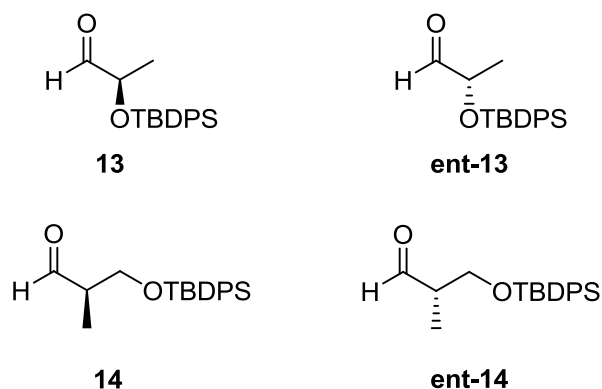


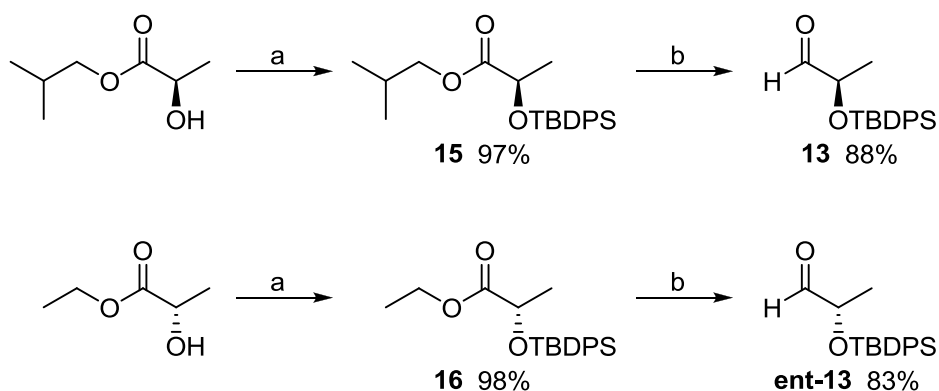
Figura 9

3.4. REACCIONS DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES

Un cop s'havia demostrat la viabilitat de les reaccions aldoliques per control de substrat de la β -hidroxi metil cetona **1** amb un ampli ventall d'aldehids aquirals, decidírem estudiar el comportament dels enolats de titani d'**1** amb aldehids quirals amb un estereocentre en α . Més concretament, vam estudiar la reacció aldòlica amb els aldehids de la Figura 10, els quals poden donar lloc a estructures sintèticament molt útils per a la preparació de productes naturals. Cal notar que els grups hidroxils en α o en β dels aldehids de la Figura 10 estan protegits en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil, per evitar la quelació i els problemes que podria produir en el control estereoquímic del procés.

**Figura 10**

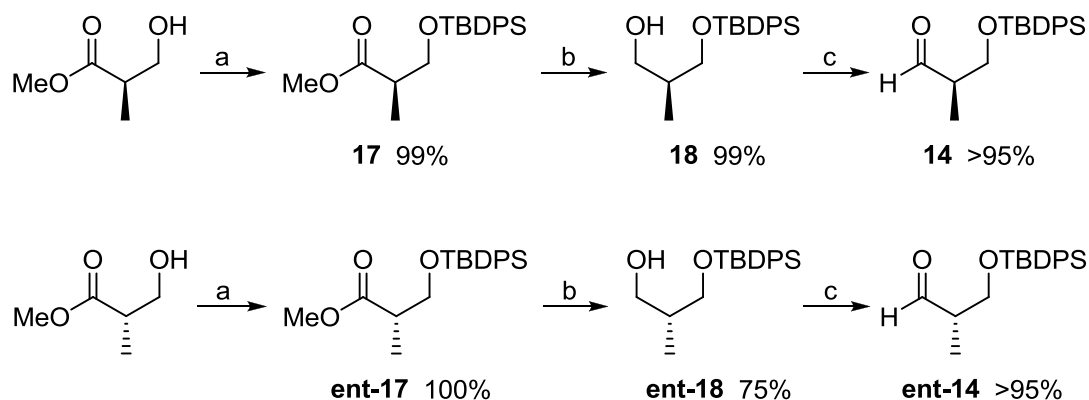
Els aldehids **13** i **ent-13** es van preparar seguint procediments descrits a la literatura.⁶² Així, en primer lloc es van protegir l'(*R*)-lactat d'isobutil i l'(*S*)-lactat d'etil amb TBDPSCl i imidazole per obtenir els èsters corresponents, **15** i **16**. Aquests èsters es van reduir amb DIBALH als aldehids **13** i **ent-13** amb excel·lents rendiments, tal i com s'indica a l'Esquema 39.



(a) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 72 h; (b) DIBALH, CH_2Cl_2 , -78°C , 20 min.

Esquema 39

Pel que fa als aldehids **14** i **ent-14** també es seguí un protocol descrit a la literatura.⁶³ Inicialment, es protegí l'alcohol primari de l'èster de Roche, tant l'(*R*)- com l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil, en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil, tot obtenint-se els èsters **17** i **ent-17**. Tot seguit, es van reduir amb DIBALH als corresponents alcohols primaris, que es van oxidar als aldehids **14** i **ent-14**, en el moment de fer-los servir, emprant l'oxidació de Swern (Esquema 40).

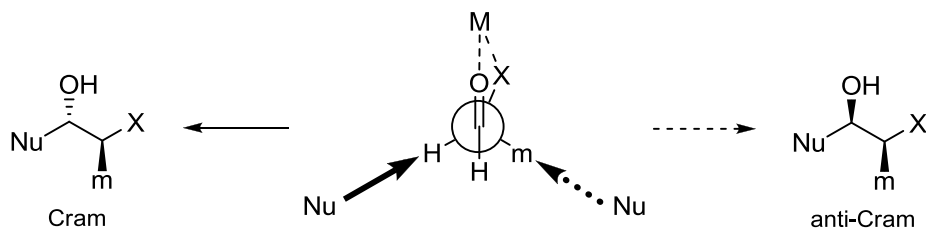


(a) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , t.a., 18 h; (b) DIBALH, toluè, -78°C , 2 h; (c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h.

Esquema 40

Els models actuals de reaccions doblement asimètriques suggereixen que un dels enantiòmers de l'aldehid hauria de reforçar la tendència estereoquímica de l'enolat de titani de la cetona quiral, mentre que l'altre hauria d'actuar en sentit contrari.⁶⁴ Per tant, esperàvem que un dels aldehids enantiomèrics ens permetés obtenir l'aldol 2,5-*sin* com a únic diastereòmer i que l'altre enantiòmer reduís de manera notable el control estereoquímic de la reacció aldòlica.

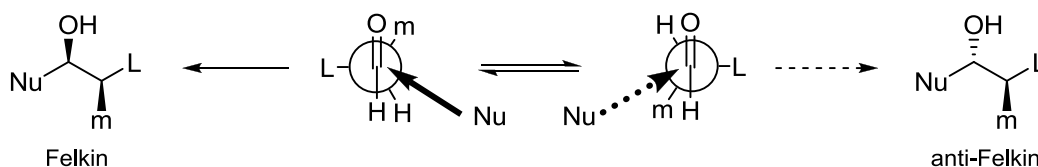
L'efecte del centre quiral en α al carbonil de l'aldehid se sol racionalitzar amb els models de Cram⁶⁵ i Felkin-Anh⁶⁶ que s'apliquen respectivament a sistemes en què intervé o no la quelació. Així doncs, el model de Cram implica un aldehid amb un estereocentre en α (o en β) que disposa d'un substituent capaç de formar un intermedi quelat. L'estructura rígida del quelat col·loca els dos substituents a diferents costats del carbonil, fet que fa que el nucleòfil s'apropi preferentment per la banda contrària al grup més voluminós *m* (Esquema 41).



Esquema 41

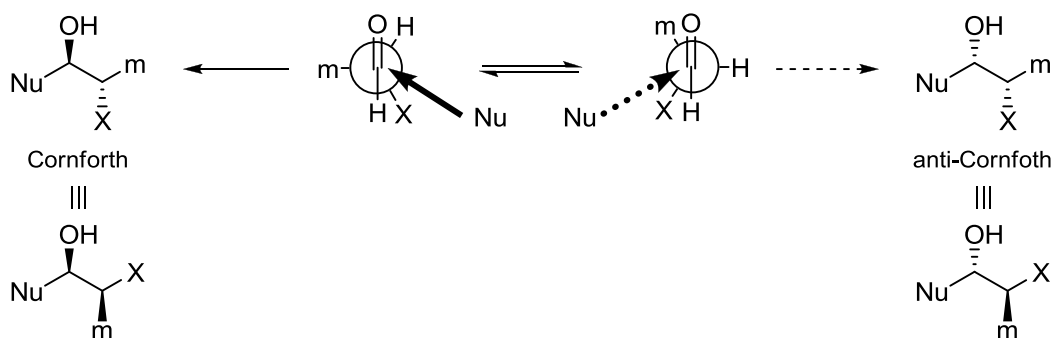
Ara bé, els aldehids que preteníem utilitzar no faciliten la formació d'aquest quelat, així que la inducció que provoquen s'ha d'explicar amb el model de Felkin-Anh.

Aquest model fa una especial atenció a la conformació més reactiva, és a dir, aquella que condueix a l'estat de transició de més baixa energia. Per tant, l'estat de transició ha de minimitzar les interaccions estèriques adoptant una conformació alternada. Els substituents del carboni en α s'ordenen segons criteris estèrics o estereoelectrònics, on L és el grup més voluminós o el que té l'orbital σ^* (C-L) de mínima energia i H és el substituent amb les característiques contràries ($L > m > H$, vegeu l'Esquema 42). La conformació més reactiva situa el grup L perpendicular al carbonil i el nucleòfil s'apropa seguint una trajectòria obliqua, coneguda com a trajectòria de Burgi-Düinitz.⁶⁷ De les dues possibles aproximacions, la més afavorida és aquella que enfronta el nucleòfil amb el substituent més petit (H) i condueix a l'anomenat adducte Felkin.



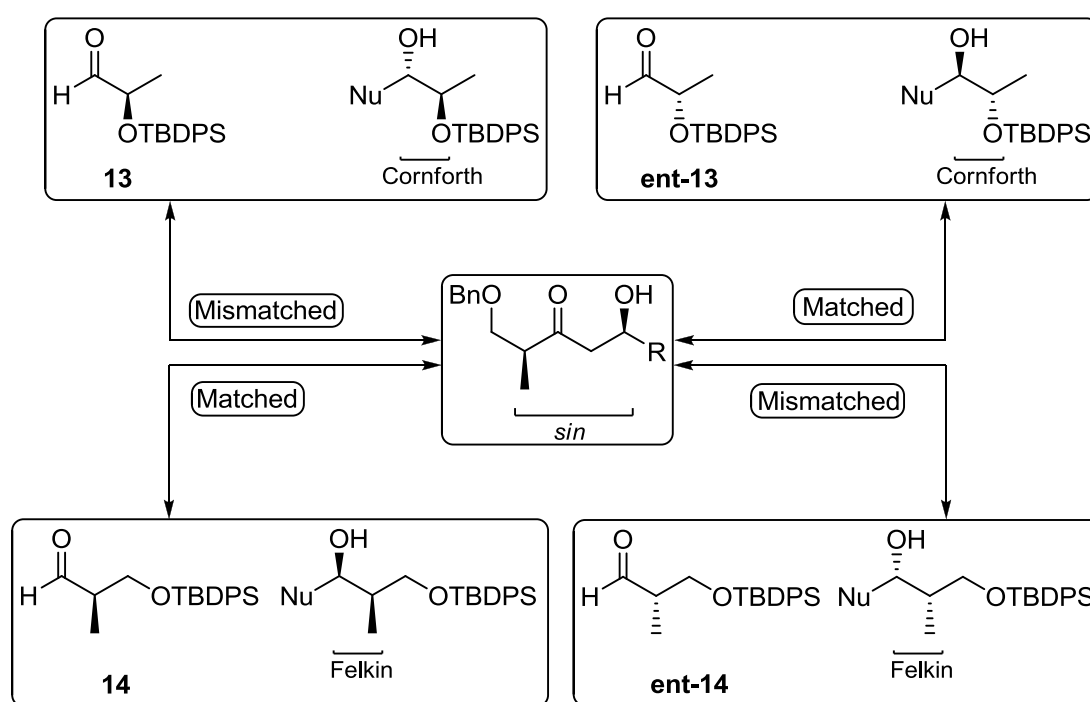
Esquema 42

D'altra banda, als aldehids que tenen un heteroàtom ($X = OR$ en el nostre cas) directament unit al centre en α se'ls aplica un plantejament teòric alternatiu, anomenat model de Cornforth,⁶⁸ que es basa en la minimització de les interaccions dipolars entre el carbonil i l'enllaç polaritzat C-X. Tanmateix, estudis teòrics posteriors⁶⁹ han suggerit que una conformació alternada en la que l'enllaç C-m o C-H es disposa perpendicular al carbonil resulta més favorable i permet incorporar la trajectòria de Burgi-Düinitz. Així, l'aproximació més afavorida és aquella en que el nucleòfil s'aproxima entre X i H (vegeu l'Esquema 43).⁷⁰ Aquest plantejament fa que els models de Felkin-Anh i Cornforth esdevinguin força similars i que prediguin el mateix curs estereoquímic de les addicions de nucleòfils a carbonils.



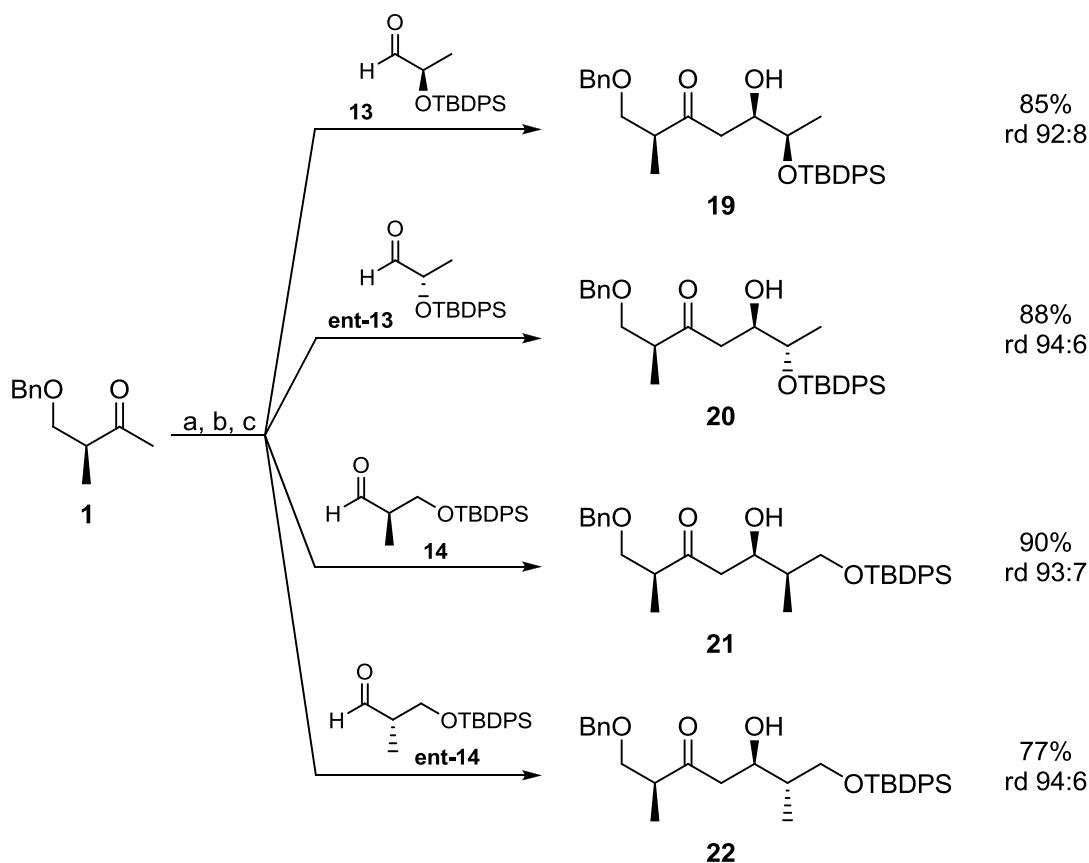
Esquema 43

En aquest context, la selectivitat facial de l'aldehid **13** (o **ent-13**) ve definida pel model de Cornforth i la de l'aldehid **14** (o **ent-14**) pel paradigma de Felkin. Utilitzant aquests models, els casos *matched* en les reaccions aldòliques dels enolats de titani d'**1** apareixen quan les tendències estereofacials de l'enolat i de l'aldehid cooperen, és a dir, quan s'enfronten els aldehids **ent-13** i **14** amb l'enolat de titani de la cetona **1** (vegeu l'Esquema 44). Per contra, els casos *mismatched* es donen quan els aldehids **13** i **ent-14** es fan reaccionar amb l'enolat de la cetona **1**. Aquests darrers casos haurien de ser força més complexos i servirien per copsar la inducció de la quiralitat de l'enolat de titani de la cetona **1**.



Esquema 44

Sorprenentment, en realitzar la reacció aldòlica amb l'enolat de titani de la cetona **1** amb els aldehids quirals abans esmentats emprant el mètode **A** s'obtingueren els corresponents aldols amb molt bons rendiments i diastereoselectivitats excel·lents en tots els casos, tal i com es resumeix a l'Esquema 45.



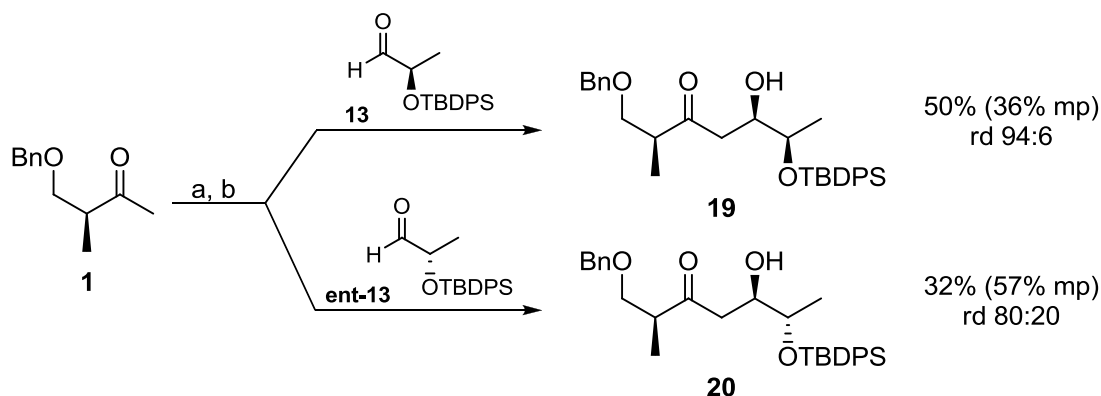
(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min; (c) RCHO 1.2 eq, -78°C , 30 min.

Esquema 45

Aquests resultats demostren la notable capacitat d'inducció asimètrica de l'enolat derivat de la β -benziloxi metil cetona **1**, que supera àmpliament la de l'aldehid **ent-14** i, sobretot, la de **13**. Aquest fet demostra la gran utilitat sintètica i la robustesa de la reacció aldòlica que s'ha desenvolupat en aquest capítol. D'altra banda, cal fer notar que la manca d'influència dels α - i β -hidroxi aldehids quirals en la diastereoselectivitat d'aquestes reaccions aldòliques suggereix un mecanisme en què la formació del nou enllaç C-C no té lloc en l'etapa determinant de l'estereoquímica.

També es va provar el mètode d'addició inversa (mètode **D**) amb els aldehids **13** i **ent-13** i, en aquest cas, l'efecte de la quiralitat de l'aldehid es va veure reflectit en el resultat estereoquímic de la reacció. Així, la reacció de l'enolat de titani d'**1** amb l'aldehid **13** prèviament complexat amb TiCl_4 va donar l'aldol **19** amb una diastereoselectivitat de 94:6, però la reacció amb l'aldehid **ent-13**, que va resultar ser un cas *mismatched*, forní l'aldol **20** amb una relació diastereomèrica molt moderada (80:20) com es resumeix a l'Esquema 46. En ambdós casos, el rendiment obtingut fou

baix, recuperant-se material de partida. Aquests resultats estereoquímics apunten a un mecanisme diferent per als mètodes **A** i **D** i suggereixen, per al mètode **D**, un mecanisme en què la formació del nou enllaç C–C té lloc en l'etapa determinant de l'estereoquímica.



(a) TiCl_4 1.1 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.2 eq– RCHO 1.2 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 10 min. Addició inversa.

Esquema 46

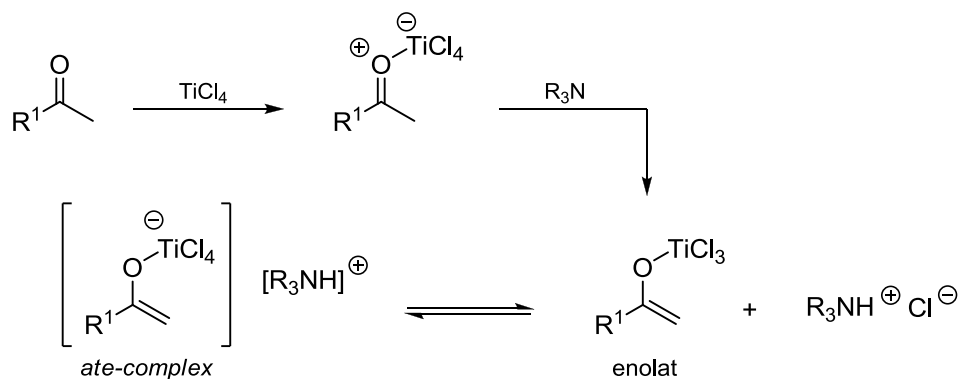
En resum, les reaccions doblement asimètriques de l'enolat de titani de la cetona **1** forneixen resultats extraordinaris quan s'empria el que hem anomenat mètode **A**, mentre que la metodologia experimental **D** mostra unes certes limitacions. Per tant, serà el mètode **A** el que ens permetrà abordar etapes avançades de síntesi per a la preparació de productes naturals.

4. ESTUDIS PER RMN

Un cop ben establerts els límits i la capacitat de la metodologia desenvolupada en aquest capítol, ens va semblar desitjable un coneixement més detallat del mecanisme del procés, fet que implicava estudiar l'estructura de l'enolat. A més a més, les evidències experimentals havien demostrat que el segon àcid de Lewis tenia un paper fonamental en el control de l'estereoquímica d'aquestes reaccions aldòliques, per la qual cosa calia saber com aquest modificava l'estructura de l'enolat.

La primera etapa per a la preparació d'un enolat de titani(IV) és simplement una reacció àcid/base de Lewis, és a dir, la coordinació del carbonil amb el titani(IV)

(Esquema 47). Seguidament, el tractament d'aquest complex àcid-base amb una amina terciària pot portar a dues possibles espècies: una espècie neutra, que seria l'enolat pròpiament dit, o una altra, que seria un parell iònic format pel catió amoni i l'anió de l'enolat de titani, conegut com a *ate-complex* (vegeu l'Esquema 47). Molt recentment, el nostre grup de recerca en col·laboració amb un grup de química teòrica ha dut a terme un estudi exhaustiu sobre l'estructura dels enolats de titani d' α -benziloxi cetones derivades de l'àcid làctic.⁷¹ Aquest estudi ha demostrat que l'enolització d'aquestes cetones condueix a espècies amb una estructura d'*ate-complex*, quelada, amb un titani hexacoordinat i, sorprenentment, dotat d'un caràcter de biradical. Tenint en compte aquests estudis, era plausible pensar que l'estructura dels enolats obtinguts en els cas de la cetona **1** també seria la d'un *ate-complex*.



Esquema 47

En aquest context, primer de tot, vam decidir estudiar per RMN la coordinació d'aquesta cetona amb $TiCl_4$. En el nostre grup, Joan G. Solsona¹⁵ i Joaquim Nebot,¹⁷ durant les seves Tesis Doctorals, van realitzar sengles experiments de RMN per estudiar la interacció entre l'(S)-2-benziloxi-3-pentanona (**XIII**) i l'(S)-2-*tert*-butildimetilsililoxi-3-pentanona (**XIV**), respectivament, i el $TiCl_4$ (Figura 11). Així, van portar a terme estudis comparatius dels desplaçaments químics en RMN de 1H i de ^{13}C entre aquestes cetones i el complex que es formava amb l'àcid de Lewis de titani. En el cas de la cetona **XIII**, els espectres de RMN del complex **XIII**- $TiCl_4$ mostraren signes evidents de la formació d'un complex quelatat en observar-se un desplaçament nítid dels senyals de les posicions 2 i 6 cap a camps més baixos. En canvi, en el cas de la cetona **XIV**, també s'observà la formació del complex **XIV**- $TiCl_4$, però aquest no presentava una forma quelatada, ja que el desplaçament del senyal de la posició 2 no era prou

significativa i era deguda únicament a la coordinació del carbonil amb el titani de l'àcid de Lewis.

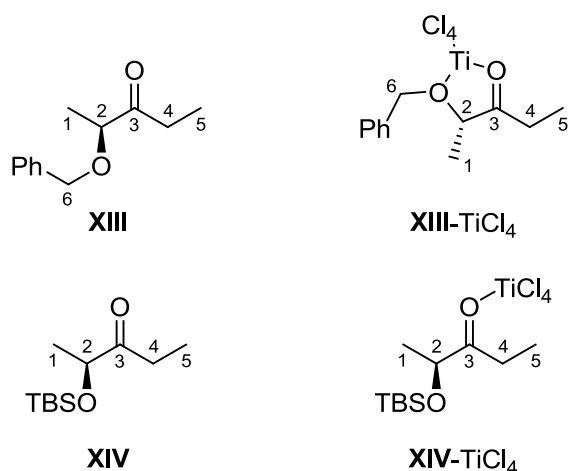


Figura 11

Tenint en compte aquests precedents i per tal d'estudiar la coordinació del TiCl_4 amb la cetona **1**, vam enregistrar una sèrie d'espectres de RMN de ^1H i de ^{13}C , a baixa temperatura ($-10\text{ }^\circ\text{C}$), addicionant quantitats creixents d'àcid de Lewis sobre la cetona **1**. Com s'esperava, en afegir un equivalent de TiCl_4 s'observà la formació d'un únic complex quelatat 1:1, **1-TiCl₄**, i no s'observà gens de la cetona **1** no complexada ($n = 1$ de les Figures 12 i 13). L'existència d'aquesta forma quelatada es confirmà pel desplaçament cap a camps més baixos dels senyals de les posicions 4 i 6. Com s'observa en l'espectre de RMN de ^1H , aquesta espècie **1-TiCl₄** coexisteix amb la cetona **1** en afegir només 0.5 equivalents d'àcid de Lewis ($n = 0.5$ de la Figura 12). El més sorprenent fou que en afegir dos equivalents de TiCl_4 sobre la cetona ($n = 2$) no es van produir canvis en els desplaçaments químics de l'espècie generada, fet que fa que la posició del TiCl_4 addicional sigui molt incerta. El que sí que ens indica la variació dels desplaçaments a camps més baixos de l'espècie quelatada és que s'obté una espècie més pobra electrònicament que la cetona, tal i com s'espera en la coordinació amb un àcid de Lewis. A l'espectre de ^{13}C també es pot observar com l'espècie obtinguda en afegir un equivalent de TiCl_4 és força diferent de la cetona de partida (Figura 13). Així, per exemple, el desplaçament del carboni carbonílic passa de 211 ppm a 228 ppm, un nítid increment cap a camps més baixos, que també indica la coordinació amb un àcid de Lewis. A la Taula 7 es comparen els desplaçaments de ^1H i de ^{13}C de la cetona **1** i el complex **1-TiCl₄**, detallant-se les variacions en els seus desplaçaments.

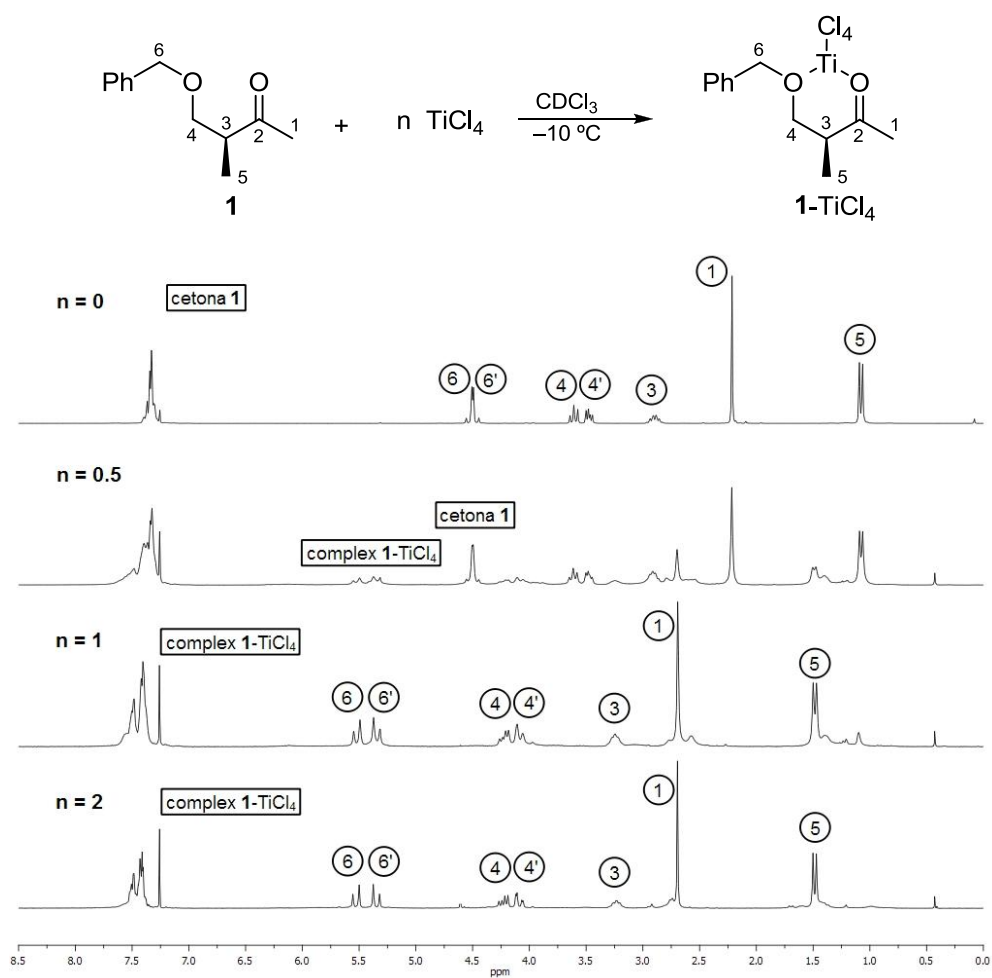


Figura 12

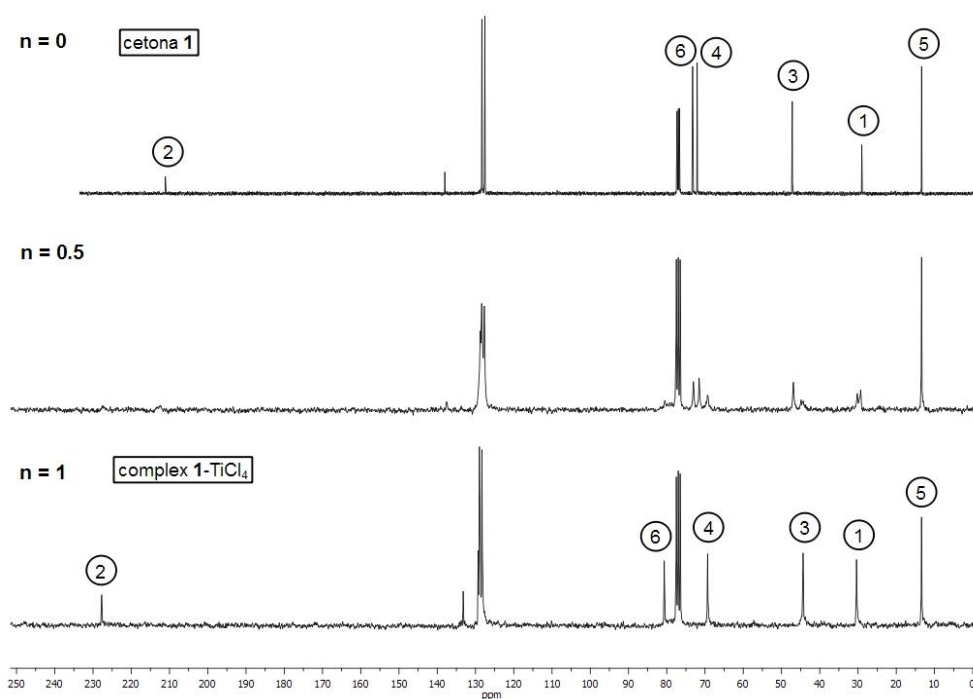


Figura 13

Posició	1^a		1-TiCl₄^b		1-TiCl₄ vs 1	
	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C	$\Delta\delta$ ¹ H	$\Delta\delta$ ¹³ C
1	2.18	28.9	2.70	30.4	0.52	1.5
2	—	211.0	—	227.7	—	16.7
3	2.85	47.1	3.22	44.4	0.37	-2.7
4	3.50	72.0	4.16	69.3	0.66	-2.7
5	1.10	13.3	1.49	13.4	0.39	0.1
6	4.50	73.2	5.44	80.7	0.94	7.5

Tots els desplaçaments de la taula es donen en ppm. ^aEn CDCl₃ a t.a. ^bEn CDCl₃ a -10 °C.

Taula 7

Un cop establert que l'estructura del complex **1-TiCl₄** era una forma quelatada vam intentar esbrinar l'estructura de l'enolat que s'obtenia. Els resultats es mostren a la Figura 14.

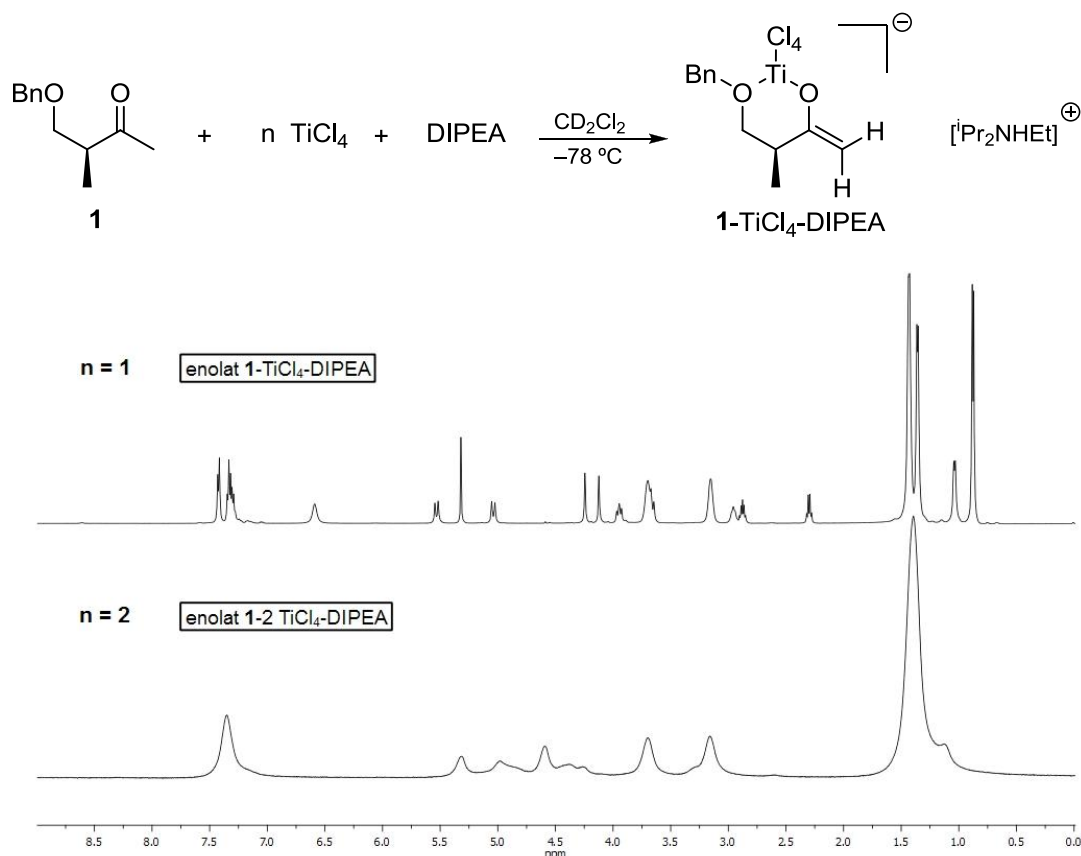


Figura 14

L'addició de DIPEA al complex **1-TiCl₄** dona una única espècie, fet que demostra que l'enolat obtingut té una estructura definida ($n = 1$ de la Figura 14). En

canvi, en preparar l'enolat amb dos equivalents d'àcid de Lewis o addicionant el segon equivalent sobre l'enolat, l'espectre de RMN de ^1H va canviar de manera significativa ($n = 2$ de la Figura 14). En efecte, l'espectre clarament definit de l'espècie **1**- TiCl_4 -DIPEA col·lapsa i només s'observen bandes amples que no són fàcils d'assignar. Així, l'enolat experimenta un canvi notable en afegir el segon equivalent de TiCl_4 , però no som capaços de proposar l'estructura de l'intermedi que s'obté.

En analitzar més profundament l'espectre de l'enolat obtingut amb un equivalent de TiCl_4 (Figura 15, amb un asterisc s'indica la base protonada, $[\text{iPr}_2\text{HNEt}]^+$, i amb un punt, l'excés de base, iPr_2NEt) podem observar que també apunta a una espècie quelatada, com ho demostra el fet que H4 i H6 mostren uns desplaçaments superiors en l'enolat respecte als de la cetona **1**.

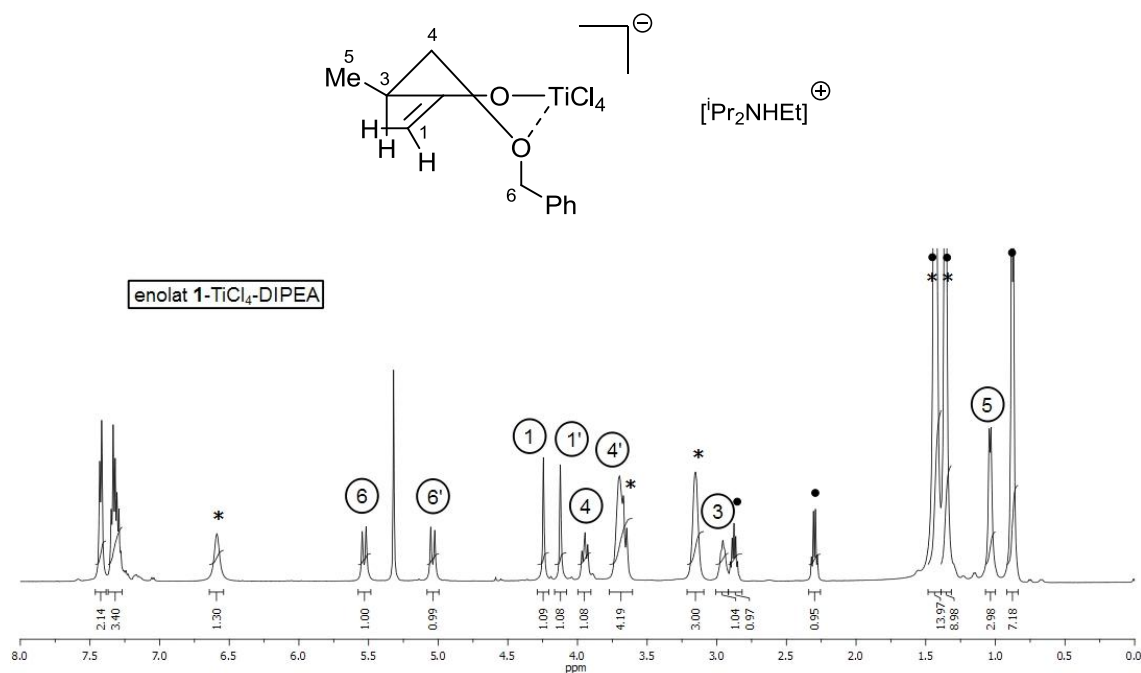
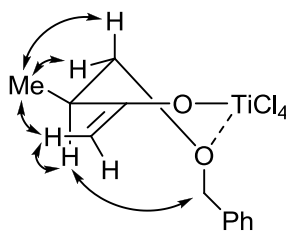


Figura 15

A més, l'espectre de RMN 2D NOESY ens va permetre establir que l'enolat adopta una conformació tipus mitja cadira amb el grup metil en posició pseudoequatorial (vegeu la Figura 16). Com es pot observar, el pic de creuament entre H3 i un dels hidrògens 6 suggereix que el grup benzil i H3 es troben en posició pseudoaxial. A més, la disposició axial de H3 fa que no s'observi cap pic entre H3 i H4.

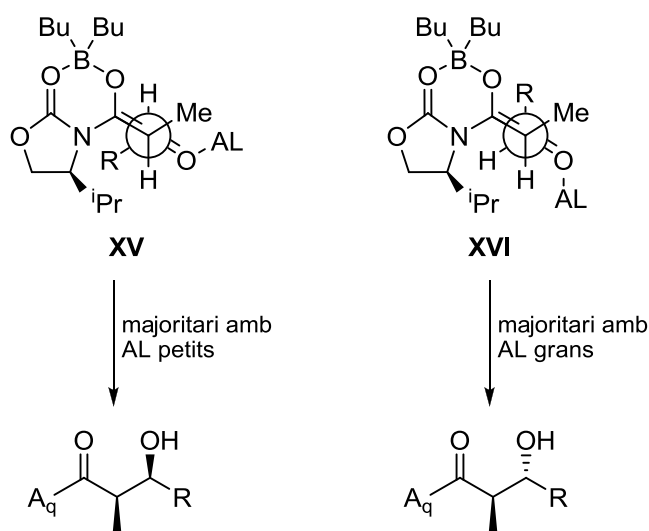
**Figura 16**

5. PROPOSTA MECANÍSTICA

Les evidències experimentals han demostrat que l'ús d'un segon equivalent d'àcid de Lewis determina el curs estereoquímic de la reacció de l'enolat de titani de la cetona **1**, segurament modificant l'estructura de l'enolat. En efecte, l'ús d'aquest segon equivalent de TiCl_4 i no de cap altre àcid de Lewis ens permet aconseguir un extraordinari control estereoquímic en aquesta reacció. A més, disposem de dos mètodes, **A** i **D**, molt similars entre ells però amb els quals s'obtenen relacions diastereomèriques lleugerament diferents. Cal destacar que els aldehids α - o β -benziloxi, segurament degut a la seva elevada capacitat quelant, no permeten un bon control de l'estereoquímica, donant lloc a mescles gairebé equimolars amb el mètode **A** i a diastereoselectivitats moderades ($\text{rd} \approx 80:20$) amb el mètode **D**. En canvi, els aldehids quirals protegits amb un grup no quelant no afecten al control estereoquímic que genera l'enolat de titani amb el mètode **A**, sigui quina sigui la seva configuració, però sí amb el mètode **D**. Malauradament, com acabem d'esmentar, els estudis d'RMN no ens han permès establir la posició d'aquest segon equivalent de TiCl_4 .

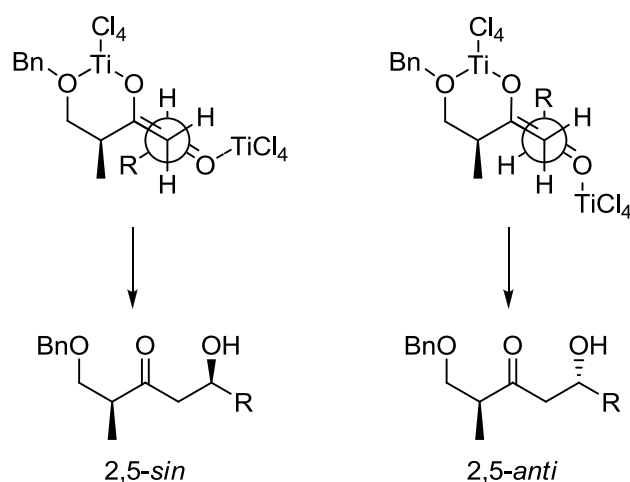
Tot això ens porta a pensar en un mecanisme complex. Inicialment, vam considerar que les reaccions aldòliques de la cetona **1** en presència de dos equivalents de TiCl_4 podien procedir a través d'un estat de transició obert. Aquesta hipòtesi es va inspirar en un article de Heathcock⁷² sobre les reaccions aldòliques d'un enolat de bor derivat d'una oxazolidinona en presència de diversos àcids de Lewis. El curs estereoquímic d'aquestes reaccions es racionalitzà mitjançant estats de transició oberts on la grandària de l'àcid de Lewis jugava un paper important. Així, àcids de Lewis petits prefereixen l'estat de transició **XV** perquè minimitza les interaccions gauche R-

Me, mentre que l'estat de transició **XVI** esdevé important amb àcids de Lewis grans, per tal d'evitar les interaccions metil-àcid de Lewis (Esquema 48).



Esquema 48

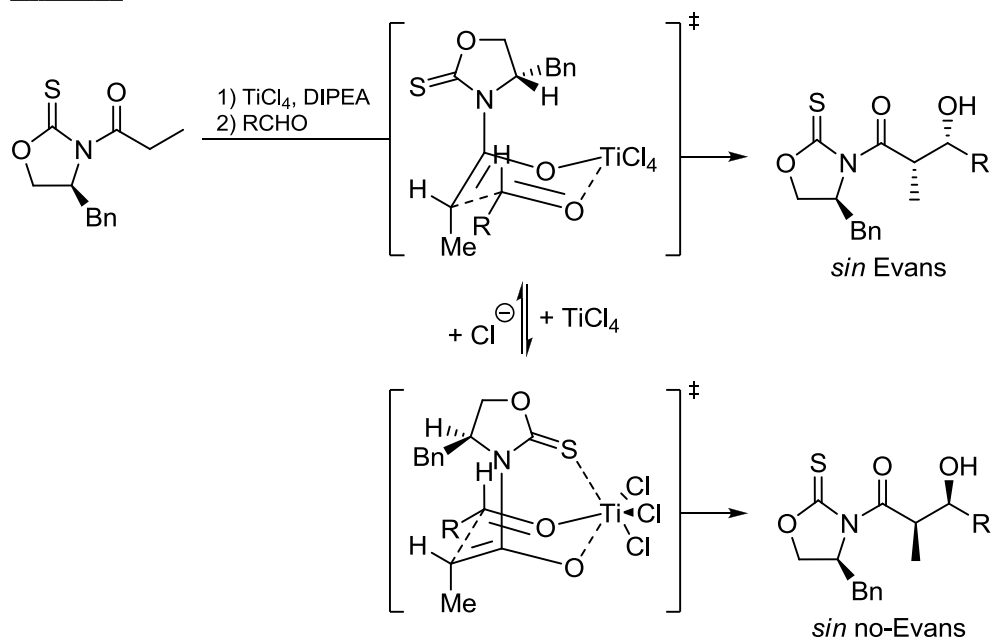
Tanmateix, aquest model no explica l'evolució estereoquímica de les reaccions aldòliques de l'enolat de titani de la cetona **1** en presència d'un segon equivalent de TiCl_4 . En efecte, la manca de grup metil en l'enolat deuria haver produït diastereoselectivitats similars amb l'ús de qualsevol àcid de Lewis com a segon equivalent (vegeu Taula 2), ja que apareixen les mateixes interaccions H-AL en els dos estats de transició que porten als aldols *sin* i *anti* (Esquema 49). A més, aquests estats de transició oberts no permeten explicar les diastereoselectivitats observades en les reaccions doblement asimètriques.



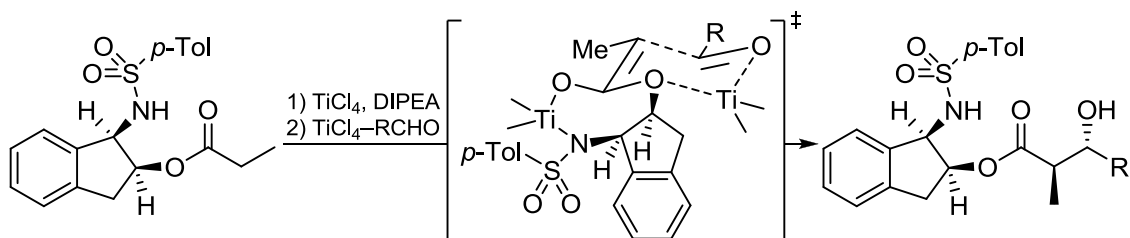
Esquema 49

Alternativament, en la literatura es troben exemples de reaccions aldòliques d'enolats de titani que apunten que la presència d'un segon equivalent de TiCl_4 modifica l'estructura de l'enolat. Així, Crimmins destaca que els enolats d'una *N*-propanoïl-1,3-oxazolidin-2-iona, obtinguts amb un o dos equivalents de TiCl_4 , són dues espècies diferents.⁷³ Per explicar aquest fet suggereix que la segona molècula de TiCl_4 actua com un escombriaire d'ions clorur i n'extreu un de l'enolat de titani format amb un equivalent d'àcid de Lewis. Aquesta nova espècie reacciona amb l'aldehid a través d'un estat de transició quelatat per donar un aldol diferent a l'obtingut amb un equivalent de TiCl_4 . D'altra banda, Ghosh assumeix que l'enolat de titani és un quelat i que el segon equivalent de TiCl_4 que complexa l'aldehid s'uneix a l'oxigen indaniloxi i provoca un canvi en la geometria de l'estat de transició (Esquema 50).⁷⁴

Crimmins



Ghosh



Esquema 50

A més d'aquestes hipòtesis, en la literatura existeixen estructures dimèriques que contenen dos àtoms de titani que s'expliquen per la formació de ponts entre ells. Així, és ben conegut que els complexos cetona- TiCl_4 amb estequiometria 1:1 existeixen com a espècies dimèriques amb ponts de clor (**XVII** en la Figura 17).⁷⁵ També s'ha proposat que l'epoxidació de Sharpless transcorre a través d'espècies catalítiques que contenen un anell de quatre baules amb dos àtoms de titani connectats per ponts d'oxígens (**XVIII** en la Figura 17).⁷⁶

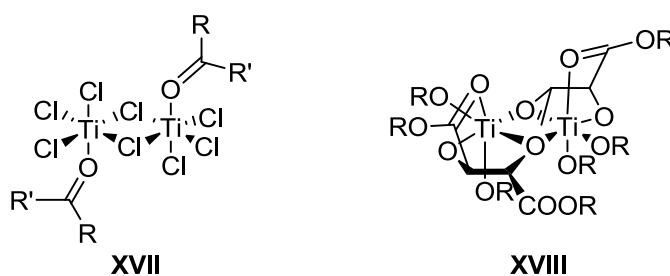
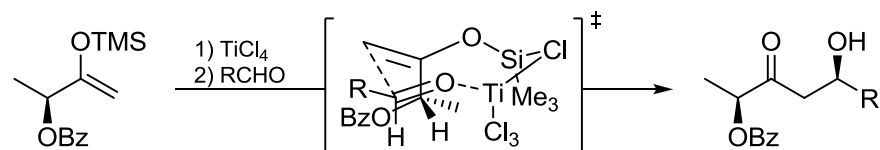
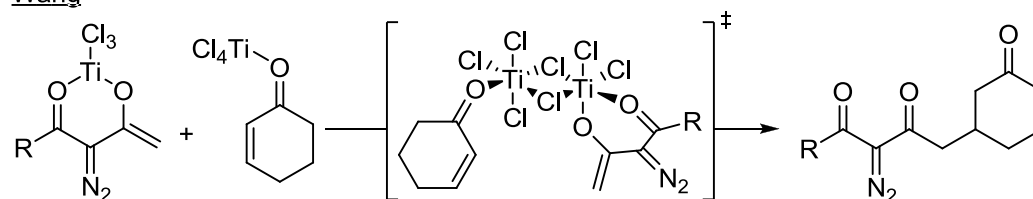
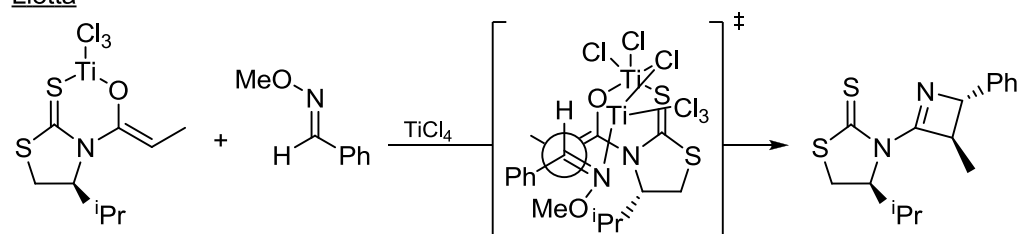
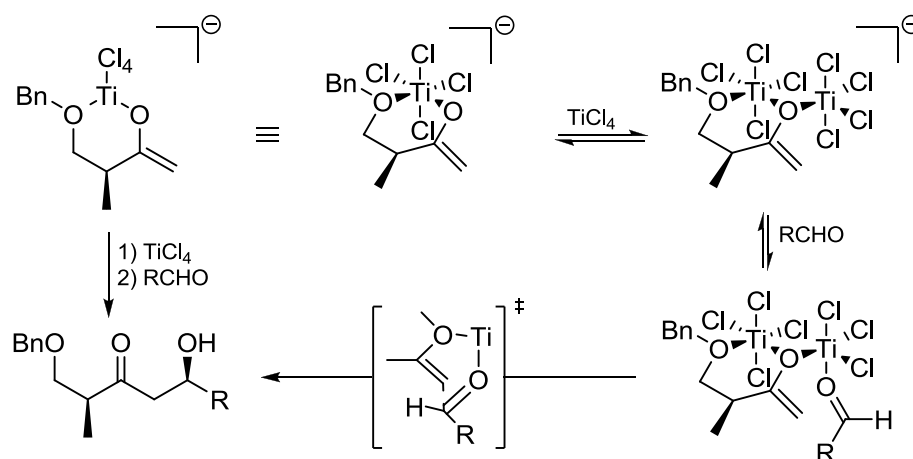


Figura 17

També hi ha altres exemples que proposen espècies bimetal·liques en processos basats en enolats de titani. Per exemple, Trost proposa un estat de transició cíclic de vuit membres amb un clor com a pont entre el titani i el silici per tal d'explicar l'elevada selectivitat obtinguda en algunes reaccions aldòliques de Mukaiyama.²⁸ Més recentment, Wang ha proposat que un complex amb dos ponts de clor unint dos àtoms de titani permet obtenir una elevada regioselectivitat en l'addició 1,4 d'un enolat de titani a una enona activada amb TiCl_4 .⁷⁷ Finalment, Liotta descriu un estat de transició que inclou un pont amb clors per explicar l'estereoselectivitat en l'addició d'un enolat de titani a *O*-metil oximes activades per TiCl_4 (Esquema 51).⁷⁸ Així, les estructures cícliques bimetal·liques amb dos titanis units amb ponts d'oxigen o clor han estat utilitzades per explicar diverses estructures d'espècies reaccionants.

TrostWangLiotta**Esquema 51**

Tenint en compte els models anteriors, hem fet una proposta mecanística que intenta explicar tots els fets experimentals observats en les reaccions aldòliques de la cetona **1** amb el mètode **A**. Els precedents suggereixen que l'enolat de titani generat amb un equivalent de TiCl_4 és una espècie hexacoordinada, tal i com s'indica a l'Esquema 52. Pensem que el segon equivalent s'hi uneix amb un pont d'un Cl i un O. L'enolat bimetal·lic interacciona amb l'aldehid a través de l'àtom de titani exterior, que serà més reactiu, i un cop coordinat l'aldehid per la cara menys impedida de l'enolat força rígid, la reacció té lloc a través d'un estat de transició cíclic de sis baules (Esquema 52). En aquesta proposta, l'etapa determinant de l'estereoquímica involucra la coordinació de l'aldehid a l'enolat bimetal·lic i no la formació del nou enllaç C–C, fet que explicaria els resultats dels aldehids quirals.



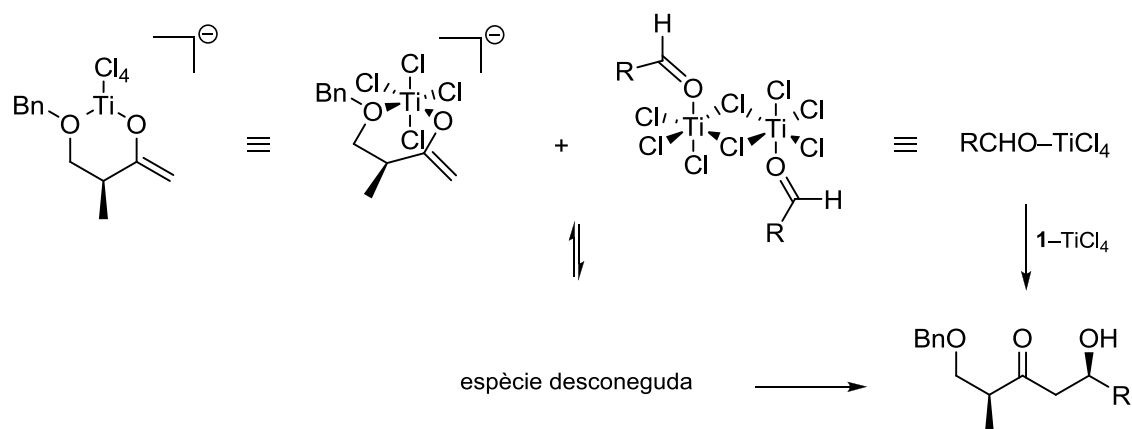
Esquema 52

Pel que fa a les baixes diastereoselectivitats obtingudes amb els α - i β -benziloxi aldehids, cal tenir en compte que en apropar-se l'aldehid a l'enolat bimetàl·lic es pot coordinar a l'àtom de titani a través del carbonil i/o de l'oxigen del grup benziloxi. Així, es poden formar diferents espècies que determinen la cara per la que es produeix l'atac. Una altra possibilitat és que, en aquest cas, l'enolat bimetàl·lic revertís en l'enolat de titani i s'apropés sobre l'aldehid quelatat per un mecanisme obert que no permetés diferenciar les dues cares del carbonil.

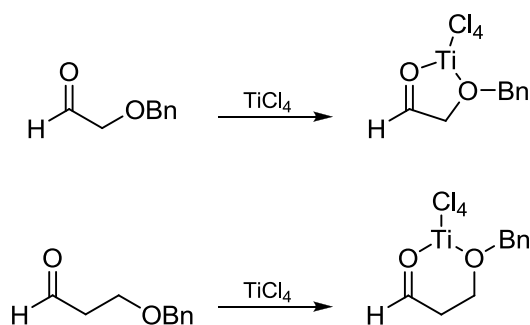
Per tal d'aclarir més detalls mecanístics el grup del Prof. Fernando Cossío està portant a terme uns estudis computacionals a la Universidad del País Vasco. Els estudis preliminars apunten que l'espècie bimetàl·lica no només és estable sinó que persisteix en el temps i no és una espècie fugaç. D'altra banda, s'estan avaluant altres possibles dímers per comprovar si existeix una altra estructura més estable.

Pel que fa al mètode **D**, els resultats experimentals indiquen clarament que la reacció transcorre per un mecanisme diferent al del mètode **A**. Les diastereoselectivitats obtingudes en les reaccions amb els aldehids aquirals són lleugerament superiors i les reaccions amb els α - i β -benziloxi aldehids permeten un cert control (el mètode **A** dona 50:50 i el mètode **D**, 80:20) i, encara més destacat, els resultats estereoquímics de les reaccions amb els aldehids quirals es veuen afectats per la configuració de l'aldehid. Aquest darrer fet suggereix que la formació del nou enllaç C–C és l'etapa determinant de l'estereoquímica. Val a dir, que no disposem de dades suficients per fer una proposta mecanística, però s'ha de tenir en compte que coneixem l'estructura de l'enolat de la cetona **1** amb un equivalent de TiCl_4 i que aquest s'addiciona sobre l'aldehid

precomplexat amb un equivalent de TiCl_4 , el qual pot existir com una espècie dimèrica (recordeu **XVII** en la Figura 17). L'aproximació d'ambdues espècies es pot produir formant una espècie bimetal·lica, similar a l'anteriorment descrita, o també es pot pensar en una aproximació a través d'un mecanisme obert (Esquema 53). Són, però, opcions obertes perquè encara no disposem de prou arguments per assegurar-ne cap.

**Esquema 53**

En el cas concret dels aldehids α - i β -oxigenats protegits amb un grup amb habilitat quelant, la precomplexació amb un equivalent de TiCl_4 permet la formació d'un quelat monomèric (vegeu l'Esquema 54). Així, l'atac de l'enolat a aquesta espècie quelatada pot transcorre per un estat de transició diferent, que no permet un control tan elevat com en el cas que no es formi aquest quelat. A més, en tractar-se d'una espècie ja preformada, l'atac a l'enolat es produeix de manera més selectiva que en el mètode **A**.

**Esquema 54**

CAPÍTOL 2

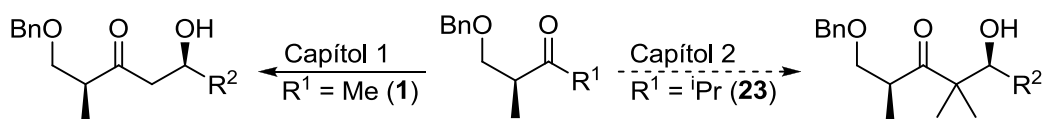
REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI ISOPROPIL CETONA 23

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ISOBUTIRAT	67
2. PREPARACIÓ DE LA ISOPROPIL CETONA 23.....	75
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA ISOPROPIL CETONA 23	78
3.1. PROVES PRELIMINARS	78
3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS.....	81
3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	83
3.4. REACCIONS DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES.....	86
4. ESTUDIS PER RMN.....	89
5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS.....	92
5.1. REDUCCIÓ DIRIGIDA DEL CARBONIL. OBTENCIÓ D'1,3-DIOLS	93
5.2. INTENTS D'ALLARGAMENT DE CADENA.....	98

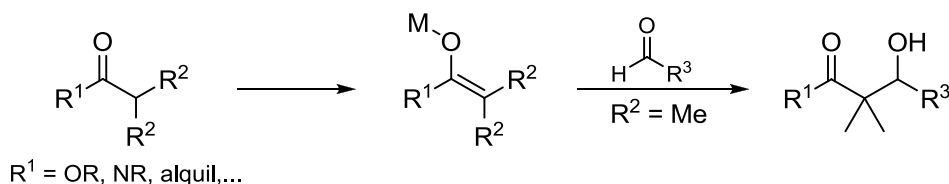
1. INTRODUCCIÓ: ALDÒLICA D'ISOBUTIRAT

Els excel·lents resultats obtinguts en les reaccions aldòliques dels enolats de titani de la metil cetona **1** descrits al Capítol anterior ens animaren a aplicar aquesta metòdica a la reacció aldòlica de la isopropil cetona **23**, anomenada aldòlica d'*isobutirat*. Aquests estudis posarien a prova la metodologia desenvolupada aplicant-la a sistemes més complexes i permetrien l'obtenció d'aldols amb un centre quaternari en α .



Esquema 55

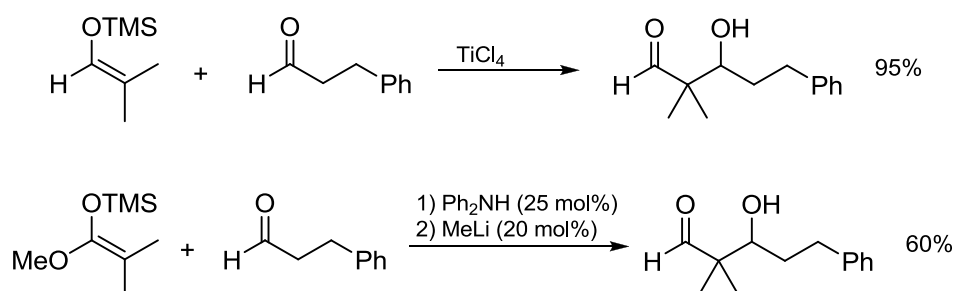
Com en el cas de l'aldòlica d'acetat, en la reacció aldòlica d'isobutirat també s'obtenen enolats simètricament substituïts ($R^2 = H$, aldòlica d'acetat, i $R^2 = Me$, aldòlica d'isobutirat, a l'Esquema 56). La dificultat en aquest cas és, però, molt superior. Per començar, l'obtenció de l'enolat tetrasubstituït passa per arrencar el protó en α al carbonil que es troba força impedit. A més, l'enolat resultant és molt voluminós i dificulta l'aproximació de l'aldehid. A aquestes dificultats cal afegir-hi la necessitat d'obtenir els aldols amb una elevada estereoselectivitat.



Esquema 56

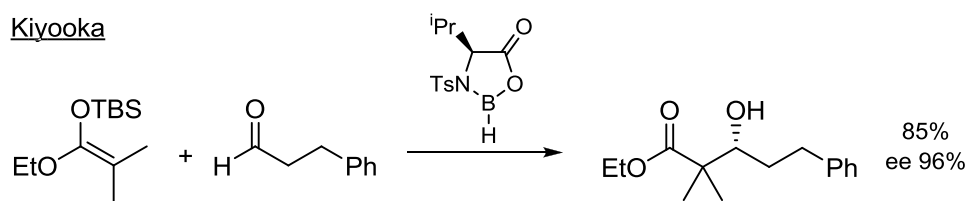
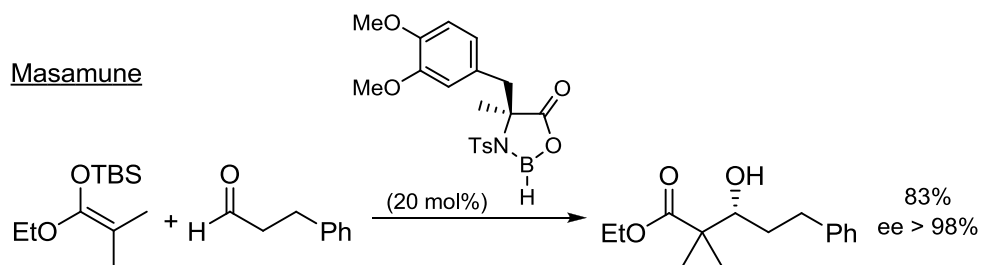
Degut als problemes que presenten aquestes reaccions, la síntesi d'aquest tipus d'estructures ha estat poc estudiada. Bàsicament, s'usen reaccions aldòliques tipus Mukaiyama,^{5a} tot i que també hi ha alguns exemples emprant organocatàlisi i amb enolats metàl·lics. Per aquest motiu, per a la síntesi d'aquesta estructura α,α -dimetil- β -hidroxi carbonílica present en molts productes natural, com ara la pelorusida A, les epotilones A i B i la tedanolida C (vegeu la Figura 1), sovint s'ha de recórrer al *pool* quiral.

Com ja s'ha avançat, les reaccions aldòliques tipus Mukaiyama d'aquest tipus d'estructures han estat àmpliament estudiades. L'any 1974, Mukaiyama va descriure la reacció de l'enolat de silici de l'isobutiraldehid amb fenil propionaldehid usant TiCl_4 com a àcid de Lewis per a l'obtenció del corresponent aldol amb un rendiment del 95% (Esquema 57).^{26a} Més endavant, també va descriure un mètode catalític promogut per bases.⁷⁹ Com es fa evident, en aquest tipus de reaccions no hi ha problemes en la formació de l'enolat ni en la reactivitat posterior.



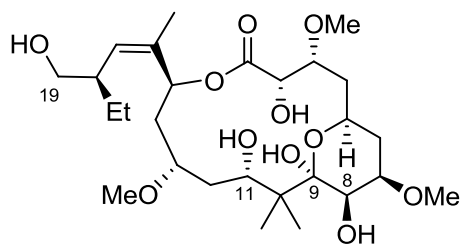
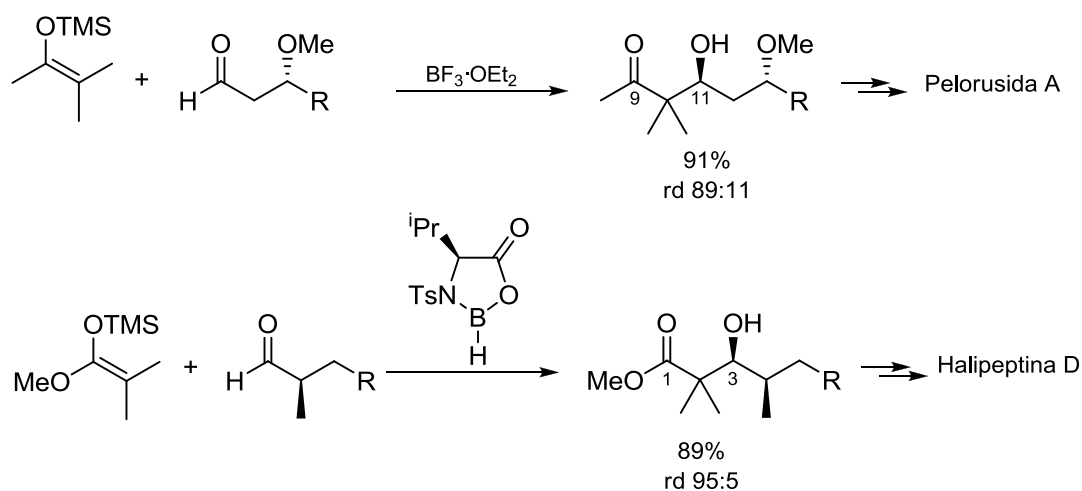
Esquema 57

Per tal de fer la reacció enantioselectiva s'han usat oxazaborolidines com les representades a l'Esquema 58. En les reaccions dels acetals de silil cetena que descriu Kiyooka⁸⁰ és necessari emprar l'àcid de Lewis quiral en quantitats estequiomètriques, obtenint-se l'aldol descrit amb una elevada enantioselectivitat. La proposta de Masamune⁸¹ per convertir el procés en catalític implica l'ús d'oxazaborolidines amb un centre quaternari per facilitar la regeneració del catalitzador. Posteriorment, s'han desenvolupat altres catalitzadors que permeten dur a terme la mateixa reacció amb excel·lents enantioselectivitats.⁸²

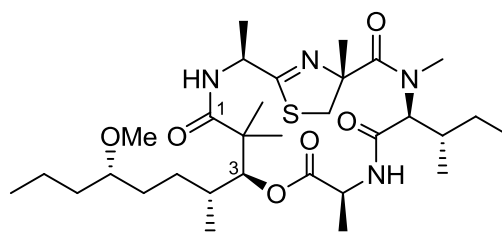
KiyookaMasamune

Esquema 58

Degut al bons resultats, aquesta metodologia ha estat àmpliament aplicada a la síntesi de productes naturals.^{82b-c,83} Així, en alguns casos la inducció d'un aldehyd quiral és suficient per obtenir bones diastereoselectivitats, com en la síntesi del fragment C8–C19 de la pelorusida A,⁸⁴ en canvi, en la síntesi de la haliptina D⁸⁵ cal l'oxazaborolidina quiral de Kiyooka (Esquema 59).



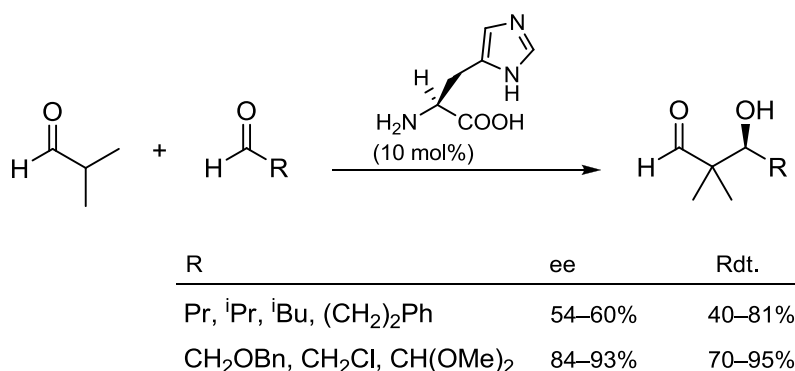
Pelorusida A



Haliptina D

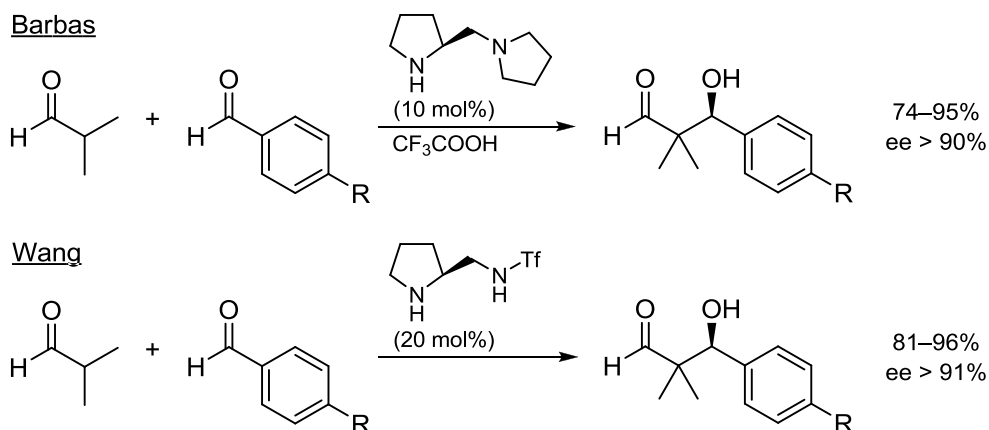
Esquema 59

Pel que fa a l'organocatàlisi, té un problema essencial que repercuteix en la formació de carbonis quaternaris i és que els aldehids α -substituïts només actuen com a electròfils en les reaccions aldòliques creuades catalitzades per prolina. Aquest fet s'explica per la inestabilitat termodinàmica de l'enamina intermèdia provocada per l'impediment estèric d'aquests aldehids. Ara bé, Mahrwald va comprovar que l'ús d'histidina⁸⁶ (i també d'isoleucina)⁸⁷ permet catalitzar la reacció aldòlica creuada entre l'isobutiraldehid i diferents aldehids (Esquema 60). Aquest catalitzador permet la formació de l'enamina de l'isobutiraldehid i, a més, permet diferenciar eficientment entre aldehids rics en electrons, que actuaran exclusivament com a nucleòfils, i aquells que són deficients, que actuaran com a electròfils. Així, l'isobutiraldehid actua exclusivament com a nucleòfil. Aleshores, reacciona amb aldehids relativament rics en electrons per donar enantioselectivitats moderades a l'entorn de 80:20 i rendiments baixos i amb aldehids més reactius amb enantioselectivitats excel·lents per sobre de 90:10 (vegeu el resum a l'Esquema 60). Aquestes reaccions transcorren via un mecanisme com el descrit a l'Esquema 20.



Esquema 60

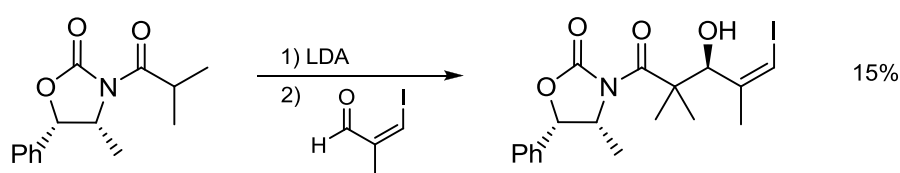
A més d'histidina s'han descrit dos catalitzadors derivats de la pirrolidina que permeten la reacció aldòlica de l'isobutiraldehid amb elevades enantioselectivitats. Val a dir, però, que el seu ús es veu molt restringit ja que només reaccionen amb aldehids no enolitzables aromàtics (Esquema 61).⁸⁸



Esquema 61

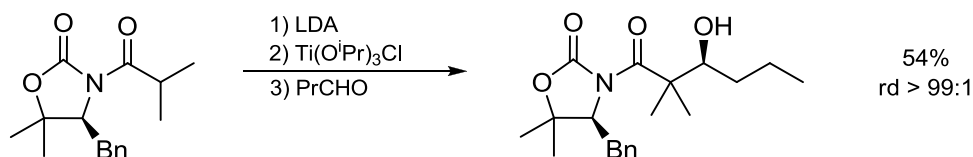
A més de les aproximacions de Mukaiyama i organocatalítiques, també s'han descrit alguns exemples d'enolats metàl·lics que permeten la síntesi d'estructures α,α -dimetil- β -hidroxi carboníliques. No es tracta en cap cas d'una metodologia ben establerta sinó de diversos exemples que cerquen la síntesi d'aquest tipus d'estructures a través d'enolats metàl·lics d'isopropil cetones o derivats d'àcids.

De fet, no existeixen gaires exemples de reaccions aldòliques d'isobutirat amb auxiliars quirals que, d'altra banda, han estat àmpliament usats en la reacció d'acetat o de propionat. Fa uns anys, Whiting⁸⁹ va descriure la necessitat d'usar LDA per enolitzar l'auxiliar quiral acilat derivat de l'efedrina (Esquema 62), en tractar-se d'un sistema molt impedit. Tot i això, el rendiment de l'aldol és molt baix.



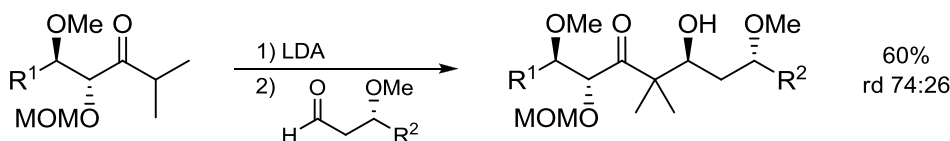
Esquema 62

Recentment, Gerwick intentà dur a terme una reacció similar amb un altre auxiliar, però en aquest cas, utilitzant només LDA, no observà la formació del producte desitjat.⁹⁰ Per tal de formar i estabilitzar l'enolat va caldre un àcid de Lewis de titani que, a més, va facilitar la coordinació amb l'aldehid a l'estat de transició. Així, amb l'ús de LDA per enolitzar i $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$ com a àcid de Lewis s'aconseguí l'aldol desitjat com un únic diastereòmer encara que amb un rendiment moderat (Esquema 63). Aquestes reaccions amb auxiliars quirals posen de manifest la dificultat d'obtenir els enolats i, encara més, de fer-los reaccionar.



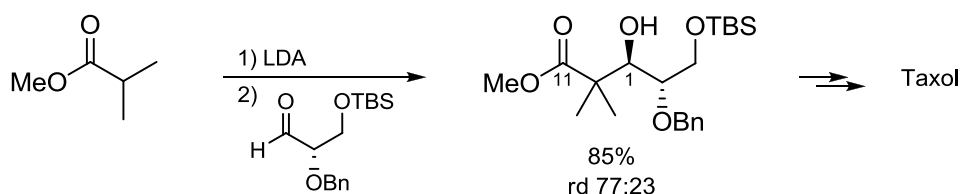
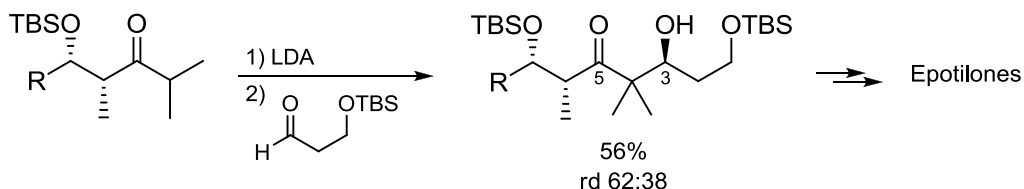
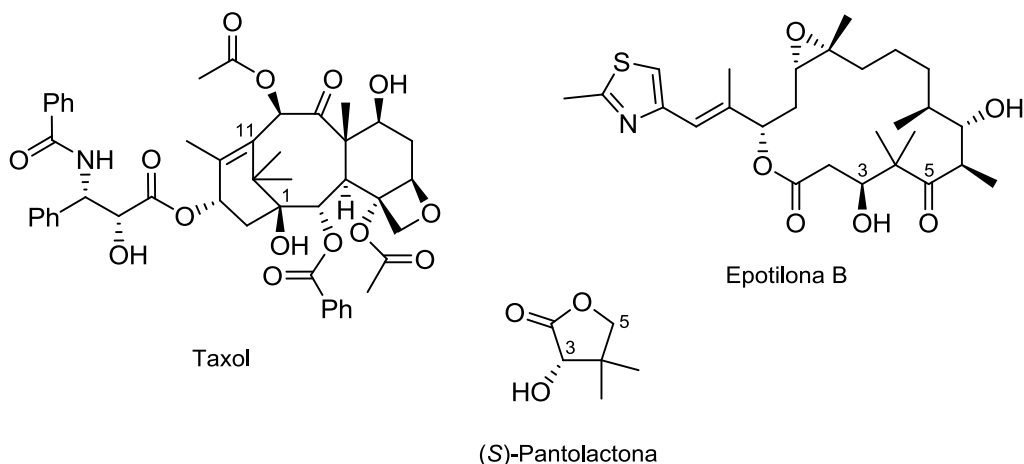
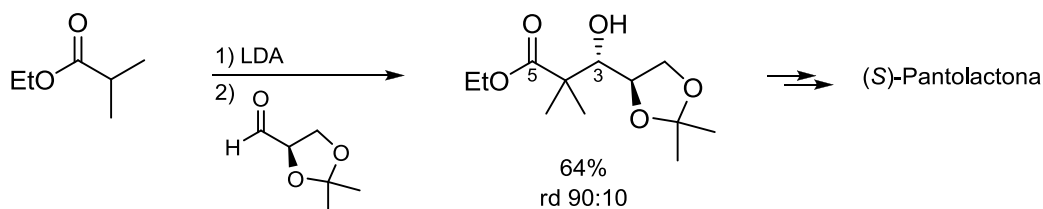
Esquema 63

Pel que fa a les reaccions per control de substrat, Zhou realitzà una anàlisi exhaustiva de les condicions de reacció que posà de manifest tots els problemes que presenten les reaccions aldòliques d'isopropil cetones.⁹¹ Així, descriu que les reaccions aldòliques tipus Mukaiyama de la cetona representada a l'Esquema 64 no tenen lloc amb $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ni TiCl_4 com a àcids de Lewis. A més, l'enolització de la cetona amb $\text{TiCl}_4/\text{DIPEA}$ o amb $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$ porta a la seva descomposició. Per tal de preparar l'enolat cal emprar LDA i, aleshores, l'enolat de liti dona l'aldol desitjat amb un rendiment acceptable però amb baixa diastereoselectivitat (Esquema 64). Cal destacar que en aquestes condicions s'observa una mica d'epimerització del centre en α al carbonil, posant de manifest un nou problema: la regioselectivitat de l'enolització.



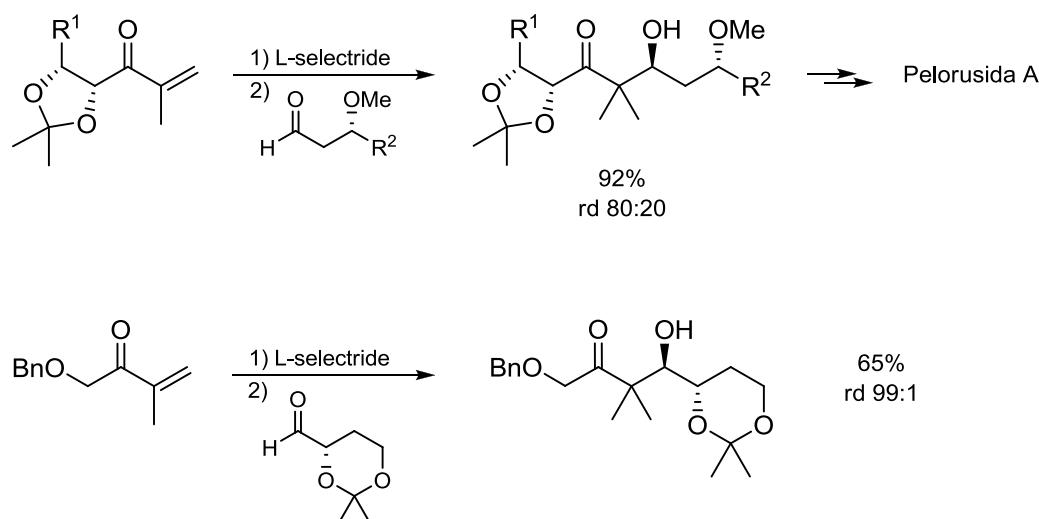
Esquema 64

Com s'ha apuntat a l'exemple anterior, les millors condicions d'enolització impliquen l'ús de LDA i el mateix es reflecteix als exemples descrits a l'Esquema 65. En la síntesi del taxol, Mukaiyama va descriure l'enolització de l'isobutirat de metil i la posterior reacció amb un aldehid quiral per donar el corresponent aldol, amb una relació diastereomèrica de 77:23.⁹² Lerner, en l'aproximació a les epotilones, va emprar l'addició de l'enolat de liti d'una isopropil cetona quiral a un aldehid per obtenir una mescla d'aldols (rd 62:38).⁹³ D'altra banda, la reacció utilitzada per Banerjee en la síntesi eficaç de l'(S)-pantolactona donà lloc a l'aldol amb una elevada selectivitat (rd 90:10).⁹⁴ En general, com s'observa en els exemples, els aldols s'obtenen amb baixes relacions diastereomèriques.⁹⁵

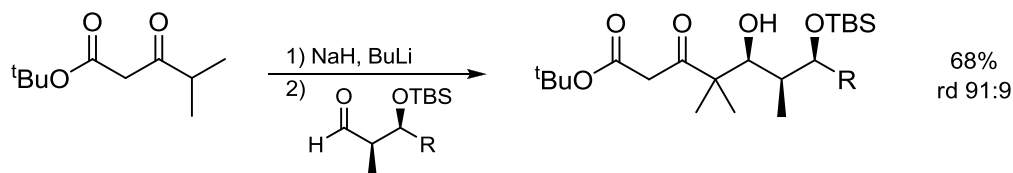
MukaiyamaLernerBanerjee

Esquema 65

Per tal d'evitar els problemes de regioselectivitat en l'enolització que hem esmentat abans, s'han desenvolupat dues estratègies que permeten fixar la posició de l'enolat metàl·lic. En la primera d'aquestes estratègies, Ghosh obté els aldols α,α -dimetilics a partir de la reacció aldòlica reductiva d'isopropenil cetones amb L-selectride, encara que amb una selectivitat moderada (vegeu exemple per a la síntesi de la pelorusida A a l'Esquema 66).⁹⁶ Un estudi més profund va permetre establir que l'ús d'aldehids α -oxigenats quirals permet obtenir una elevada selectivitat *anti* encara que la cetona sigui aquiral.

**Esquema 66**

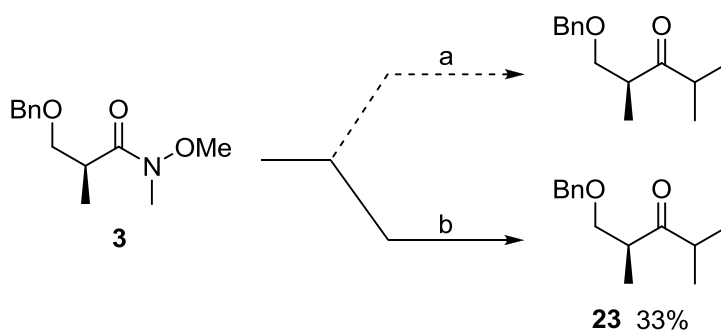
L'altra estratègia per assegurar la regioselectivitat en l'enolització implica portar a terme una reacció aldòlica d'isobutirat d'un β -ceto èster que reacciona exclusivament per l'enolat més substituït. Per exemple, Smith descriu la reacció aldòlica de l'isobutirilacetat de *tert*-butil amb α -metil- β -hidroxi aldehids quirals que permet l'obtenció dels corresponents aldols amb una diastereoselectivitat notable (vegeu l'Esquema 67).^{97,98} L'impediment estèric del nucleòfil contribueix al domini de la selectivitat Felkin de l'aldehid i a l'assoliment d'un elevat control estereoquímic.

**Esquema 67**

Aquests exemples il·lustren la dificultat que presenta aquesta reacció i les seves limitacions, per la qual cosa la síntesi d'aquest tipus d'estructures encara és un repte. És, doncs, en aquest context que ens plantejarem aplicar la metodologia desenvolupada per a la metil cetona **1** a la seva anàloga, la isopropil cetona **23**. Primer de tot calia assegurar l'obtenció de l'enolat de manera efectiva i regioselectiva i, seguidament, fer-lo reaccionar amb un ampli ventall d'aldehids per poder copsar l'abast sintètic de la metodologia.

2. PREPARACIÓ DE LA ISOPROPIL CETONA **23**

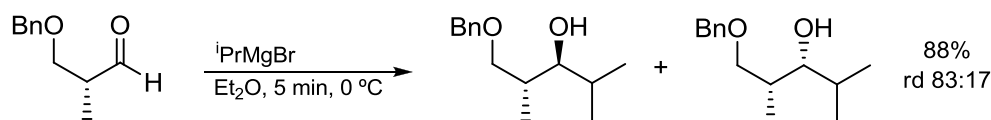
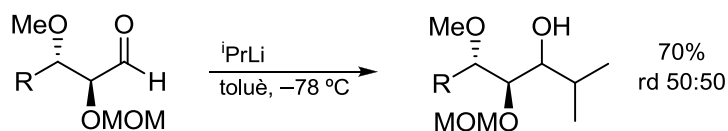
Per tal d'abordar l'objectiu que ens proposàvem, era necessària l'obtenció de la cetona **23** de la qual no hi havia cap síntesi descrita. Inicialment, vam aplicar una metodologia anàloga a l'emprada amb la metil cetona **1**. Així, intentàrem preparar la isopropil cetona **23**, tot fent reaccionar l'amida de Weinreb **3** amb $i\text{PrMgCl}$ o $i\text{PrLi}$ (Esquema 68). Malauradament aquesta reacció no va ser molt eficaç. En cap de les proves efectuades amb $i\text{PrMgCl}$ s'observà la formació de la cetona **23** i es recuperà l'amida de partida **3** en tots els casos. En canvi, amb $i\text{PrLi}$ s'obtingué la cetona desitjada però amb un baix rendiment, d'un 33% en aquesta etapa i un 19% partint de l'èster de Roche.



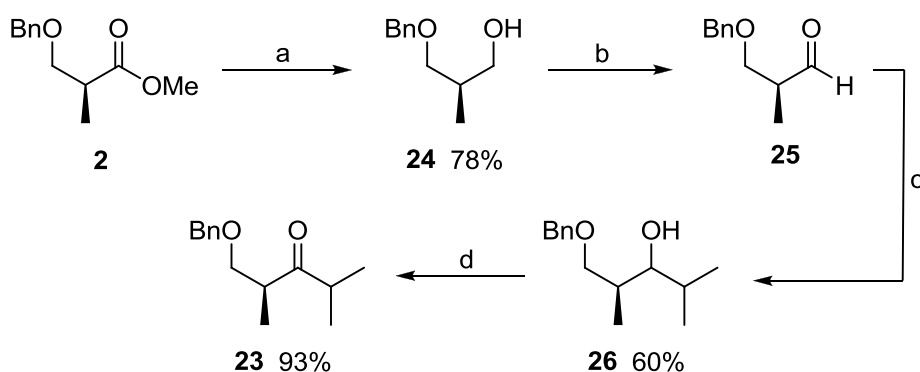
(a) $i\text{PrMgCl}$, THF, 0 °C $\rightarrow$ t.a., 16 h; (b) $i\text{PrLi}$, THF, 0 °C, 1 h.

Esquema 68

Pensant que l'atac del magnesià sobre l'amida de Weinreb **3** no es produïa degut al seu impediment estèric i a la baixa electrofilia del carbonil de l'amida, vam dissenyar una ruta més llarga per arribar a la cetona **23** que implicava l'atac dels compostos organometàl·lics sobre el corresponent aldehid, molt més electròfil que l'amida **3**. De fet, en la literatura, ja hi ha exemples d'aquest atac (vegeu l'Esquema 69). D'una banda, Marshall descriu l'atac amb $i\text{PrMgBr}$ sobre l'aldehid derivat de l'èster de Roche que permet obtenir una mescla d'alcohols 83:17.⁹⁹ D'altra banda, Zhou estudià les addicions sobre un aldehid similar tot observant que l'ús d' $i\text{PrMgBr}$ produïa majoritàriament la reducció de l'aldehid a l'alcohol, mentre que amb $i\text{PrLi}$, preparat *in situ*, s'obtenia l'alcohol desitjat.⁹¹ Val a dir que l'estereoselectivitat d'aquesta reacció no era important, ja que seguidament aquest hidroxil s'havia d'oxidar.

MarshallZhou**Esquema 69**

Així, l'èster de Roche protegit en forma de benziloxi **2** es reduí, amb LiAlH_4 a l'alcohol **24** amb bon rendiment (Esquema 70).¹⁰⁰ Aquest es transformà en l'aldehid **25** emprant una oxidació de Swern però no es purificà per evitar l'epimerització del centre en α al carbonil. Seguidament, s'avaluà l'addició d' $i\text{PrMgCl}$ i d' $i\text{PrLi}$. En tots dos casos es va obtenir un rendiment similar, del 60% en les dues etapes, usant Et_2O com a dissolvent, ja que el THF donava rendiments més baixos i portava a la recuperació de material de partida. Sorprenentment, els alcohols **26** es van obtenir com una mescla 50:50, és a dir, no s'observà control en l'atac del reactiu organometàl·lic contràriament al que suggeria Marshall (vegeu l'Esquema 69). Finalment, la cetona desitjada **23** s'obtingué per oxidació de Swern de **26** amb un rendiment global del 32% a partir de l'èster de Roche. Aquest rendiment era superior al 19% obtingut emprant la via de l'amida de Weinreb amb $i\text{PrLi}$, però allargava el procés, passant de tres a cinc etapes.

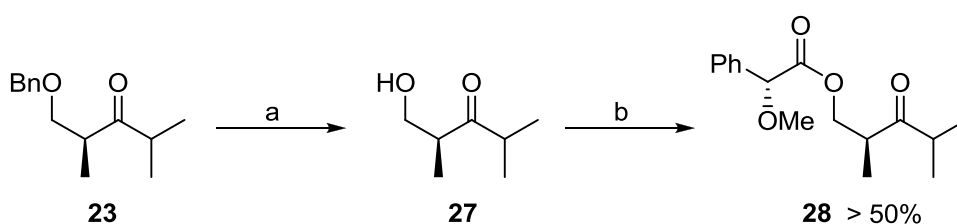


- (a) LiAlH_4 , Et_2O , t.a., 30 min; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h;
 (c) $i\text{PrMgCl}$, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; (d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h.

Esquema 70

Un cop es disposava de dues metodologies per a la síntesi de la cetona **23** vam pensar que era oportú comprovar la integritat estereoquímica d'aquesta cetona. Primer

es va comparar la rotació específica de les cetones obtingudes per la via de l'aldehid i per la via de la amida de Weinreb. Els resultats es resumeixen a la Taula 8. Com es pot apreciar, els valors obtinguts per la via de l'aldehid eren inferiors als assolits quan es feia reaccionar $i\text{PrLi}$ amb l'amida de Weinreb. Per evitar les incerteses associades a la rotació específica, vam decidir preparar un derivat amb un reactiu quiral per tal de copsar amb més fiabilitat la puresa enantiomèrica de la cetona preparada. Amb aquest objectiu, es va desprotegir el grup benziloxi i es va acilar l'alcohol primari resultant amb un derivat de l'àcid mandèlic (vegeu l'Esquema següent). Tot seguit, es va comparar la diastereoselectivitat de l'èster **28** obtingut a partir de diferents cetones. Els resultats es mostren a la Taula 8.



(a) H_2 , Pd/C, THF, t.a., 1.5 h; (b) (*R*)-MPA, EDC·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h.

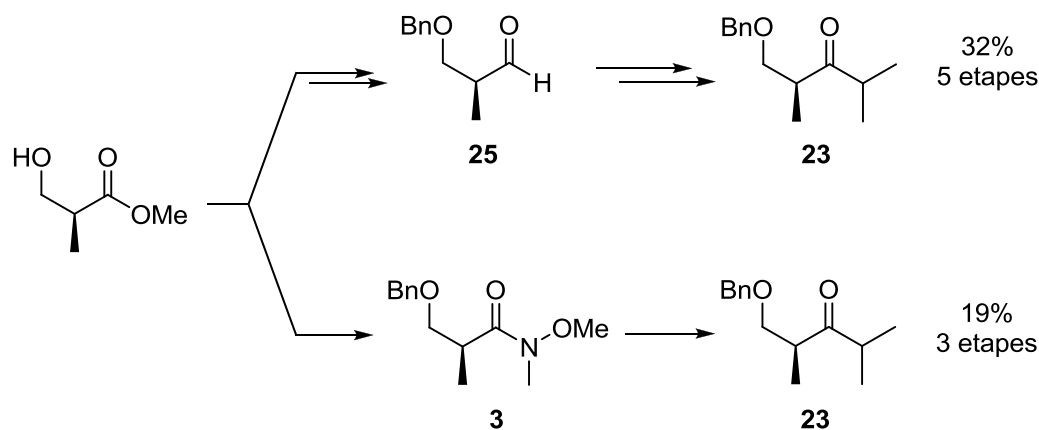
Prova	Via d'obtenció	$[\alpha]_D$	rd 28 ^a
1	aldehyd + $i\text{PrMgCl}$ ^b	+9.0	67:33
2	aldehyd + $i\text{PrMgCl}$	+19.8	97:3
3	aldehyd + $i\text{PrLi}$	+16.6	95:5
4	amida + $i\text{PrLi}$	+28.2	>97:3

^aEs correspon amb la re de **23**. ^bAldehyd a temperatura ambient uns dies.

Taula 8

En el cas de la via de l'aldehyd, tant amb l'atac amb $i\text{PrMgCl}$ com amb $i\text{PrLi}$, es va observar la formació d'un diastereòmer minoritari de **28**. Per tant, la cetona així obtinguda no era enantiomèricament pura. A més, petites variacions de la metodologia experimental podien augmentar aquest grau d'epimerització. En canvi, en la cetona obtinguda per la via de l'amida de Weinreb no s'observà cap mena d'epimerització.

Així doncs, disposàvem de dues vies per a la síntesi de la cetona **23**. La primera passava per l'aldehyd i permetia obtenir un rendiment del 32% en cinc etapes, però era força sensible a l'epimerització. La segona passava per l'amida de Weinreb i requeria d' $i\text{PrLi}$. Aquesta aproximació donava un rendiment més baix, però era més curta i assegurava l'obtenció d'una cetona enantiomèricament pura (Esquema 71).

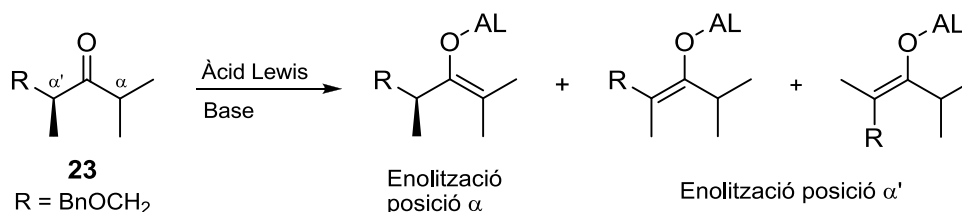


3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA ISOPROPIL CETONA **23**

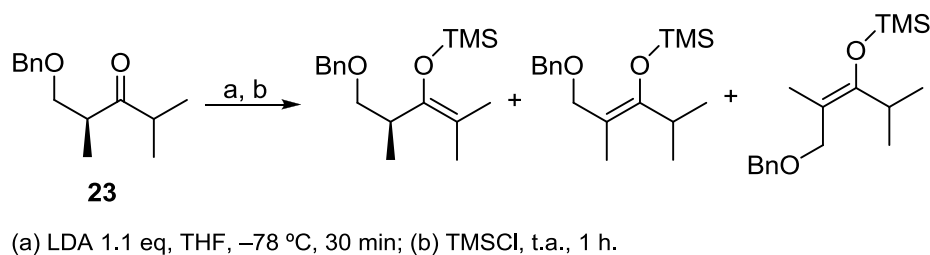
3.1. PROVES PRELIMINARS

Els bons resultats assolits amb la metil cetona **1** ens animaren a encetar un estudi paral·lel a partir de la isopropil cetona **23**, sent conscients que, tot i la similitud estructural entre ambdues cetones, la isopropil cetona **23** constituïa un repte sintètic qualitativament superior al que havíem afrontat amb la metil cetona **1**.

En primer lloc, les dues posicions enolitzables del carbonil són molt semblants, per la qual cosa l'enolització regioselectiva de la posició α no estava en absolut garantida (Esquema 72). Així, es podia produir l'enolització per la posició α , que portaria a l'aldol desitjat, o bé, per la posició α' , que donaria lloc a dos possibles enolats no desitjats. En segon lloc, la reactivitat de l'enolat es veuria segurament esmorteïda pel seu elevat grau de substitució, fet que, a més, podria comprometre el control estereoquímic de la reacció.

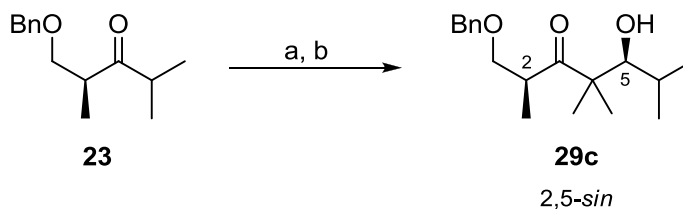


Els problemes de regioselectivitat abans esmentats es van posar de manifest quan, en una prova preliminar, la isopropil cetona **23** es va enolitzar amb LDA i l'enolat de liti resultant es va capturar amb TMSCl.¹⁰¹ L'anàlisi de la mescla de reacció per RMN de ¹H posà de manifest la presència dels tres possibles silil enol èters, tal i com es mostra en el següent Esquema.



Esquema 73

Ben al contrari, l'enolització amb TiCl₄/DIPEA resultà completament regioselectiva. Així, la utilització d'un o dos equivalents de TiCl₄ i la posterior addició d'isobutiraldehid forní un únic diastereòmer, **29c**, resultant de l'enolització per la posició α. Els resultats es mostren a la Taula 9.



(a) TiCl₄ n eq, DIPEA 1.1 eq, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; (b) ⁱPrCHO 1.5 eq, -78 °C, 30 min.

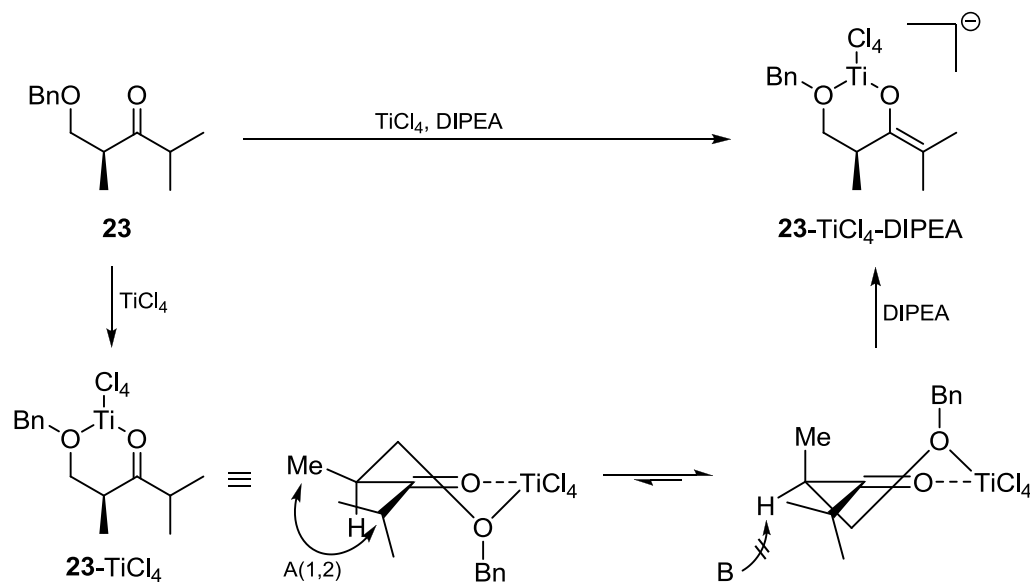
Prova	n (eq)	Rendiment ^{a,b} (%)
1	1	34 (37) ^c
2	1.5	63 (16) ^c
3	2	86

^aNomés es detectà un únic diastereòmer per RMN de ¹H del cru de reacció. ^bRendiment de l'aldol aïllat mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **23** recuperada.

Taula 9

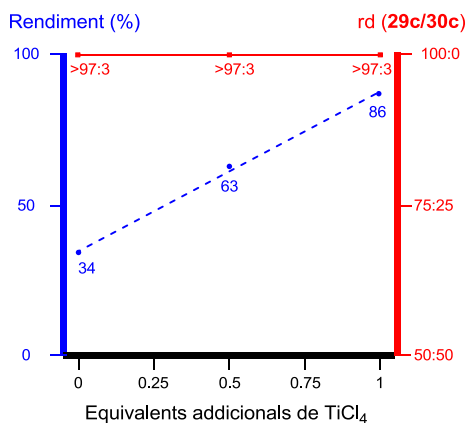
L'excel·lent regioselectivitat observada en l'enolització amb TiCl₄ pot ser deguda a la formació del quelat **23**-TiCl₄ que adopta una conformació de mitja cadira. Com es pot veure en l'Esquema 74, la conformació on el metil es disposa en posició

pseudoequatorial presenta fortes interaccions A(1,2) entre el metil i el voluminós isopropil. Per tant, l'equilibri està desplaçat cap a la conformació amb l'hidrogen en posició pseudoequatorial, fet que l'allunya de la posició perpendicular respecte l'enllaç C=O necessària per poder ser arrencat per la base.



Esquema 74

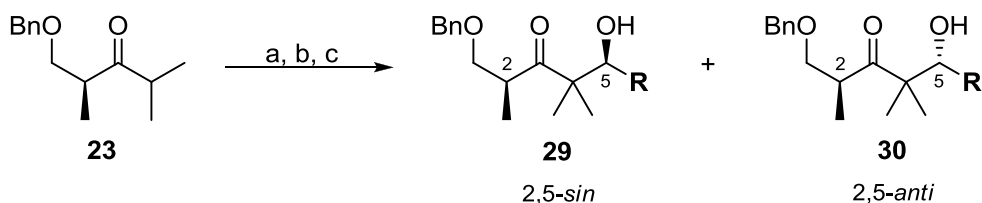
Sorprenentment, la selectivitat va més enllà de l'obtenció d'un únic enolat. Així, l'ús d'1, 1.5 o 2 equivalents de TiCl_4 permet obtenir un únic diastereòmer. En efecte, com es pot veure a la prova 1 de la Taula 9, l'addició d'un únic equivalent de TiCl_4 porta només a l'aldol **29c** encara que amb un baix rendiment, recuperant-se quantitats importants de la cetona **23**. Quan s'afegiren més equivalents de TiCl_4 , el rendiment augmentà fins al 86% amb dos equivalents d'àcid de Lewis. En el gràfic de la Figura 18, s'aprecia que cal usar dos equivalents per obtenir el millor rendiment. A més, en comparar aquest gràfic amb l'obtingut en el cas de la metil cetona (vegeu la Figura 5) s'intueix ràpidament que ambdues reaccions evolucionen per mecanismes diferents: mentre que en el cas de la metil cetona **1** cal usar dos equivalents de TiCl_4 per obtenir una diastereoselectivitat elevada, sense afectar al rendiment, en el cas de la isopropil cetona **23** l'ús de dos equivalents d'àcid de Lewis millora el rendiment de la reacció però no modifica la seva diastereoselectivitat.

**Figura 18**

Els resultats anteriors demostren que la utilització de dos equivalents de TiCl₄ permeten l'enolització regioselectiva de la isopropil cetona **23** i l'obtenció d'un únic diastereòmer (rd > 97:3) de l'aldol **29c** amb un excel·lent rendiment (86%). Les condicions idònies de reacció implicaven l'enolització de **23** amb quantitats estequiomètriques de TiCl₄ i DIPEA durant 30 minuts a -78 °C, la posterior addició del segon equivalent de TiCl₄, i uns 10 minuts més tard, l'addició d'1.5 equivalents d'isobutiraldehid. L'agitació de la mescla de reacció durant 30 minuts a -78 °C i l'habitual tractament final permet obtenir l'aldol **29c** enantiomèricament pur.

3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS

Un cop optimitzada la reacció de **23** amb isobutiraldehid, avaluàrem l'abast d'aquesta metodologia amb un ampli ventall d'aldehids aquirals. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 10.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min;
 (c) RCHO 1.5 eq, -78°C , 30 min.

Prova	Aldehid	R	rd (29/30) ^a	Rendiment ^b (%)
1	a	Pr	>97:3 ^c	89
2	b	ⁱ Bu	>97:3 ^c	86
3	c	ⁱ Pr	99:1	86
4	d ^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	95:5 ^e	63
5	e ^d	CH ₂ =C(Me)	99:1	66
6	f ^f	Ph	>97:3 ^c	76 ^g
7	g ^f	<i>p</i> -ClPh	>97:3 ^c	57
8	h ^c	BnOCH ₂	mescla complexa	—
9	i ^{d,f}	TBDPSOCH ₂	98:2	70
10	j ^{d,f}	TBSOCH ₂ CH ₂	94:6	88

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^dL'aldehid s'utilitza sense destil·lar. ^eUna prova amb addició inversa dona rd 97:3. ^fS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid. ^gUn assaig a escala de 2.7 mmol dona 88% de rendiment.

Taula 10

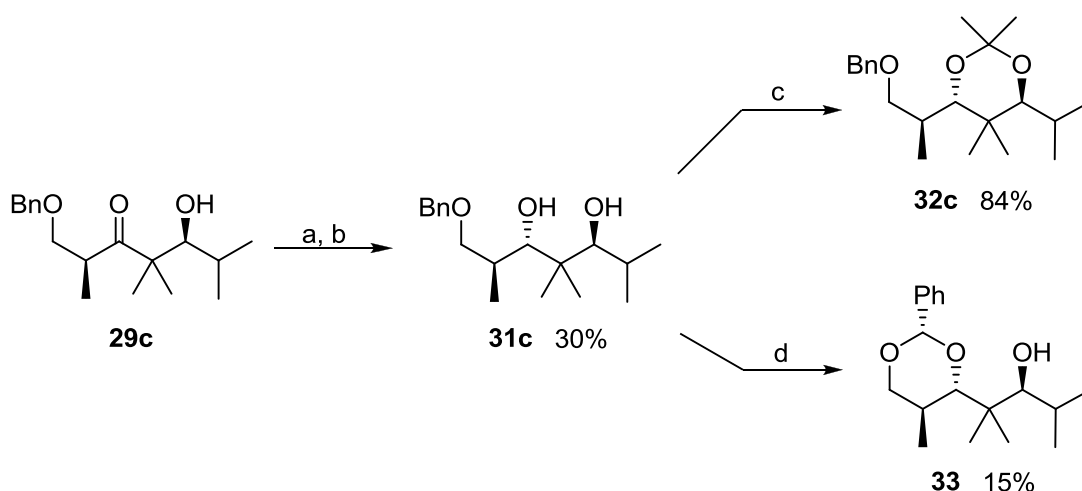
Tal i com es mostra a la Taula anterior, els resultats van ser excel·lents obtenint-se amb bons rendiments un únic diastereòmer, tant amb aldehids alifàtics, α,β -insaturats o aromàtics, excepte en el cas del crotonaldehyd. En efecte, amb el crotonaldehyd, s'observà en totes les proves realitzades una petita quantitat del diastereòmer minoritari i, fins i tot, en aplicar-hi les condicions d'addició inversa (mètode **D**) només arribem a obtenir una relació diastereomèrica de 97:3. En el cas dels aldehids α -oxigenats, l'ús d'un grup protector quelant com el benzil porta a una mescla complexa en la que s'observen els dos diastereòmers, fet que contrasta amb el resultat assolit usant el *tert*-butildifenilsilil o el *tert*-butildimetilsilil com a grup protector (compareu les proves 8, 9 i 10 de la Taula 10). Tant si el grup sililoxi es troba en posició α o en β , la diastereoselectivitat observada és superior a 94:6 (proves 9 i 10 de la Taula 10). Per tant, podem afirmar que els aldehids α - o β -oxigenats cal tenir-los protegits amb un grup no quelant, per exemple TBDPS o TBS, per evitar que es formi un quelat amb

l'equivalent extra de l'àcid de Lewis que impedeix un atac selectiu per una de les cares del carbonil.

En resum, l'aplicació de les condicions de reacció optimitzades al Capítol 1 a les reaccions aldòliques de la isopropil cetona **23** permet obtenir els aldols corresponents com a únics diastereòmers i amb bons rendiments. Cal tenir en compte que, com ja s'observava en les reaccions amb la metil cetona **1**, els aldehids α - o β -oxigenats han d'estar protegits amb un grup no quelant.

3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

Per tal de determinar la configuració del diastereòmer obtingut es van preparar els acetals **32c** i **33** que es mostren a l'Esquema 75 i es van analitzar per RMN, seguint una metodologia anàloga a la utilitzada amb els aldols del capítol anterior.

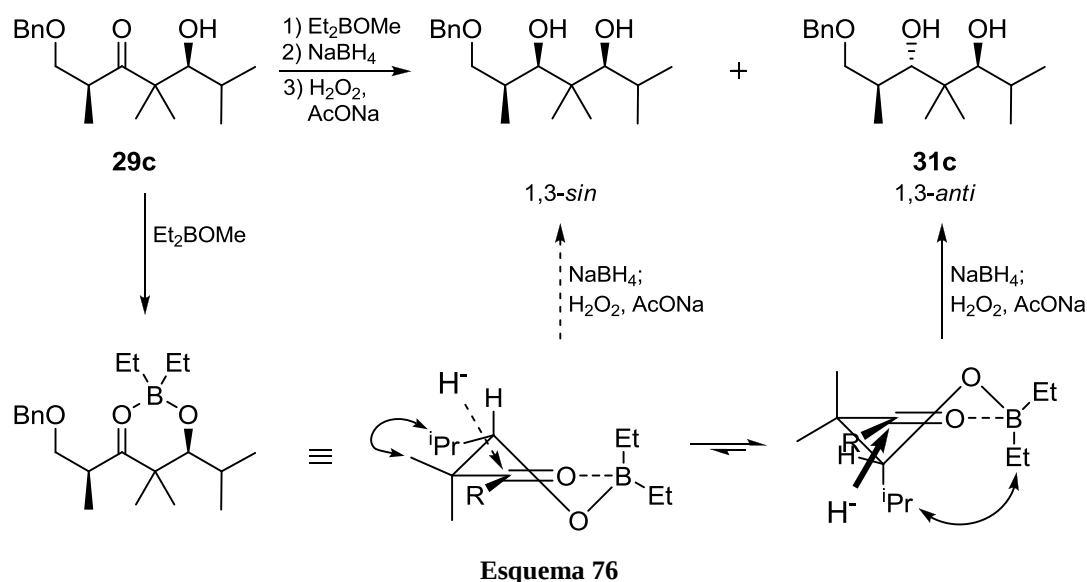


(a) Et_2BOMe , NaBH_4 , THF, -78°C , 3 h; (b) AcONa , H_2O_2 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, t.a., 1 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h; (d) DDQ, tamís molecular 4 Å, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

Esquema 75

La reducció de tipus Narasaka-Prasad^{57,58} de **29c** va donar lloc, sorprenentment, a l'1,3-diòl *anti* **31c** amb molt bona selectivitat, encara que amb baix rendiment (30%). Aquesta selectivitat, contrària a l'esperada (vegeu l'Esquema 36), es pot explicar si considerem la interacció entre el grup ^iPr i el grup Me en posició pseudoequatorial (Esquema 76), que no es produïa en el cas de les metil cetones. Aquesta interacció esdevé més important que la interacció 1,3-diaxial present en l'altra conformació i, per tant, s'obté majoritàriament el diòl 1,3-*anti*. Aquest efecte ja havia estat observat per

Narasaka en les reduccions d' α -alquil- β -hidroxi cetones *anti*, on la selectivitat depèn dels substituents en α a l'hidroxil.⁵⁷ Per tal de millorar el rendiment d'aquesta reacció i obtenir la configuració 1,3-*sin* es van dur a terme diverses proves que es troben descrites a l'apartat 5.1 d'aquest capítol.



El diol **31c** es va protegir en forma de cetal isopropilidènic per estudiar la seva configuració. Els cetal cíclics provinents d'1,3-diols *anti* adopten una estructura tipus barca torçada que situa els dos substituents més voluminosos en posició pseudoequatorial. Aquests cetal es caracteritzen per mostrar un desplaçament en RMN de ^{13}C del carboni quaternari del cetal lleugerament superior a 100 ppm i uns desplaçaments dels dos metils cetàtics a 25 ppm.⁶⁰ En el cas de **32c**, s'observaren aquestes característiques i, a més, el seu NOESY va confirmar que el cetal adopta una conformació de barca torçada en observar senyals entre els hidrògens i els metils (Figura 19). D'aquesta manera els grups R i $i\text{Pr}$ es disposen en posició pseudoequatorial, evitant les interaccions 1,3-diaxials que es donarien en una conformació cadira.

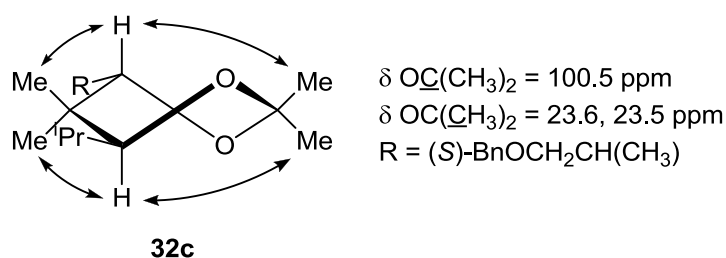


Figura 19

D'altra banda, l'oxidació de **31c** amb DDQ va permetre obtenir l'acetal benzilidènic **33**, encara que amb un baix rendiment. Les interaccions de NOESY entre els protons descrits van assegurar una conformació cadira. A més, l'anàlisi de les elevades constants d'acoblament entre H1_{ax}-H2 i entre H2-H3 van permetre establir relacions axial-axial entre aquests protons (Figura 20). D'aquesta manera es va poder establir de manera inequívoca la configuració de C3 i, per tant, es va poder afirmar que s'obtenia majoritàriament l'aldol 2,5-*sin* **29c** representat a l'Esquema 75.

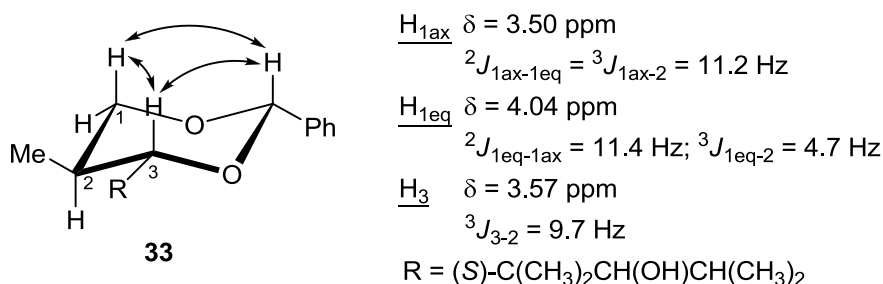
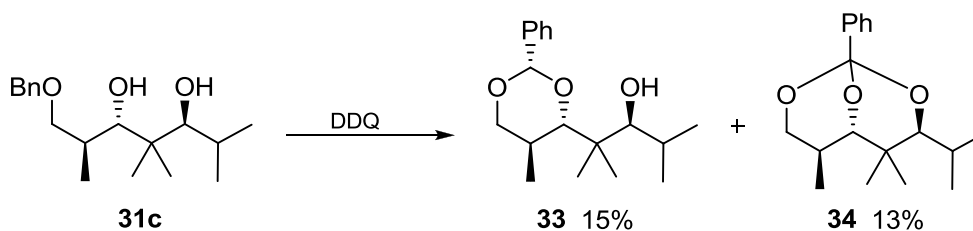
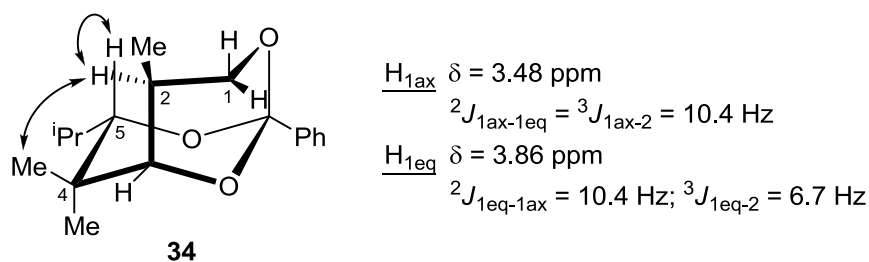


Figura 20

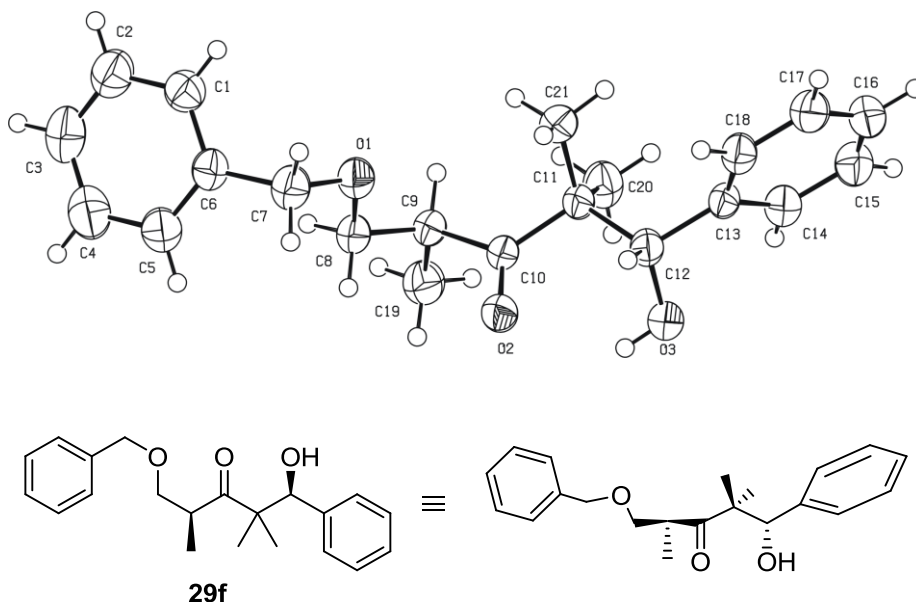
A més, una anàlisi exhaustiva dels subproductes obtinguts en oxidar el diol amb DDQ va portar a la detecció de l'ortoèster **34** obtingut per una sobreoxidació de l'acetal **33** (Esquema 77). L'estudi de **34** per RMN de ^1H i NOESY va confirmar l'assignació que havíem fet. Així, el cicle que conté C1-C2 adopta una conformació de barca, mentre que el segon cicle, que conté els carbonis C4-C5, n'adoptava una de cadira (Figura 21). Les constants d'acoblament i les interaccions tipus NOE són coherents amb la configuració ja proposada per a **31c**.



Esquema 77

**Figura 21**

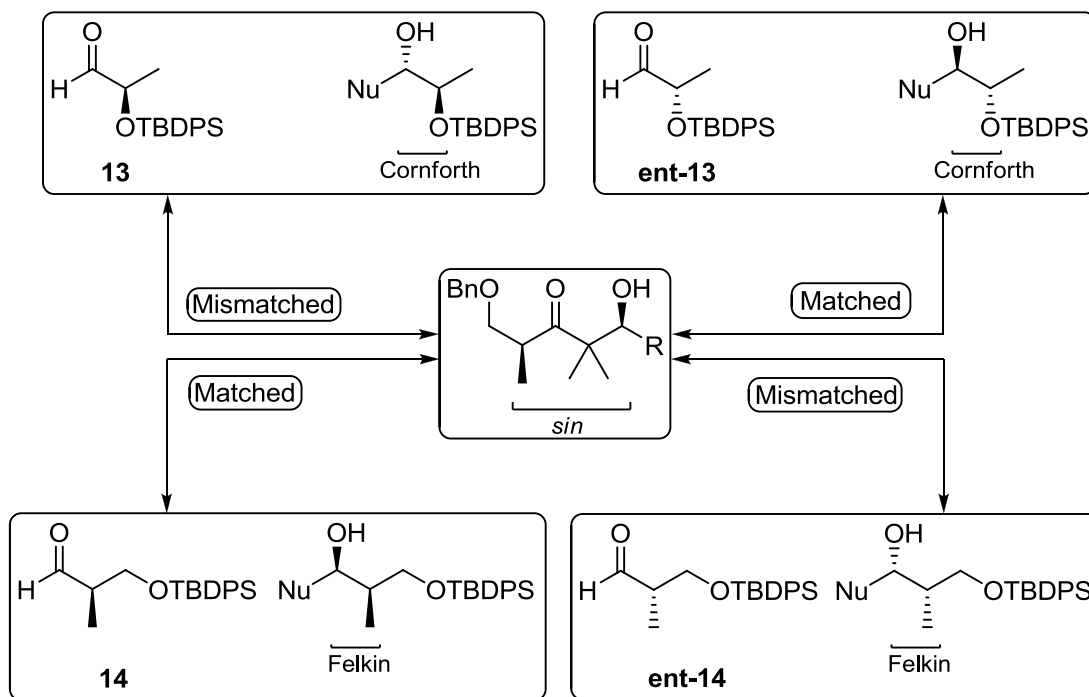
Finalment, la configuració 2,5-*sin* dels aldols es va confirmar amb una difracció de raigs X (Figura 22) de l'aldol **29f**. Aquest aldol, en aïllar-se, va presentar una forma sòlida, però més aviat amorfa. La seva recristal·lització per evaporació lenta d'una mescla de dos dissolvents usant CH_2Cl_2 i hexà, i deixant un llarg període de cristal·lització, va permetre l'obtenció de cristalls aptes per a la realització del raigs X.

**Figura 22**

3.4. REACCIONS DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES

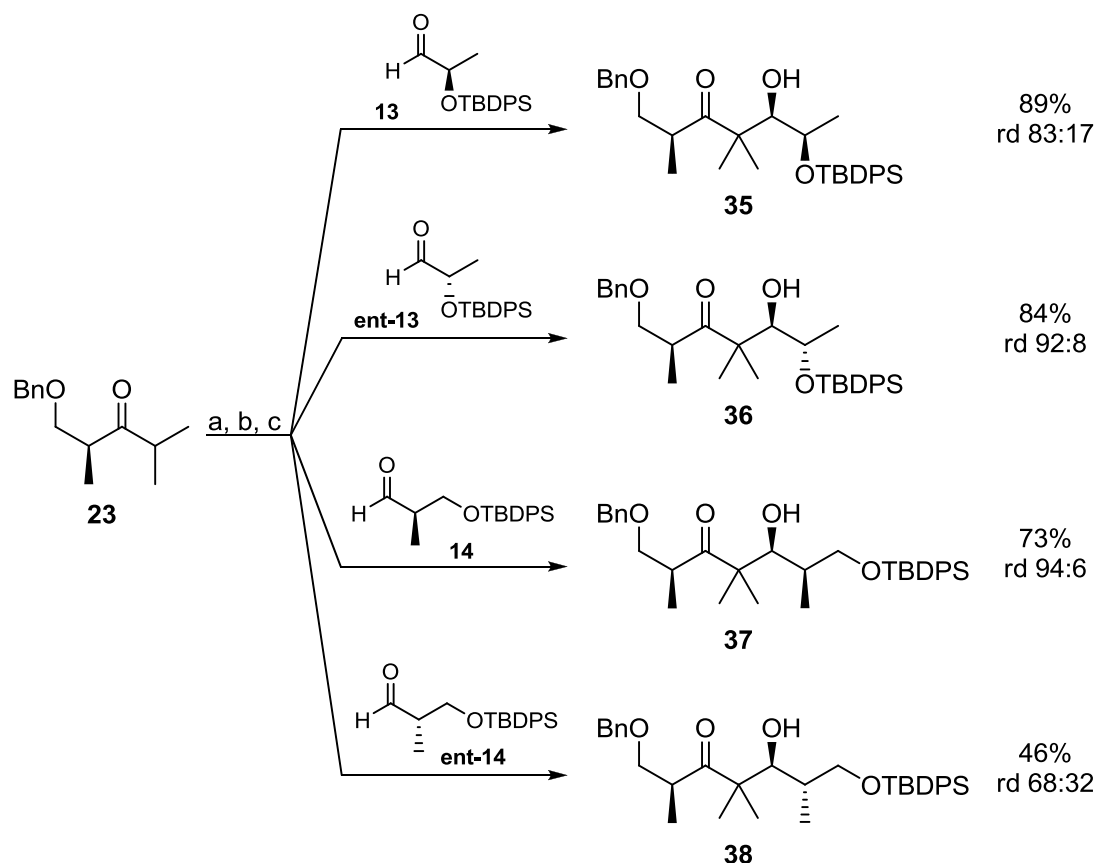
Un cop estudiada les reaccions aldòliques dels enolats de titani de **23** amb aldehids aquirals, vam avaluar el seu comportament en processos doblement asimètrics, utilitzant com a aldehids quirals els α -oxigenats derivats del làctic, **13** i **ent-13**, i els β -oxigenats derivats de l'èster de Roche, **14** i **ent-14**, descrits anteriorment a l'apartat 3.4 del Capítol 1 (Figura 10).

En aquest cas la inducció esperada era la mateixa que s'indica al Capítol 1. Així, la selectivitat facial dels aldehids **13** i **ent-13** ve definida pel model de Cornforth mentre que en el cas dels aldehids **14** i **ent-14**, pel de Felkin. Els bons resultats assolits amb els aldehids aquirals ens feia esperar uns resultats similars, com a mínim, amb els aldehids de configuració adient per donar lloc a casos *matched*, és a dir amb **ent-13** i **14**. Per contra, els casos *mismatched* es donarien amb els aldehids **13** i **ent-14** (Esquema 78).



Esquema 78

En fer reaccionar **23** amb aquests aldehids en les mateixes condicions abans descrites es van obtenir els corresponents aldols. Sorprenentment, en cap cas es van obtenir com a un únic diastereòmer. Els resultats es resumeixen en l'Esquema 79.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min; (c) RCHO 1.2 eq, -78°C , 30 min.

Esquema 79

Com es pot observar, la configuració de l'aldehid afecta notablement la diastereoselectivitat de la reacció, fet que suggereix que l'aldehid juga un paper important en l'etapa que determina la configuració del nou centre quiral. Així, les reaccions amb els aldehids **13** i **ent-14**, que tenien una selectivitat facial contrària a la induïda per la cetona, van donar lloc als corresponents aldols **35** i **38** amb unes diastereoselectivitats baixes, de 83:17 i 68:32 respectivament. En canvi, els aldols **36** i **37**, que corresponen als casos *matched*, s'obtenen amb unes excel·lents relacions diastereomèriques, però en cap cas com a únics diastereòmers. A diferència del que ocorre amb la metil cetona **1**, ara s'observa una pèrdua general de la diastereoselectivitat respecte al resultat obtingut amb l'isobutiraldehid.

Tot i no obtenir resultats tan bons com els obtinguts amb aldehids aquirals, els casos *matched* demostren que la metodologia és útil per utilitzar-la en etapes avançades de síntesi.

4. ESTUDIS PER RMN

Els resultats de les reaccions aldòliques dels enolats de titani de la isopropil cetona **23** foren doncs excel·lents, donant lloc a gairebé un únic diastereòmer amb bons rendiments. Aquests resultats, tan superiors als de les reaccions aldòliques de la metil cetona **1**, i les diferències observades en el cas de les reaccions aldòliques doblement asimètriques, ens feien pensar que aquestes reaccions poden evolucionar per un mecanisme diferent al proposat per a les metil cetones, per la qual cosa vam dur a terme un estudi de la coordinació del TiCl_4 i de la formació de l'enolat de manera similar al realitzat al Capítol 1.

En primer lloc, vam estudiar la coordinació de la cetona **23** amb un nombre creixent d'equivalents de TiCl_4 . A la Figura 23 es mostren els espectres de RMN de ^1H de **23** i dels complexos resultants de l'addició de 0.5 i 1 equivalents de TiCl_4 . A diferència del que ocorria amb la metil cetona **1**, es va observar que en afegir 0.5 equivalents de TiCl_4 a **23** ($n = 0.5$) apareixia un únic grup de senyals no gaire definits, força diferents als de la cetona **23**. És plausible afirmar que ens trobem davant d'un equilibri ràpid, on predomina un complex entre la cetona i el TiCl_4 . L'espectre obtingut amb un equivalent de TiCl_4 ($n = 1$ de la Figura 23) només mostra un únic grup de senyals, que coincideix amb els obtinguts amb 0.5 equivalents, però ara molt millor definits. El desplaçament dels senyals de les posicions 1 i 7 cap a camps més baixos ens indica que l'espècie obtinguda és un quelat, com ja obteníem en el cas de la metil cetona (vegeu comparació de desplaçaments en la Taula 11). Cal destacar, que en el cas de la isopropil cetona **23**, l'ús de dos equivalents de TiCl_4 porta a la descomposició parcial del sistema, observant-se l'aparició d'un pic molt intens que correspon a l'alcohol benzílic procedent de la desprotecció del grup alcohol. Aquest fet no s'observava amb la metil cetona **1**, la qual cosa suggereix que es tracta d'un sistema menys robust a aquesta temperatura.

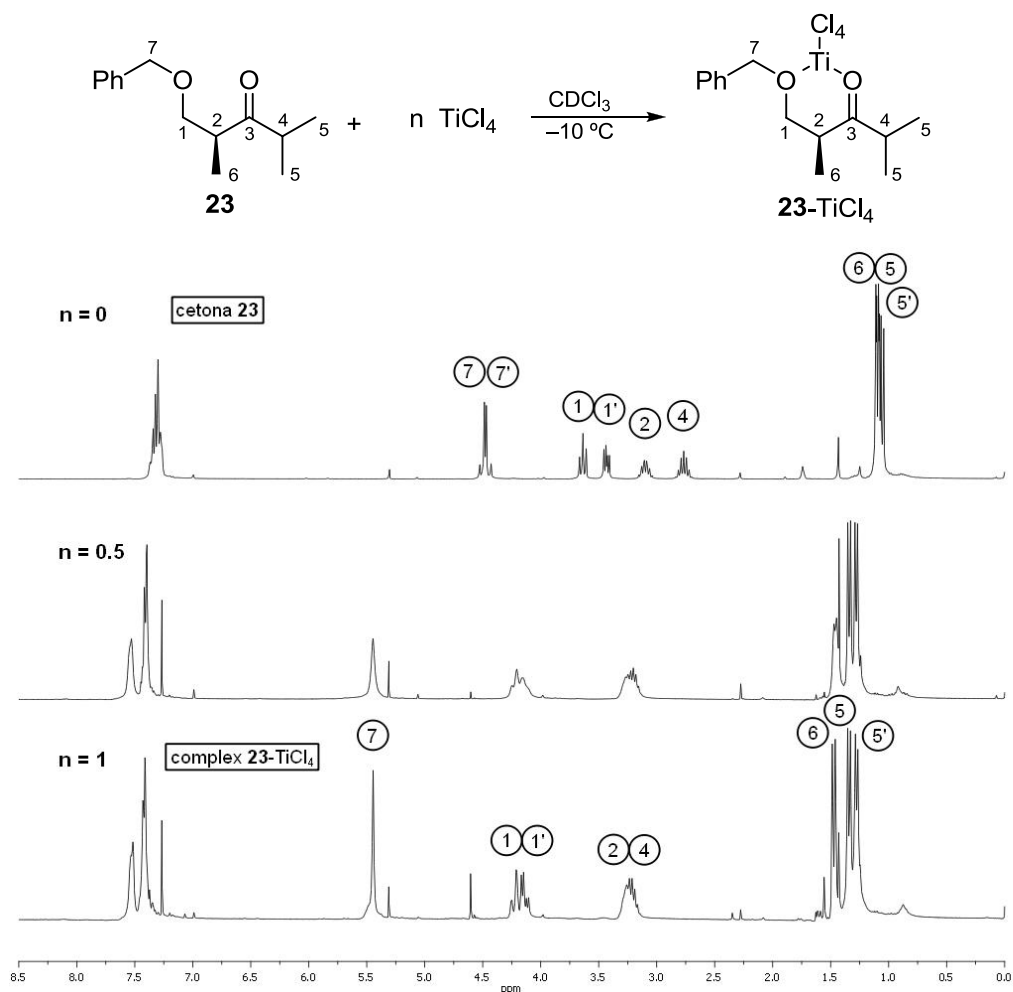


Figura 23

Posició	23^a δ ¹ H	23-TiCl₄^b δ ¹ H	23-TiCl₄ vs 23 $\Delta\delta$ ¹ H
1	3.53	4.18	0.65
2	3.08	3.24	0.16
4	2.75	3.21	0.46
5	1.07	1.30	0.23
6	1.09	1.47	0.38
7	4.47	5.44	0.97

Tots els desplaçaments de la taula es donen en ppm. ^aEn CDCl₃ a t.a.^bEn CDCl₃ a -10 °C.

Taula 11

Un cop realitzat l'estudi de la coordinació de la cetona amb l'àcid de Lewis, vam estudiar la formació de l'enolat. L'espectre que s'obtingria en formar l'enolat amb dos equivalents de l'àcid de Lewis seria molt interessant per a l'estudi del mecanisme de

reacció, però com ja havíem comprovat en el cas de la metil cetona **1**, aquesta espècie no mostrava un espectre de RMN clar i els pics amples que s'obtenien no van donar cap tipus d'informació. Alternativament, l'espectre de RMN obtingut quan l'enolat es forma amb un equivalent de TiCl_4 era molt clar i es mostra a la Figura 24 (amb un punt s'indica la base protonada, $[\text{iPr}_2\text{NHET}]^+$).

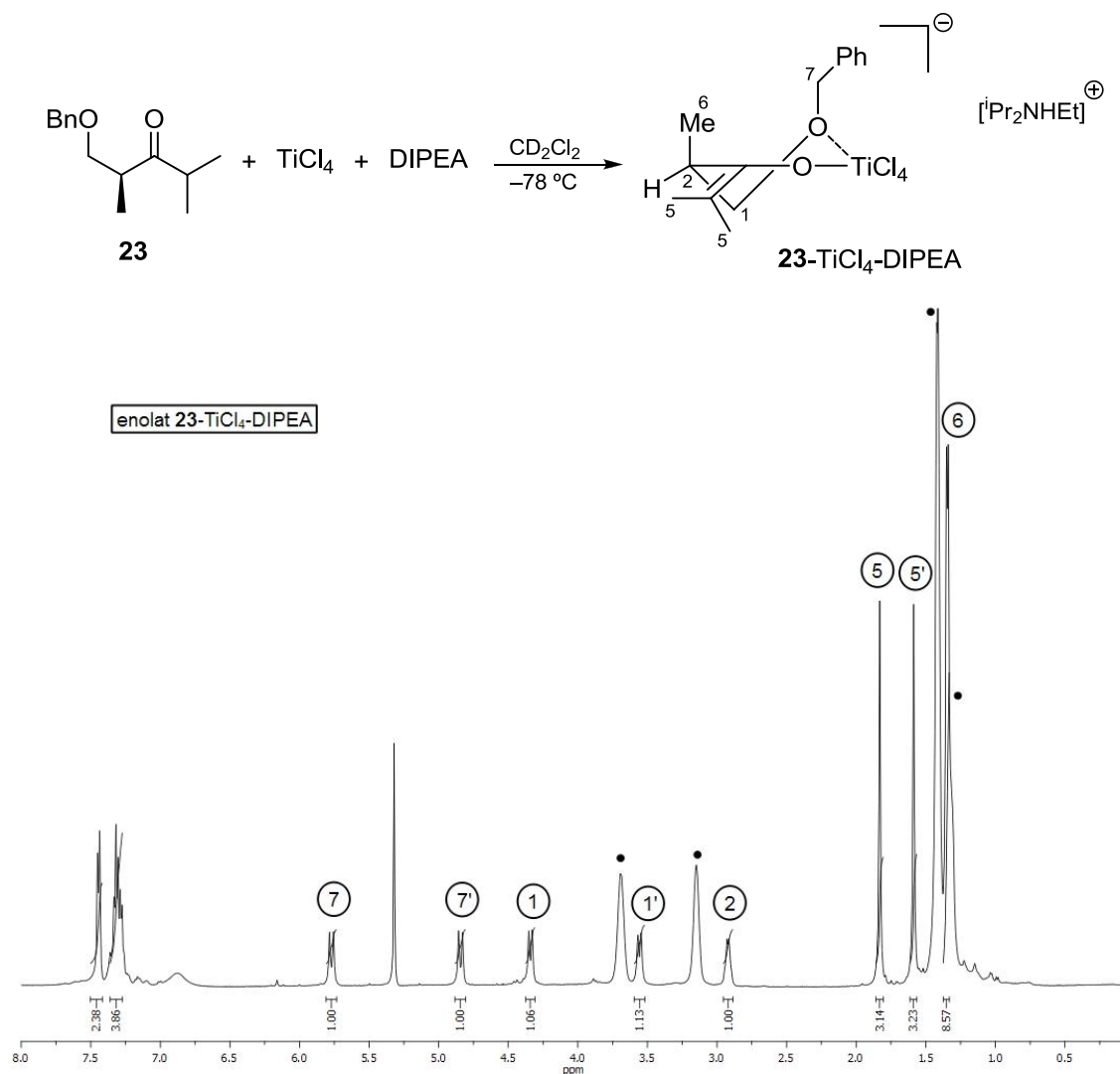


Figura 24

Com en el cas de la metil cetona **1**, només s'observa una espècie. Aquest enolat també és una espècie quelatada, com posa de manifest el gran desplaçament dels senyals de les posicions 1 i 7 cap a camp més baixos. A més, els dos hidrògens del grup benzil, H7 i H7', i els dos hidrògens H1 i H1' són molt diferents entre si i presenten una diferència de desplaçament de gairebé 1 ppm en els dos casos. En H1 només s'observa acoblament geminal i no amb H2, fet que suggereix que H2 es troba en posició

pseudoequatorial. De no ser així, s'observaria una constant d'acoblament gran que correspondria a una disposició axial-axial. D'altra banda, l'anàlisi de l'espectre de RMN 2D NOESY revelà que l'enolat adopta una conformació de mitja cadira en la que el metil es disposa en posició pseudoaxial per evitar tensions al·líiques A(1,3) (Figura 25).

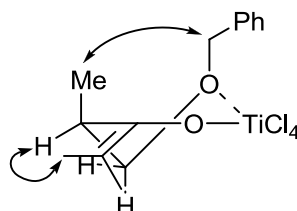


Figura 25

Aquesta estructura amb el Me en posició pseudoaxial ja havia estat postulada per explicar l'enolització regioselectiva de la cetona **23** (vegeu l'Esquema 74). Així, es pot afirmar que la conformació amb el Me en posició pseudoequatorial presenta una forta interacció estèrica amb el Me del grup isopropil, fet que desplaça l'equilibri cap a la conformació reactiva i que porta alhora cap a l'enolat de la Figura 25.

En resum, la cetona **23** forma una espècie quelatada amb un equivalent de TiCl_4 . L'enolat resultant adopta una conformació de mitja cadira on el grup metil es disposa en posició pseudoaxial, però encara no tenim prou arguments que ens permetin proposar un model mecanístic que pugui explicar tots els resultats experimentals.

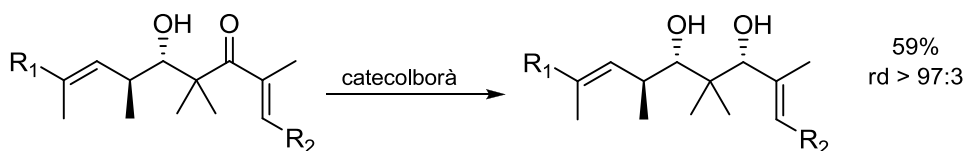
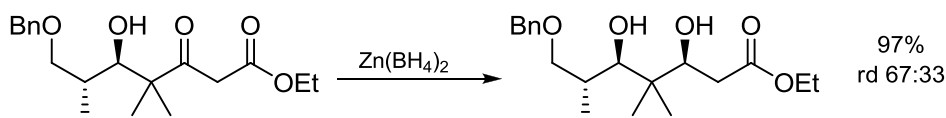
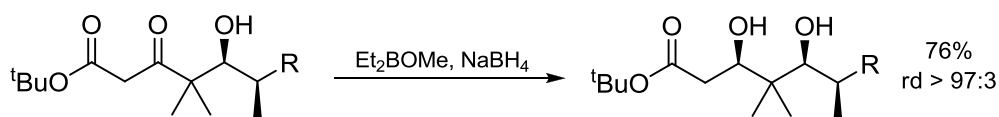
5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS

La nostra intenció alhora d'estudiar les reaccions aldòliques de diferents cetones és la possibilitat de modificar aquestes noves estructures i d'utilitzar-les per fer créixer una cadena que pugui esdevenir un fragment d'un producte natural. A diferència dels aldols obtinguts a partir de la metil cetona **1**, les transformacions dels aldols α,α -dimetil- β -hidroxi carbonílics **29** no havien estat gaire estudiats, per la qual cosa vam creure convenient explorar la formació d'estructures 1,3-diòliques i la modificació de les cadenes laterals.

5.1. REDUCCIÓ DIRIGIDA DEL CARBONIL. OBTENCIÓ D'1,3-DIOLS

L'elevada presència d'1,3-diols als productes naturals i la inesperada selectivitat obtinguda en aplicar les condicions de Narasaka-Prasad en la reducció de l'aldol **29c** (vegeu l'apartat 3.3 d'aquest capítol) va fer especialment interessant l'assaig de reduccions estereoselectives dels aldols α,α -dimetilícs derivats de la isopropil cetona **23**.

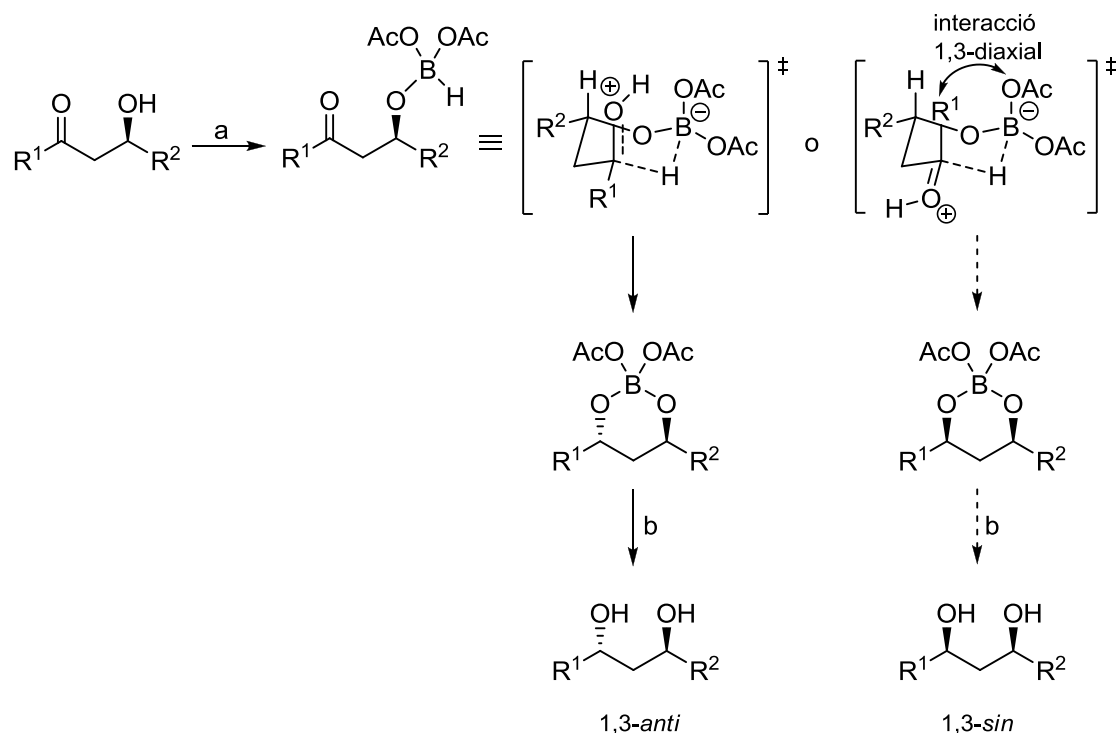
En primer lloc, vam estudiar l'obtenció de diols 1,3-*sin*, utilitzant l'hidroxil en posició β com a grup director de la reducció. Una anàlisi exhaustiva de la literatura va posar de manifest que aquesta reacció no era trivial. De fet, Jamison ja havia destacat la manca d'exemples de reducció d'estructures amb un carboni quaternari entre el carbonil i l'alcohol.¹⁰² Així, l'ús de Et_2BOMe i NaBH_4 no li van permetre obtenir el diol desitjat i va caldre utilitzar catecolborà¹⁰³ per a obtenir el diol *sin* (Esquema 80). D'altra banda, Keck només aconseguí una diastereoselectivitat de 67:33 usant $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ en la reducció d'una estructura molt semblant a la nostra (Esquema 80).¹⁰⁴ Finalment, durant la realització d'aquesta Tesi, Smith va publicar un altre article on es descriu la reducció d'un sistema *gem*-dimetil que dona lloc a un baix rendiment amb catecolborà i, en canvi, les condicions de Narasaka-Prasad li permeten aïllar el diol *sin* amb una bona diastereoselectivitat (Esquema 80).⁹⁷

JamisonKeckSmith

Esquema 80

Tenint en compte aquests precedents i la reducció que ja havíem dut a terme en les condicions de Narasaka-Prasad (vegeu l'Esquema 75), vam creure convenient repetir la reacció en les condicions exactes de Smith. Això era afegir MeOH a la reacció, emprar més equivalents de NaBH₄ i augmentar la temperatura de reacció de -78 °C a temperatura ambient durant 1 h 30 min. Malauradament, aquestes condicions no van permetre la reducció de l'aldol **29b**, sinó que vam recuperar material de partida i una mescla complexa de productes. D'altra banda, també vam provar la reducció de **29a** amb catecolborà. Seguint les condicions descrites per Evans i Hoveyda,¹⁰³ es va tractar l'aldol amb catecolborà durant 5 h, però només es va recuperar material de partida i una mescla complexa que no contenia el producte desitjat.

Un cop vam constatar la nostra incapacitat d'obtenir 1,3-diols *sin* per reducció dels aldols **29**, vam passar a estudiar l'obtenció dels diols *anti*. En general, les condicions d'Evans-Chapman-Carreira permeten reduir sistemes β -hidroxi carbonílics amb una elevada selectivitat *anti* (Esquema 81).¹⁰⁵ Així, en tractar el substrat amb Me₄NBH(OAc)₃ en medi àcid es produeix un intercanvi de lligands, promogut per l'àcid, d'un acetat per l'alcohol del substrat en l'ió triacetoxiborohidrur. L'hidrur intermedi resultant, un alcoxidiacetoxiborohidrur, redueix la cetona en β per atac de l'hidrur de manera intramolecular. En aquest punt, hi ha una competició entre dos estats de transició cíclics de tipus cadira. En el cas que R¹ es disposi en posició axial, es produeix una interacció 1,3-diaxial més gran que amb el grup C=OH⁺. Així, l'estat de transició més afavorit, porta al borat quelatat representat en l'esquema, que per tractament amb tartrat allibera el diol *anti*.

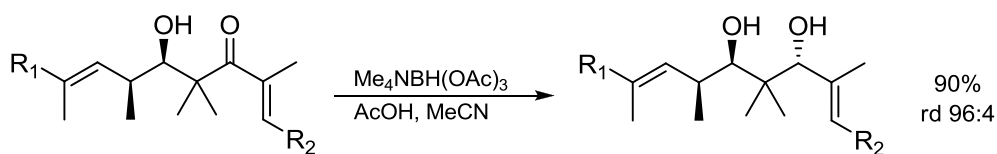


(a) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, MeCN, -40°C , 18 h; (b) Tartrat de sodi i potassi, t.a., 5 min.

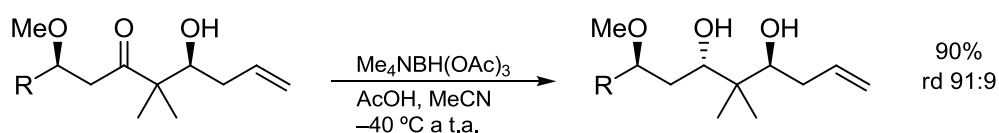
Esquema 81

A diferència de la reducció de Narasaka-Prasad, la presència de grups alquil en α no afecta a l'estabilitat relativa dels estats de transició i és la inducció de l'hidroxil en β la que determina el curs estereoquímic de la reducció. De fet, a la literatura es troben alguns exemples sobre la reducció d'aquesta mena de sistemes,^{97a,106} tal i com es mostra a l'Esquema 82.

Smith



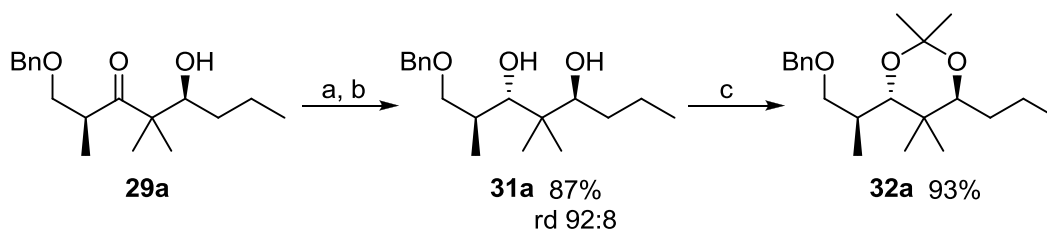
Altmann



Esquema 82

Com es pot observar, la selectivitat en ambdós casos és excel·lent independentment de l'impediment estèric. Això sí, per assolir elevats rendiments cal forçar les condicions de reacció. Així, podem comprovar que a l'exemple d'Altmann cal augmentar la temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambient.

Animats per aquests precedents vam assajar la reducció sobre l'aldol **29a**. En les primeres proves la conversió no fou total, per la qual cosa, seguint els exemples, vam augmentar els temps de reacció i la temperatura (2 dies a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 6 h a t.a.) i vam introduir un tractament amb H_2O_2 per aconseguir obtenir l'1,3-diol *anti* **31a** amb bon rendiment i diastereoselectivitat (Esquema 83).



(a) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , MeCN , $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15 min) $\rightarrow -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (48 h) $\rightarrow$ t.a., 6 h; (b) Tampó fosfat, H_2O_2 , t.a., 5 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 16 h.

Esquema 83

Un cop havíem aconseguit les condicions idònies de reducció per tal d'obtenir **31a** amb un rendiment del 87% i una diastereoselectivitat de 92:8, vam assegurar-ne la configuració *anti* amb la preparació del cetal **32a**. Així, els desplaçaments químics del grup isopropilidènic a l'espectre de RMN de ^{13}C indicaven una conformació de barca torçada i la posterior anàlisi del seu espectre de NOESY revelà la disposició pseudoequatorial dels grups R i Pr. Tot plegat, es tractava d'un 1,3-diol de configuració relativa *anti* (Figura 26).

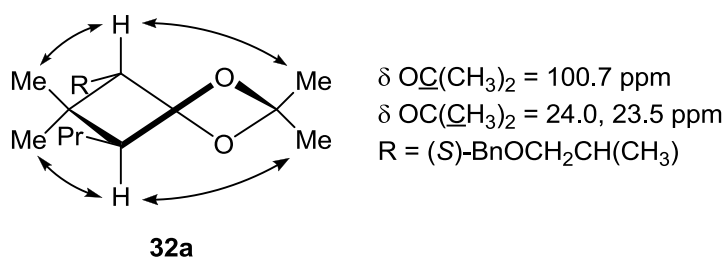
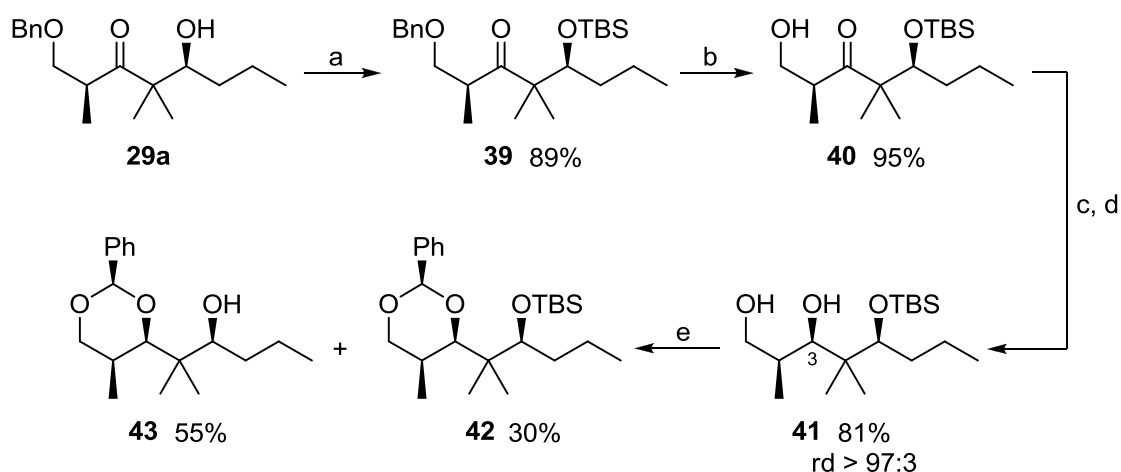


Figura 26

Així doncs, la reducció dels aldols **29** en les condicions d'Evans-Chapman-Carreira permetia l'obtenció dels diols *anti*, però totes les proves que havíem dut a terme per tal d'aconseguir la configuració relativa *sin* havien estat infructuoses. Per això, vam plantejar-nos una altra aproximació per a la reducció estereoselectiva del carbonil que implicava l'ús de l'hidroxil primari i l'estereocentre en α al carbonil per controlar la configuració del nou alcohol. Per això, era necessari protegir l'hidroxil de l'aldol i desprotegir l'alcohol primari i, tot seguit, portar a terme la reducció d'Evans-Chapman-Carreira.^{105,107}

Inicialment, la protecció de l'aldol **29a** amb TBSOTf i 2,6-lutidina va furnir l'aldol protegit **39** amb bon rendiment (89%) i el seu tractament amb H_2 i Pd/C va facilitar la desprotecció de l'hidroxil primari amb un excel·lent rendiment (Esquema 84). En aplicar les condicions de reducció descrites per Evans-Chapman-Carreira a **40** (18 h a $-40^\circ C$) es va obtenir el diol desitjat **41** com un únic diastereòmer, però amb una conversió de només el 20%. Així, com ja havíem fet anteriorment i es trobava també descrit per aquest tipus d'estructures,^{107a} vam allargar el temps de reacció i vam augmentar la temperatura, obtenint el diol **41** amb un rendiment del 81% i de nou com a únic diastereòmer per RMN en què la configuració del nou estereocentre era justament l'oposada a la que obteníem amb les aproximacions anteriors.



(a) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 2 h; (b) H_2 , Pd/C, THF, t.a., 45 min; (c) $Me_4NBH(OAc)_3$, AcOH, MeCN, $-40^\circ C$ (15 min) $\rightarrow -20^\circ C$ (24 h) $\rightarrow$ t.a., 6 h; (d) Tartrat de sodi i potassi, t.a., 1 h; (e) $PhCH(OMe)_2$, PTSA, CH_2Cl_2 , t.a., 22 h.

Esquema 84

Per confirmar la configuració de C3 ens vam proposar la síntesi de l'acetal benzilidènic. En aquestes condicions de reacció es va obtenir el producte esperat **42**, lleugerament impurificat, i l'alcohol **43**, en què s'havia perdut el grup protector de l'alcohol secundari, amb un 55% de rendiment. Vam utilitzar **43**, més pur, per determinar la configuració. Una primera anàlisi de l'espectre de RMN de ^1H ens va permetre establir una relació *sin* entre H2 i H3, en observar-se una constant d'acoblament entre ells molt petita, que no podria correspondre a una disposició axial-axial. A més, el NOESY va permetre establir inequívocament que **43** adoptava una conformació cadira (Figura 27).

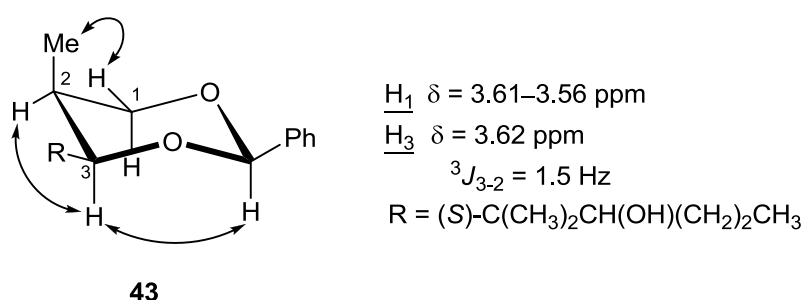
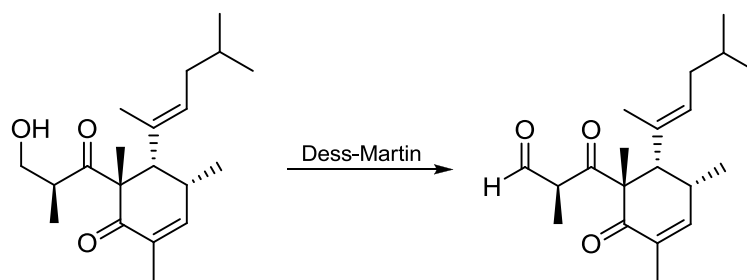


Figura 27

En resum, disposàvem de dues metodiques per a la reducció estereoselectiva del carbonil dels aldols **29**. Per una banda, l'obtenció de l'1,3-diol *anti* s'aconseguia aplicant les condicions de reducció d'Evans-Chapman-Carreira directament sobre els aldols **29**. D'altra banda, aquesta mateixa reducció permetia obtenir la configuració oposada si es protegia l'alcohol secundari i s'eliminava el grup benzil que protegia l'alcohol primari.

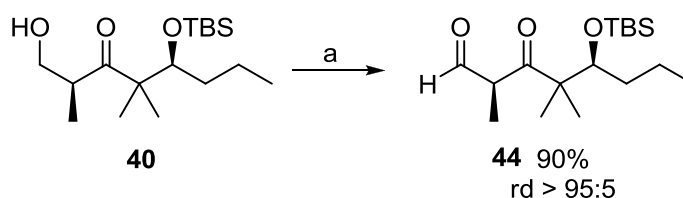
5.2. INTENTS D'ALLARGAMENT DE CADENA

També ens va interessar copsar la possibilitat de modificar els aldols obtinguts sense afectar al grup carbonil. Aquesta aposta molt arriscada tenia un precedent en la literatura que descrivia l'obtenció d'un aldehid β -carbonílic amb un metil en α sense observar epimerització (Esquema 85).¹⁰⁸



Esquema 85

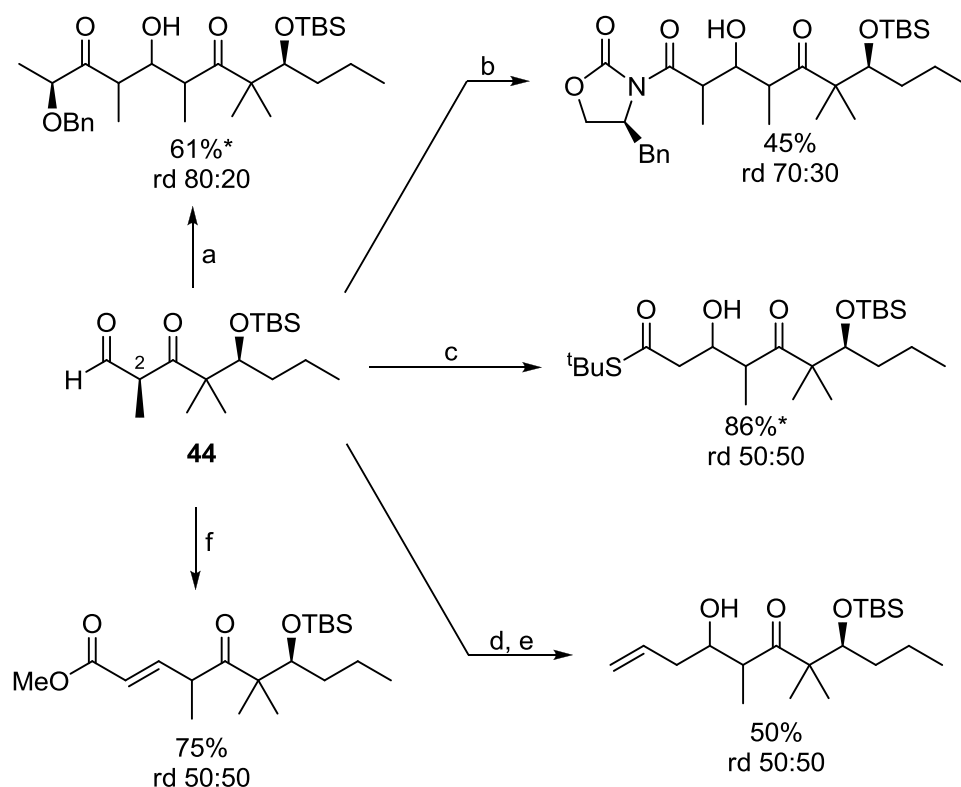
Aprofitant que disposàvem de l'alcohol primari desprotegit **40** vam assajar-hi l'oxidació. Una primera prova amb una oxidació de Swern va posar de manifest l'elevada acidesa del protó en α , en obtenir-se més d'un aldehyd. En canvi, en aplicar les condicions de Dess-Martin¹⁰⁹ s'obtingué un únic diastereòmer (Esquema 86).



(a) Periodinà de Dess-Martin, CH₂Cl₂, t.a., 2 h.

Esquema 86

Així, les condicions descrites en l'esquema anterior permeten l'obtenció de **44** amb una relació diastereomèrica superior a 95:5 i un rendiment del 90%. Malauradament, els intents de construir nous enllaços C–C a partir de l'aldehyd **44** foren infructuosos, observant-se en tots els casos una pèrdua de la integritat estereoquímica de C2 (Esquema 87).

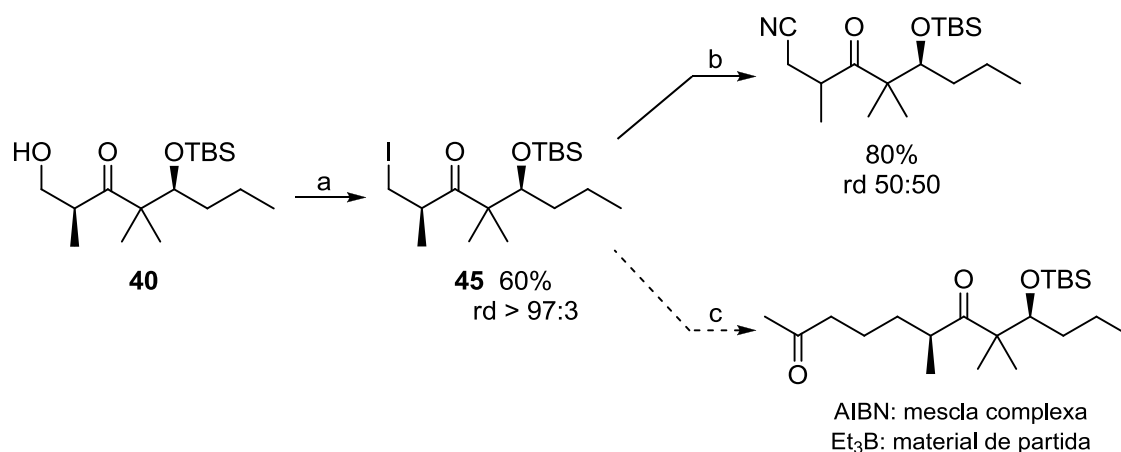


(a) (S)-2-Benziloxi-3-pentanona, $\text{Ti}(\text{OiPr})\text{Cl}_3$, DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) (S)-4-Benzil-N-propanoïl-1,3-oxazolidinona, Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1 h; (c) $^t\text{BuSC}(\text{OTMS})=\text{CH}_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h; (d) (+)- $\text{Ipc}_2\text{BCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Et_2O , -78°C , 2.5 h; (e) MeOH , NaOH , H_2O_2 , t.a., 2 h; (f) $\text{PPh}_3=\text{CHCOOMe}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 20 h. *Observem aldehyd epimeritzat en el cru.

Esquema 87

La primera prova que vam realitzar va ser una reacció aldòlica amb l'enolat de titani d'una cetona derivada de l'àcid làctic. Aquesta reacció havia estat àmpliament estudiada en el nostre grup,^{15,16c} i la reacció amb aldehyds d'impediment similar a **44** portaven a aldols de configuració 2,4-*anti*-4,5-*sin* com a únics diastereòmers. Malauradament, en aplicar les mateixes condicions de reacció a l'aldehyd **44** es va obtenir una mescla 80:20 de diastereòmers. La presència en el cru d'aldehyd epimeritzat suggereix que la baixa diastereoselectivitat obtinguda es deguda a l'epimerització d'aquest centre i no a la baixa diastereoselectivitat de la reacció. Una reacció similar amb el conegut dibutilborinat de l'auxiliar d'Evans^{35,110} també va donar una diastereoselectivitat pobre. A més, una reacció aldòlica de tipus Mukaiyama forní una mescla de diastereòmers 50:50, observant-se l'epimerització de l'aldehyd que restava en el cru.¹¹¹ Sense possibilitat d'usar metalls quelants, que podien afavorir l'epimerització de l'aldehyd, ni àcids de Lewis, vam assajar una al·lilació de Brown^{106b,112} i una reacció de Wittig però els resultats foren de nou decebedors en aïllar-se una mescla 50:50 de diastereòmers en ambdós casos.

Veient que era impossible fer reaccionar aquest aldehid en unes condicions en que no es produís epimerització, vam optar per transformar **40** en el corresponent iododerivat **45**,¹¹³ que podia permetre allargar la cadena mitjançant un procés de substitució. El rendiment d'aquesta reacció fou moderat degut a problemes associats amb la purificació del producte però el iododerivat s'obtenia com un únic diastereòmer (Esquema 88). Ara bé, en tractar **45** amb cianur de sodi¹¹⁴ es va obtenir una mescla 50:50 del producte de reacció. Pensem que la reacció s'inicia per una eliminació, que fa perdre la integritat estereoquímica del metil en α al carbonil. L'enona generada rep, seguidament, l'addició conjugada del cianur sense control estereoquímic. D'altra banda, intents de fer reaccionar **45** per via radicalària (proves AIBN¹¹⁵ i Et₃B¹¹⁶) també foren infructuosos.



(a) PPh₃, imidazole, I₂, CH₂Cl₂, t.a., 3 h; (b) NaCN, DMSO, t.a., 4 h; (c) MeCOCH=CH₂, TTMSS, AIBN, toluè, 90 °C, 4 h o MeCOCH=CH₂, TTMSS, Et₃B, CH₂Cl₂, t.a., 2 h.

Esquema 88

Aquestes proves posaren de manifest que el centre en α al carbonil és molt sensible i resulta molt complicat evitar la seva epimerització. Així doncs, per tal de poder allargar la cadena per aquest extrem serà necessari reduir el carbonil, posant en pràctica una de les dues vies assajades a l'apartat 5.1 d'aquest capítol.

CAPÍTOL 3

REACCIONS ALDÒLIQUES DE β -BENZILOXI ENONES

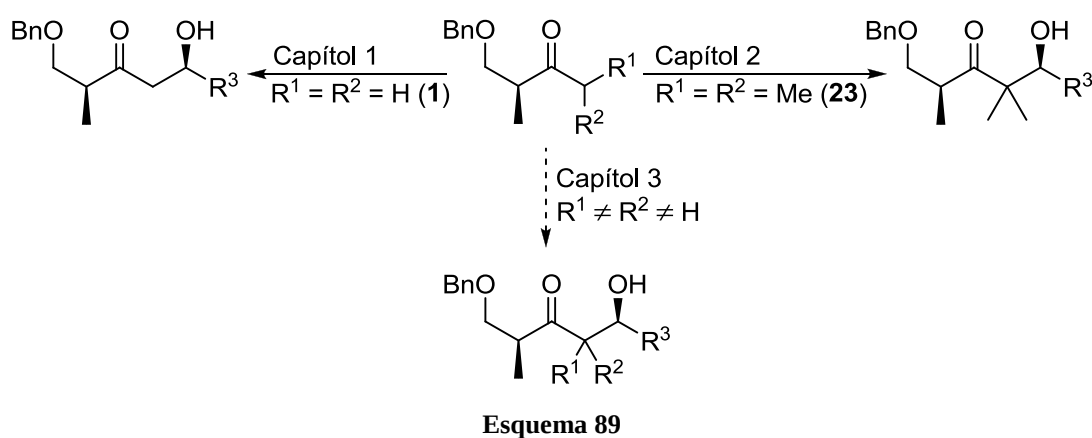
ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ: CONSTRUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA DE CENTRES QUATERNARIS QUIRALS	107
2. PREPARACIÓ DE LES ENONES 46 I 47	119
3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES ENONES 46 I 47	123
3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ	123
3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS	128
3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	131
4. ESTUDIS PER RMN	136
5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS	142

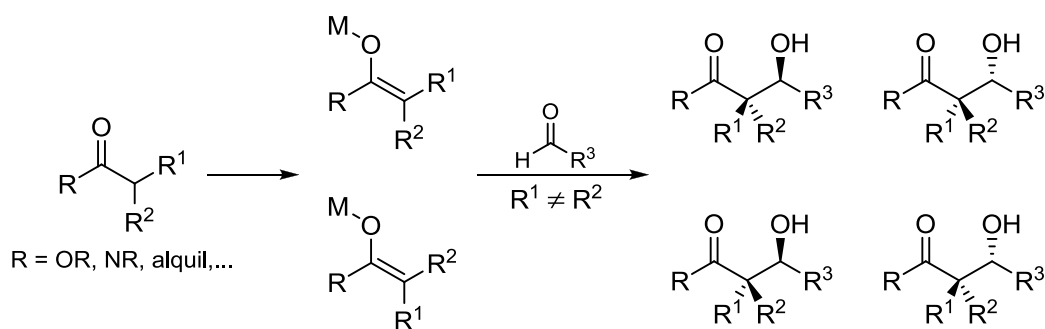
1. INTRODUCCIÓ: CONSTRUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA DE CENTRES

QUATERNARIS QUIRALS

Els bons resultats obtinguts amb les reaccions aldòliques d'acetat i d'isobutirat de les cetones derivades de l'èster de Roche, **1** i **23** respectivament, ens animaren a perseguir un repte qualitativament superior: l'obtenció d'aldols amb un centre quaternari quiral en α (Esquema 89). En els anteriors capítols, els grups R^1 i R^2 eren iguals, però en aquest cas, els grups R^1 i R^2 havien de ser diferents i no podien ser hidrògens.

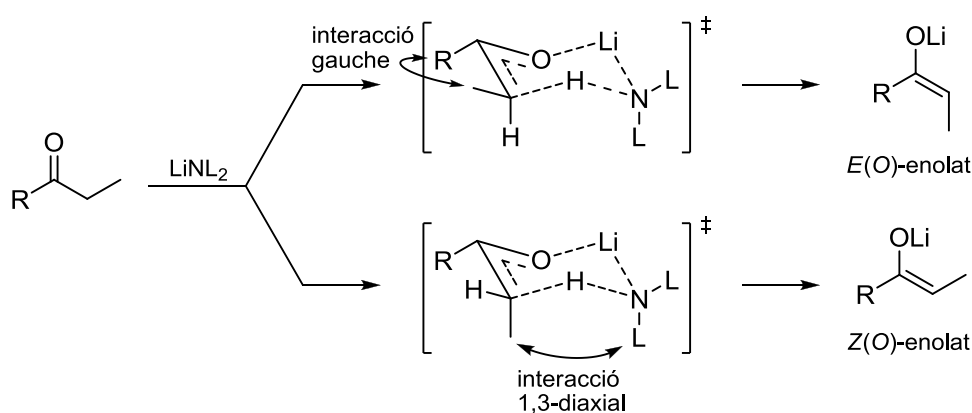


Un dels principals problemes per a la construcció estereoselectiva de centres quaternaris quirals en qualsevol aproximació basada en enolats és la necessitat de controlar la seva geometria (*E* vs *Z*). Aquest control és imprescindible ja que afecta a l'estereoselectivitat de la reacció. Així, l'enolització de les cetones o dels derivats d'àcid descrits a l'Esquema 90 pot donar dos enolats, la reacció dels quals amb un aldehid forneix fins a quatre aldols estereoisòmers amb un centre quiral quaternari en la posició α .



En general, hi ha nombrosos factors que determinen l'estereoselectivitat de l'enolització: la naturalesa del substrat, el parell àcid de Lewis/amina terciària emprat, les condicions experimentals, la presència en el medi de reacció d'additius i la possible isomerització entre els enolats *E* i *Z*. No ha de sorprendre, doncs, la manca d'un model d'enolització general i que el control de la geometria dels enolats de qualsevol nou substrat sigui un tema complex que sovint requereix d'un acurat estudi.¹¹⁷

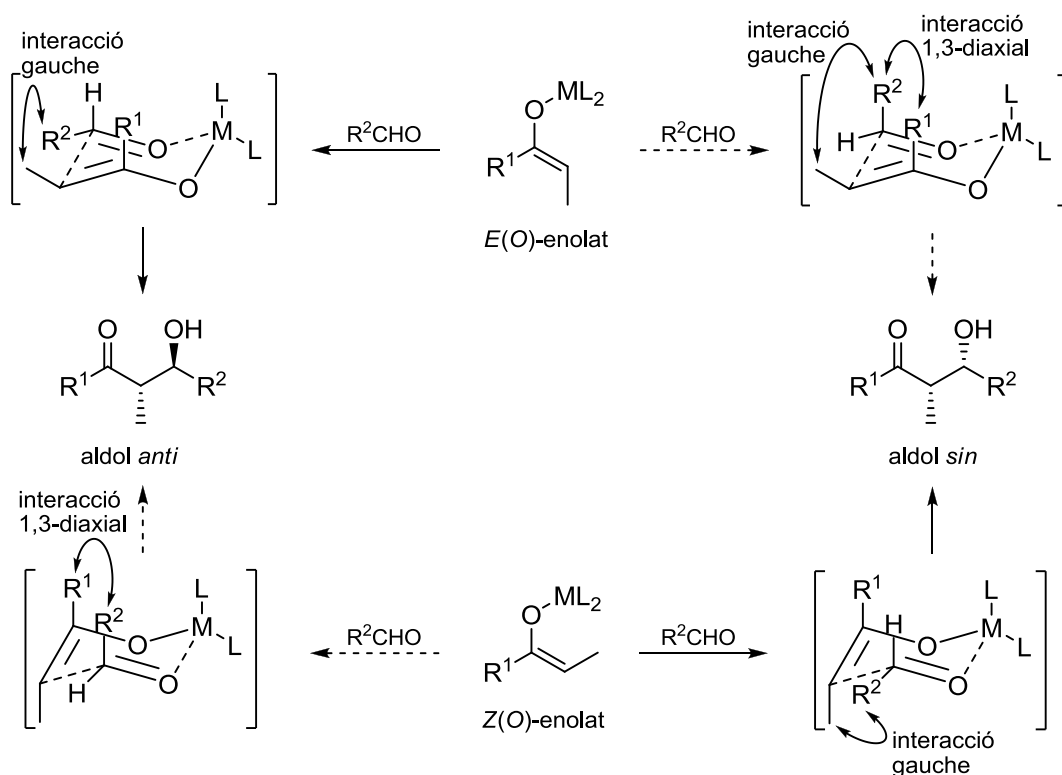
Ireland va ser el primer a proposar un model mecanístic per interpretar l'enolització de derivats de l'àcid propiònic o etil cetones amb amidurs de liti (Taula 12).¹¹⁸ Aquest model postula un estat de transició de tipus cadira amb transferència sincrònica de protó i metall, en el qual les interaccions gauche i les interaccions 1,3-diaxials determinen la selectivitat de l'enolització. Així, es pot explicar que èsters (R petit) i bases voluminoses (L gran) donin majoritàriament enolats *E*, mentre que les amides (R gran) forneixin enolats *Z*. En el cas de les etil cetones, la proporció *Z/E* depèn de la grandària del grup R. Més difícil és la racionalització de l'efecte d'additius com HMPA o de bases com LiHMDS que porten majoritàriament a enolats *Z*.



Base	L	R	<i>E/Z</i>
LDA	ⁱ Pr	OMe	95:5
LDA	ⁱ Pr	Et	77:23
LDA	ⁱ Pr	ⁱ Pr	40:60
LDA	ⁱ Pr	^t Bu	0:100
LDA	ⁱ Pr	NEt ₂	0:100
LDA (HMPA)	ⁱ Pr	OMe	16:84
LiHMDS	SiMe ₃	Et	30:70

Taula 12

En el cas d'enolats metàl·lics de Li, B o Ti(IV) la geometria de l'enolat és molt important perquè està directament relacionada amb la diastereoselectivitat de la reacció aldòlica. El model de Zimmerman-Traxler proposa un estat de transició cíclic tipus cadira que permet racionalitzar la correlació entre la geometria de l'enolat i la diastereoselectivitat dels aldols (Esquema 91).¹¹⁹ Així, l'enolat *E* forneix aldols de configuració relativa *anti* a través d'un estat de transició que evita les interaccions 1,3-diaxial, mentre que aquestes són mínimes en l'estat de transició que condueix als aldols *sin* a partir dels enolats de geometria *Z*.

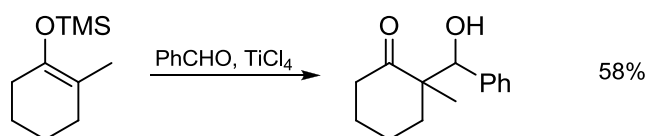


Esquema 91

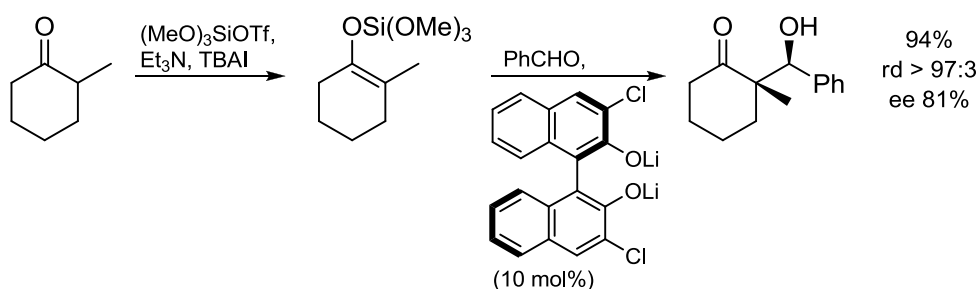
Així doncs, per tal d'obtenir el nou centre quaternari estereoselectivament caldria obtenir majoritàriament l'enolat *E* o *Z*. La manera més evident és l'enolització de compostos en els que la geometria de l'enolat ja està fixada, per exemple, per formar part d'un cicle. També, s'han desenvolupat diverses estratègies més generals per tal de garantir l'estereoselectivitat de l'enolització, com ara l'ús d'amines quirals. Un cop obtingut l'enolat amb una geometria definida, cal una estratègia per garantir la selectivitat π -facial de l'enolat i del carbonil. Seguidament es descriuen les estratègies emprades per controlar la geometria de l'enolat independentment de si aquests enolats s'utilitzen en reaccions aldòliques o d'alquilació.

La geometria de certs enolats està completament definida pel simple fet de formar part d'un cicle. El primer en descriure la reacció d'un d'aquests enolats va ser Mukaiyama.^{26a} Efectivament, el silil enol èter termodinàmic de la 2-metilciclohexanona té una configuració *E* i la seva reacció amb benzaldehyd en presència de TiCl_4 dóna lloc a una mescla racèmica amb un 58% de rendiment (Esquema 92). Més recentment, Nakajima s'ha aprofitat d'aquesta transformació per construir un centre quaternari de manera estereoselectiva.¹²⁰ Per assegurar la regioselectivitat de l'enolització s'afegeix TBAI i s'aconsegueix controlar l'estereoselectivitat de l'aldòlica amb benzaldehyd emprant un derivat del BINOL.

Mukaiyama

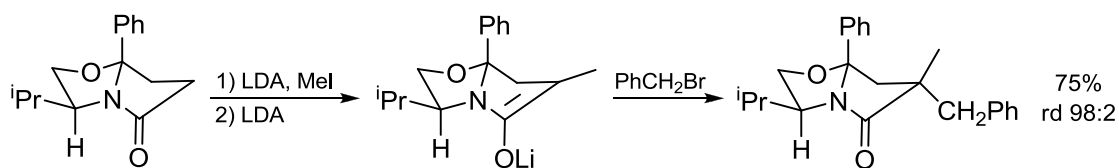
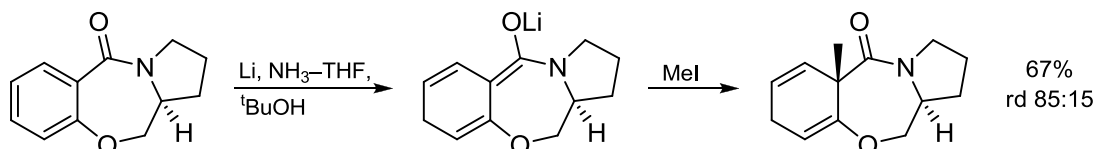


Nakajima

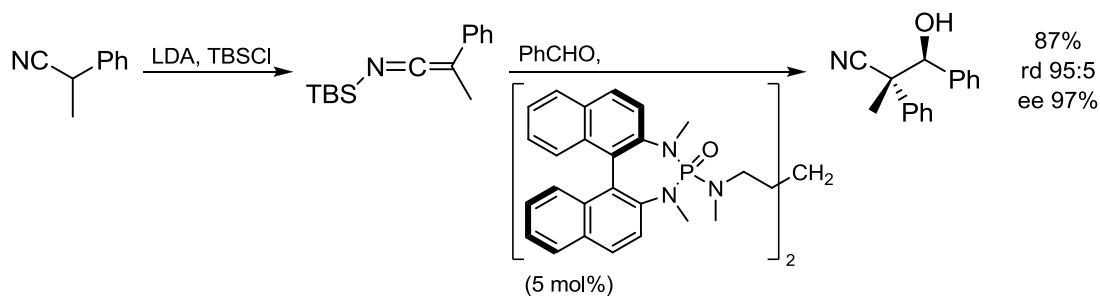


Esquema 92

Emprant la mateixa estratègia, s'han descrit lactames quirals cíclics que fixen la geometria de l'enolat i alhora controlen la selectivitat π -facial. D'una banda, Meyers utilitzà una lactama bicíclica preparada a partir de L-valinol i l'àcid 3-benzoilpropanoic.¹²¹ Una primera alquilació amb MeI , seguida de l'enolització amb LDA permet la formació d'un únic enolat de geometria *E*. La disposició del bicicle bloca la cara de sobre i permet l'atac per formar un centre quaternari amb una elevada diastereoselectivitat (Esquema 93). D'altra banda, Schultz va descriure la reducció de Birch d'un sistema cíclic derivat de L-prolinol per donar un enolat *E*.¹²² La disposició que adopta aquesta lactama permet una alquilació selectiva (rd 85:15) majoritàriament per la posició α .

MeyersSchultz**Esquema 93**

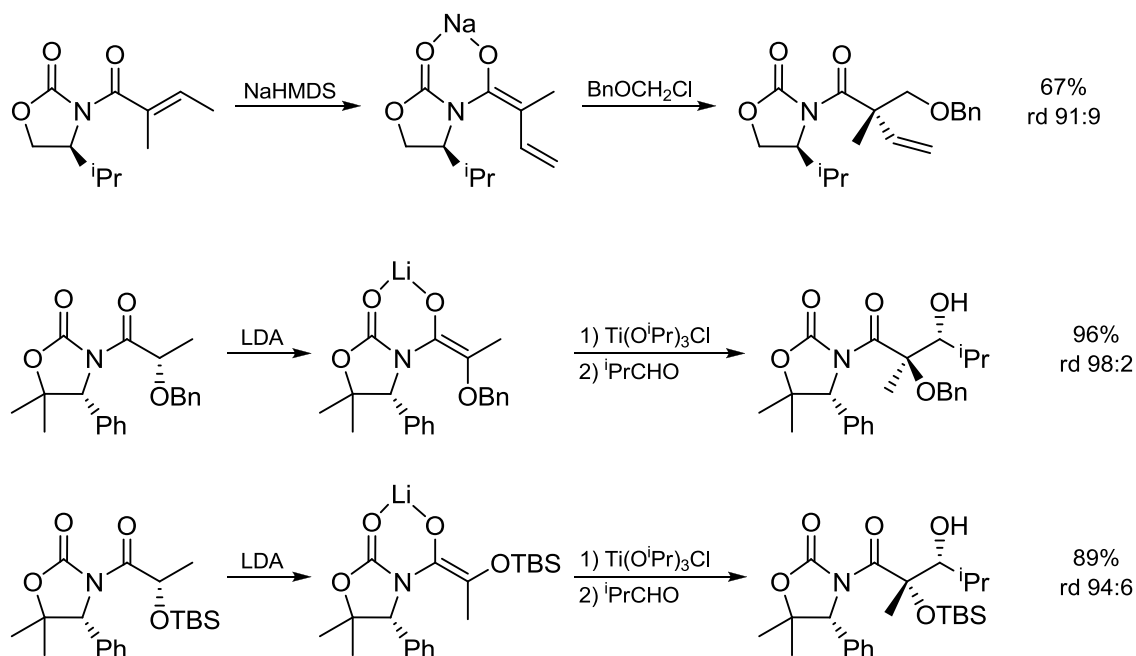
Denmark proposà una aproximació diferent, en la que la geometria de l'enolat no està definida per un cicle.¹²³ Com es demostra a l'Esquema 94, una silil cetena imina es prepara per litiació de l' α -fenilpropionitril i posterior reacció amb TBSCl. Aquest nucleòfil disposa el voluminós grup silil perpendicular al pla de la cetena imina i lluny del carboni reactiu, sent així menys impedida que els corresponents enolats. Un cop preparada la silil cetena imina, es fa reaccionar amb un aldehyd aromàtic amb catàlisi bàsica, per generar un β -hidroxi nitril amb un centre quaternari quiral de manera estereoselectiva.

**Esquema 94**

Ara bé, el cas més habitual és el d'un substrat on sigui necessari controlar la geometria de l'enolat i, a continuació, la selectivitat π -facial. Cal, doncs, introduir algun element que permeti realitzar aquests controls. Per això, els auxiliars quirals han estat un dels recursos més emprats perquè, un cop format selectivament l'enolat, permeten l'atac controlat per una de les cares.

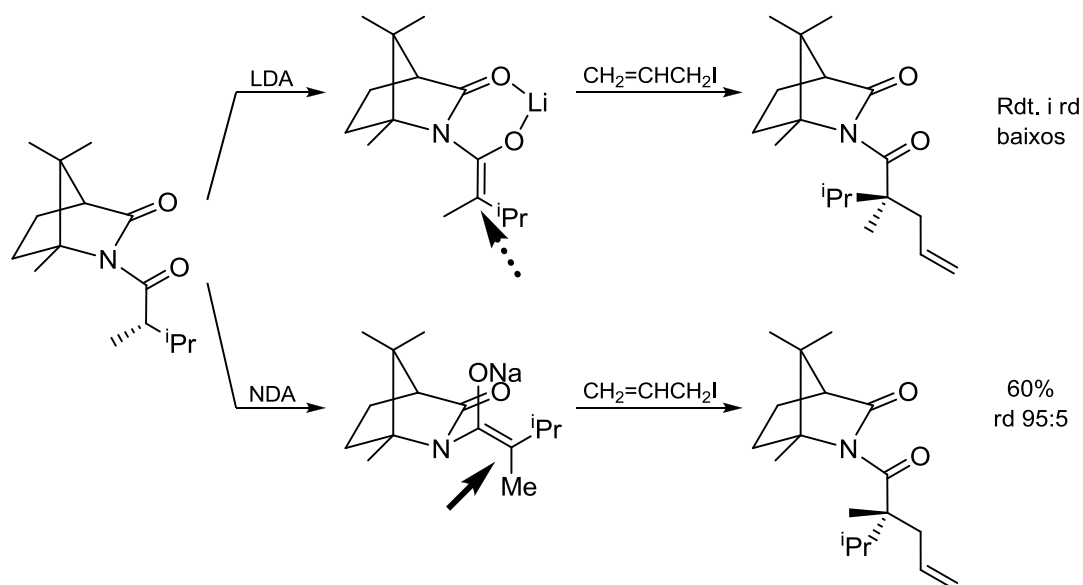
En aquest context, Kobayashi va estudiar primer l'alquilació¹²⁴ i posteriorment la reacció aldòlica¹²⁵ amb *N*-acil oxazolidinones que permeten la formació

estereoselectiva d'un centre quaternari quiral (Esquema 95). En el cas de la imida α -metil- α,β -insaturada s'observa la formació exclusiva de l'enolat *E*, que pot ser deguda a impediments estèrics. L'atac regioselectiu per la posició α del dienolat per la cara menys impedida permet obtenir un centre quaternari amb una elevada diastereoselectivitat. D'altra banda, l'enolització dels derivats del lactat amb un auxiliar quiral similar permet la formació estereoselectiva dels corresponents enolats segons el grup protector de l'hidroxil. Així, descriuen l'obtenció selectiva de l'enolat *E*, per motius estereoelectrònics, en el cas d'un grup benziloxi, que condueix majoritàriament als aldols *anti*. En canvi, amb un grup sililoxi s'obté l'enolat *Z*, per qüestions estèriques, que porta als aldols *sin* selectivament.



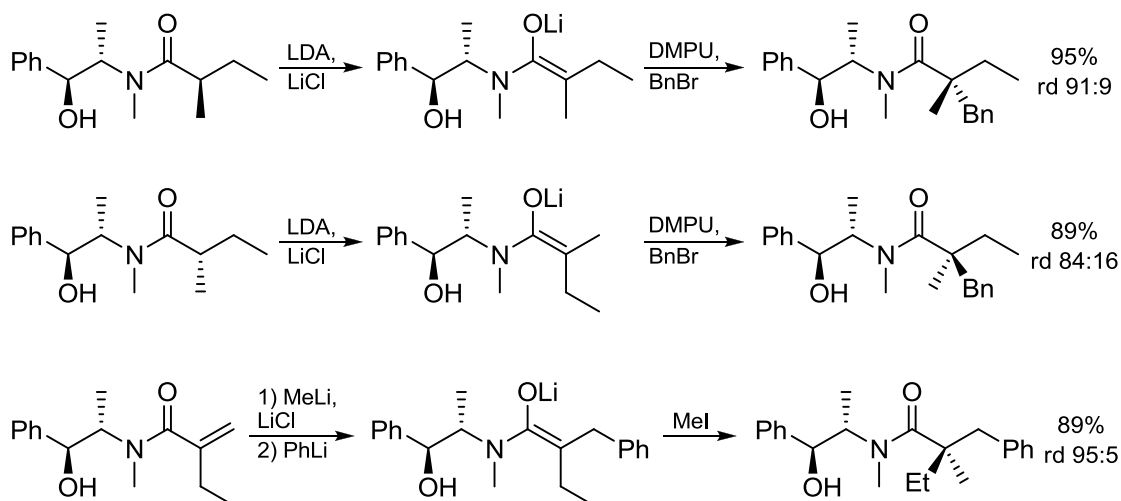
Esquema 95

Boeckman ha descrit l'ús d'auxiliars derivats de la càmfora per obtenir centres quaternaris quirals (Esquema 96).¹²⁶ El tractament d'aquestes imides amb un amidur de liti dona un enolat de liti de geometria *Z* quelatat molt poc reactiu. En canvi, l'enolat de sodi, també de geometria *Z*, no és un quelat i es disposa perpendicular al sistema π de la lactama per evitar interaccions electròniques desfavorables (vegeu l'Esquema 96). En aquest cas, la cara *Si* està estèricament bloquejada i l'alquilació es produeix de manera selectiva per la cara *Re*.



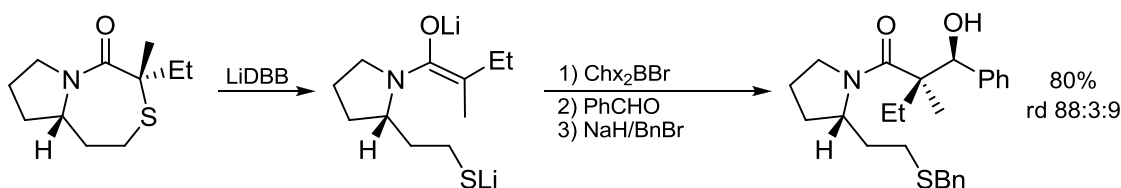
Esquema 96

Posteriorment, Myers va descriure l'ús de la pseudoefedrina com a auxiliar quiral per a l'obtenció de centres quaternaris quirals.¹²⁷ Les α -metilbutiramides diastereomèriques representades en l'Esquema 97 s'enolitzen estereoespecíficament amb LDA per formar els enolats *Z* i *E*, respectivament, com a conseqüència de la configuració relativa de la pseudoefedrina i del centre en α a la amida. L'alquilació d'aquests enolats es produeix per la cara de sota en ambdós casos permetent l'obtenció de les dues configuracions del centre quaternari quiral en α . Una aproximació diferent per formar els enolats de manera estereoselectiva aprofita una addició conjugada a una amida α -alquil- α,β -insaturada. A l'exemple de l'Esquema 97, l'addició 1,4 de PhLi porta a la formació selectiva d'un enolat *Z* que en reaccionar amb un agent alquilant dóna un centre quaternari de manera estereoselectiva.



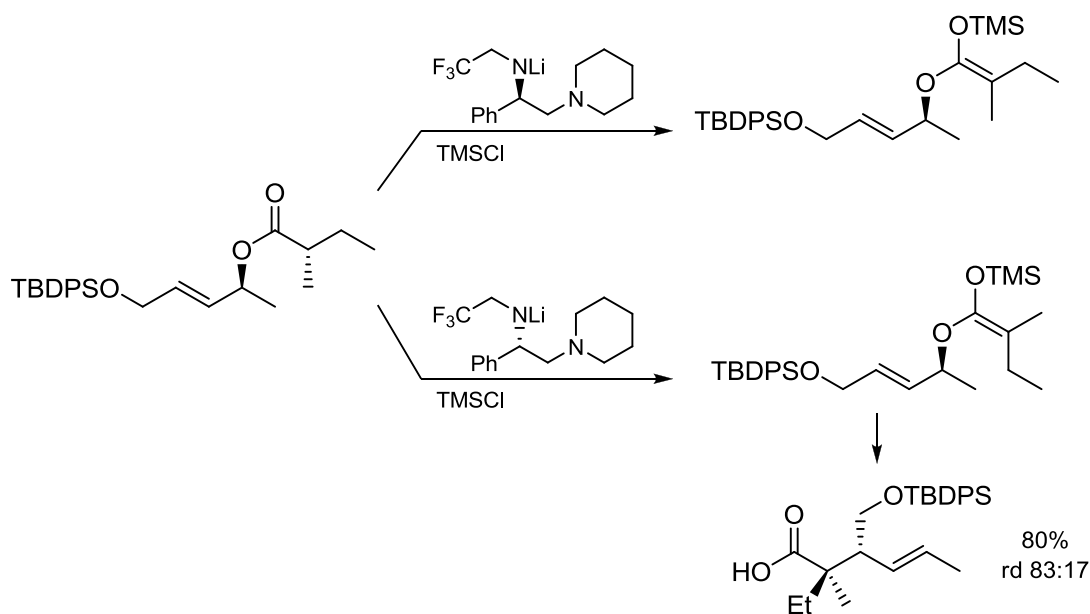
Esquema 97

En una línia diferent, Gleason proposa una aproximació novedosa per a l'obtenció d'enolats α,α -disubstituïts d'una manera estereoespecífica basada en la reacció de lactames derivades de l'àcid tioglicòlic.¹²⁸ La geometria dels enolats obtinguts d'aquesta manera ve definida per la disposició relativa dels grups alquil en la posició α de la lactama de partida (Esquema 98). La posterior reacció de l'enolat de bor obtingut per transmetal·lació amb aldehids aromàtics o α,β -insaturats permet obtenir els aldols corresponents amb bones diastereoselectivitats. L'elevat control observat en la reacció es deu a la disposició que adopta l'anell de pirrolidina impedit l'atac de l'aldehid per la cara *Re*. Val a dir, que aquesta estratègia també ha estat usada en reaccions d'alquilació¹²⁹ i Mannich.¹³⁰



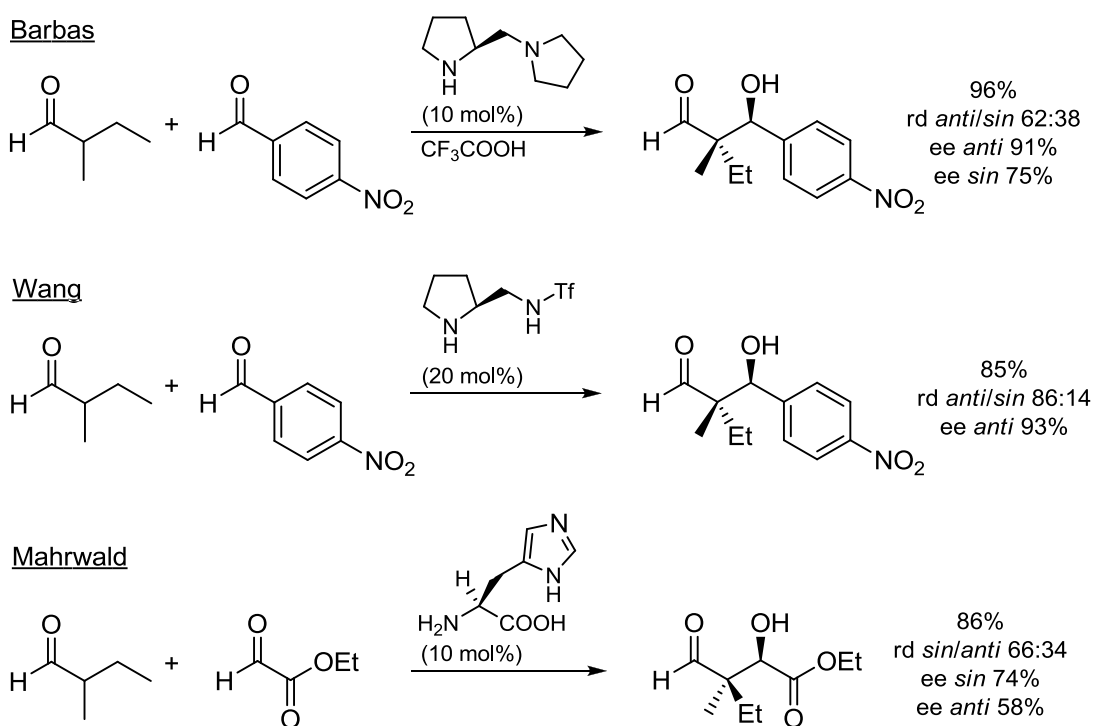
Esquema 98

Una altra possible solució per aconseguir una enolització selectiva consisteix en l'ús d'una amina quiral, tal com fa Zakarian.¹³¹ La quiralitat de l'amidur de liti descrit en l'Esquema 99 permet distingir dos substituents alquil molt similars i obtenir els enolats *Z* i *E*, respectivament, amb elevada diastereoselectivitat. En aquest cas, l'enolat és usat en una transposició d'Ireland-Claisen que forneix un centre quaternari quiral amb una bona diastereoselectivitat.



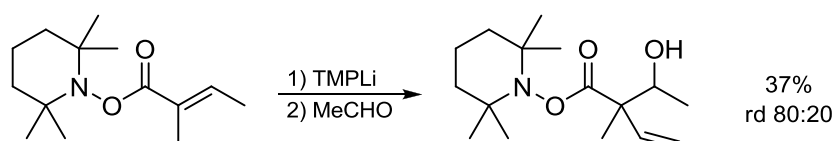
Esquema 99

Les reaccions organocatalítiques descrites al l'Esquema 100 posen clarament de manifest la dificultat d'assolir enolitzacions estereoselectives amb aquesta estratègia. Així, en fer reaccionar el 2-metilbutanal amb diferents aldehids en presència d'un catalitzador derivat de pirrolidina o d'histidina, s'obtenen els corresponents aldols amb diastereoselectivitats *sin/anti* sovint pobres que reflecteixen la formació de dues enamines. Només en la reacció descrita per Wang s'observa un control acceptable.^{86,88}



Esquema 100

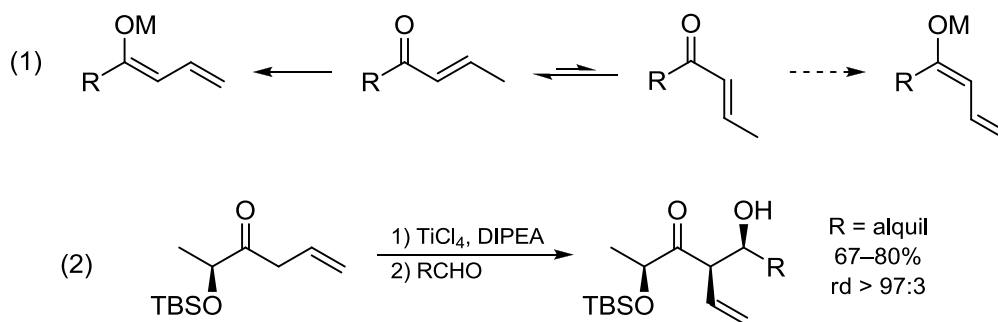
Finalment, cal esmentar que Inokuchi, en els seus estudis amb *O*-acilTEMPOs, descriu el tractament de l'èster α,β -insaturat representat a l'Esquema 101 amb l'amidur de liti de la tetrametilpiperidina.¹³² D'aquesta manera s'obté una mescla d'enolats tetrasubstituïts que en fer-los reaccionar amb acetaldehid forneixen els aldols amb una diastereoselectivitat de 80:20 i amb un baix rendiment. Encara que no es determina el diastereòmer majoritari, es pot intuir que s'obté un cert control en la geometria de l'enolat.



Esquema 101

Del resum anterior es fàcil copsar que l'obtenció de centres quaternaris quirals emprant reaccions aldòliques és encara un important repte sintètic. El punt fonamental és aconseguir una enolització selectiva. A més, cal controlar la selectivitat facial, la qual cosa s'aconsegueix majoritàriament amb auxiliars quirals. En aquest context, nosaltres ens vam proposar un objectiu més ambiciós. Volíem utilitzar l'enolat de titani d'una cetona derivada de l'èster de Roche que ens havia proporcionat un bon control en els casos estudiats anteriorment. És obvi, doncs, que per intentar accedir a centres quaternaris quirals via reacció aldòlica calia escollir adequadament l'estratègia que permetria una enolització selectiva.

És conegut que les cetones α,β -insaturades donen amb facilitat un enolat majoritàriament *Z* (vegeu l'equació 1 de l'Esquema 102). En el nostre grup, Javier Velasco ho havia demostrat en un estudi sobre la reacció aldòlica dels enolats de titani d'una cetona derivada de l'àcid làctic en què els aldols *sin* s'obtenien amb una diastereoselectivitat excel·lent (vegeu l'equació 2 de Esquema 102).^{133,134}



Esquema 102

Per complir el nostre objectiu de sintetitzar aldols amb un centre quaternari quiral eren necessaris dos substituents diferents en l'enolat, així que vam decidir introduir un grup metil en la posició α . Per això, ens plantejàrem utilitzar les enones α,β -dimetil derivades de l'èster de Roche de la Figura 28 que són anàlogues a les imides de Kobayashi (Esquema 97) i a les *O*-acilhidroxilamines d'Inokuchi (Esquema 101).

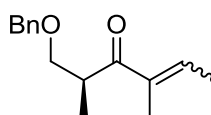
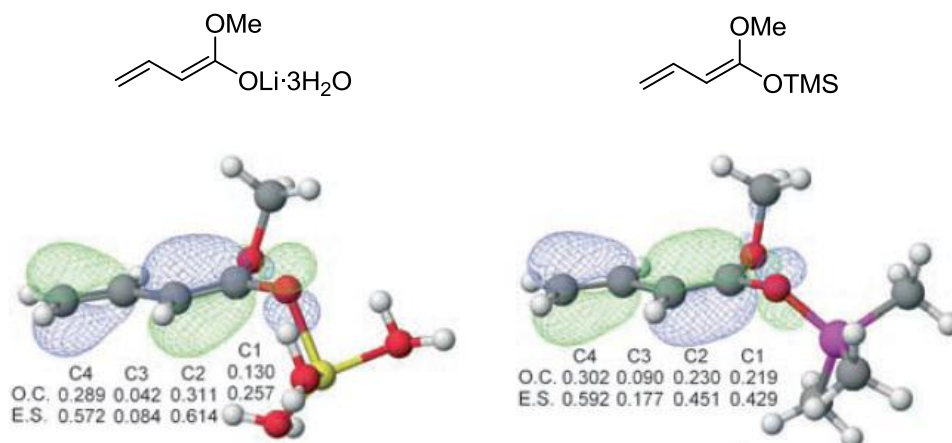


Figura 28

Val a dir que els enolats d'aquestes cetones tenen dos carbonis amb caràcter nucleòfil, el carboni α i el γ , i podrien presentar problemes de regioselectivitat. En general però, els enolats metàl·lics que poden evolucionar a través d'un estat de transició cíclic mostren una elevada tendència a donar el producte d'addició α , mentre que silil èters reaccionen regioselectivament per la posició γ en reaccions de Mukaiyama.¹³⁵ Càlculs mecanicoquàntics demostren que la contribució orbitalica del carboni α a l'orbital HOMO en els enolats metàl·lics és superior a la del carboni γ i, per contra, la contribució orbitalica del carboni γ a l'orbital HOMO dels silil enol èters és superior a la del carboni α (Figura 29).¹³⁶

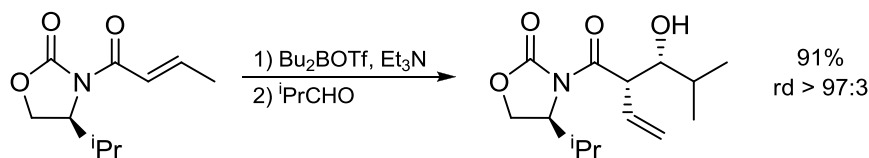


O.C.: coeficients de l'orbital HOMO; E.S.: susceptibilitat electrofíllica.

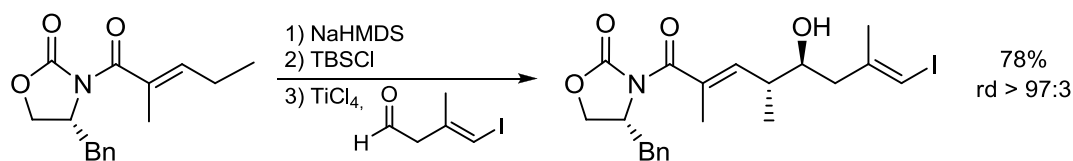
Figura 29

Aquestes idees aclareixen els resultats dels exemples de l'Esquema 103, en els que es demostra l'elevada regioselectivitat obtinguda en reaccions aldòliques d'imides α,β -insaturades depenent de les condicions de reacció. Així, a l'exemple de Roush,¹³⁷ l'ús d'un enolat de bor permet obtenir l'aldol estereoselectivament, mentre que Nicolaou¹³⁸ obté el producte de la reacció aldòlica viníloga emprant un enolat de silici.

Roush, atac per la posició α



Nicolaou, atac per la posició γ

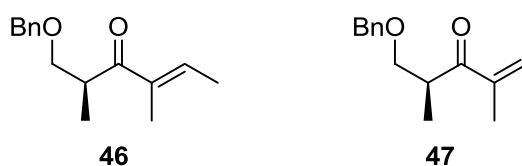


Esquema 103

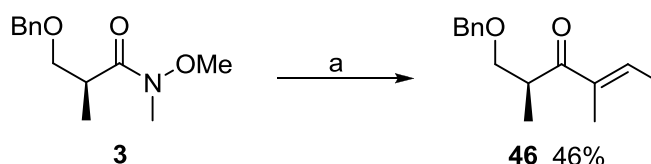
Així doncs, vam decidir estudiar les reaccions aldòliques dels enolats de titani de β -benziloxi enones quirals derivades de l'èster de Roche, tenint ben present que per sintetitzar aldols amb un centre quaternari quiral calia assegurar l'enolització regio- i estereoselectiva i l'atac regioselectiu per la posició α del dienolat, a més de controlar la selectivitat facial per obtenir una bona diastereoselectivitat.

2. PREPARACIÓ DE LES ENONES 46 I 47

Com s'acaba de comentar, l'objectiu d'aquest capítol era la síntesi d'aldols amb un centre quaternari quiral i l'ús de les enones adequades era molt important. Així, vam escollir com a models d'estudi les enones **46** i **47**. La síntesi d'aquest tipus de cetones no havia estat descrita prèviament i no es disposava de cap metodologia establerta. Per tant, les primeres proves es van dur a terme aplicant les metodologies usades al Capítol anterior.¹³⁹

**Figura 30**

Inicialment, es va considerar l'atac del corresponent bromur d'alquenilmagnesi a l'amida de Weinreb **3** (Esquema 104). Allargant el temps de reacció i augmentant la temperatura es va obtenir l'enona **46** amb un rendiment moderat, del 46%, i un rendiment global del 27% partint de l'èster de Roche.



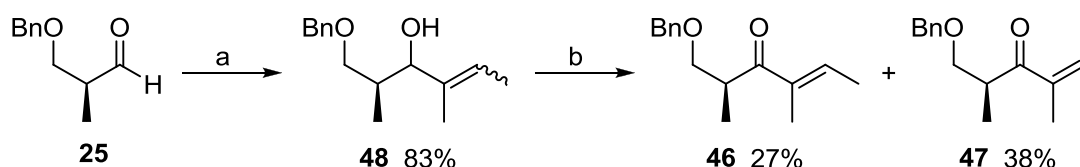
(a) (E)-CH₃CH=C(CH₃)MgBr, THF, t.a., 24 h.

Esquema 104

A la vista d'aquests baixos rendiments ens vam plantejar com a via alternativa l'atac de l'aldehid derivat de l'èster de Roche amb un compost organometàl·lic i la posterior oxidació de l'alcohol resultant.

D'acord amb el que havíem previst, l'atac del bromur d'alquenilmagnesi sobre l'aldehid **25** va portar a l'alcohol al·lílic **48** amb un rendiment del 83%. Sorprenentment, l'alcohol era una mescla de quatre diastereòmers, degut a l'atac no selectiu del reactiu de Grignard sobre el carbonil i també a la isomerització del doble enllaç. Aquest darrer fet es va comprovar en oxidar l'alcohol i separar

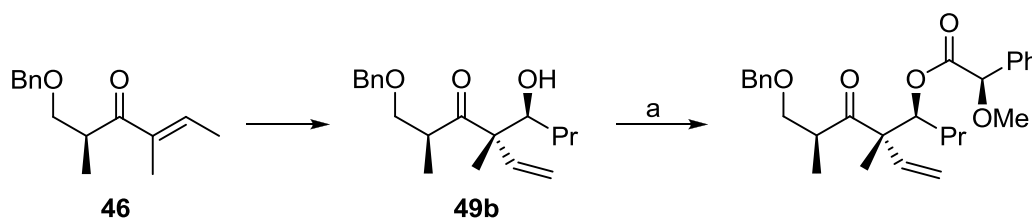
cromatogràficament les dues enones **46** i **47**. El rendiment d'aquesta reacció no va ser gaire elevat, en part per la necessitat de separar rigorosament els dos diastereòmers. Així, es va obtenir l'enona **46** amb un rendiment global del 13% i l'enona **47**, del 18%, a partir de l'èster de Roche (Esquema 105).



(a) $(E)\text{-CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{MgBr}$, Et_2O , 0°C , 1 h; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 1.5 h.

Esquema 105

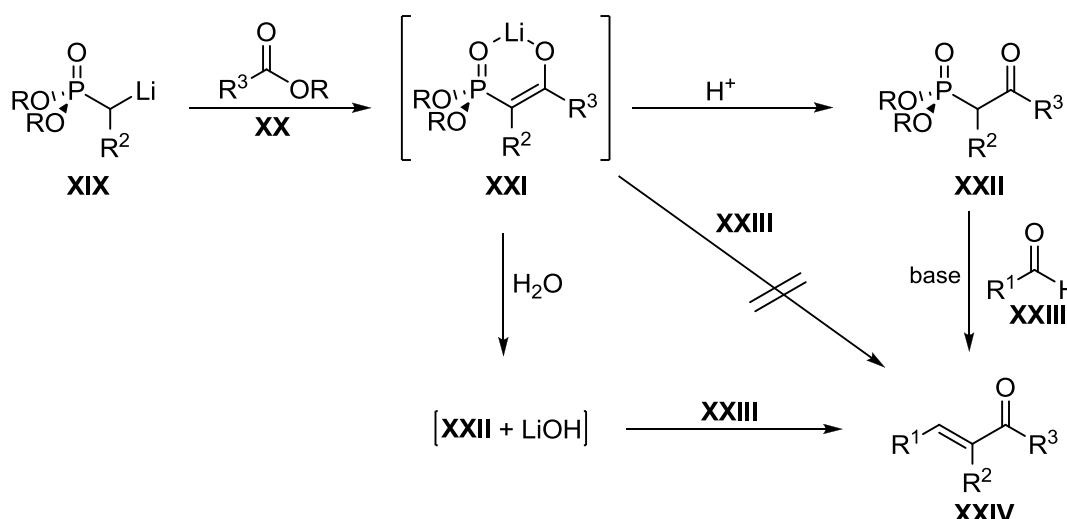
La isomerització del doble enllaç encara és un fet sense explicació clara. Així, la manca d'un coneixement detallat del camí pel qual transcorre la reacció d'addició i, sobretot, que anteriorment havíem demostrat que aquesta metodologia produïa l'epimerització del carboni estereogènic, ens va portar a comprovar la integritat estereoquímica de les enones obtingudes. En un principi, es va comparar la rotació específica de l'enona **46** obtinguda amb les dues metodologies. Malauradament, els valors eren molt baixos (-2.7 en la via de l'amida i -1.2 en la via de l'aldehid) i no garantien la no epimerització de les enones obtingudes. En canvi, la comparació de la rotació específica d'un aldol obtingut amb enones diferents ens va permetre afirmar que les enones obtingudes per la via de l'aldehid epimeritzaven (aldol **49b**, $+11.7$, via de l'amida i $+2.8$, via de l'aldehid). A més, l'acilació de l'aldol obtingut amb una enona preparada per la via de l'aldehid amb un reactiu quiral (vegeu l'Esquema 106) va donar lloc a una mescla 50:50 de diastereòmers i, finalment, una difracció de raigs X (vegeu la Figura 41) va acabar confirmant que la via de l'aldehid dóna una mescla racèmica de les enones **46** i **47**.



(a) $(R)\text{-MPA}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h.

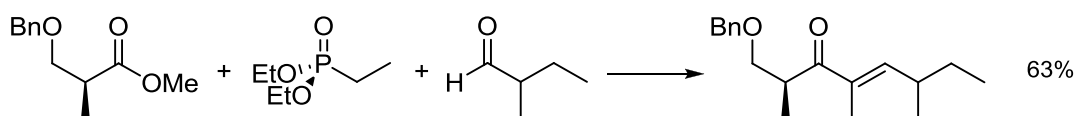
Esquema 106

Així doncs, descartada la via de l'aldehyd i amb la necessitat de trobar una metodologia per sintetitzar l'enona **47**, vam assajar el protocol de Mulzer per a la síntesi de cetones α,β -insaturades.¹⁴⁰ Aquesta aproximació és una seqüència tàndem de les reaccions Corey-Kwiatkowski i Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 107). En la reacció de Corey-Kwiatkowski¹⁴¹ s'obté el cetofosfonat **XXII**, en fer reaccionar un litioalquilfosfonat (**XIX**) amb un èster (**XX**), seguit d'un tractament àcid. Aquest cetofosfonat **XXII** és el substrat de la Horner-Wadsworth-Emmons i es creu que l'intermedi **XXI** n'és una de les espècies reactives. Mulzer proposa combinar les dues reaccions tractant l'intermedi **XXI** amb un aldehyd (**XXIII**). En aquestes condicions l'enolat no reacciona, però el tractament de **XXI** amb quantitats equimolars d'aigua i la posterior addició d'un aldehyd (**XXIII**) porta a la corresponent enona **XXIV**.



Esquema 107

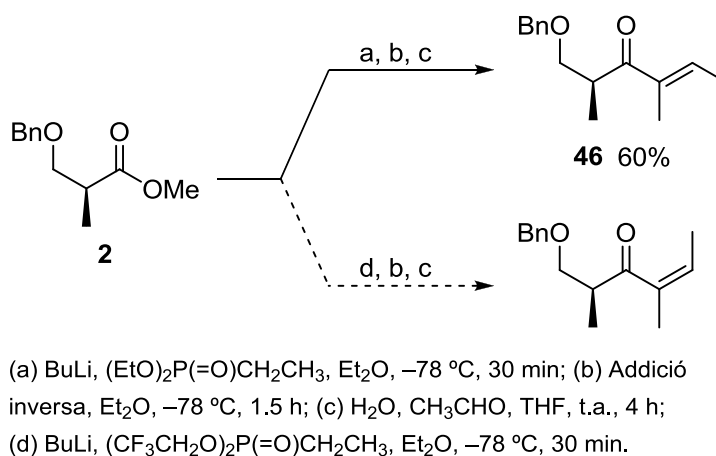
D'aquesta manera, s'obtenen enones amb rendiments moderats i amb unes excel·lents relacions diastereomèriques ($E/Z > 95:5$). En l'Esquema 108 es representa la reacció entre l'èster de Roche protegit, l'etilfosfonat de dietil i el 2-metilbutanal per donar l'enona representada amb un rendiment del 63%, segons descriu Mulzer.¹⁴⁰



Esquema 108

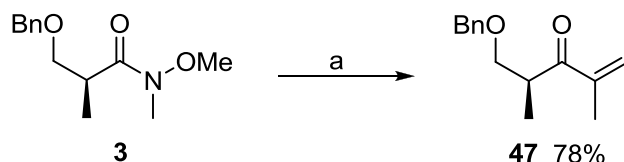
Per tal d'aplicar aquestes condicions de reacció a la síntesi de l'enona **46** es va desprotonar l'etilfosfonat de dietil amb BuLi per obtenir el litioalquilfosfonat, s'hi va

afegir l'èster **2** i, finalment, es va afegir H₂O i acetaldehid (Esquema 109). Aquestes condicions van permetre l'obtenció de l'enona **46** amb un rendiment comparable al descrit per Mulzer (60%) i un rendiment global del 44% des de l'èster de Roche. Encara que la síntesi d'enones *Z* no estava descrita amb aquesta metodologia, vam pensar en aplicar aquestes mateixes condicions però amb un fosfonat que afavorís aquesta configuració. Així, vam sintetitzar l'etilfosfonat de bis(trifluoroetil) per esterificació del diclorur etilfosfònic amb 2,2,2-trifluoroetanol (vegeu part experimental).¹⁴² Malauradament el seu litioalquilfosfonat va ser molt poc reactiu i l'atac sobre l'èster no va tenir lloc per més que vam allargar els temps de reacció i augmentar la temperatura, recuperant només material de partida inalterat. Així, l'ús de la reacció de Corey-Kwiatkowski seguida d'una Horner-Wadsworth-Emmons ens permetia obtenir l'enona **46** amb un rendiment superior a d'altres metodologies, però no podíem obtenir l'enona **47**.



Esquema 109

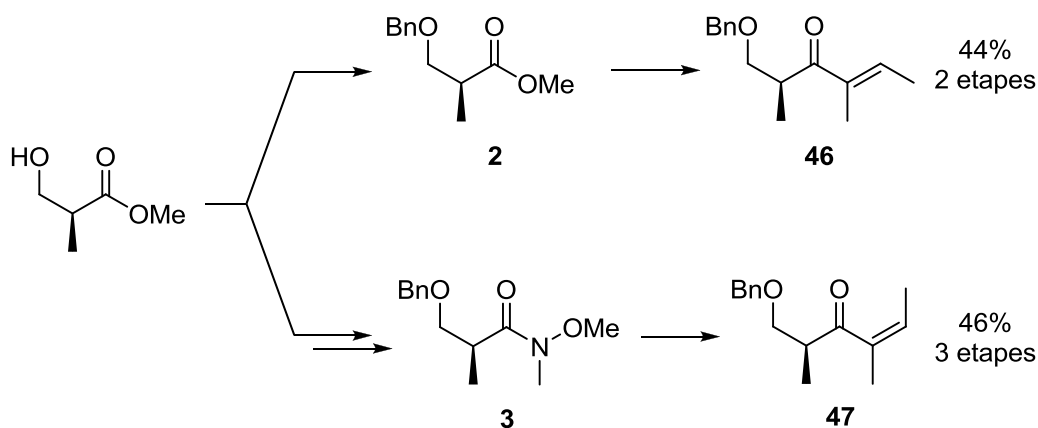
Per tal de preparar l'enona **47** vam atacar l'amida de Weinreb **3** amb un alquenil·liti sintetitzat *in situ* a partir del (*Z*)-2-bromo-2-butè i ^tBuLi. D'aquesta manera s'obtingué l'enona **47** amb un rendiment del 78% i un rendiment des de l'èster de Roche del 46% (Esquema 110). Per tal d'assegurar la seva integritat estereoquímica es va comparar la rotació específica amb la de l'enona **47** obtinguda per la via de l'aldehid. En el cas de l'enona sintetitzada d'aquesta manera es va obtenir un valor de +11.1, enfront del valor obtingut en l'enona sintetitzada via l'aldehid, de +1.2. A més, l'acilació d'un dels aldols derivats amb un reactiu quirals (vegeu l'Esquema 106) va permetre establir inequívocament que l'enona **47** sintetitzada per la via de l'amida de Weinreb era enantiomèricament pura.



(a) (Z)-CH₃CH=C(CH₃)Li, THF, 0 °C, 2 h.

Esquema 110

En resum, disposàvem de dues metodologies per a la síntesi de l'enona *E* **46**. La primera es basa en l'addició d'un reactiu de Grignard a l'amida de Weinreb. La segona, més eficaç, és la reacció de Corey-Kwiatkowski seguida d'una Horner-Wadsworth-Emmons que en només dues etapes ens permet sintetitzar l'enona amb un rendiment del 44%. D'altra banda, l'enona *Z* **47** només s'ha pogut preparar per tractament de l'amida de Weinreb **3** amb un alquenil-liti, obtenint-se en tres etapes i un rendiment global del 46% des de l'èster de Roche



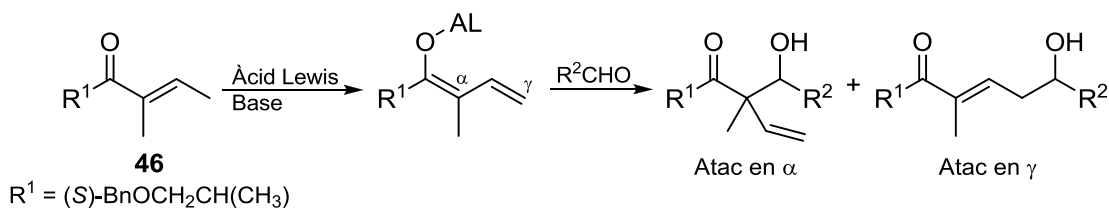
Esquema 111

3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES ENONES 46 I 47

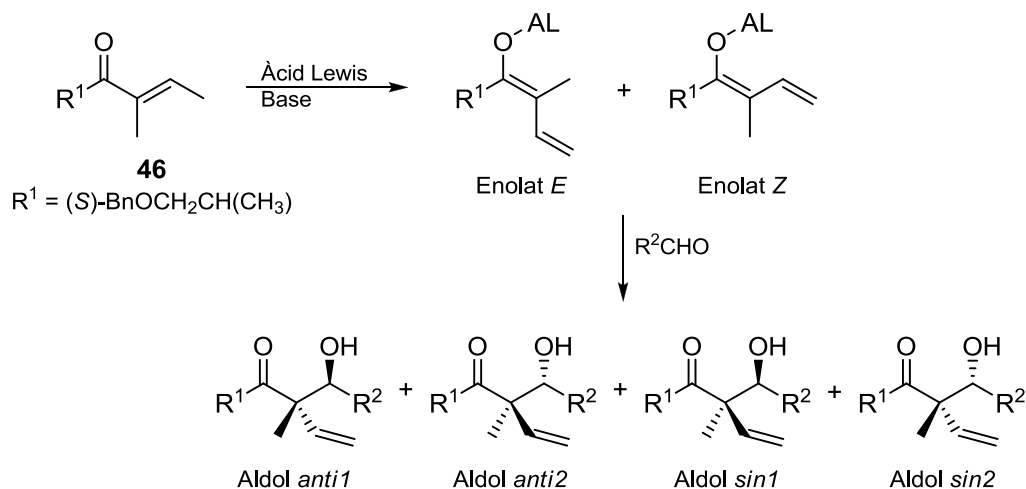
3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE REACCIÓ

Després d'haver analitzat la reactivitat de la metil cetona **1** i haver aplicat les condicions optimitzades a les reaccions aldòliques de la isopropil cetona **23** ens vam proposar el repte qualitativament superior d'obtenir aldols amb un centre quaternari quiral a partir de les enones **46** i **47**.

A banda dels possibles problemes de regioselectivitat en l'enolització comentats al Capítol anterior, els enolats conjugats de les enones **46** i **47** presenten dos carbonis amb caràcter nucleòfil, α i γ (Esquema 112). Així, l'atac per la posició α donaria lloc a l'aldol desitjat amb un centre quaternari quiral i, en canvi, l'atac per la posició γ portaria a un compost δ -hidroxi carbonílic. Com ja s'ha comentat en la introducció d'aquest capítol esperàvem un atac en α .

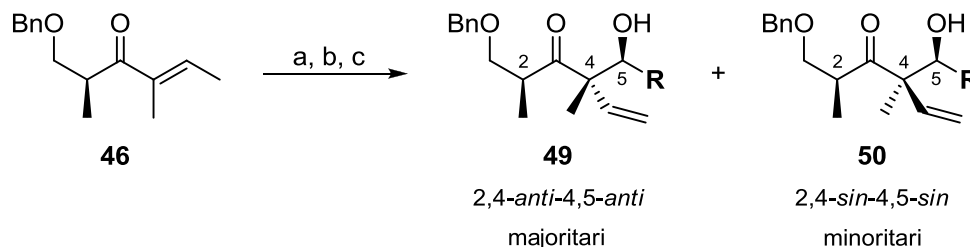


Assumint que la reacció procedís per la posició α , caldria obtenir un enolat de geometria ben definida per controlar la diastereoselectivitat de la reacció aldòlica. L'enolització de **46** pot donar un enolat *E* o *Z* i cadascun d'ells pot evolucionar cap als parells d'aldols *anti* o *sin* (Esquema 113). En aquest cas concret no podíem predir la selectivitat de l'enolització i érem conscients de la dificultat que presentava haver de distingir dos grups tan similars, un metil i un vinil.



L'aplicació de les condicions optimitzades anteriorment a la reacció de l'enona **46** i isobutiraldehid només va donar els aldols **49** i **50** en una relació 79:21 (vegeu la prova 1 de la Taula 13). Aquest notable resultat implicava que només es produïa l'atac per la posició α de l'enolat i suggeria que l'enolització era força estereoselectiva. Ara

bé, la conversió era molt baixa (30%) i, a més, els aldols obtinguts no eren gaire estables. En aquest context, es procedí a reavaluar les condicions òptimes de reacció amb isobutiraldehid (**e**) i butanal (**b**). Els resultats es resumeixen a la Taula 13.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min;

(c) RCHO n eq, -78°C , t_{reac} h.

Prova	Aldehid	R	n (eq)	t_{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Conversió ^b (%)	Rdt. ^c (%)
1	e	ⁱ Pr	1.5	0.5	79:21	30	—
2	e	ⁱ Pr	3	0.5	78:22	38	—
3	e	ⁱ Pr	3	4	81:19	60	—
4	e	ⁱ Pr	5	4	80:20	60	—
5	e	ⁱ Pr	1.5	15 ^d	—	0 ^e	—
6	b	Pr	1.5	0.5	82:18	70	50
7	b	Pr	3	0.5	82:18 ^f	100	90
8	b	Pr	3	4	80:20	100	90
9	b	Pr	3	0.5 ^g	81:19	100	79

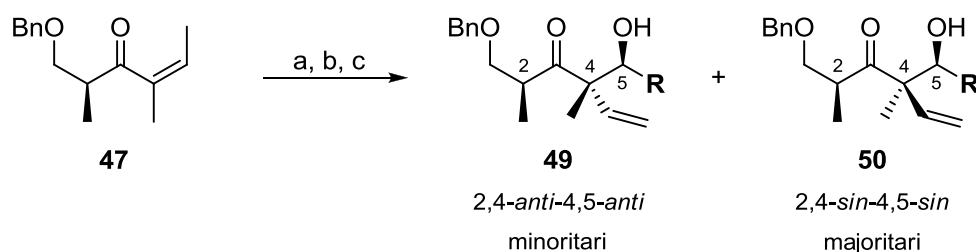
^aDeterminada per RMN de ^1H del cru de reacció. ^bConversió de l'enona **46**. ^cRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dEs deixà la reacció tota la nit a -20°C . ^eNomés es recuperà material de partida. ^fUna prova amb addició inversa dóna 84:16 i 83% de rendiment. ^gEs deixà la reacció a -90°C .

Taula 13

Com es pot observar en els resultats descrits a la Taula 13, la reacció aldòlica de l'enolat de titani de l'enona **46** dóna lloc als corresponents aldols amb una selectivitat moderada (aproximadament 80:20 en tots els casos). Malauradament, en el cas de l'isobutiraldehid (**e**) la conversió que s'obté és molt baixa. Per tal de millorar-la vam augmentar els equivalents d'aldehid i el temps de reacció aconseguint incrementar la conversió fins al 60% (vegeu les proves 1–3 de la Taula 13). Una prova realitzada amb 5 equivalents d'aldehid no va comportar cap millora de la conversió (prova 4 de la Taula 13) i en allargar el temps de reacció i augmentar la temperatura fins a -20°C tota la nit, es va recuperar únicament material de partida. D'altra banda, el butanal (**b**) mostrà un comportament diferent. Així, l'aplicació de les condicions de reacció

habituals, d'1.5 equivalents d'aldehid i 30 minuts de reacció (prova 6), portava als corresponents aldols amb una conversió del 70%, molt superior que en el cas de l'isobutiraldehid (compareu proves 1 i 6). A més, en aquest cas els aldols sintetitzats eren més estables i van poder ser aïllats fàcilment. L'augment del nombre d'equivalents d'aldehid va permetre assolir una conversió del 100%, sense que temps de reacció més llargs suposessin cap millora en els resultats (proves 7 i 8). En aquestes dues proves s'obtingué un rendiment del 90% de la mescla d'aldols aïllada per cromatografia en columna. Una prova aplicant el mètode d'addició inversa va permetre obtenir l'aldol amb una diastereoselectivitat molt similar, però amb un rendiment lleugerament inferior. Disposant d'unes condicions de reacció que permetien una conversió completa, es va intentar millorar la diastereoselectivitat disminuint la temperatura de reacció a -90°C , però la relació diastereomèrica es va mantenir a 80:20 (compareu proves 7 i 9).

Un cop s'havia determinat que les millors condicions de reacció per a aldehids tipus isobutiraldehid, α -ramificats, eren tres equivalents d'aldehid i temps de reacció llargs de 4 hores, mentre que els aldehids tipus butanal permetien una conversió total en tan sols 30 minuts de reacció i 3 equivalents d'aldehid, es van aplicar aquestes mateixes condicions de reacció a l'enona **47**. Els resultats es mostren a la Taula 14.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min;

(c) RCHO n eq, -78°C , t_{reac} h.

Prova	Aldehid	R	n (eq)	t_{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Conversió ^b (%)	Rdt. ^c (%)
1	e	ⁱ Pr	3	4	8:92	66	—
2	b	Pr	3	0.5	6:94	100	87
3 ^d	b	Pr	3	0.5	6:94	65	45

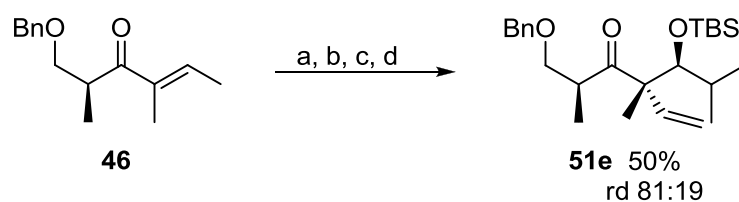
^aDeterminada per RMN de ^1H del cru de reacció. ^bConversió de l'enona **47**. ^cRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dProva realitzada amb un sol equivalent de TiCl_4 .

Taula 14

Sorprenentment, a la reacció aldòlica de l'enona **47** amb isobutiraldehid i butanal es van obtenir majoritàriament els aldols **50e** i **50b**, respectivament, amb una

selectivitat igual o superior a 92:8. En els cas de l'isobutiraldehid, la conversió era baixa, d'un 66%, mentre que la del butanal era total. De manera anàloga a la reacció amb l'enona **46**, la mescla d'aldols **50e/49e** no era prou estable i la seva purificació cromatogràfica era complicada. En canvi, la mescla d'aldols **50b/49b** es podia aïllar amb un rendiment del 87%. A més de comprovar que les condicions de reacció també eren adequades per l'enona **47**, es va efectuar una prova usant un únic equivalent de TiCl_4 per tal de comparar aquestes reaccions amb les descrites als Capítols anteriors. Com es pot comprovar a la prova 3 de la Taula 14, la relació diastereomèrica es va mantenir invariable (94:6), però el rendiment va disminuir fins al 45%, fet que suggereix que la reacció transcorre per un mecanisme més semblant al de la isopropil cetona **23** que al de la metil cetona **1**.

Com s'ha comentat anteriorment, els aldols **49e** i **50e** no eren estables i no podien ser aïllats per cromatografia en columna, per la qual cosa vam decidir protegir-los i evitar que es produís la reacció retroaldòlica en la columna cromatogràfica. A l'Esquema 114 s'il·lustra un exemple.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min; (c) $^i\text{PrCHO}$ 3 eq, -78°C , 4 h; (d) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h.

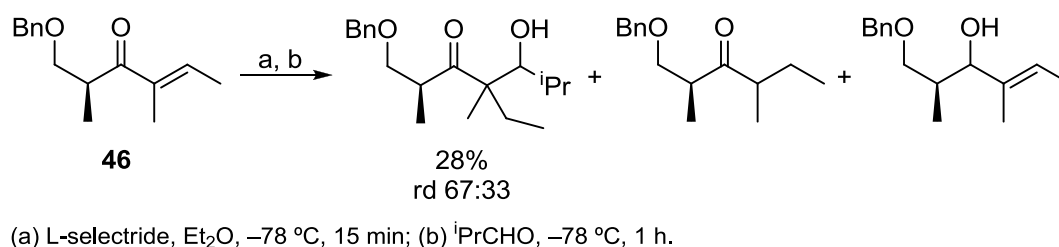
Esquema 114

La reacció aldòlica de **46** amb isobutiraldehid seguida del tractament del cru de reacció amb TBSOTf va permetre aïllar una mescla dels aldols protegits **51e/52e** amb un rendiment del 50% en dues etapes i una relació diastereomèrica de 81:19. Aquest tractament final va ser aplicat en tots els casos en què els aldols patien degradació en intentar aïllar-los per cromatografia en columna.

Els resultats anteriors demostren que l'enolat es forma de manera regioselectiva, només es produeix atac per la posició α i l'enolització és bastant estereoselectiva. Les condicions de reacció òptimes depenen de l'aldehid usat i cal comprovar en cada cas

quines són les condicions idònies i, si cal, protegir l'aldol resultant. De manera general, l'enona **46** dona majoritàriament els aldols **49** amb una relació diastereomèrica de 80:20 i l'enona **47** els aldols **50** amb una diastereoselectivitat de 92:8.

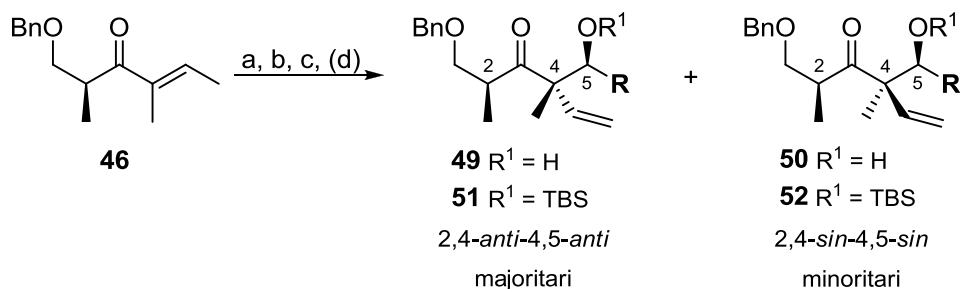
Finalment, es va assajar una aldòlica reductiva inspirada pels precedents descrits per Ghosh (vegeu l'Esquema 66). Així, la reacció de l'enona **46** amb L-selectride per generar l'enolat i la posterior reacció amb isobutiraldehid va furnir una mescla d'aldols 67:33 amb un rendiment baix i subproductes deguts a la reducció de l'alquè i del carbonil (Esquema 115). Aquests resultats mediocres van fer que no prosseguíssim l'estudi d'aquest protocol.



Esquema 115

3.2. GENERALITZACIÓ DEL PROCÉS

Un cop establertes les condicions de reacció òptimes per cada substrat, s'aplicaren a diversos aldehids per tal de copsar l'abast de la metodologia. Els resultats d'aquestes reaccions es resumeixen a la Taula 15.



(a) $TiCl_4$ 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 30 min; (b) $TiCl_4$ 1.0 eq, $-78^\circ C$, 10 min;

(c) $RCHO$ 3 eq, $-78^\circ C$, t_{reac} h; (d) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 2 h.

Prova	Aldehid	R	t_{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Rdt. 49/50 ^b (%)	Rdt. 51/52 ^c (%)
1	a	Me	0.5	81:19	61	—
2	b	Pr	0.5	82:18	90	70
3	c	ⁱ Bu	0.5	82:18	88	—
4	d ^d	$CH_2=CH(CH_2)_2$	0.5	81:19	84	—
5	e	ⁱ Pr	4	81:19 ^e	—	50 (21) ^f
6	f	Ph	0.5	82:18 ^e	—	60 (24) ^f
7	g ^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	4	81:19 ^e	—	40 (5) ^f
8	h ^{d,g}	TBDPSOCH ₂	0.5	81:19 ^e	—	70 ^h
9	i ^d	BnOCH ₂	4	81:19 ^e	—	40 (30) ^f

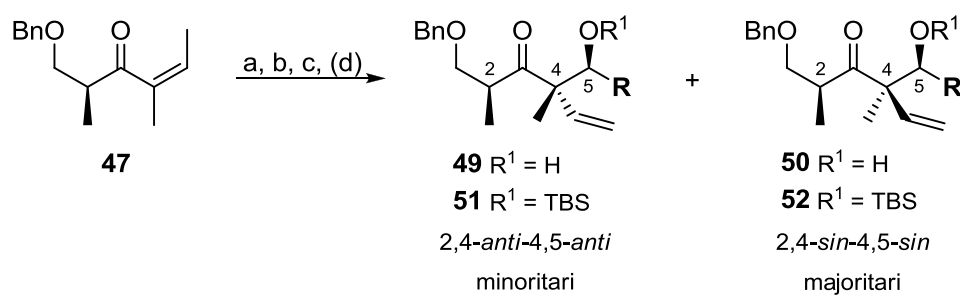
^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de la mescla d'aldols sililats aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^eDeterminada per RMN de 1H del cru de reacció. ^fEntre parèntesi, s'indica el percentatge d'enona **46** recuperada. ^gS'utilitzaren 2.5 equivalents d'aldehid. ^hRendiment estimat d'una mescla de **51/52** contaminada per l'aldehid de partida.

Taula 15

Els resultats de la Taula 15 mostren que la reacció aldòlica de l'enona **46** en aquestes condicions porta als corresponents aldols amb una diastereoselectivitat a l'entorn de 80:20, independentment de l'aldehid emprat, la qual cosa suggereix que ve determinada per l'estereoselectivitat de l'enolització. En el cas d'aldehids alifàtics no substituïts en α (proves 1–4) la conversió és total en 30 minuts de reacció i s'obtenen les mescles d'aldols **49/50** amb uns rendiments notables (61–90%). En els altres casos (proves 5–9) va ser necessari protegir l'aldol en forma d'èter de silici per tal de poder aïllar-lo i, a més, estudiar les millors condicions de reacció per a cada aldehid. Així, en el cas de l'isobutiraldehid, ja coneixíem que calien 4 hores de reacció per tal d'assolir una conversió acceptable, vam aïllar una mescla d'aldols **51e/52e** amb un rendiment del 50% en dues etapes. En la reacció amb benzaldehid s'obtenia una conversió superior amb 30 minuts de reacció, mentre que la reacció en el cas del crotonaldehid fou major

amb 4 hores de reacció. El rendiment obtingut en tots els casos fou acceptable tenint en compte que són dues etapes (60% i 40%, respectivament). En el cas dels aldehids α -oxigenats (proves 8 i 9), la conversió era total en 30 minuts de reacció quan s'usava el *tert*-butildifenilsilil com a grup protector, però quan s'escollí el grup benzil com a protector foren necessàries 4 hores de reacció, obtenint-se un rendiment del 40% de l'aldol protegit. En el cas del *tert*-butildifenilsililoxi acetaldehid (**h**) va ser impossible aïllar l'aldol de l'excés d'aldehid i per aquest motiu va ser necessari protegir-lo.

Un cop estudiada la reacció aldòlica de l'enona **46** i establertes les millors condicions de reacció per a cada aldehid, vam aplicar-les en les reaccions aldòliques de l'enona **47**. Els resultats es resumeixen a la Taula 16.



(a) TiCl_4 1.0 eq, DIPEA 1.1 eq, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 1.0 eq, -78°C , 10 min;
 (c) RCHO 3 eq, -78°C , t_{reac} h; (d) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h.

Prova	Aldehid	R	t_{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Rdt. 50/49 ^b (%)	Rdt. 52/51 ^c (%)
1	a	Me	0.5	10:90	73	—
2	b	Pr	0.5	6:94	87	—
3	c	ⁱ Bu	0.5	7:93	84	—
4	d ^d	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	0.5	8:92	87	—
5	e	ⁱ Pr	4	8:92 ^e	—	51 (40) ^f
6	f	Ph	0.5	7:93 ^e	—	66 (36) ^f
7	g ^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	4	7:93 ^e	—	65 (14) ^f
8	h ^{d,g}	TBDPSOCH ₂	0.5	8:92 ^e	—	67 ^h
9	i ^d	BnOCH ₂	4	5:95 ^e	—	56 (38) ^f

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de la mescla d'aldols sililats aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^eDeterminada per RMN de ^1H del cru de reacció. ^fEntre parèntesi, s'indica el percentatge d'enona **46** recuperada. ^gS'utilitzaren 2.5 equivalents d'aldehid. ^hRendiment estimat d'una mescla de **52/51** contaminada per l'aldehid de partida.

Taula 16

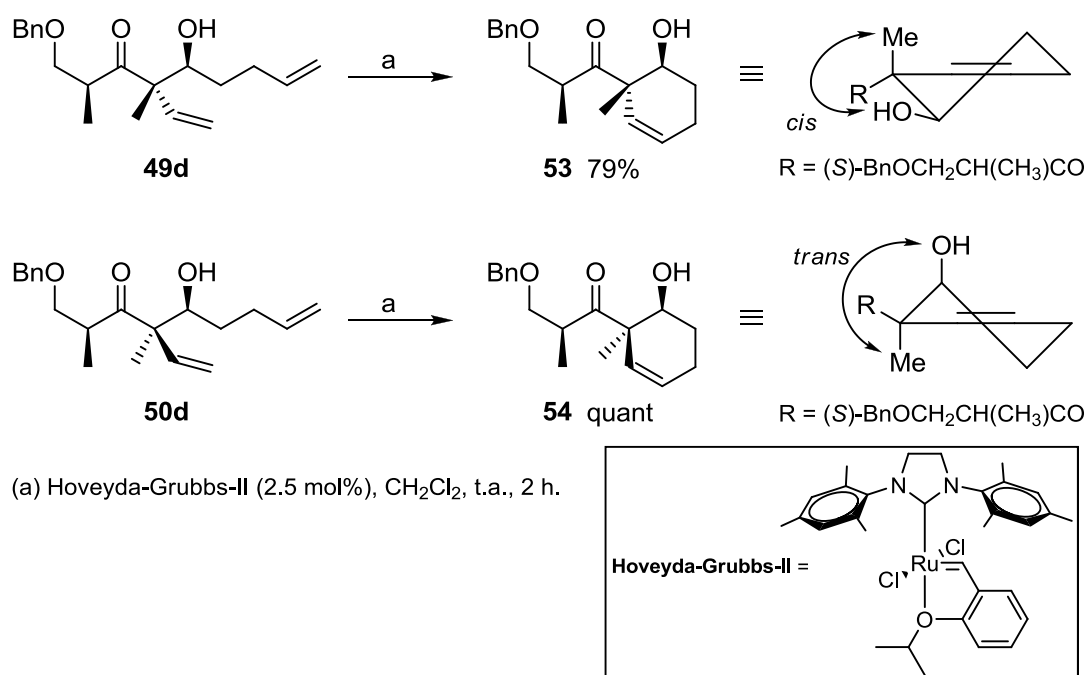
En les reaccions aldòliques de l'enona **47** s'obtenen majoritàriament els aldols **50** amb una excel·lent relació diastereomèrica, per sobre de 92:8, millorant de manera notable els resultats obtinguts amb l'enona **46**. Pel que fa als rendiments, segueixen una tendència similar a les reaccions amb l'enona **46**. S'obtenen bons rendiments (73–87%) en el cas dels aldehids no ramificats en α (proves 1–4) i més moderats (51–67%) en els altres casos (proves 5–9). Val a dir que també fou necessari protegir alguns aldols per poder aïllar-los.

En resum, les reaccions aldòliques de l'enona **46** ens permeten obtenir els corresponents aldols 2,4-*anti*-4,5-*anti* **49** amb bones diastereoselectivitats (rd 80:20), mentre que les reaccions amb l'enona **47** forneixen els aldols 2,4-*sin*-4,5-*sin* **50** amb excel·lents relacions diastereomèriques (rd $\geq$ 92:8). En ambdós casos, els rendiments depenen dels aldehids. En general, els aldehids alifàtics no substituïts en α permeten una conversió total i l'obtenció dels aldols amb bons rendiments (73–90%), mentre que en els cas dels aldehids α -ramificats, aromàtics o α,β -insaturats s'obtenen els aldols protegits amb bons rendiments globals (40–66%).

3.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

Per determinar la configuració relativa dels aldols obtinguts es van utilitzar els aldols **49d** i **50d** que disposaven d'un alquè terminal adequat per realitzar una *ring-closing metathesis*. Així, el ciclohexè resultant va permetre determinar la disposició relativa del grup hidroxil i el metil del centre quaternari.

En efecte, el tractament dels aldols derivats del 4-pental, **49d** i **50d**, amb el catalitzador de Hoveyda-Grubbs de segona generació ens va permetre sintetitzar els ciclohexens **53** i **54** (Esquema 116).



Esquema 116

L'anàlisi espectroscòpica dels ciclohexens **53** i **54** ens va permetre assegurar que el Me en C1 es troba en posició pseudoaxial en observar-se les interaccions que es descriuen a la Figura 31 en el seu espectre de NOESY. A més, a l'espectre de RMN de ^1H de **53** s'observa que H2 té una constant d'acoblament veïnal ($^3J_{2-3\text{ax}}$) gran que correspon a $J_{\text{ax-ax}}$, la qual cosa indica que l'hidroxil en C2 i el metil en C1 es troben en una disposició relativa *cis*. En canvi, a **54** s'observa que H2 té dues constants d'acoblament petites que corresponen a $J_{\text{eq-eq}}$ i $J_{\text{eq-ax}}$. Per tant, en aquest cas, l'hidroxil en C2 i el metil en C1 es troben en *trans*. Això confirma que els aldols **49**, provinents de l'enona *E*, són 4,5-*anti* i els aldols **50** que provenen de l'enona *Z* són 4,5-*sin*.

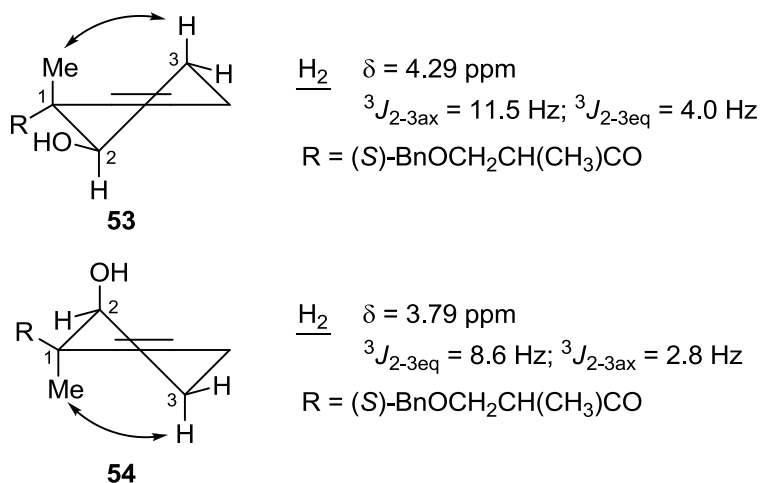
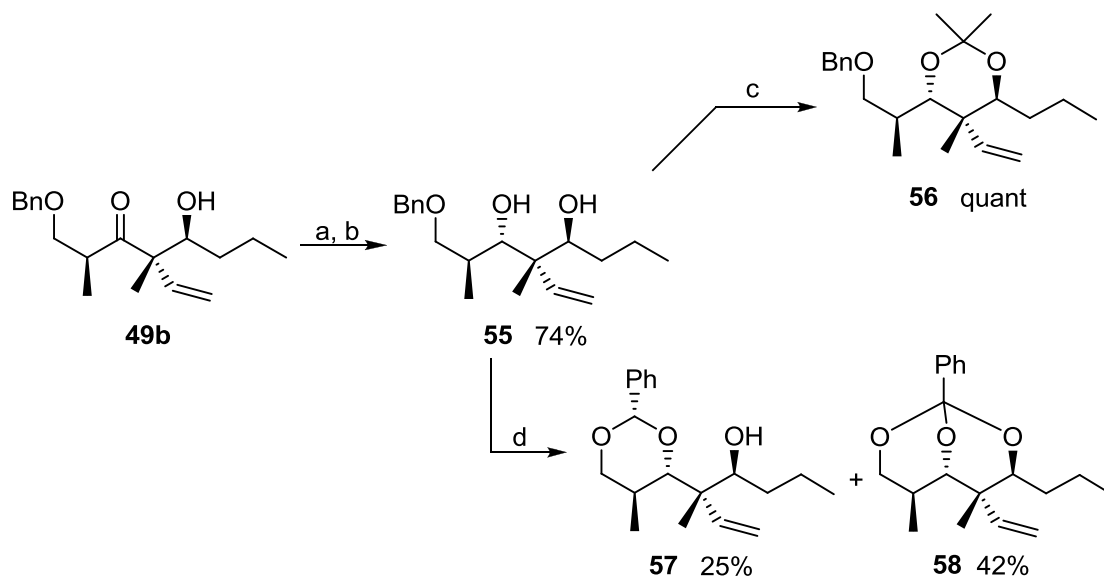


Figura 31

Un cop havíem establert la configuració relativa entre el centre quaternari quiral i el grup hidroxil calia determinar la configuració absoluta, per la qual cosa es van sintetitzar els cetals que es mostren als Esquemes 117 i 118, seguint un procediment anàleg a l'usat als Capítols anteriors.

La reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol **49b**, amb les condicions de reacció optimitzades al Capítol 2, forní l'1,3-diol *anti* **55** de manera estereoselectiva amb un bon rendiment (Esquema 117). El diol obtingut es va protegir en forma de cetal isopropilidènic **56** i, a més, es va oxidar la posició benzílica amb DDQ per obtenir l'acetal benzilidènic **57**. Els productes així obtinguts van ser analitzats per RMN.



(a) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , MeCN , $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (15 min) $\rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$ (24 h) $\rightarrow$ t.a., 6 h; (b) tampó fosfat, H_2O_2 , t.a., 5 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 15 h; (d) DDQ, tamís molecular 4 Å, CH_2Cl_2 , t.a., 24 h.

Esquema 117

L'espectre de RMN de ^{13}C de **56** presentà un desplaçament del carboni quaternari cetàlic de 101 ppm i uns desplaçaments dels dos metils a l'entorn de 24 ppm que, com ja s'ha descrit anteriorment (apartat 3.3 del Capítol 2), són característics d'un cetal cíclic provinent d'un 1,3-diol *anti*. El seu NOESY, a més de confirmar-ho, va permetre assegurar una configuració relativa 3,4-*sin*-4,5-*anti*, en observar-se les interaccions descrites en la Figura 32. Aquest fet només feia que reafirmar els resultats que s'havien obtingut en sintetitzar el ciclohexè **53**.

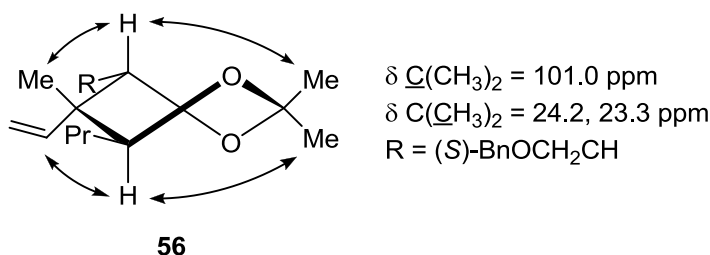


Figura 32

L'anàlisi de l'espectre de NOESY de **57** va revelar que el cicle es disposava en forma de cadira en observar-se les interaccions descrites a la Figura 33. En l'espectre de RMN de ^1H de **57** es van observar dues constants $J_{\text{ax-ax}}$, entre H1ax i H2 i entre H2 i H3, la qual cosa va permetre establir inequívocament la configuració de C3. Així, es pot afirmar que a partir de l'enona *E* **46** s'obtenen majoritàriament els aldols **49** de configuració 2,4-*anti*-4,5-*anti*.

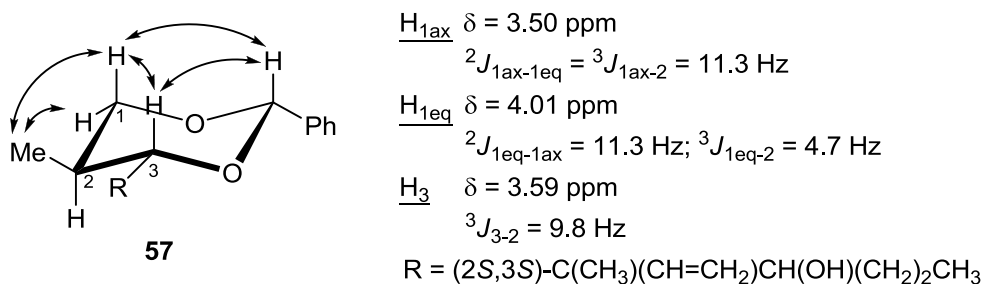


Figura 33

El tractament de **55** amb DDQ va fornir també l'ortoèster **58**, com ja havia ocorregut en el cas de la isopropil cetona **23**. La disposició relativa dels hidroxils sembla que afavoreix la seva formació amb un rendiment superior al de l'acetal **57**. L'anàlisi de les constants d'acoblament i del NOESY va permetre establir la conformació que adopta (vegeu la Figura 34), anàloga a la descrita per a **34** (vegeu la Figura 21).

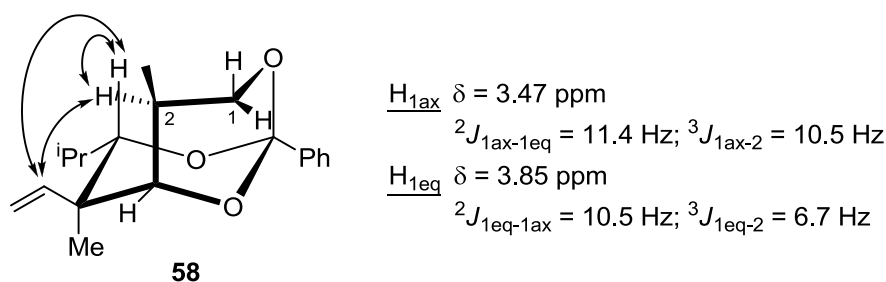
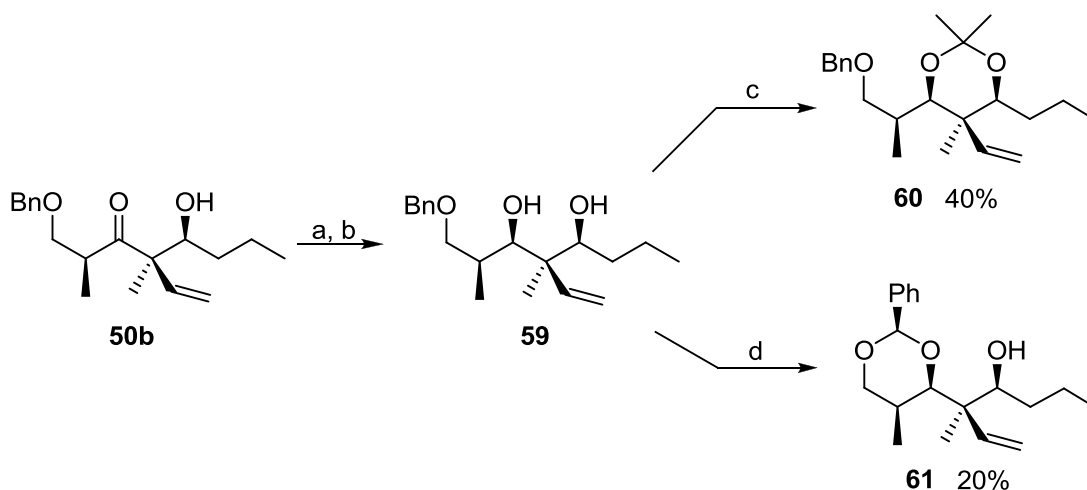


Figura 34

Aquests estudis també es van aplicar a l'aldol **50b**, però aquest cop es va reduir el carbonil amb una reducció de Narasaka-Prasad que forní l'1,3-diol *sin* **59** impur però amb molt bona selectivitat (Esquema 118). Seguidament, es van preparar els cetals **60** i **61** de la mateixa manera que en el cas anterior i es van analitzar per RMN.



(a) Et_2BOMe , NaBH_4 , MeOH , THF , -78°C (30 min) → t.a., 1.5 h; (b) AcONa , H_2O_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1, t.a., 2.5 h; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS , CH_2Cl_2 , t.a., 15 h; (d) DDQ , tamís molecular 4 Å, CH_2Cl_2 , t.a., 60 h.

Esquema 118

L'anàlisi del cetal **60** per RMN de ^{13}C confirmà que es tractava d'un 1,3-diol *sin* en observar-se els senyals característics, per sota de 100 ppm del carboni cetàlic quaternari i de 30 i 20 ppm dels metils. A més, el seu NOESY va permetre establir una configuració relativa 3,4-*sin*-4,5-*sin* (Figura 35).

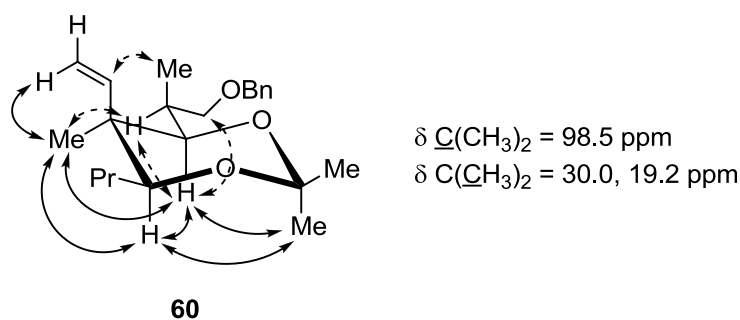


Figura 35

A més, l'anàlisi de les constants d'acoblament i del NOESY de **61** van confirmar una disposició relativa *sin* entre el metil en C2, l'hidroxil en C3 i el grup vinil (Figura 36). Així, es pot afirmar que a partir de l'enona *Z* **47** s'obtenen majoritàriament els aldols **50** de configuració 2,4-*sin*-4,5-*sin*.

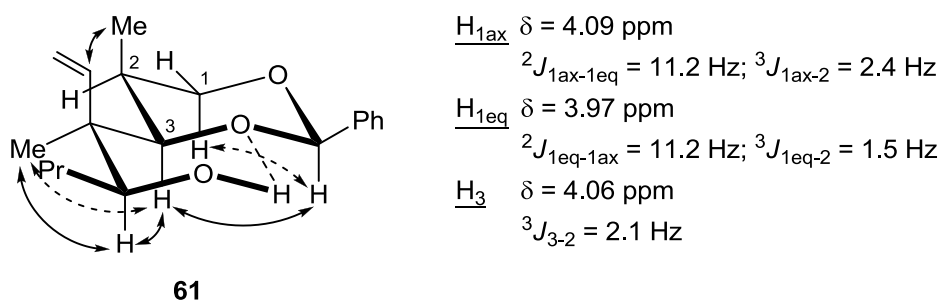
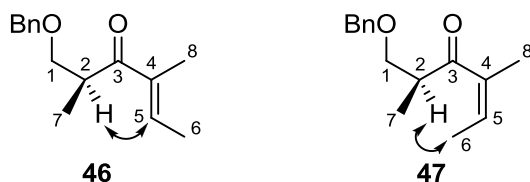


Figura 36

4. ESTUDIS PER RMN

Un cop conegut l'abast de la metodologia es van dur a terme uns estudis per RMN de la coordinació de les enones **46** i **47** amb TiCl_4 i de la formació dels seus enolats per obtenir informació sobre el mecanisme de les reaccions aldòliques en què intervenen.

En primer lloc, es van analitzar els espectres de RMN de les enones de partida, **46** i **47**. Tot i la seva semblança estructural, els desplaçaments químics dels seus espectres de RMN de ^1H i ^{13}C presenten notables diferències. Així, destaquen les diferències observades per a les posicions 3 i 5 (vegeu la Taula 17), que apunten a una forma molt més conjugada per a **46** que **47**, on, fins i tot, podria ocórrer que es perdés parcialment la coplanaritat del carbonil i l'alquè. A més, l'anàlisi dels corresponents NOESYs va permetre copsar la forma que adopten aquestes enones, en observar-se les interaccions representades a les figures següents.



Posició	46 ^a		47 ^a		47 vs 46	
	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C	$\Delta\delta$ ¹ H	$\Delta\delta$ ¹³ C
1	3.56	73.0	3.60	72.2	0.04	-0.8
2	3.56	39.7	3.19	44.3	-0.37	4.6
3	—	203.9	—	208.6	—	5.0
4	—	137.9	—	136.7	—	-1.2
5	6.78	137.5	5.74	131.4	-1.04	-6.1
6	1.86	15.3	1.79	15.3	-0.07	0
7	1.08	11.2	1.11	13.6	0.03	2.4
8	1.79	14.9	1.92	20.5	0.13	5.6

Tots els desplaçaments de la taula es donen en ppm. ^aEn CDCl₃ a t.a.

Taula 17

A continuació, l'enona **46** es va complexar amb quantitats creixents de TiCl₄. En el cas d'afegir 0.5 equivalents de TiCl₄ ($n = 0.5$ de la Figura 37) s'obtingué un espectre de RMN de ¹H complex amb senyals molt amples i poc definits. En canvi, en afegir un equivalent d'àcid de Lewis l'espectre canvià radicalment i s'obtingueren senyals ben definits que es van assignar al complex **46**-TiCl₄ ($n = 1$ de la Figura 37). El notable desplaçament dels senyals de les posicions 1 i 9 cap a camps més baixos indica que es forma un complex quelatat d'estructura ben definida, com en els casos anteriors. D'altra banda, en afegir dos equivalents de TiCl₄ s'observà l'aparició d'un pic molt intens corresponent a l'alcohol benzílic, evidència de la degradació parcial de l'enona de partida. Així mateix, s'enregistrà l'espectre de RMN de ¹³C del complex **46**-TiCl₄ que mostrà un desplaçament dels senyals de les posicions 5, 7 i 9 a camps més baixos que recolzava la formació del quelat abans esmentada (Taula 18). En aquest cas, els petits desplaçaments a camps més alts de C1 i C2 poden ser interpretats tenint en compte els canvis conformacionals que la formació del quelat implica. Tot i els esforços esmerçats no vam ser capaços de clarificar la disposició del doble enllaç de l'enona respecte a la resta de la molècula.

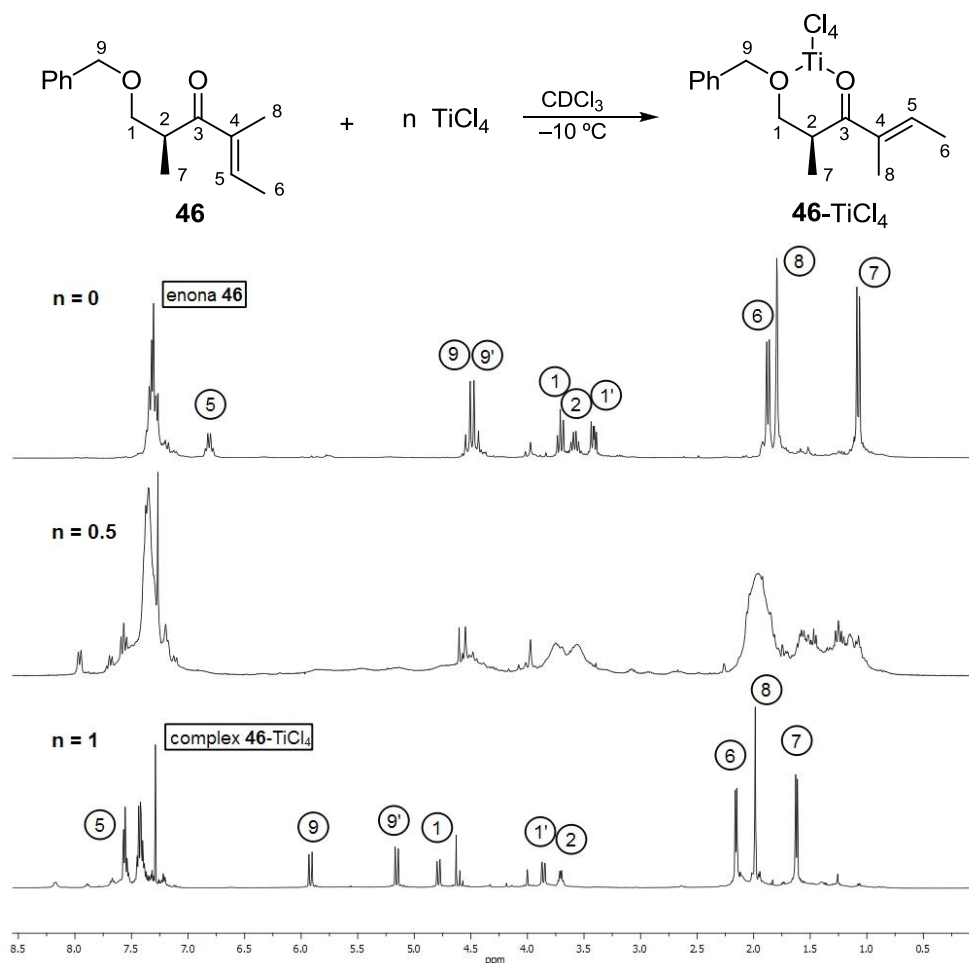


Figura 37

Posició	46^a		46-TiCl₄^b		46-TiCl₄ vs 46	
	δ ^1H	δ ^{13}C	δ ^1H	δ ^{13}C	$\Delta\delta$ ^1H	$\Delta\delta$ ^{13}C
1	3.56	73.0	4.33	70.7	0.77	-2.3
2	3.56	39.7	3.70	39.3	0.14	-0.4
5	6.78	137.5	7.33	155.6	0.55	18.1
6	1.86	15.3	2.16	17.4	0.30	2.1
7	1.08	11.2	1.62	17.3	0.54	6.1
8	1.79	14.9	1.99	11.4	0.20	-3.5
9	4.48	73.2	5.54	82.5	1.06	9.3

Tots els desplaçaments de la taula es donen en ppm. ^aEn CDCl_3 a t.a. ^bEn CDCl_3 a -10°C .

Taula 18

El mateix estudi es va realitzar amb l'enona **47** i es van obtenir resultats similars (vegeu la Figura 38 i la Taula 19). En aquest cas, l'espectre obtingut en afegir 0.5 equivalents de TiCl_4 permetia observar una espècie, encara que no del tot definida. Cal destacar que el complex obtingut amb un equivalent de TiCl_4 (**47-TiCl₄**) és molt similar

al complex **46**-TiCl₄, la qual cosa també fa pensar que es tracta d'una espècie quelada. Malauradament, de nou no vam ser capaços d'assegurar la disposició que adopta el doble enllaç respecte a l'altre fragment de la molècula.

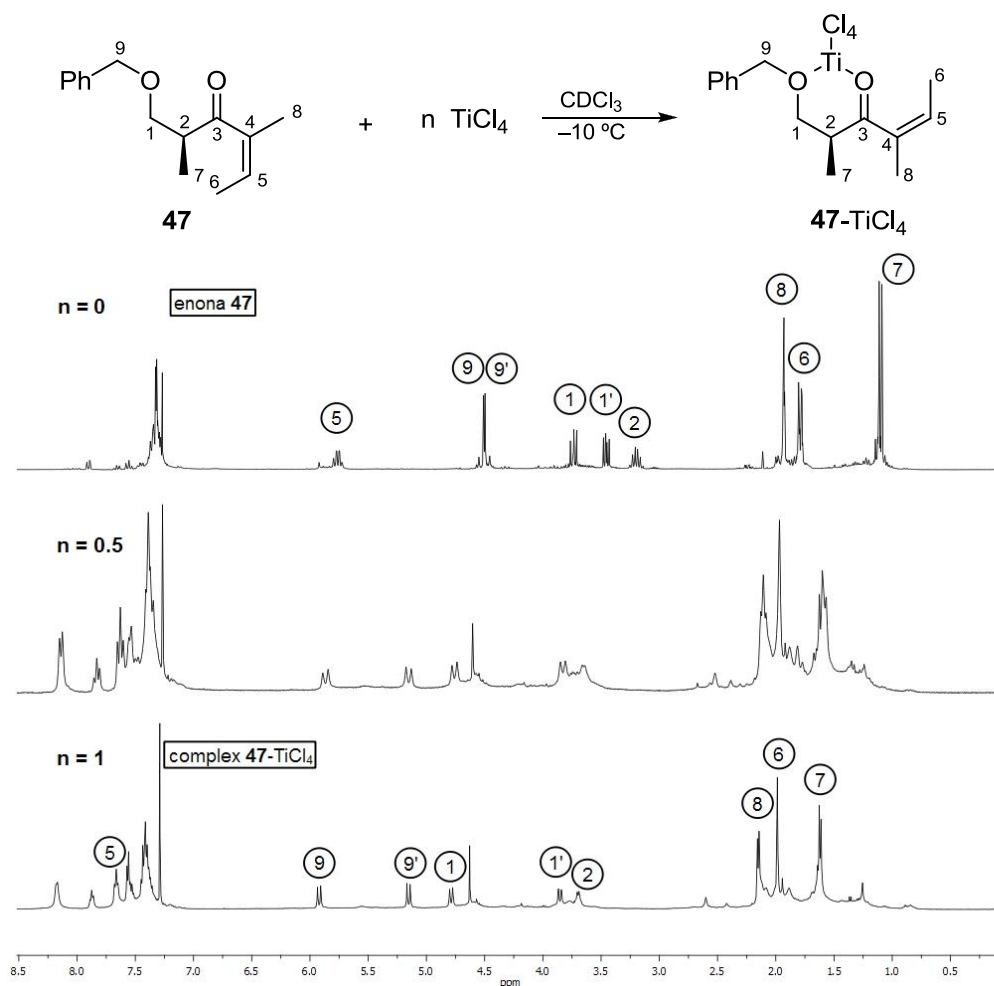


Figura 38

Posició	47 ^a		47 -TiCl ₄ ^b		47 -TiCl ₄ vs 47	
	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C	$\Delta\delta$ ¹ H	$\Delta\delta$ ¹³ C
1	3.60	72.2	4.32	70.7	0.72	-1.50
2	3.19	44.3	3.70	39.3	0.51	-5.00
5	5.74	131.4	7.47	155.6	1.73	24.20
6	1.79	15.3	2.15	17.3	0.36	2.00
7	1.11	13.6	1.62	17.4	0.51	3.80
8	1.92	20.5	1.99	11.4	0.07	-9.10
9	4.50	73.2	5.54	82.6	1.04	9.40

Tots els desplaçaments de la taula es donen en ppm. ^aEn CDCl₃ a t.a. ^bEn CDCl₃ a -10 °C.

Taula 19

Després d'estudiar la complexació de les enones amb TiCl_4 , es van estudiar els seus enolats. Com ja havíem observat en altres cetones, l'espectre obtingut usant dos equivalents de TiCl_4 presentava senyals amples, fet que no ens permetia extreure'n cap informació sobre l'estructura de l'enolat. En canvi, l'espectre obtingut usant un únic equivalent d'àcid de Lewis era molt definit. Els espectres de RMN obtinguts amb un equivalent de TiCl_4 i DIPEA per enolitzar les enones **46** i **47** es mostren a la Figura 39 i a la Figura 40, respectivament (amb un punt s'indica la base protonada, $[\text{iPr}_2\text{NHet}]^+$).

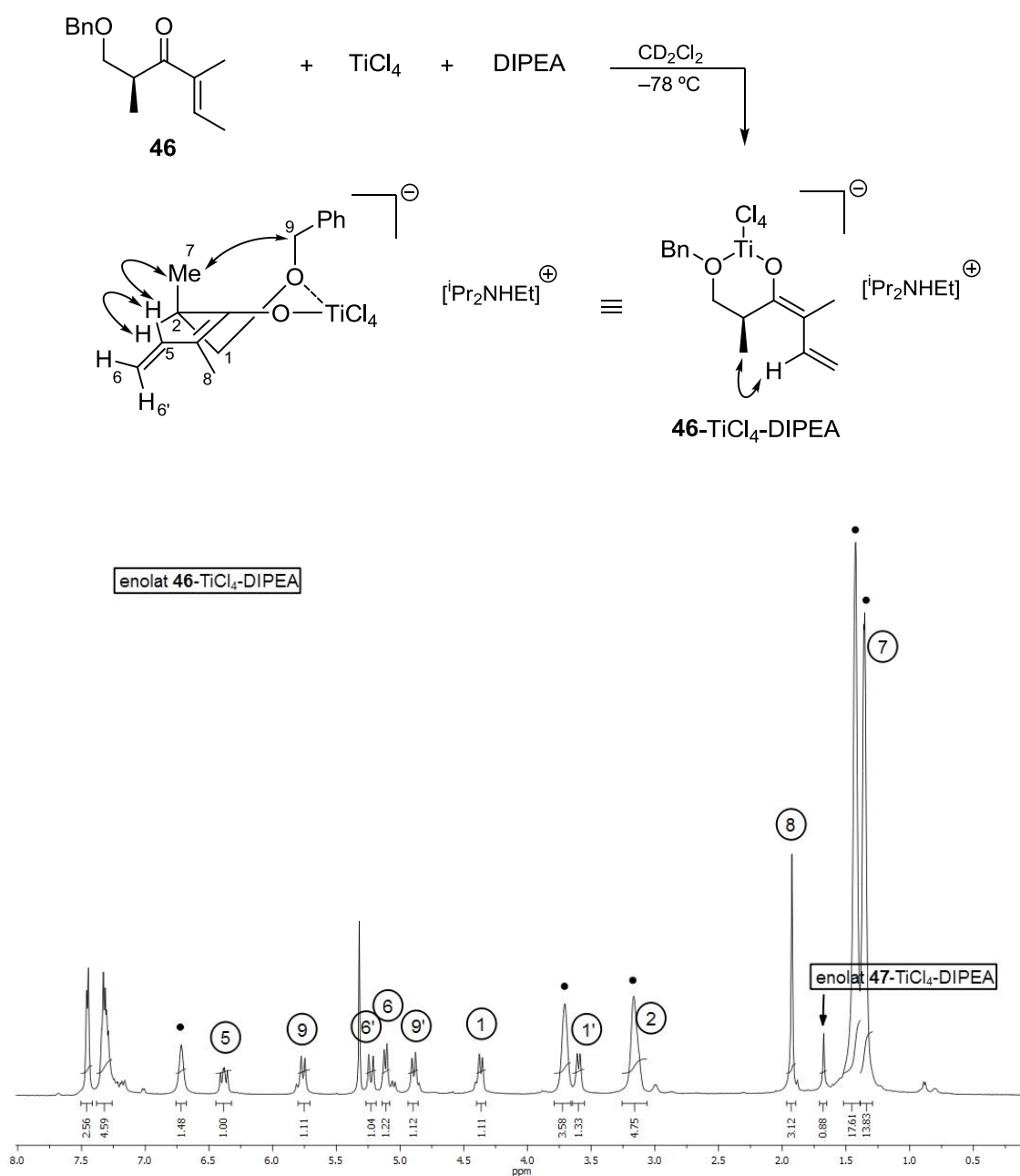


Figura 39

A l'espectre de l'enolat de **46** s'observen dos grups de senyals amb una relació 80:20 (vegeu la Figura 39). Els senyals més intensos corresponen a l'enolat de **46** i els menys intensos a l'enolat de **47**, la qual cosa és una prova de què la relació amb la que s'obtenen els aldols depèn directament de la geometria de l'enolat. El desplaçament cap a camps més baixos dels senyals de les posicions 1 i 9 confirmà que l'enolat també tenia una estructura quelada. A més, el seu NOESY mostrà unes interaccions entre els hidrògens indicats en la figura anterior que demostren que l'enolat de **46** adopta una forma de mitja cadira amb el Me7 en posició pseudoaxial i que es tracta d'un enolat *E*.

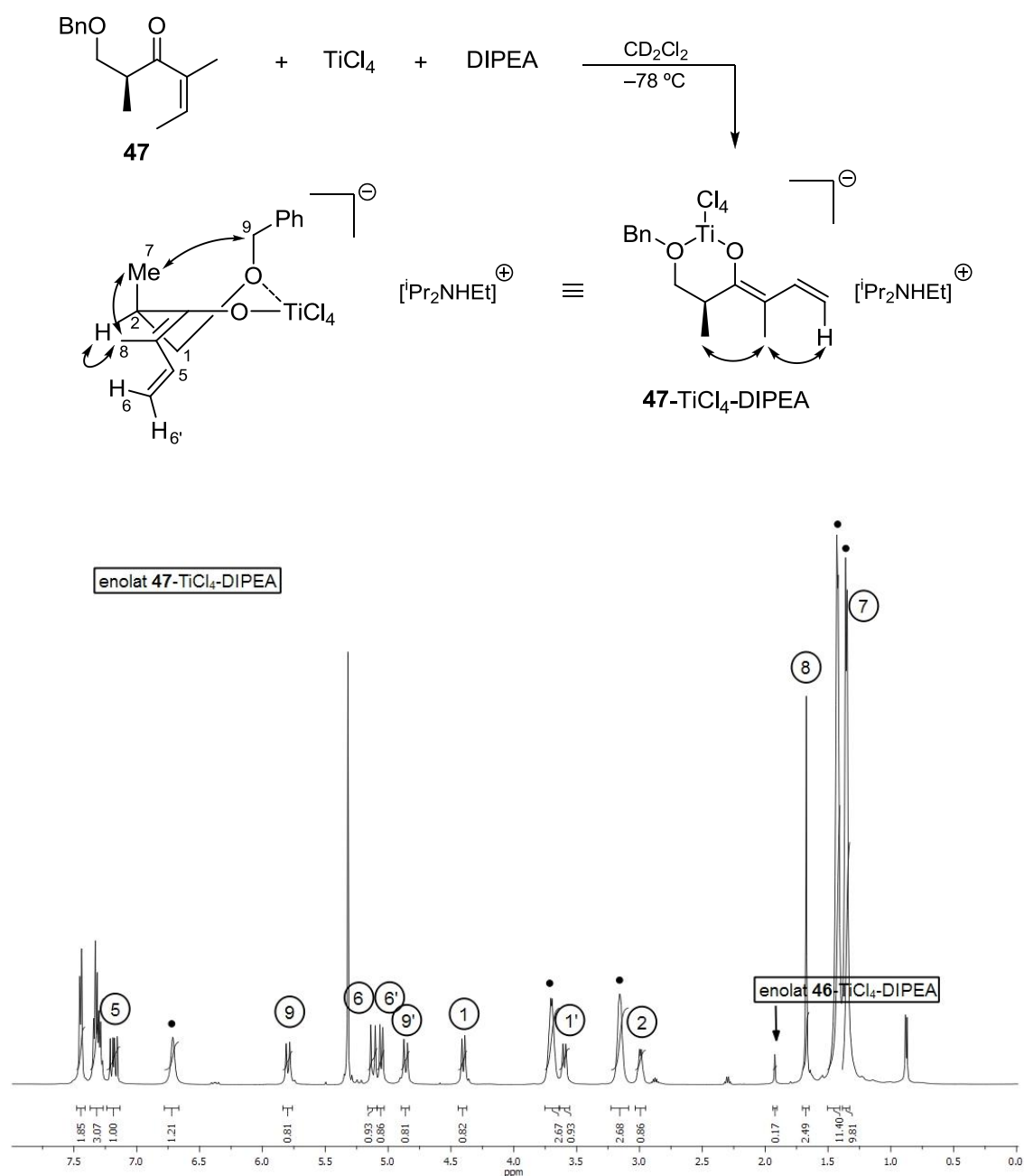
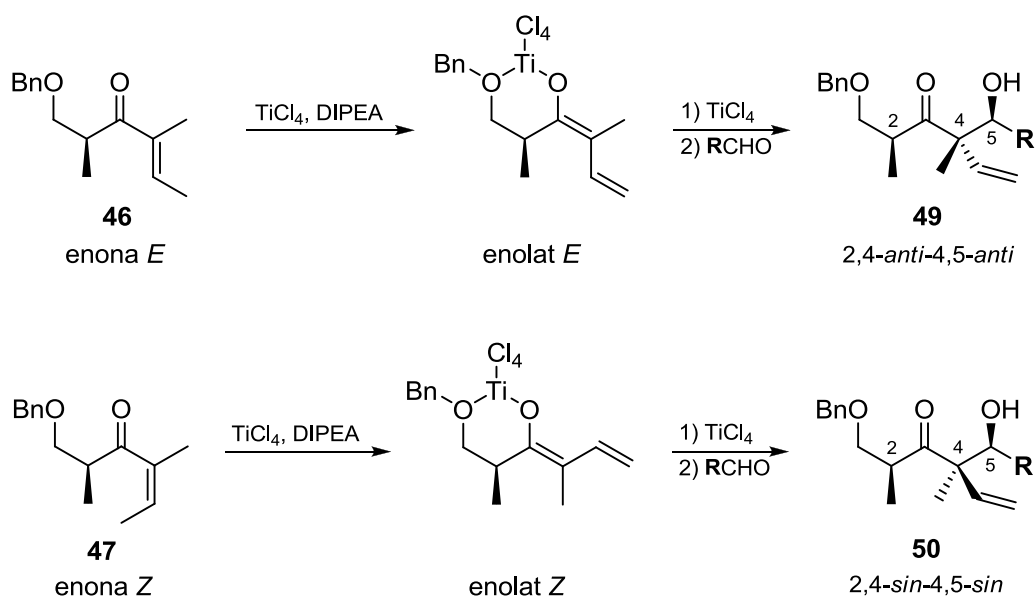


Figura 40

D'altra banda, en enolitzar **47** s'observaren dos grups de senyals en una relació 94:6 (vegeu la Figura 40), on la selectivitat s'havia invertit respecte al cas anterior. Així, l'enolat obtingut majoritàriament fou **47-TiCl₄-DIPEA**. Analitzant el seu NOESY podem afirmar que té una geometria *Z* i que també adopta una conformació de mitja cadira, amb el Me7 en posició pseudoaxial.

En resum, en enolitzar amb un equivalent de TiCl₄ l'enona *E* **46** s'obté l'enolat *E* amb una selectivitat de 80:20 i en afegir un altre equivalent de TiCl₄ i fer-lo reaccionar amb un aldehyd s'obtenen majoritàriament els aldols 2,4-*anti*-4,5-*anti* **49** amb una diastereoselectivitat a l'entorn de 80:20. En canvi, l'enona *Z* **47** dona l'enolat *Z* amb una selectivitat de 94:6 i els aldols 2,4-*sin*-4,5-*sin* **50** amb una diastereoselectivitat per sobre de 92:8 (Esquema 119). Aquests resultats palesen, un cop més, l'estreta relació entre la geometria de l'enolat i la configuració relativa del diastereòmer majoritari.



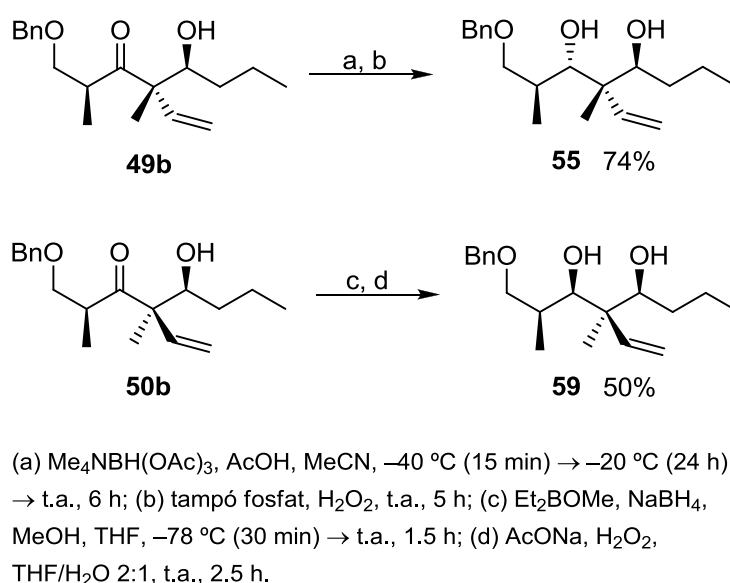
Esquema 119

5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS

Un cop havíem obtingut els aldols **49** i **50** amb una elevada diastereoselectivitat vam estudiar-ne la seva modificació. Tal i com s'esmenta al Capítol 2, el nostre objectiu principal era estudiar l'obtenció d'estructures d'1,3-diols presents en molts productes

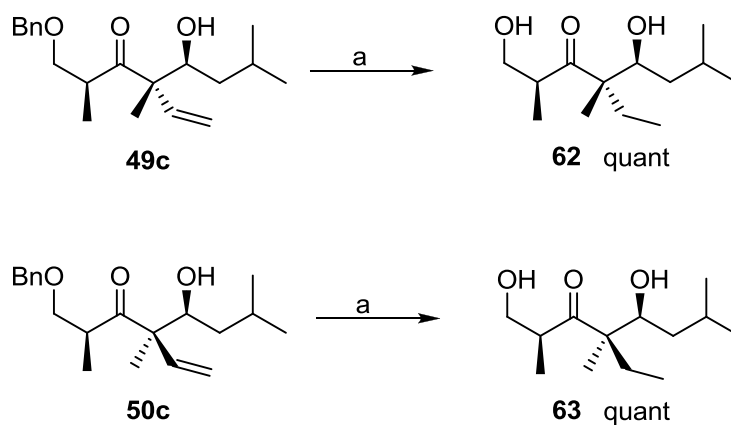
naturals i, en general, modificar els aldols per poder-los incorporar en estructures en creixement.

La reducció selectiva del carbonil dels aldols obtinguts ja havia estat estudiada a l'apartat 3.3 d'aquest capítol. En efecte, la reducció de l'aldol **49b** aplicant les condicions d'Evans-Chapman-Carreira ens havia permès l'obtenció de l'1,3-diol *anti* **55** de manera selectiva i amb un 74% de rendiment. D'altra banda, la reducció de l'aldol **50b** amb el mètode de Narasaka-Prasad havia fornït l'1,3-diol *sin* **59** amb una elevada diastereoselectivitat, encara que amb baix rendiment (Esquema 120).



Esquema 120

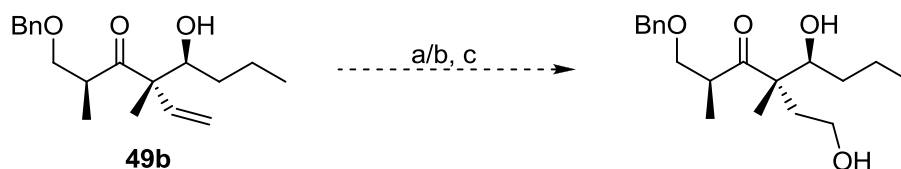
Com ja s'ha esmentat anteriorment, els aldols **49** i **50** no són molt estables, per la qual cosa, a banda de la protecció de l'hidroxil, es va assajar la reducció del grup vinil per minimitzar qualsevol procés retroaldòlic i facilitar la seva manipulació. En aquest sentit, la hidrogenació catalitzada per Pd/C dels aldols **49c** i **50c** va reduir el doble enllaç i alhora desprotegir el grup benziloxi per donar lloc als aldols **62** i **63** de manera quantitativa (Esquema 121). Cal destacar que efectivament els aldols **49** i **50** són precursors directes dels aldols **62** i **63**, respectivament, que posseeixen un centre quaternari quiral on es diferencien un grup metil i un grup etil.



(a) H_2 , Pd/C, EtOH, t.a., 2.5 h.

Esquema 121

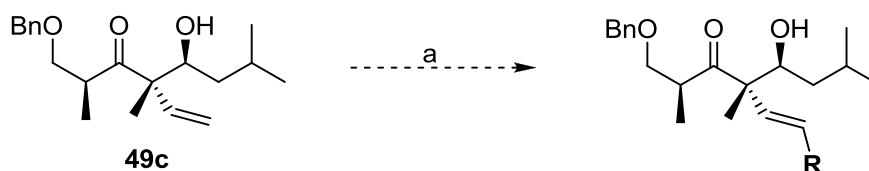
Ara bé, encara que el grup vinil confereixi certa fragilitat a l'aldol és fonamental per controlar l'estereoselectivitat de l'enolització i pot ser un punt de reactivitat que ens permeti allargar la cadena carbonada. La primer reacció que es va assajar va ser una hidroboració. Malauradament, no es va obtenir el producte de reacció que s'indica a l'Esquema 122. Amb $BH_3 \cdot SMe_2$ es va obtenir una mescla complexa i amb Chx_2BH només es va recuperar material de partida inalterat.



(a) $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, t.a., 15 h; (b) Chx_2BH , CH_2Cl_2 , t.a., 5 h; (c) NaOH, H_2O_2 , t.a., 20 h.

Esquema 122

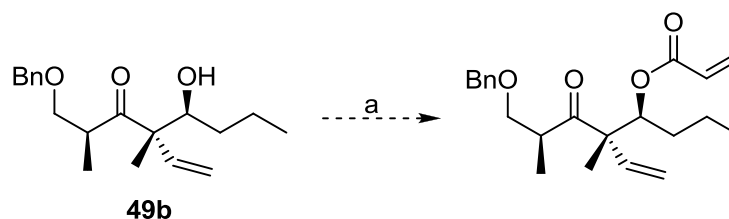
Tenint en compte l'èxit de la reacció de RCM que havíem dut a terme amb els aldols **49d** i **50d**, vam assajar les mateixes condicions de reacció en una reacció intermolecular. L'ús d'acrilat d'etil o de 4-metil-1-pentè i el catalitzador de Hoveyda-Grubbs de segona generació, inclús allargant el temps de reacció o augmentant la temperatura, no va donar el producte esperat i en tots els casos es va recuperar **49c** (Esquema 123).



(a) Acrilat d'etil o 4-metil-1-pentè, Hoveyda-Grubbs-II (2.5 mol%), CH₂Cl₂, t.a., 24 h.

Esquema 123

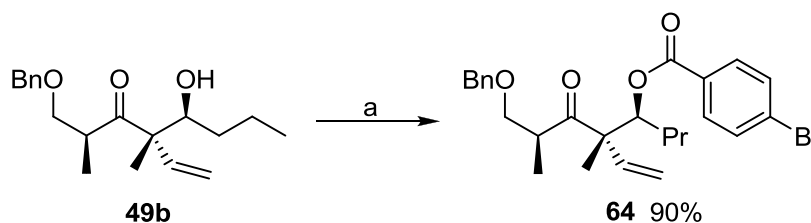
En front la impossibilitat d'allargar la cadena vam acilar l'alcohol secundari amb clorur d'acrilòil per, posteriorment, realitzar una RCM. Aquesta estratègia, molt usada per sintetitzar lactones α,β -insaturades,¹⁴³ no va funcionar en el nostre substrat i només vam recuperar material de partida, fins i tot allargant el temps de reacció.



(a) Clorur d'acrilòil, DMAP, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, t.a., 48 h.

Esquema 124

Paral·lelament a aquests estudis i amb l'objectiu d'obtenir compostos cristal·lins que poguessin ser analitzats per raigs X, vam acilar l'aldol **49b** amb clorur de 4-bromobenzoil,¹⁴⁴ obtenint l'èster **64** amb bon rendiment (Esquema 125). Aquest nou compost era un sòlid, però malauradament no presentava les característiques adequades per fer-ne un raigs X.

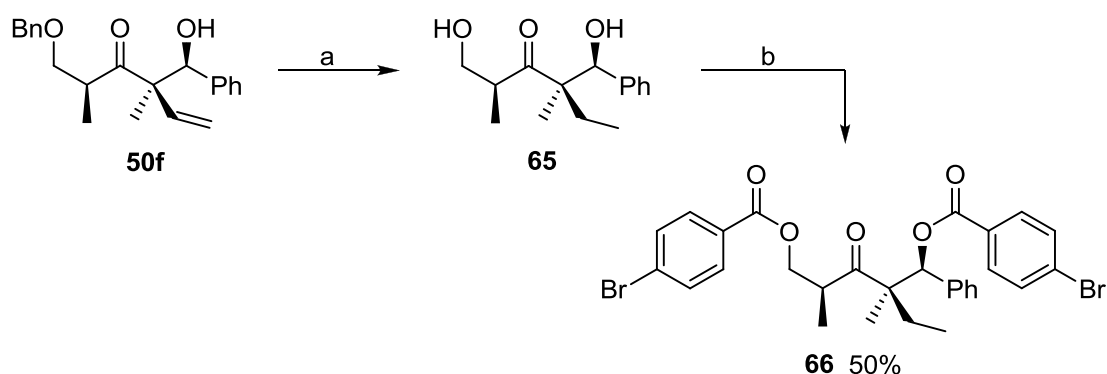


(a) Clorur de 4-bromobenzoil, DMAP, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, t.a., 72 h.

Esquema 125

Pensant que la incorporació de dos grups èsters sobre un aldol provinent d'un aldehid aromàtic afavoriria la formació d'un sòlid cristal·lí, vam assajar-ho a partir

d'una mostra de l'aldol **50f** que havíem obtingut en forma racèmica. Amb aquest objectiu vam hidrogenar-lo per evitar problemes d'un procés retroaldòlic i vam acilar el diol resultant en forma de 4-bromobenzoat, obtenint **66** amb un rendiment global del 50% (Esquema 126). El resultat fou el que esperàvem perquè s'aïllà en forma de sòlid cristal·lí i la seva difracció de raigs X confirmà la configuració relativa que havíem establert (vegeu la Figura 41). Irònicament, no vam aconseguir reproduir aquest procés amb l'aldol enantiomèricament pur i malgrat tots els nostres esforços mai vam poder aïllar cristalls aptes per al seu estudi per raigs X.



(a) H_2 , Pd/C, EtOH, t.a., 2.5 h.; (b) Clorur de 4-bromobenzoil, DMAP, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , t.a., 72 h.

Esquema 126

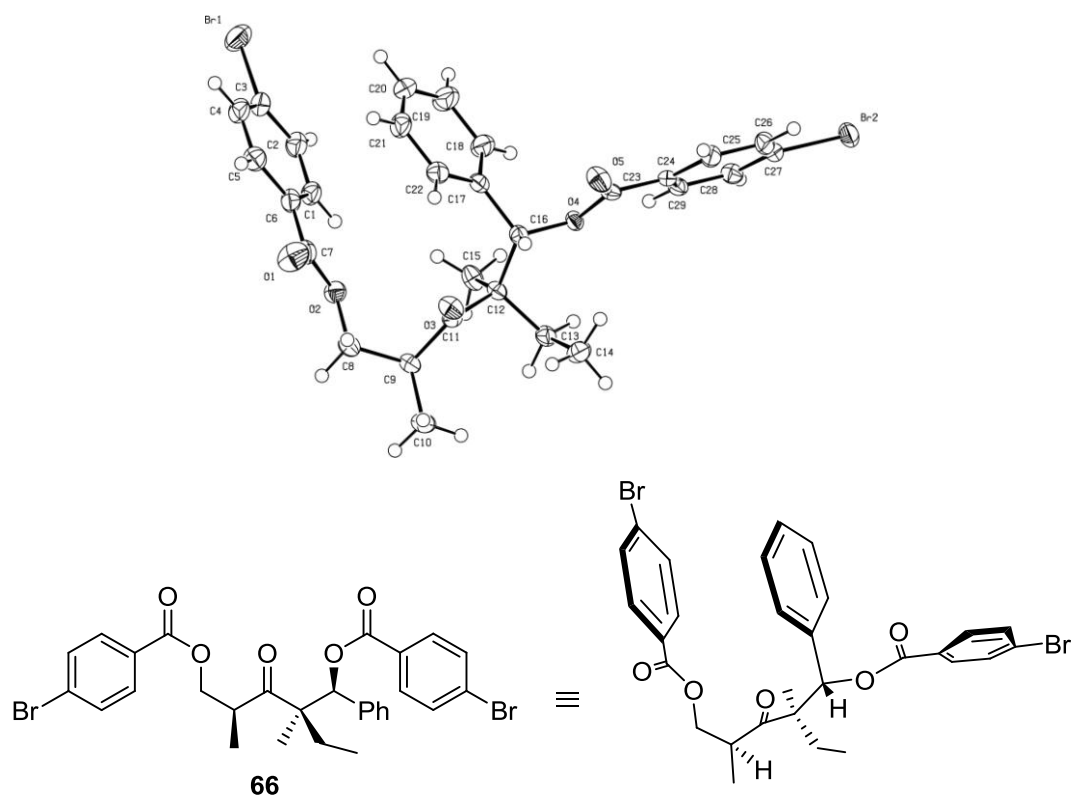


Figura 41

CAPÍTOL 4

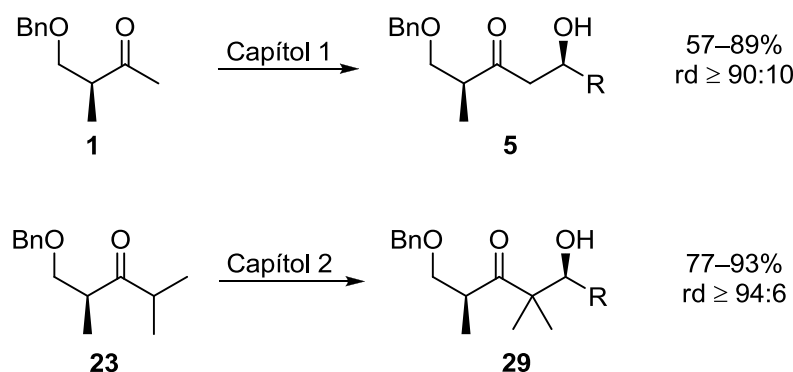
SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ: LES TEDANOLIDES	151
2. PRECEDENTS SINTÈTICS	152
3. EL FRAGMENT NORD: PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA	157
3.1. PROVES AMB LA CETONA RACÈMICA.....	158
3.2. PROVES VIA L'ALDÒLICA D'EVANS	159
4. EL FRAGMENT NORD: SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA.....	161
4.1. PROVES DE PROTECCIÓ DEL CARBONIL EN C5	161
4.2. SÍNTESI AMB EL CARBONIL EN C5 REDUÏT.....	162
5. EL FRAGMENT SUD (C8–C15)	165
6. UNIÓ DELS DOS FRAGMENTS.....	170
6.1. PROVES AMB L'ALQUENIL-LITI.....	175
6.2. PROVES AMB ALQUENILZINCATS.....	176
6.3. INTENTS D'OXIDACIÓ-REDUCCIÓ.....	177
6.4. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ DE C7.....	178

1. INTRODUCCIÓ: LES TEDANOLIDES

Com ja s'ha exposat als anteriors capítols, la metodologia desenvolupada i la seva aplicació a les reaccions aldòliques d'acetat i d'isobutirat de les cetones derivades de l'èster de Roche ha permès obtenir els corresponents aldols de manera estereoselectiva i amb un elevat rendiment. En particular, la cetona **1** forneix els aldols **5** amb una diastereoselectivitat superior a 90:10 mentre que la cetona **23** dona els aldols **29** amb una relació diastereomèrica superior a 94:6 (Esquema 127).



Esquema 127

Aquests bons resultats ens animaren a aplicar la metodologia a la preparació d'un producte natural per demostrar la seva potencialitat sintètica. En concret, ens plantejàrem com a objectiu la síntesi d'un fragment de la tedanolida C, un membre d'una família de macròlides marines que també inclou la tedanolida, la 13-desoxitedanolida i les candidaspongiolides (Figura 42). La tedanolida fou aïllada l'any 1984 pel grup de Schmitz de l'esponja del Carib *Tedania ignis*,¹⁴⁵ observant-se que presentava una notable activitat citotòxica. Més tard, es va aïllar la 13-desoxitedanolida de l'esponja *Mycale adhaerens*.¹⁴⁶ Els estudis inicials sobre la seva activitat biològica indiquen una unió única a la subunitat 60S dels ribosomes que provoca una inhibició eficient de l'elongació dels pèptids en cèl·lules eucariotes.¹⁴⁷ La tedanolida C va ser aïllada el 2006 pel grup d'Ireland d'una esponja marina del gènere *Ircinia* de Papua Nova Guinea.⁸ Com en el cas de la 13-desoxitedanolida, s'ha postulat que les característiques citotòxiques de la tedanolida C estan associades a la seva capacitat per inhibir la síntesi de proteïnes. Finalment, les darreres en ser aïllades foren el grup de les candidaspongiolides a partir de l'esponja del gènere *Candidaspongia*.¹⁴⁸

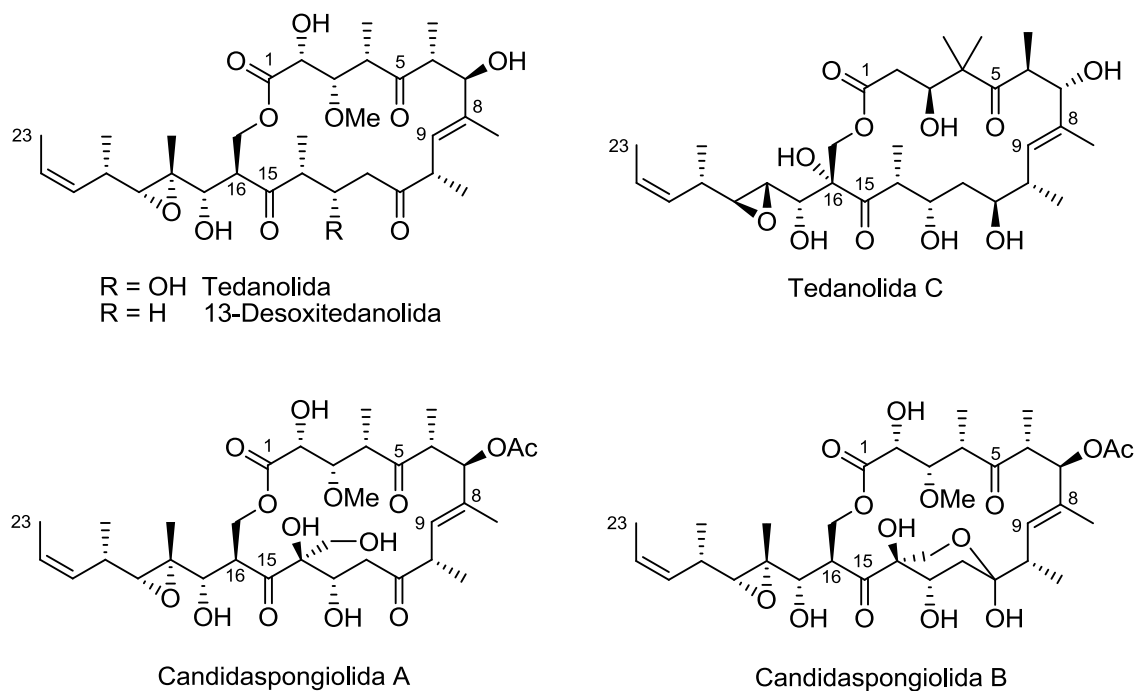


Figura 42

Des d'un punt de vista estructural, aquestes macrolactones es caracteritzen per tenir un anell de 18 membres amb una cadena lateral en C16 que conté un epòxid. A més, mostren uns motius estructurals comuns, com un doble enllaç trisubstituit en C8–C9, la presència de sengles carbonils en C5 i C15 i un elevat nombre d'estereocentres oxigenats. Estudis estructurals duts a terme amb aquestes macròlides suggereixen que la part nord és necessària per obtenir la conformació òptima, mentre que la part sud és la que s'uneix a la diana. En aquest sentit, sembla que l'estructura de l'epòxid és essencial per a l'activitat.

Les característiques estructurals úniques de la tedanolida C ens van portar a considerar-ne la síntesi del fragment C1–C15, tot un repte que ens permetria aplicar la metodologia per a les reaccions aldòliques d'acetat i d'isobutirat desenvolupada al llarg de la present Tesi Doctoral.

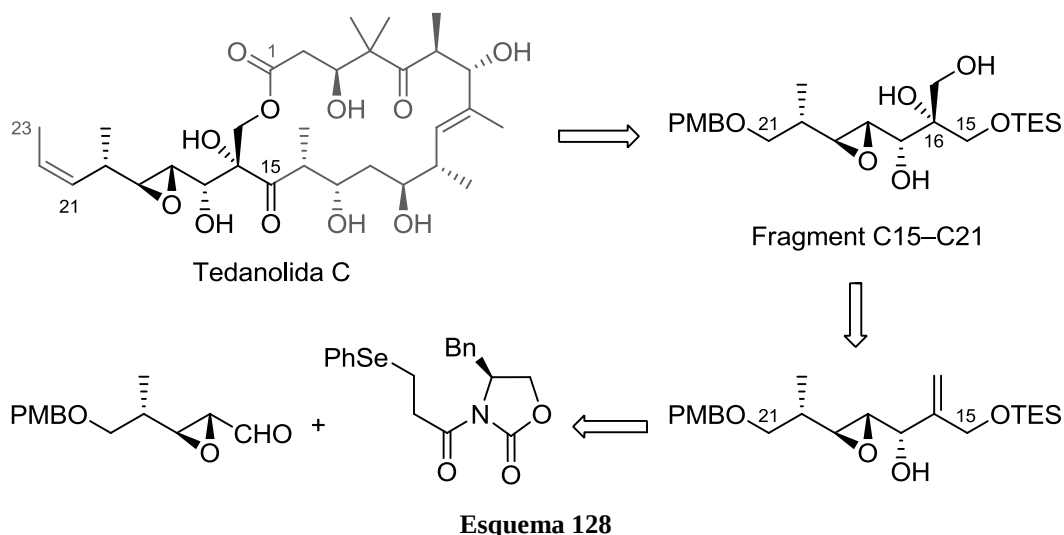
2. PRECEDENTS SINTÈTICS

A la literatura es troben descrites síntesis totals de la tedanolida i de la 13-desoxitedanolida pels grups d'Smith,¹⁴⁹ Roush¹⁵⁰ i Kalesse.¹⁵¹ En canvi, no s'ha descrit

cap síntesi total de la tedanolida C. De fet, només es coneix la configuració relativa assignada per Ireland per RMN juntament amb modelització molecular i càlculs per DFT. Així, l'elecció de l'enantiòmer biològicament actiu s'ha basat en la configuració dels centres del fragment C10–C23, considerat el farmacòfor, en comparació amb la configuració absoluta d'aquests estereocentres en les altres tedanolides, excepte per l'epòxid (vegeu la Figura 42).

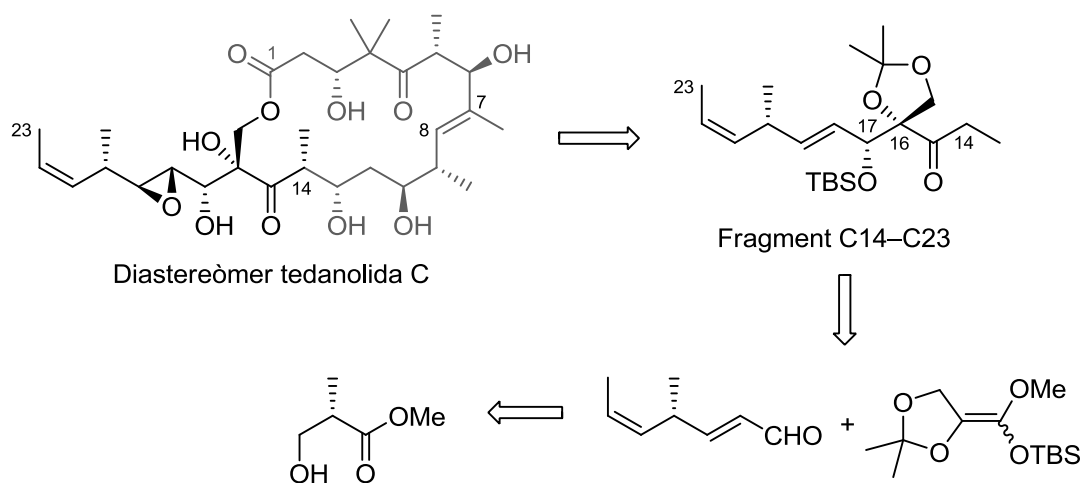
En començar aquesta part de la Tesi Doctoral, només es trobava descrita la síntesi del fragment C15–C21 per Roush¹⁵² i del fragment C14–C23 per Kalesse,¹⁵³ que corresponen a la cadena lateral de la macrolactona i que no era el nostre objectiu. L'any passat, mentre estàvem treballant en aquest capítol, Smith⁹⁷ va descriure la síntesi del fragment C1–C12, tot i que seguint una estratègia diferent a la nostra. Encara que fins a la data no s'hagi descrit cap síntesi total de la tedanolida C, és evident que es tracta d'un objectiu important que està suscitant una gran atenció per diferents grups.

Pel que fa a la síntesi de la cadena lateral s'han seguit estratègies diferents. D'una banda, Roush centra la seva anàlisi retrosintètica en la construcció de l'alcohol terciari en C16 per una dihidroxilació de Sharpless. L'olefina precursora es forma per una reacció aldòlica sobre un α,β -epoxialdehid seguida per una β -eliminació d'un selenoèter per obtenir el producte desitjat (Esquema 128).¹⁵²

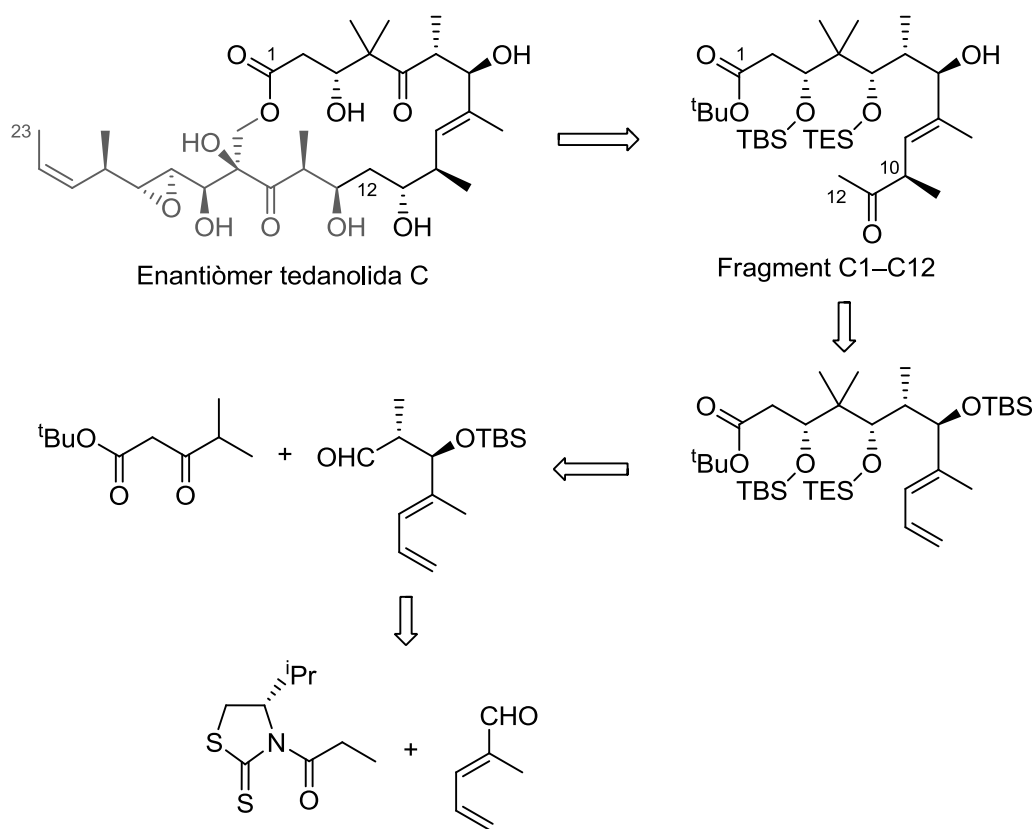


D'altra banda, Kalesse proposa la construcció de l'enllaç C16–C17 mitjançant una reacció aldòlica tipus Mukaiyama sobre un aldehid α,β -insaturat (Esquema 129) emprant l'oxazaborolidina de Kiyooka (vegeu l'Esquema 58).¹⁵³ En aquest treball,

Kalesse suggereix que l'estructura de la tedanolida C té una altra configuració relativa perquè sigui més semblant a la tedanolida i les candidaspongiolides. Així, el diastereòmer que proposa manté la configuració dels centres del fragment C8–C23, però amb la configuració inversa en els centres del fragment C1–C7.

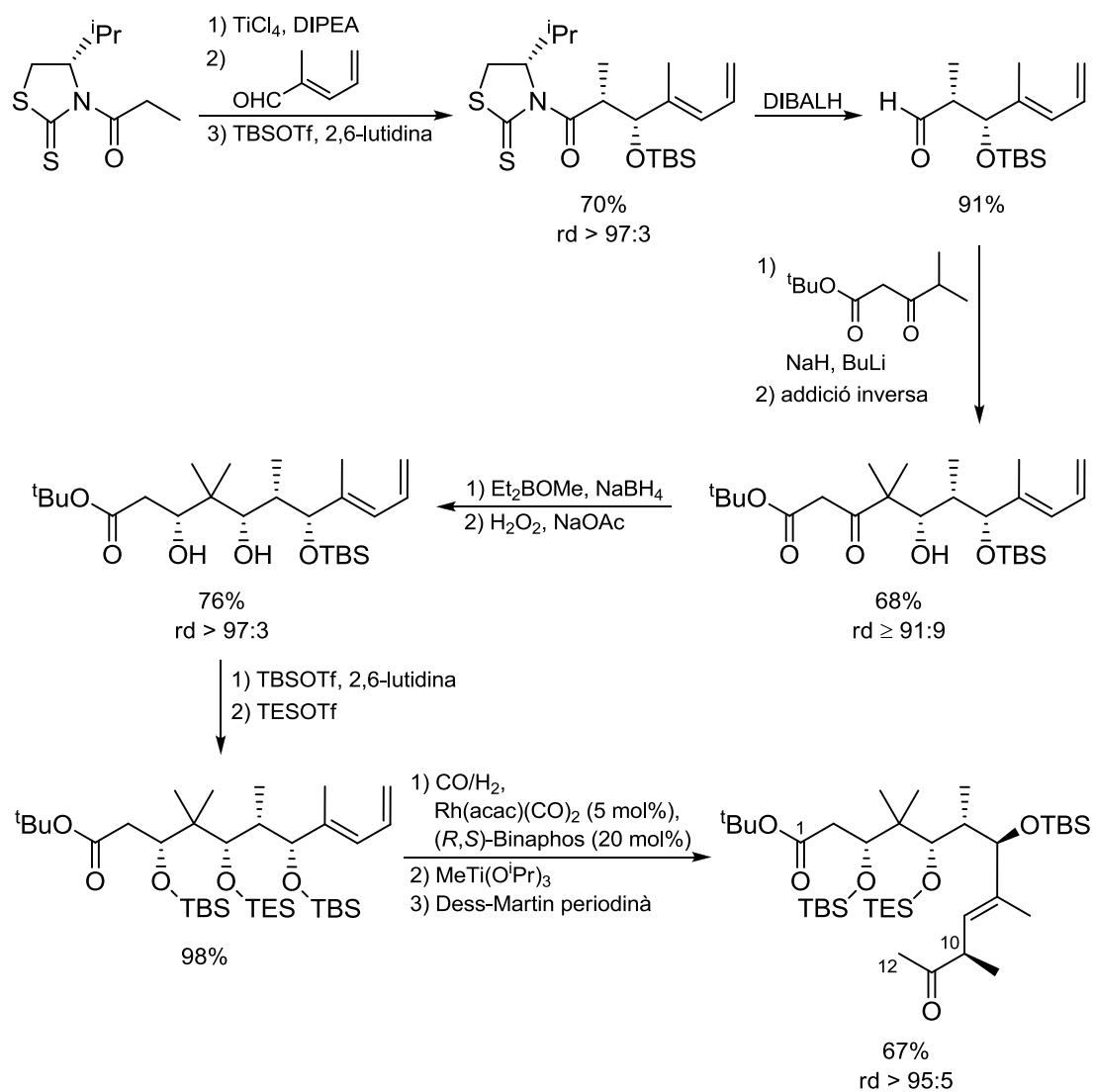


Pel que fa a la síntesi del fragment C1–C12, Smith considera l'enantiòmer de la tedanolida C com a molècula objectiu, encara que descriu una estratègia que permet sintetitzar els dos enantiòmers, tot destacant el dubte sobre la configuració de C10.⁹⁷ Així, l'anàlisi del fragment C1–C12 es basa en la instal·lació de C10 en el darrer pas amb una hidroformilació asimètrica d'un 1,3-diè. Els altres centres estereogènics es creen amb la reacció aldòlica d'un dianió d'un β -cetoèster i una reacció aldòlica de propionat amb una tiazolidintiona (Esquema 130).



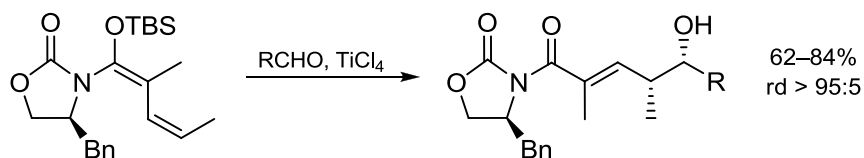
Esquema 130

En sentit sintètic, la reacció aldòlica de propionat de la tiazolidintiona amb el dienal descrita a l'Esquema 131 permet obtenir l'aldol com un únic diastereòmer. Aquest aldol es protegeix en forma d'èter de silil i, seguidament, l'auxiliar quiral es desplaça amb DIBALH tot fent el corresponent aldehyd amb un rendiment excel·lent. La reacció del dianió de l'isobutirilacetat de *tert*-butil amb aquest aldehyd permet obtenir l'aldol α,α -dimetil amb una bona diastereoselectivitat ($rd \geq 91:9$) (reacció que ja hem esmentat a l'Esquema 67). A continuació, la reducció d'aquest aldol en les condicions de Narasaka-Prasad dona l'1,3-diol *sin* com un únic diastereòmer. La protecció selectiva dels dos alcohols de manera eficient es realitza en una reacció *one-pot*. Finalment, la hidroformilació-metilació seguida d'oxidació del nou alcohol proporciona el fragment desitjat amb una bona selectivitat. Així, la síntesi del fragment C1-C12 es duu a terme en vuit etapes des del 2-metil-2,4-pentadienal i permet obtenir els dos epímers en C10 canviant l'enantiòmer del lligand emprat en la darrera etapa.



Esquema 131

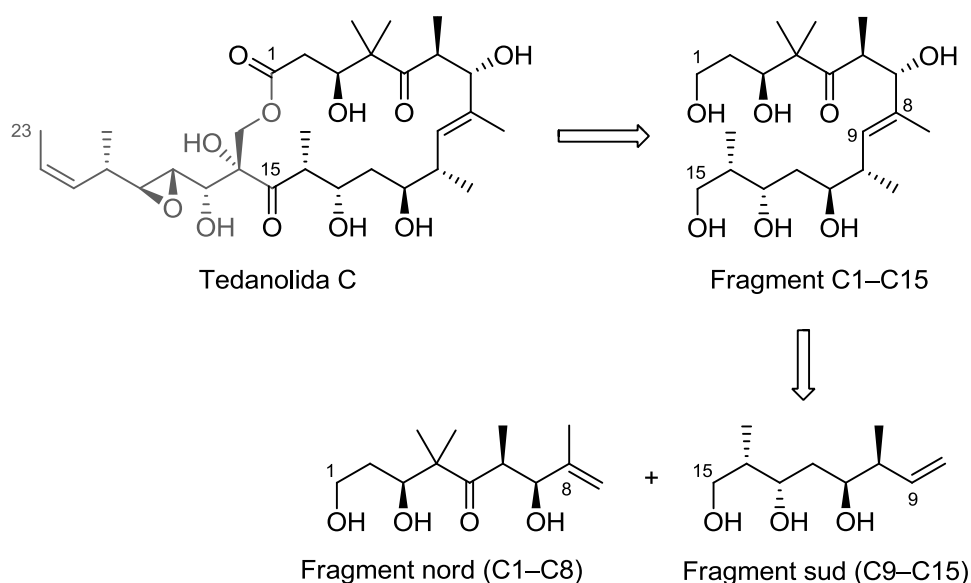
A més, Kalesse ha descrit recentment una reacció aldòlica viníloga que podria ser aplicada a la síntesi de la tedanolida C ja que permet sintetitzar l'alquè trisubstituit de manera eficaç (Esquema 132).¹⁵⁴



Esquema 132

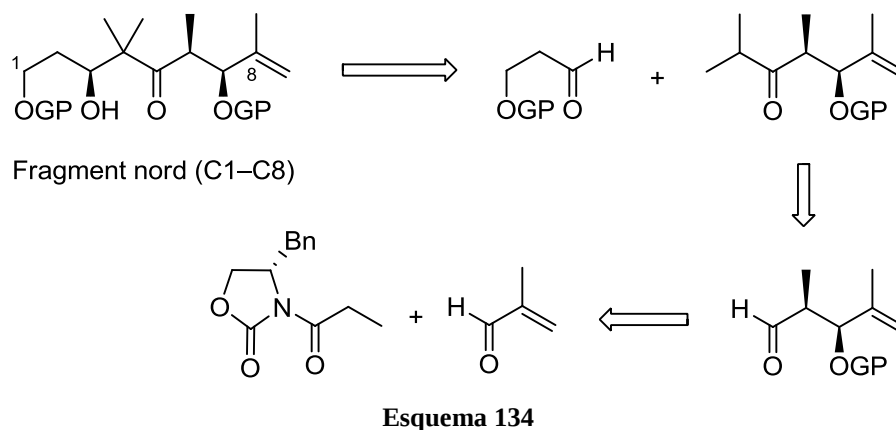
3. EL FRAGMENT NORD: PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA

Com ja s'ha exposat abans, el nostre objectiu era la síntesi del fragment C1–C15 de la tedanolida C en la que preteníem aplicar les metodologies desenvolupades als Capítols 1 i 2, és a dir, una aldòlica d'acetat i una aldòlica d'isobutirat amb les cetones derivades de l'èster de Roche, **1** i **23**, respectivament. En aquest context, la primera anàlisi del fragment a sintetitzar es basava en la desconexió del doble enllaç entre C8 i C9, ja que els dos fragments resultants es podien unir mitjançant una reacció de metàtesi (Esquema 133).



Esquema 133

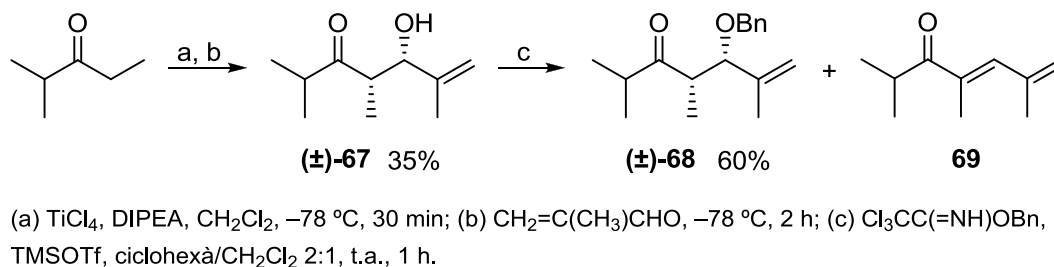
Un cop plantejada aquesta anàlisi retrosintètica vam centrar-nos en el fragment nord. La seva síntesi passava per la reacció aldòlica d'una isopropil cetona amb un aldehid β -oxigenat degudament protegit (Esquema 134). Cal fer notar que la cetona emprada com a nucleòfil en la reacció aldòlica no és exactament la cetona **23** usada al Capítol 2, però pensàrem que es podria preparar fàcilment per una reacció aldòlica entre una *N*-propanoil oxazolidinona i metacroleïna, tal i com s'indica a l'Esquema 134.



L'etapa clau d'aquesta anàlisi retrosintètica era la reacció aldòlica d'isobutirat, en la que s'havia d'avaluar l'impacte que tindria en el control estereoquímic la introducció d'una cadena lateral en la isopropil cetona i la configuració de l'hidroxil secundari. Abans però, calia sintetitzar aquesta isopropil cetona i protegir-la en forma d'èter de benzil, una tasca aparentment fàcil que no ho va resultar.

3.1. PROVES AMB LA CETONA RACÈMICA

Per tal d'avaluar ràpidament els resultats de la reacció aldòlica d'aquesta isopropil cetona vam decidir inicialment sintetitzar-la de manera racèmica. La reacció aldòlica entre l'enolat de titani de la 2-metil-3-pentanona i la metacroleïna ens va permetre obtenir ($\pm$)-**67** amb una bona diastereoselectivitat *sin* encara que amb un baix rendiment (Esquema 135).¹⁵⁵ A més, aquesta reacció es podia convertir en enantioselectiva fàcilment amb l'ús d'enolats de bor quirals.^{42b,61} El següent pas que implicava la protecció de l'aldol va ser molt més difícil.



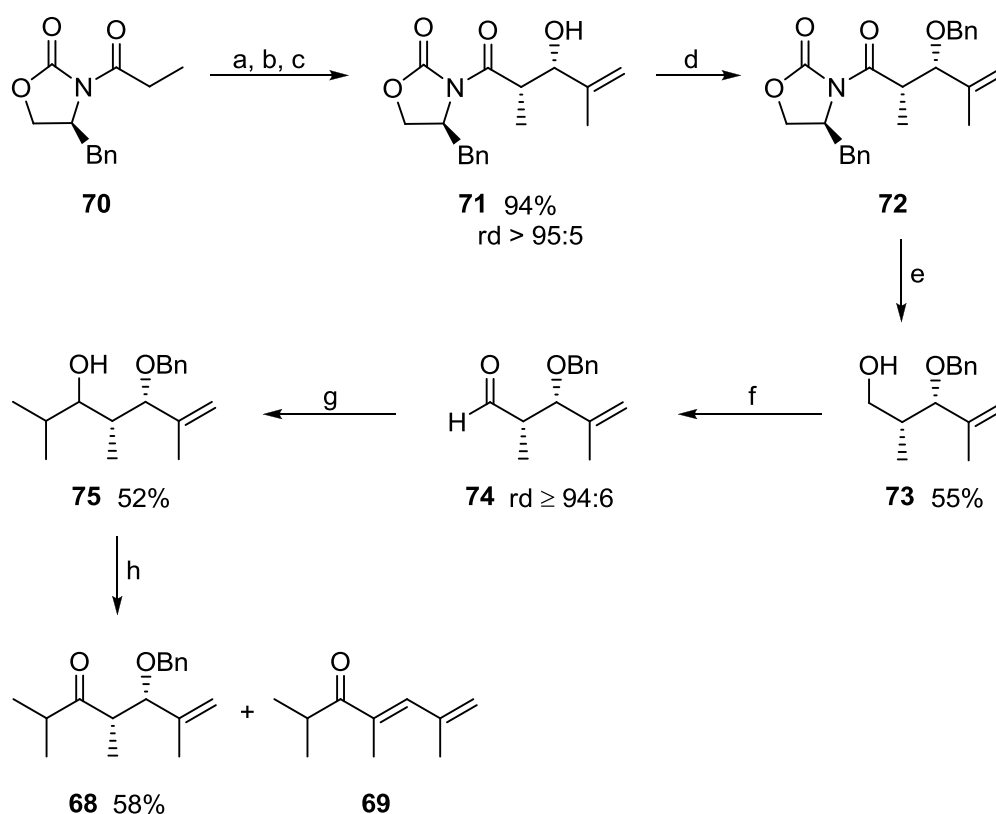
Esquema 135

En efecte, en intentar protegir l'aldol en forma d'èter de benzil (en medi àcid per evitar una retroaldòlica i a temperatura ambient durant dues hores) s'obtingué una elevada proporció de producte de deshidratació **69**. Els temps de reacció llargs

afavoriren la formació d'aquest subproducte encara que la temperatura de reacció fos de 0 °C, mentre que temps de reacció curts no permetien una conversió total (vegeu les proves realitzades a la part experimental). A més, l'aldol protegit ($\pm$)-**68** no era gaire estable en medi àcid, fet que dificultava obtenir-lo pur. En aquest punt, la dificultat que presentava la protecció directa de l'aldol **67** feia imprescindible dissenyar una altra via que no impliqués aquesta reacció.

3.2. PROVES VIA L'ALDÒLICA D'EVANS

Així doncs, vam decidir sintetitzar la cetona **68** enantiomèricament pura usant l'auxiliar quiral d'Evans, ja que aquesta via ens permetia protegir l'aldol en una etapa inicial. De fet, les reaccions per a l'obtenció de l'aldol *sin* d'Evans protegit **72** (vegeu l'Esquema 136) ja estaven descrites¹⁵⁶ i no havien de presentar cap problema. Les reaccions que es mostren a l'Esquema 136 ens van permetre sintetitzar la cetona **68**.

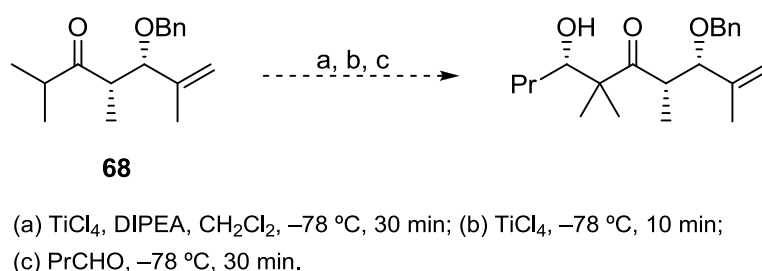


(a) Bu₂BOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min; (b) CH₂=C(CH₃)CHO, -78 °C → 0 °C, 1 h; (c) MeOH, H₂O₂, tampó pH = 7, 0 °C, 1 h; (d) Cl₃CC(=NH)OBn, TMSOTf, ciclohexà/CH₂Cl₂ 2:1, t.a., 4 h; (e) LiBH₄, H₂O, Et₂O, 0 °C → t.a., 2 h; (f) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h; (g) ⁱPrMgCl, Et₂O, 0 °C, 1 h; (h) Periodinà de Dess-Martin, CH₂Cl₂, t.a., 2 h.

Esquema 136

La reacció aldòlica de l'enolat de bor de **70** amb metacroleïna forní l'aldol *sin* **71** amb un rendiment del 94% i una diastereoselectivitat superior a 95:5.^{35,157,158} Seguidament, aplicant les condicions de reacció per a la protecció de l'aldol en forma d'èter de benzil, ens vam adonar que calia augmentar el temps de reacció per obtenir una conversió elevada, però en cap cas vam observar producte de conjugació. Sense purificar l'aldol protegit **72**, vam eliminar-ne l'auxiliar quiral amb LiBH_4 ,¹⁵⁹ obtenint l'alcohol **73** amb un rendiment del 55% en dues etapes. Per oxidar l'alcohol a aldehid vam provar amb el periodinà de Dess-Martin, però el centre en α epimeritzava. En canvi, l'oxidació de Swern ens va permetre obtenir l'aldehid **74** només amb un 6% d'epímer. L'atac amb clorur d'isopropilmagnesi sobre l'aldehid **74** sense purificar donà l'alcohol **75** que va ser oxidat a la isopropil cetona **68**. L'oxidació de Swern fou completament ineficaç i només es recuperà material de partida. En canvi, la reacció de Dess-Martin ens va permetre obtenir la cetona **68** amb un rendiment del 58%, però també s'observava la formació de la cetona conjugada **69** que, a més, impurificava la isopropil cetona desitjada **68**.

A continuació, vam aplicar les condicions de reacció optimitzades al Capítol 2 a **68**, tot i que estava impurificada, per tal de comprovar si l'enolat era estable i si reaccionava amb l'aldehid per donar lloc a l'aldol desitjat (vegeu l'Esquema 137). Es va escollir el butanal com a aldehid model. Malauradament, en cap cas es va obtenir aldol. En una primera prova amb la cetona **68** impura només es va recuperar la cetona de partida **68** amb la particularitat que era molt pura. Això suggeria que la cetona i l'enolat eren estables en les condicions de reacció però que l'enolat no era gaire reactiu. Per assegurar que la causa d'aquesta baixa reactivitat no fos la impuresa present en la primera prova, es va tornar a fer reaccionar **68** pura però vam recuperar de nou la cetona de partida.

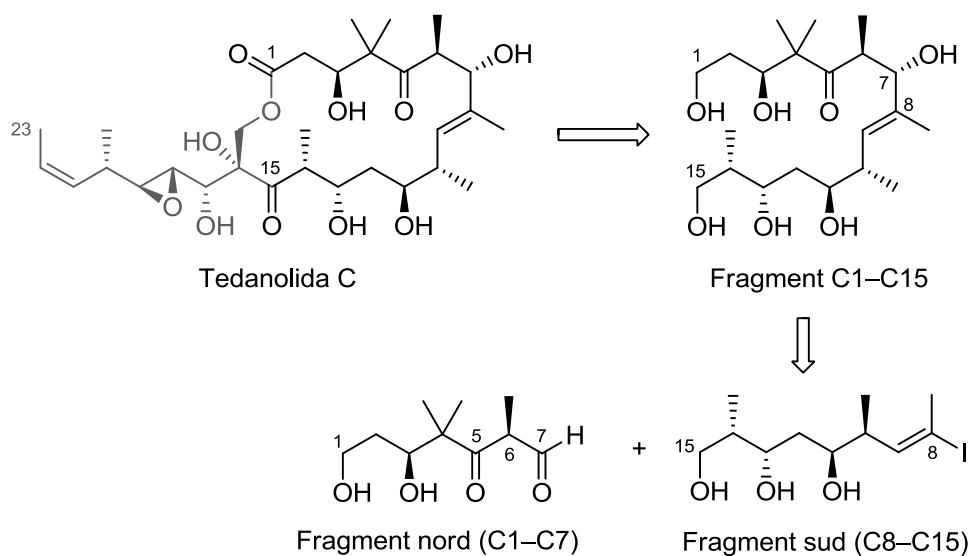


Esquema 137

En aquest punt vam abandonar aquesta aproximació. Cal dir però que les proves realitzades no permeten assegurar que la metodologia desenvolupada en aquesta Tesi no es pugui aplicar en etapes avançades de síntesi. Caldria aprofundir aquest estudi i avaluar tant l'efecte de la cadena lateral com la configuració dels dos estereocentres.¹⁶⁰

4. EL FRAGMENT NORD: SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA

La primera anàlisi retrosintètica no era una bona via per sintetitzar el fragment nord degut als problemes que comportava la síntesi de la isopropil cetona **68** necessària. Així, ens vam plantejar una altra retrosíntesi que implicava la desconexió de l'enllaç C7–C8 (Esquema 138). Malauradament, l'estructura 1,3-dicarbonílica del fragment nord resultant posava en perill la integritat estereoquímica de C6 (vegeu l'apartat 5.2 del Capítol 2). Per evitar aquest problema calia protegir o reduir el carbonil en C5 del fragment nord (C1–C7).

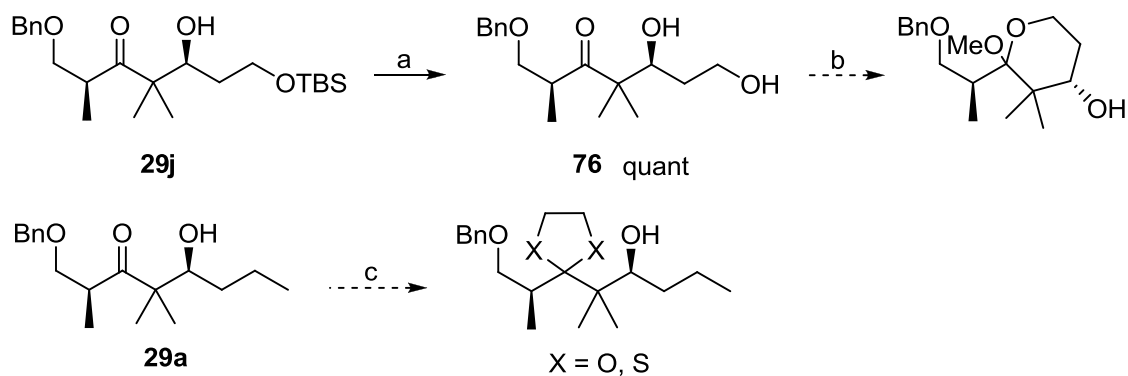


Esquema 138

4.1. PROVES DE PROTECCIÓ DEL CARBONIL EN C5

Les proves realitzades per protegir el carbonil dels aldols **29** es resumeixen a l'esquema següent. En un primer moment, vam assajar la desprotecció del grup *tert*-butildimetilsilil de l'aldol **29j**, sintetitzat al Capítol 2, per intentar obtenir un hemiacetal

cíclic de sis baules,¹⁶¹ però només vam aïllar el producte de desprotecció **76** quantitativament. També vam intentar capturar l'hemiacetal mitjançant el tractament amb ortoformiat i metanol en medi àcid i així obtenir l'acetal, però en tots els casos vam recuperar l'aldol **76**. Canviant d'estratègia, vam intentar formar el cetall o el tiocetall amb 1,2-etandiol o 1,2-etanditiol, respectivament, però tampoc vam aconseguir protegir el carbonil de l'aldol **29a** en aplicar les condicions de reacció descrites a la literatura.^{162,163} Aquesta manca de reactivitat del grup carbonil de l'aldol és possiblement deguda a l'impediment que genera el grup dimetil en α al carbonil. Així que, tot i que es podria haver estudiat la protecció del carbonil en forma d'hidrazona o d'oxima, vam decidir abandonar aquesta idea i reduir el carbonil de l'aldol.

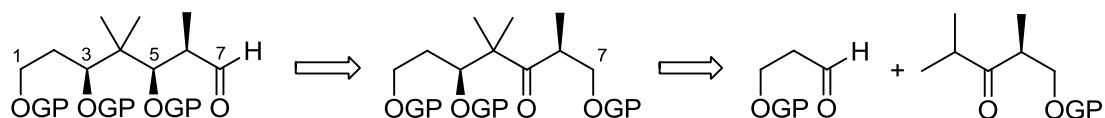


(a) HF, THF, 0 °C → t.a., 2 h; (b) PPTS o CSA, HC(OMe)₃, MeOH, t.a., > 24 h; (c) X = O: HOCH₂CH₂OH, PTSA, HC(OMe)₃, toluè, 40 °C, 5 h; X = S: HSCH₂CH₂SH, BF₃·OEt₂, HC(OMe)₃, CH₂Cl₂, t.a., 24h.

Esquema 139

4.2. SÍNTESI AMB EL CARBONIL EN C5 REDUÏT

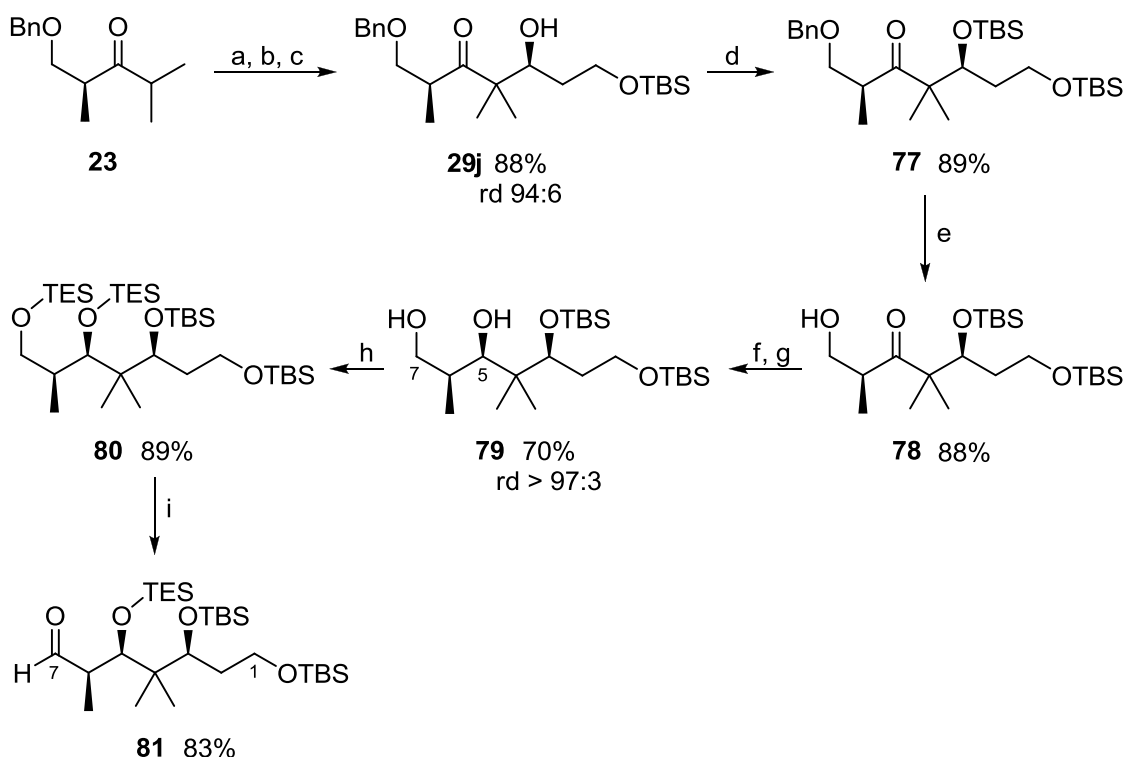
El fragment nord amb el carbonil en C5 reduït provindria directament d'un aldol que s'obtingria d'una reacció que ja havíem assajat amb la cetona **23** (Esquema 140). Aquesta anàlisi retrosintètica no havia de presentar cap problema ja que havíem estudiat la reacció aldòlica (apartat 3.2 del Capítol 2) i havíem analitzat diferents maneres de reduir el carbonil dels aldols resultants (apartat 5.1 del Capítol 2).



Fragment nord (C1–C7)

Esquema 140

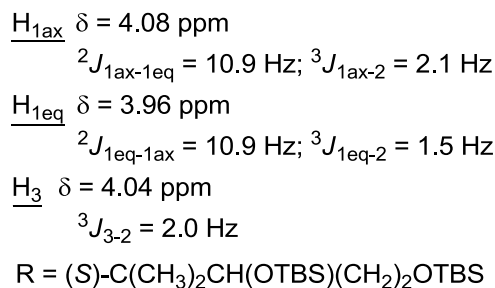
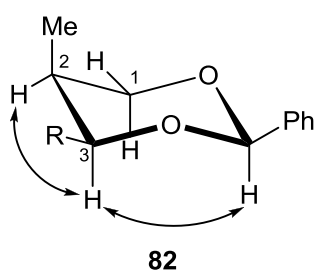
Les dues tries que calia fer en aquesta aproximació al fragment nord eren els grups protectors i el tipus de reducció del carbonil, ja que al Capítol 2 havíem posat a punt dos mètodes. Pel que fa als grups protectors, el de l'hidroxil en C5 havia de ser ortogonal als altres dos per poder desprotegir-lo selectivament i oxidar aquesta posició al final. Així, vam protegir la isopropil cetona en forma d'èter de benzil per dur a terme la reacció aldòlica, els hidroxils en C1 i C3 en forma d'èter de *tert*-butildimetilsilil i l'hidroxil en C5 en forma d'èter de trietilsilil, per tal que fos ortogonal als anteriors. Aquesta elecció va condicionar també la manera de reduir el carbonil. Així, vam decidir usar l'hidroxil primari en C7 per controlar la reducció, ja que de l'altra manera ens veuríem en la dificultat de protegir selectivament dos hidroxils, el de C5 i el de C7, molt similars estèricament.



(a) TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 , -78°C , 10 min; (c) $\text{TBSOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, -78°C , 30 min; (d) TBSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; (e) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, THF, t.a., 50 min; (f) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, MeCN, 0°C (10 min) $\rightarrow$ t.a., 7 h; (g) Tartrat de sodi i potassi, t.a., 1 h; (h) TESOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C (40 min) $\rightarrow -40^\circ\text{C}$, 2 h.

Esquema 141

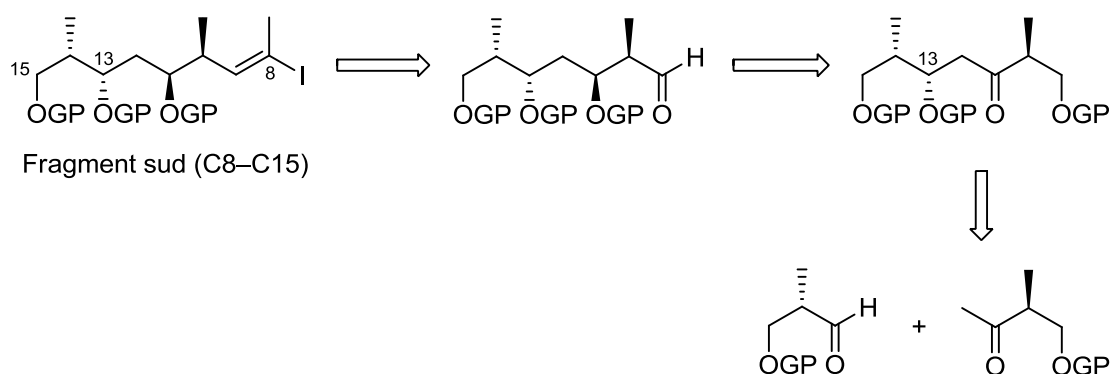
La reacció de l'enolat de titani de la cetona **23** amb 3-*tert*-butildimetilsililoxipropanal donà **29j** amb un elevat rendiment i una diastereoselectivitat

**Figura 43**

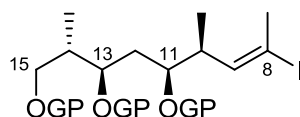
En resum, el fragment nord C1–C7 s’ha sintetitzat amb un rendiment del 36% en un total de sis etapes des de la cetona **23**. Les etapes claus de la síntesi de **81** són la reacció aldòlica que permet construir estereoselectivament el centre en C3 i la reducció del carbonil en C5 amb una reacció d’Evans-Chapman-Carreira.

5. EL FRAGMENT SUD (C8–C15)

Un cop sintetitzat el fragment nord, vam centrar la nostra atenció en el fragment sud (Esquema 143). Aquest iodoalquè podia provenir d’un aldehid via homologació d’un triple enllaç seguida d’una addició *cis* d’un iode i un hidrogen. L’estructura polioxigenada provindria d’una reacció aldòlica d’acetat assajada al Capítol 1 amb la cetona **1** amb uns bons resultats (apartat 3.2 del Capítol 1), tot i que amb la configuració oposada en C13. Així, inicialment vam decidir sintetitzar l’epímer en C13 d’aquest fragment sud.

**Esquema 143**

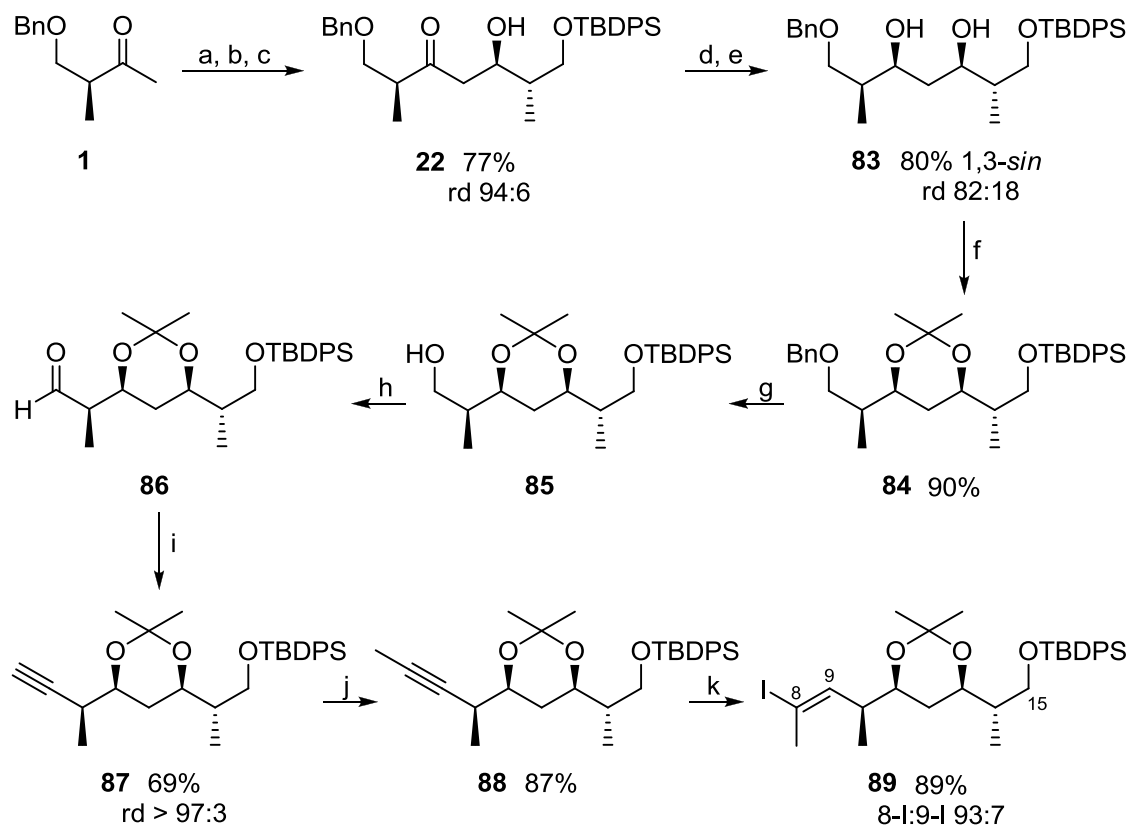
Llavors, la molècula objectiu fou la descrita en la Figura 44. La tria dels grups protectors estava condicionada pels grups utilitzats en el fragment nord, per la qual cosa vam decidir protegir l'hidroxil en C15 en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil i el diol en C13–C11 en forma d'acetònid.



Fragment sud epi-C13 (C8–C15)

Figura 44

La reacció aldòlica entre la metil cetona **1** i l'aldehid quirals **ent-14**, descrita al Capítol 2, forní l'aldol **22** amb un rendiment del 77% i una diastereoselectivitat de 94:6. Sorprenentment, la reducció de Narasaka-Prasad d'aquest aldol donà una mescla de diastereòmers amb una relació de 70:30 i un rendiment del 60%, tot i que s'havien reduït aldols similars, com ara **5c** i **5i**, amb bons rendiments i diastereoselectivitats (vegeu els Esquemes 37 i 38). Hores d'ara, les raons d'aquesta pobra diastereoselectivitat són encara desconegudes. Per tal de millorar aquest resultat vam assajar la reducció amb DIBALH en les condicions de Kiyooka,¹⁶⁵ que va permetre millorar el rendiment i obtenir **83** amb una relació diastereomèrica de 82:18 (Esquema 144). Encara que els resultats no eren especialment bons, els dos diastereòmers es pogueren separar per cromatografia en columna i vàrem obtenir l'1,3-diòl *sin* **83** pur amb un 80% de rendiment, que es protegí en forma d'acetal isopropilidènic. La seva hidrogenòlisi en presència de Pd(OH)₂/C forní l'alcohol **85** que no es purificà per evitar la migració parcial de l'acetònid. El tractament de **85** amb el periodinà de Dess-Martin donà l'aldehid **86** quantitativament i sense epimerització del centre en α. L'homologació de l'aldehid al triple enllaç **88** es va realitzar mitjançant una reacció d'Ohira-Bestmann¹⁶⁶ seguida de la metilació de l'alquí terminal. Cal fer esment que també es va assajar la reacció de Corey-Fuchs¹⁶⁷ però va donar pitjors resultats (vegeu l'Esquema 147). L'alquí **87** va ser obtingut amb un 69% de rendiment en tres etapes i la seva metilació va donar **88** amb un 87% de rendiment. El iodoalquè **89** es va obtenir mitjançant una hidrozirconació-iodació emprant el reactiu de Schwartz,¹⁶⁸ que va permetre l'addició *cis* de l'hidrogen i el iode, i l'obtenció d'una elevada regioselectivitat amb el iode majoritàriament en C8.



(a) TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; (b) TiCl_4 , -78°C , 10 min; (c) **ent-14**, -78°C , 30 min; (d) DIBALH, THF, -78°C , 2.5 h; (e) Tartrat de sodi i potassi, t.a., 45 min; (f) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a., 16 h; (g) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH, t.a., 2.5 h; (h) Periodinà de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h; (i) Reactiu Ohira-Bestmann, MeONa/MeOH , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 1 h; (j) BuLi , MeI , THF, -78°C (30 min) $\rightarrow$ t.a., 4 h; (k) Cp_2ZrHCl , THF, I_2 , t.a., 30 min.

Esquema 144

L'anàlisi per RMN de **84** va confirmar que la reducció donava majoritàriament un 1,3-diol *sin* en observar-se uns desplaçaments en RMN de ^{13}C característics de cetals isopropilidènics provinents de diols *sin* i les interaccions de NOESY indicades en la Figura 45.

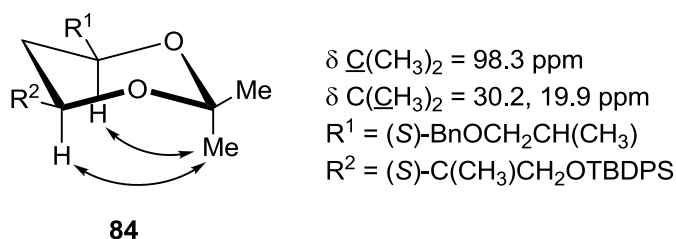
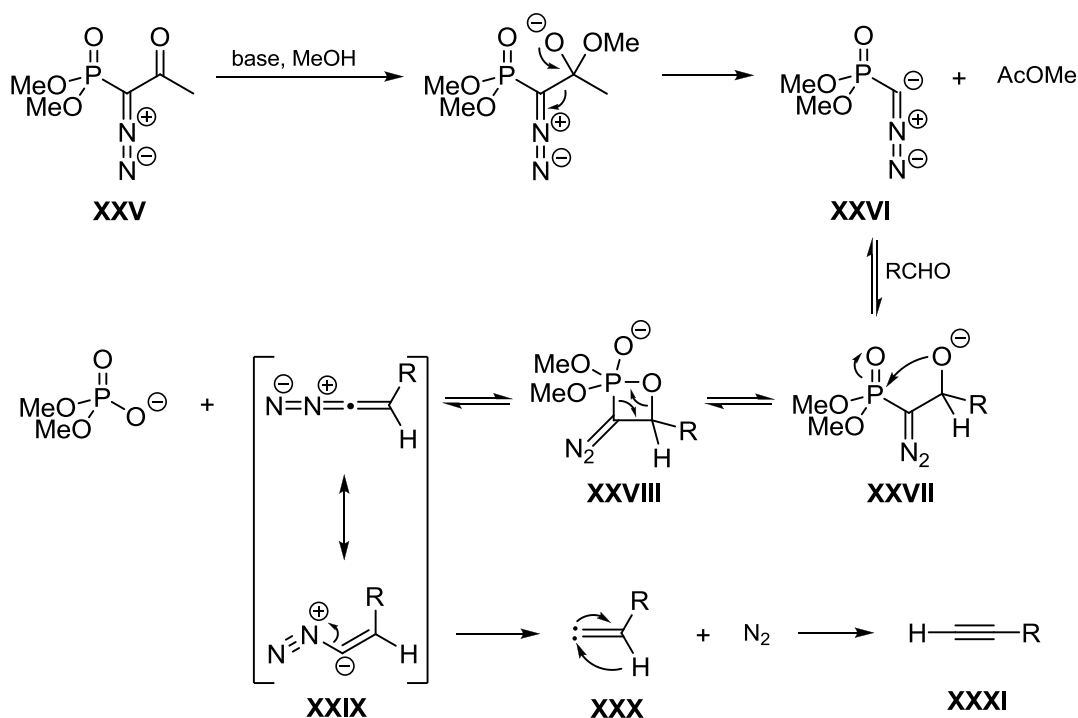


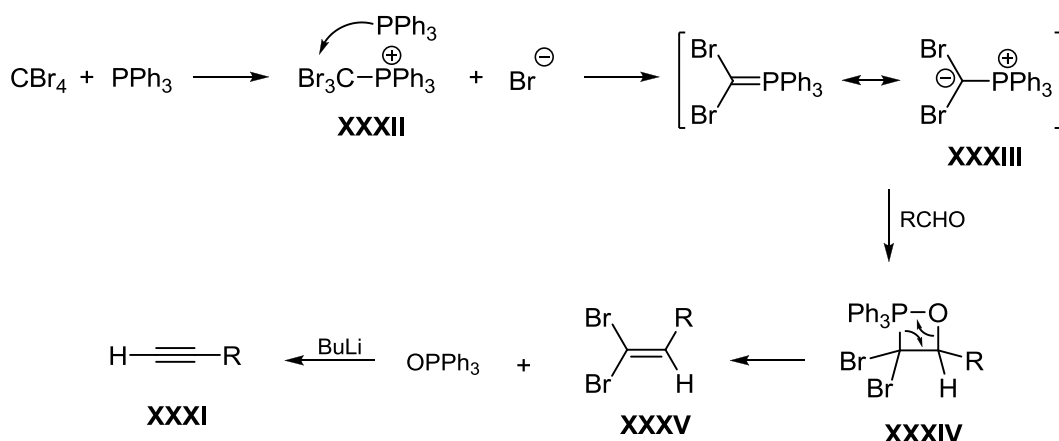
Figura 45

Les reaccions d'Ohira-Bestmann i Corey-Fuchs permeten homologar un aldehyd a un alquí, directament o a través d'un dibromoalquè. En la reacció d'Ohira-Bestmann

es genera l'anió (diazometil)fosfonat de dimetil (**XXVI**) per trencament de l'1-diazo-2-oxopropilfosfonat de dimetil (**XXV**), conegut com a reactiu d'Ohira-Bestmann, en reaccionar amb metanol en medi bàsic (Esquema 145). Aquest anió **XXVI** s'addiciona a l'aldehid formant un alcòxid (**XXVII**) que cicla per donar l'oxafosfetà **XXVIII**, que es genera l'anió fosfat dimetil i un diazoalquè (**XXIX**). En escalfar la mescla de reacció a temperatura ambient, la pèrdua de nitrogen dóna un carbé (**XXX**) que, després d'una migració 1,2 d'hidrogen, genera l'alquí terminal **XXXI**. S'escau comentar que normalment s'utilitza K_2CO_3 com a base, però s'ha descrit que en casos com el nostre en què es pot produir l'epimerització del centre en α és convenient emprar MeONa a baixa temperatura.¹⁶⁹

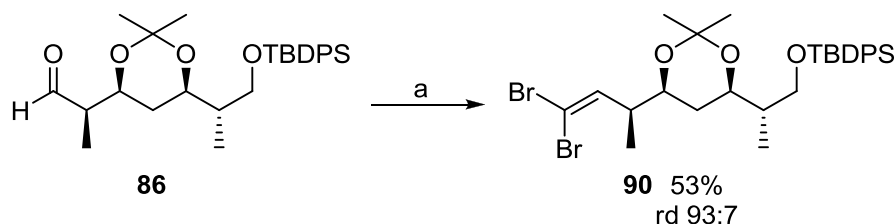


D'altra banda, en la reacció de Corey-Fuchs es forma un il·lur amb CBr_4 utilitzant dos equivalents de trifenilfosfina (Esquema 146). Un primer equivalent ataca al CBr_4 per formar la sal de fosfoni (**XXXII**) i l'altre equivalent actua com a agent reductor i com a escombriaire de brom per donar l'il·lur de fòsfor (**XXXIII**). Aquest il·lur s'addiciona a l'aldehid, formant-se un oxafosfetà (**XXXIV**) que per eliminació dóna el dibromoalquè (**XXXV**). Per obtenir el corresponent alquí terminal només cal fer reaccionar **XXXV** amb dos equivalents de BuLi i tractar la sal de liti resultant amb aigua.



Esquema 146

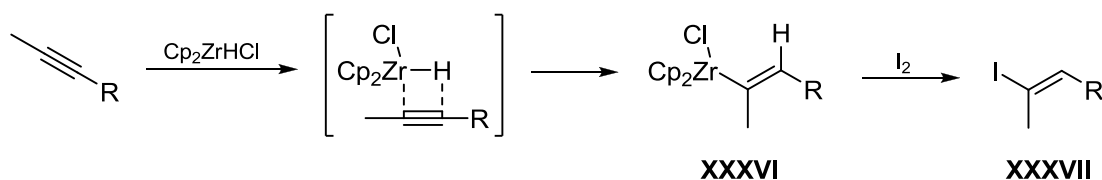
Com hem esmentat abans, en assajar la reacció de Corey-Fuchs amb l'al·lehid **86** s'obtingué el dibromoalquè **90** amb un rendiment modest i una certa epimerització (7%) (Esquema 147). Així, els resultats obtinguts amb la reacció d'Ohira-Bestmann foren superiors (rendiment del 69% i rd > 97:3), per la qual cosa fou el mètode que triàrem per dur a terme aquesta transformació.



(a) PPh₃, CBr₄, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h.

Esquema 147

La reacció d'hidrozirconació-iodació d'un alquí implica l'addició *cis* d'un iode i un hidrogen per donar un iodoalquè. El tractament d'un alquí metílic amb el reactiu de Schwartz permet la β-addició *cis* del zirconi i l'hidrogen (XXXVI). La seva regioselectivitat depèn dels impediments estèrics dels dos substituents de l'alquí (Me vs R) i disposa el zirconi en el carboni amb el substituent menys voluminós. Finalment, el tractament amb iode permet obtenir el iodoalquè (XXXVII) amb retenció de l'estereoquímica del doble enllaç (Esquema 148).



Esquema 148

L'anàlisi de les constants d'acoblament de l'espectre de RMN de ^1H de **89** va permetre establir inequívocament que el regioisòmer obtingut majoritàriament és el 2-I en observar-se una constant d'acoblament gran entre H3 i H4 i una petita entre H3 i H1 (Figura 46).

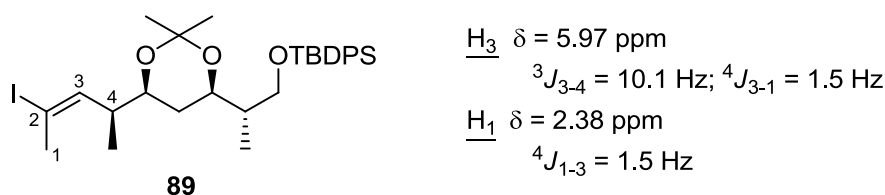
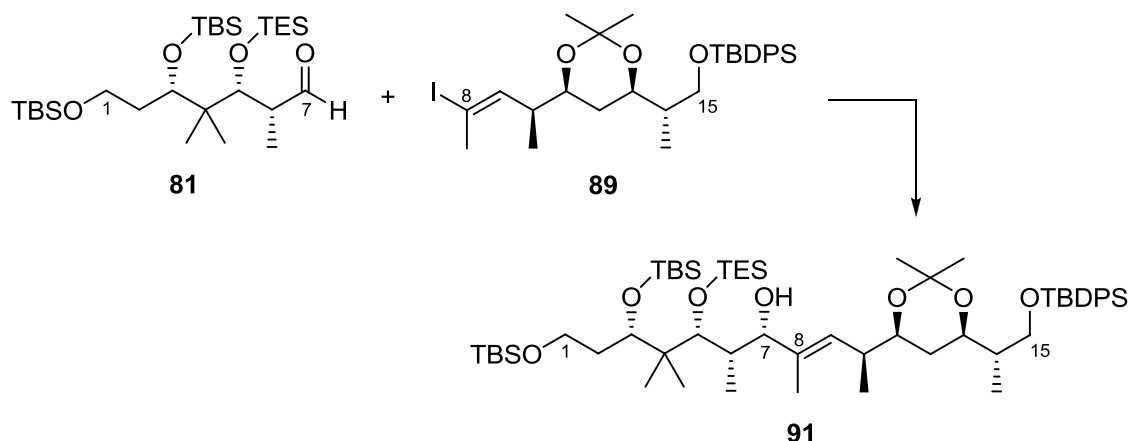


Figura 46

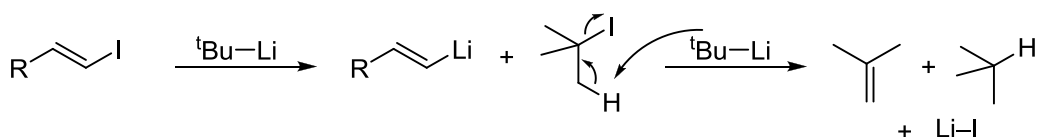
En resum, el fragment sud C8–C15 epímer en C13 s'ha sintetitzat amb un rendiment del 30% en un total de vuit etapes des de la cetona **1**. Les etapes claus de la síntesi de **89** són la reacció aldòlica d'acetat que permet obtenir l'aldol **22** amb una excel·lent diastereoselectivitat, la reducció dirigida del carbonil en C11 i la hidrozirconació-iodació que permet obtenir el iodoalquè regiosselectivament.

6. UNIÓ DELS DOS FRAGMENTS

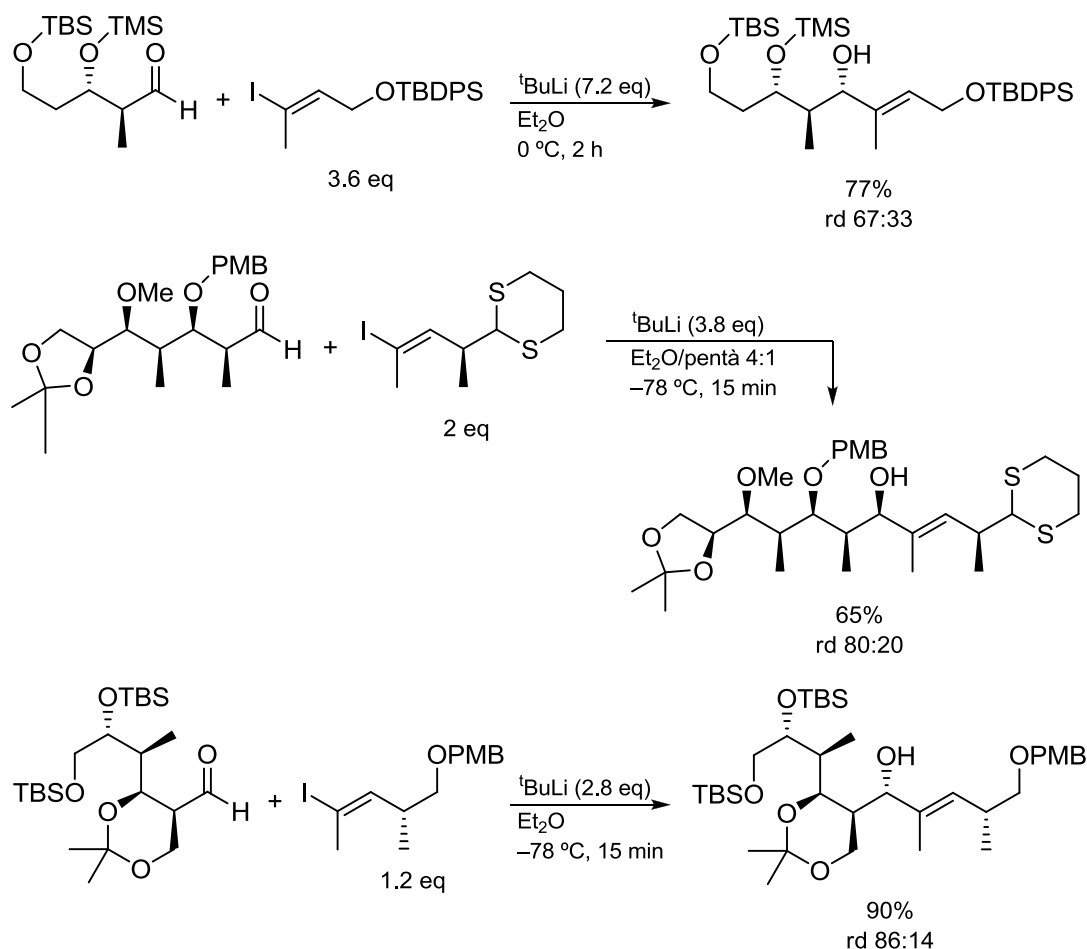
Un cop sintetitzats els dos fragments nord i sud (**81** i **89**) calia assajar la formació de l'enllaç C7–C8 i alhora obtenir l'estereoquímica desitjada en C7 (Esquema 149). Per assolir aquest objectiu ens vam plantejar tres opcions: l'atac a l'aldehid **81** amb un alquenil-liti, l'utilització com a nucleòfil d'un alquenilzincat o via una reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi.



La formació de l'alquenil-liti a partir del iodoalquè requereix dos equivalents de *tert*-butil-liti. El primer equivalent dona l'alquenil-liti desitjat i el iodur de *tert*-butil, que reacciona amb un altre equivalent de *tert*-butil-liti (Esquema 150).

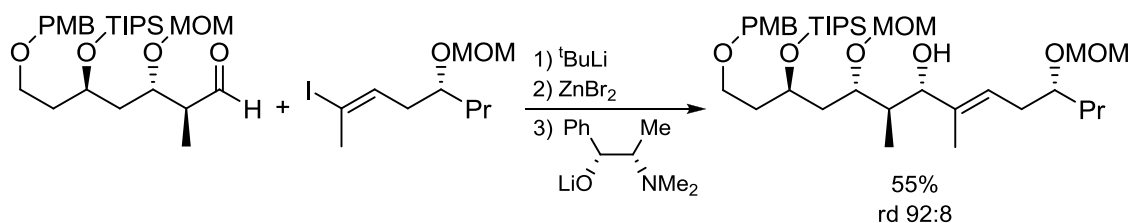


En general, l'atac d'un alquenil-liti trisubstituït a un aldehyd no sol transcorre amb un bon control estereoquímic.¹⁷⁰ La primera equació de l'Esquema 151 mostra un exemple de Smith en què s'obté una mescla de diastereòmers (rd 67:33) amb un rendiment del 77%, quan s'empren més de dos equivalents del iodoalquè respecte l'aldehyd.¹⁷¹ Ara bé, Smith també descriu altres exemples en què obté una major diastereoselectivitat (rd $\geq$ 80:20) quan pot treballar a temperatures més baixes.^{149a,149c} Així doncs, era interessant assajar aquesta reacció per comprovar quin control podíem exercir amb el nostre aldehyd sobre la diastereoselectivitat de la reacció.



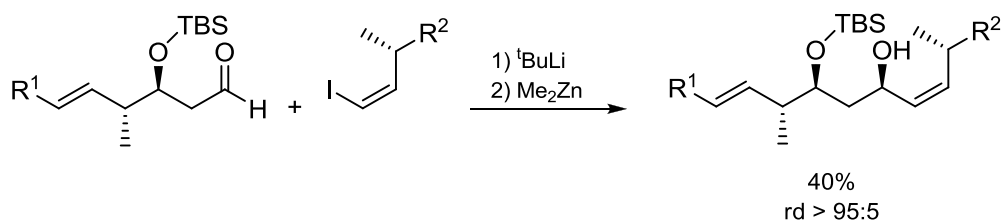
Esquema 151

D'altra banda, aquests acoblaments també es poden realitzar amb alquenilzincats que es poden obtenir per transmetal·lació d'un alquenil-liti amb Me_2Zn o $ZnBr_2$ o també a partir d'altres alquenilmetalls com ara l'alquenilzirconocé, producte de la hidrozirconació, realitzant un bescanvi Zr-Zn.¹⁷² Una de les metodologies més emprades en aquest tipus de reacció implica la transmetal·lació d'un alquenil-liti amb $ZnBr_2$ i la coordinació de l'alquenilzincat resultant amb l'*N*-metilefedrinat per millorar l'estereoselectivitat de l'addició sobre l'aldehid.¹⁷³ A l'exemple de l'Esquema 152 s'arriba a obtenir una diastereoselectivitat extraordinària (rd 92:8), mentre que l'atac amb l'alquenil-liti no proporciona cap mena de control.¹⁷⁴ Malauradament, aquesta transformació presenta problemes greus de reproduïbilitat, fet que no la fa massa útil.



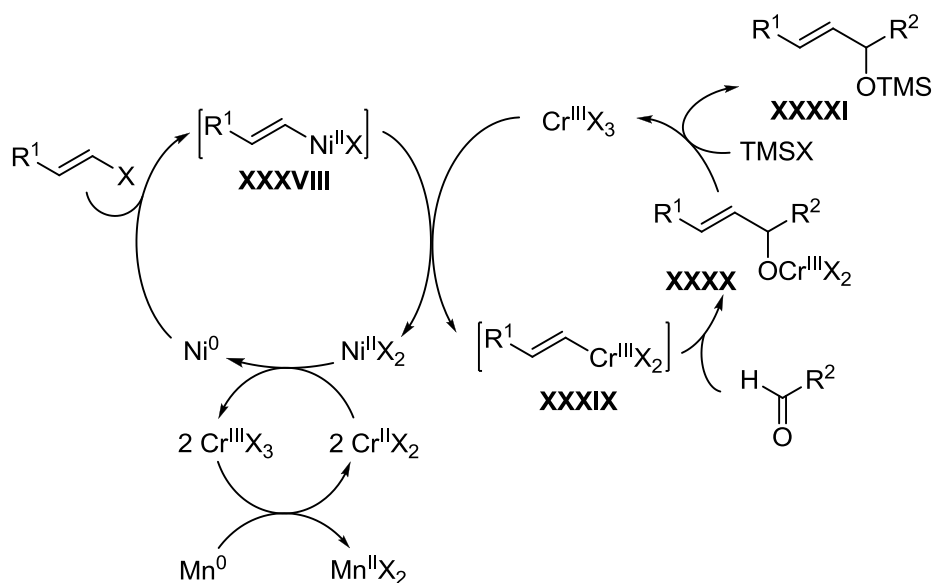
Esquema 152

Millors resultats sol donar la transmetal·lació amb Me_2Zn i l'addició de l'alquenilzincat a l'aldehid sense cap lligand quirals.¹⁷⁵ Així, s'han descrit exemples molt diastereoselectius, com el que es mostra a l'Esquema 153, encara que els rendiments siguin, en general, moderats. En cap cas es proposa un mecanisme que pugui explicar satisfactòriament el control assolit en aquest tipus de reaccions i tan sols es suggereix que pot ser degut a la quelació amb grups veïns al carbonil, fins i tot amb β -sililoxi aldehids.¹⁷⁶ Val a dir que la selectivitat d'aquesta reacció depèn de la configuració dels substrats utilitzats i és poc predible.



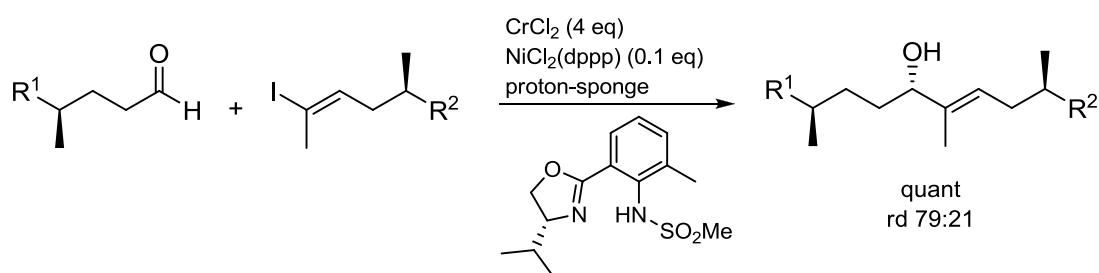
Esquema 153

La reacció de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) implica l'addició d'un alquenilcrom a un aldehid.¹⁷⁷ El procés pot ser catalític i enantioselectiu. Com es pot veure a l'Esquema 154, s'utilitza Ni(II) com a catalitzador, que es redueix a Ni(0) amb dos equivalents de Cr(II) . Amb una addició oxidant es forma l'alquenilníquel **XXXVIII** que es transmetal·la, tot donant l'alquenilcrom **XXXIX** i regenerant el Ni(II) . Seguidament, es produeix l'addició nucleòfila al carbonil per donar **XXXX**. Per fer el procés catalític en crom s'usa un halur de trimetilsilil que allibera el Cr(III) formant l'èter de silil **XXXI**. A més, es pot utilitzar un co-reductor com el Mn(0) per reciclar el Cr(II) .¹⁷⁸ Per tal de fer l'addició enantioselectiva s'han descrit diferents lligands quirals,¹⁷⁹ essent el més usat una oxazolina desenvolupada per Kishi (Esquema 155).¹⁸⁰



Esquema 154

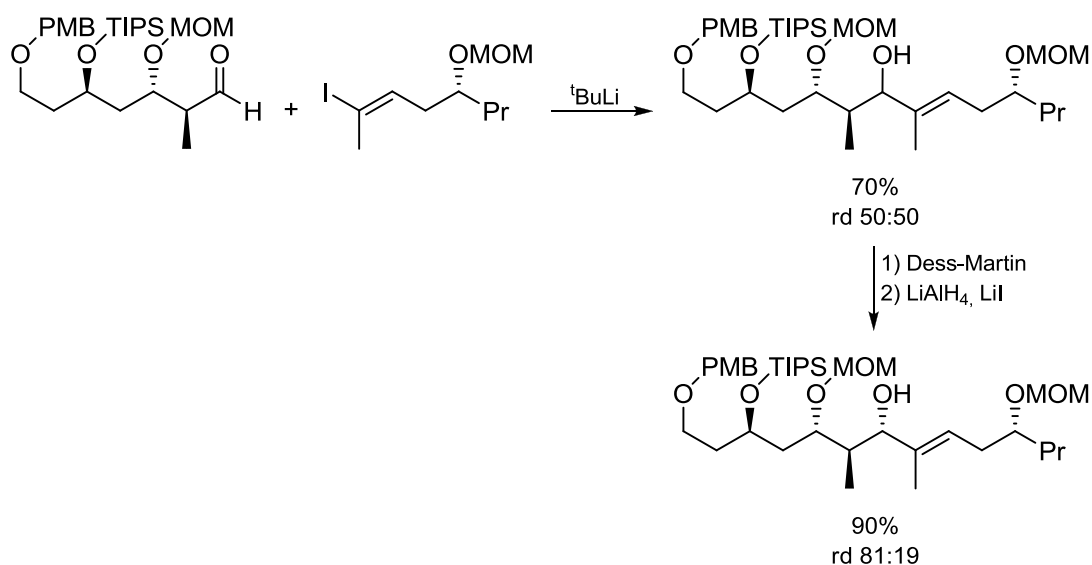
A l'Esquema 155 es mostra un exemple de l'aplicació de la reacció NHK en la síntesi d'un producte natural.¹⁸¹ Aquest cas no és un procés catalític en Cr(II) i és necessari realitzar un estudi per escollir el millor catalitzador de níquel i el millor lligand. Així i tot, obtenen una diastereoselectivitat moderada. En general, els processos descrits en la síntesi de productes naturals no són catalítics respecte al crom^{49a,182} i malgrat els esforços realitzats no es disposa d'unes condicions adequades per assolir elevats nivells de selectivitat, fins i tot, amb l'ús de lligands quirals.¹⁸³ Tenint en compte tots els problemes que presenta aquesta reacció vam decidir no assajar-la en el nostre cas.



Esquema 155

Per últim, cal afegir que la manca de control estereoquímic d'aquestes reaccions sovint és compensada per l'oxidació de l'estereoisòmer no desitjat o, inclús, de la mescla obtinguda, i la reducció estereoselectiva de l'enona resultant. Així, per exemple, la pobre reproduïbilitat de l'addició descrita a l'Esquema 152 va empènyer als autors a

oxidar la mescla obtinguda amb l'atac de l'alquenil-liti i, seguidament, reduir selectivament l'enona obtinguda (Esquema 156).

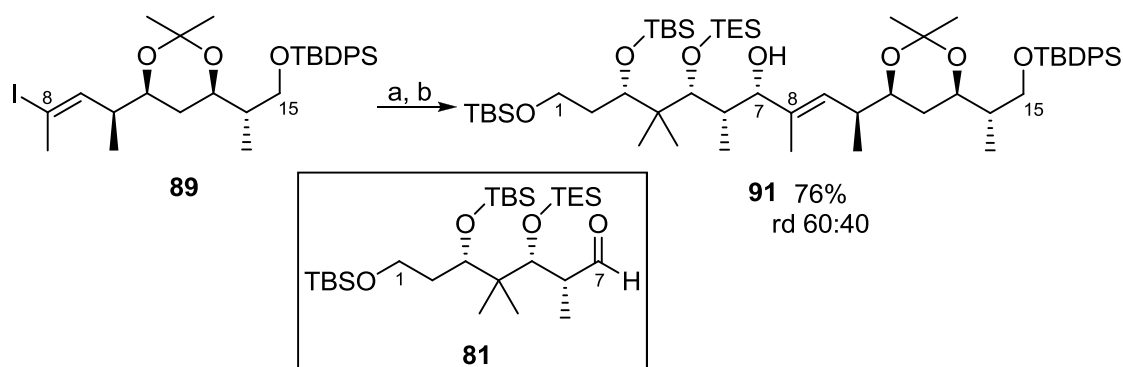


Esquema 156

Tenint en compte tots aquests precedents vam decidir assajar les reaccions d'addició utilitzant l'alquenil-liti i l'alquenilzincat derivats de **89** per tal d'unir els dos fragments sintetitzats.

6.1. PROVES AMB L'ALQUENIL-LITI

La primera reacció que vam assajar va ser l'addició de l'alquenil-liti derivat del iodoalquè **89** a l'aldehid **81**. En les condicions de reacció que es descriuen a l'Esquema 157 vam obtenir l'adducte **91** com una mescla de diastereòmers (rd 60:40) amb un 76% de rendiment. Per cromatografia en columna podíem aïllar un 13% del diastereòmer majoritari.¹⁸⁴ Malauradament, tots els intents de millorar aquests resultats van ser infructuosos. Així, per exemple, l'addició de **81** a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ no va permetre millorar la diastereoselectivitat i la disminució del nombre d'equivalents de iodoalquè a 1.2 va suposar una davallada del rendiment fins al 40%. Així doncs, l'acoblament dels compostos altament funcionalitzats **81** i **89** ens permet obtenir un 13% del diastereòmer de **91** desitjat i un 63% d'una mescla de diastereòmers 50:50.

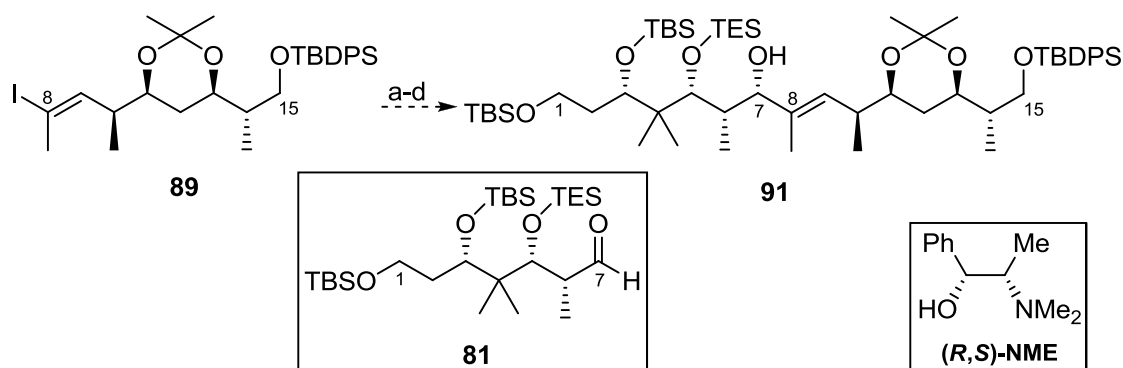


(a) $t\text{BuLi}$ (1.9 eq), Et_2O , -78°C , 1 h; (b) **81** (0.5 eq), -78°C , 2 h.

Esquema 157

6.2. PROVES AMB ALQUENILZINCATS

Amb la intenció de trobar unes condicions de reacció que ens permetessin sintetitzar **91** de manera estereoselectiva vam explorar la utilització de l'*N*-metilefedrinat per dirigir la reacció, tot i els precedents no gaire engrescadors abans esmentats. Malauradament, en aplicar les condicions descrites a l'Esquema 158 no vam obtenir el producte desitjat. En tots els casos, vam recuperar l'aldehid **81** i el producte d'hidròlisi de l'alquenil-liti derivat de **89**. Assumint, doncs, que la transmetal·lació va ser quantitativa, podem concloure que l'addició de l'alquenilzincat a través del complex format pel lligand quirals no es produí, probablement, per l'elevat impediment estèric.

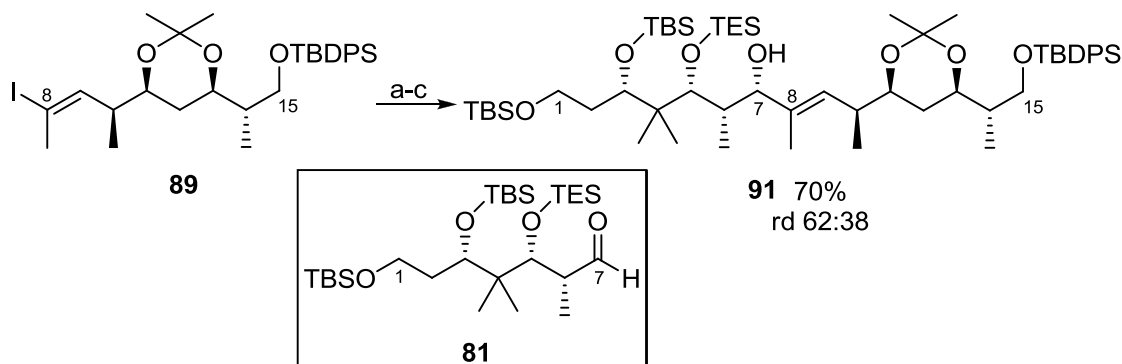


(a) $t\text{BuLi}$ (1.9 eq), Et_2O , -78°C , 1 h; (b) ZnBr_2 (2.2 eq), Et_2O , 0°C , 1 h; (c) BuLi , (*R,S*)-NME, toluè, 0°C , 1 h; (d) **81** (0.5 eq), toluè, 0°C , 2 h.

Esquema 158

Per intentar millorar els resultats obtinguts a l'atac amb l'alquenil-liti, vam assajar la reacció amb Me_2Zn sense lligands quirals. Aquesta reacció presenta l'avantatge d'usar només un equivalent de **89** i es poden aconseguir elevades

diastereoselectivitats sense el concurs de lligands quirals (vegeu l'Esquema 153). Malauradament, els resultats obtinguts no van ser els esperats. S'obtingué **91** amb una relació diastereomèrica de 62:38 i un rendiment del 70% (Esquema 159), similars, doncs, a la reacció amb l'alquenil-liti. Ara bé, en repetir la reacció no vam obtenir el producte desitjat i, a més, mai no vam ser capaços de reproduir els resultats obtinguts en la primera prova. Per això, vam decidir abandonar la via d'addició de l'alquenilzincat.

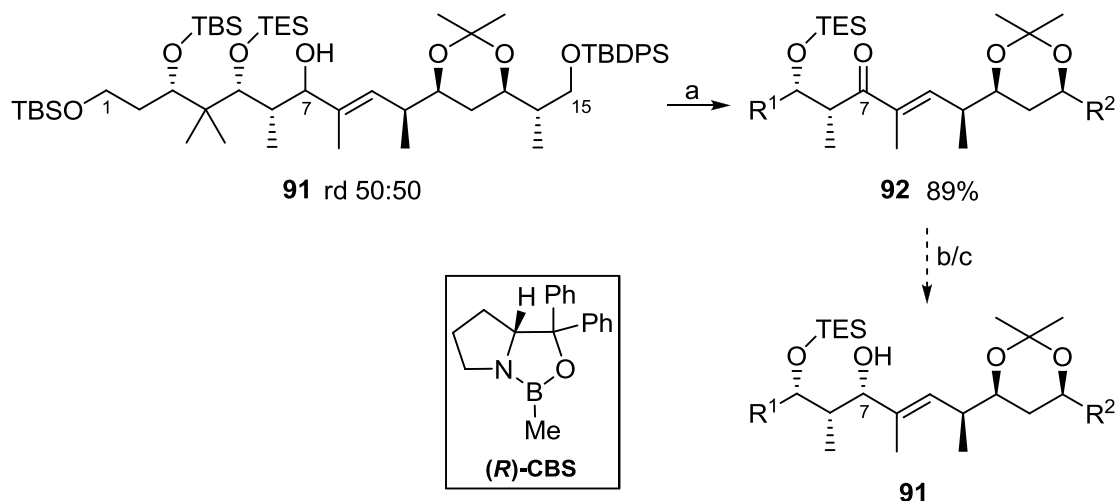


(a) $t\text{BuLi}$ (1.9 eq), Et_2O , -78°C , 1 h; (b) Me_2Zn (1.6 eq), toluè, -78°C , 15 min; (c) **81** (0.9 eq), Et_2O , -78°C , 2 h.

Esquema 159

6.3. INTENTS D'OXIDACIÓ-REDUCCIÓ

Els resultats anterior eren poc esperançadors. Només obteníem mescles amb una relació diastereomèrica baixa (rd 60:40) i la seva purificació cromatogràfica només permetia obtenir petites quantitats d'un únic diastereòmer pur. Per tal d'intentar resoldre aquest problema vam aplicar una estratègia molt comú en aquests casos (vegeu l'Esquema 156), consistent en la oxidació de C7 (el nou estereocentre creat en la reacció) i la seva reducció estereoselectiva. L'oxidació de la mescla de diastereòmers de **91** amb periodinà de Dess-Martin va donar l'enona **92** amb un rendiment del 89% (Esquema 160). Seguidament, vam aplicar les condicions de reacció descrites per a la reducció amb un borà i l'oxazaborolidina quirals de Corey-Bakshi-Shibata (CBS)^{181,185,186} però només vam recuperar material de partida. A més, vam intentar reduir amb DIBALH ¹⁸⁷ però vam obtenir producte d'addició conjugada. L'enona **92** resultà una tria inadequada per obtenir l'alcohol al·lílic **91** estereoselectivament.

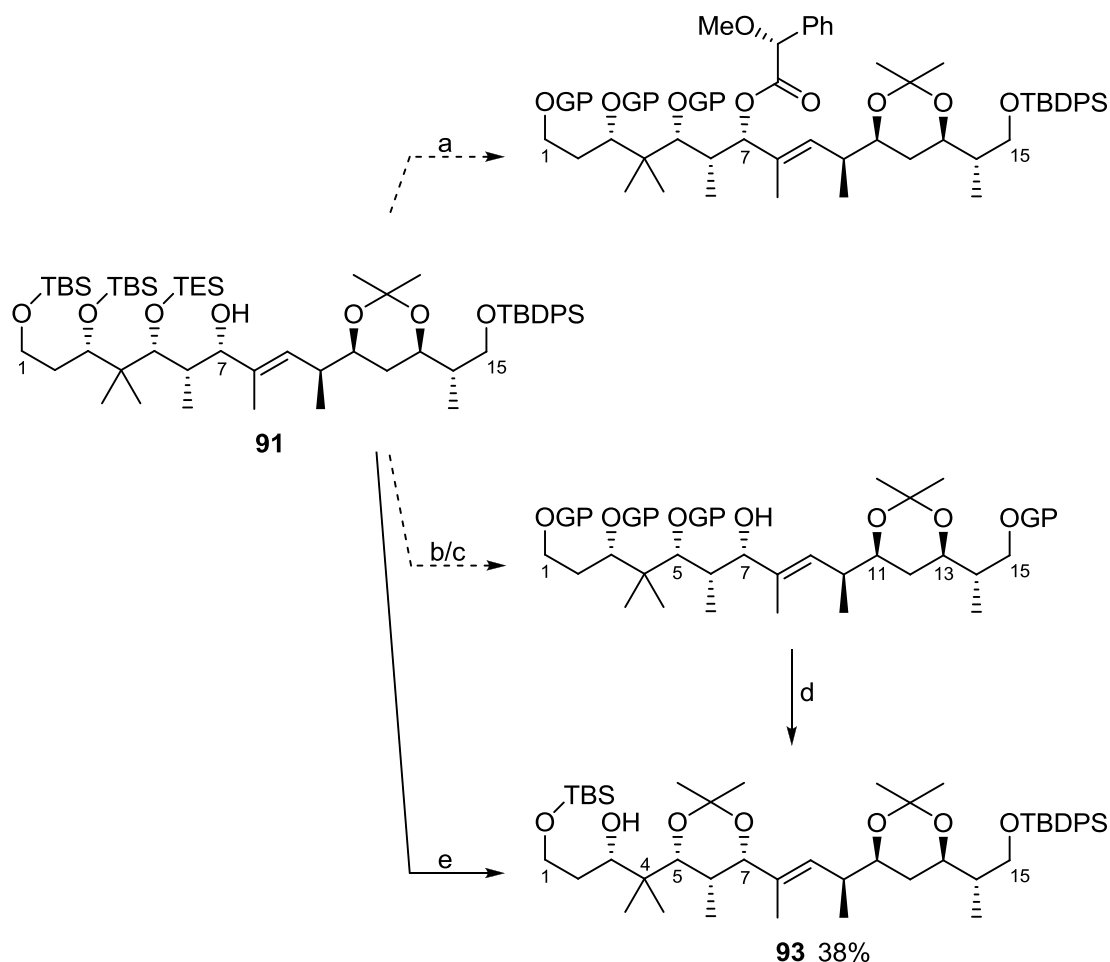


(a) Periodinà de Dess-Martin, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h; (b) (R)-CBS, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ o $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, -20°C (1.5 h) $\rightarrow$ t.a., 2 h; (c) DIBALH, Et_2O , -78°C , 3 h.

Esquema 160

6.4. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ DE C7

Per tal de comprovar si el diastereòmer majoritari de la mescla de **91** tenia la configuració desitjada en C7 vam plantejar-nos una derivatització, preparant els èsters derivats del mandèlic¹⁸⁸ i comparant els desplaçaments obtinguts amb els dos enantiòmers.¹⁸⁹ Ara bé, en tractar **91** amb l'àcid (R)-fenilmetoxiacètic (MPA) i EDC obtinguérem una mescla complexa degut a la desprotecció parcial d'alguns grups protectors de silici (Esquema 161). En descartar aquesta via, vam plantejar-nos desprotegir selectivament el grup TES i formar el cetal isopropilidènic entre C5 i C7 per determinar la configuració relativa del nou estereocentre. En una primera prova amb $\text{HF}\cdot\text{Pyr}$ ¹⁹⁰ es desprotegí el grup TBDPS primer, fet que podia provocar que el grup acetònid en C11 i C13 migrés. Una altra prova utilitzant PPTS¹⁹¹ va permetre la desprotecció del grup TES, encara que també es desprotegí parcialment algun dels grups TBS, tot fent una mescla complexa. Per tal d'assegurar que C5 s'havia desprotegit vam formar el cetal isopropilidènic i vam comprovar per espectrometria de masses la presència d'un únic producte amb dos acetònids. Un cop assegurada la formació del producte desitjat vam assajar la reacció *one-pot*¹⁹² i vam obtenir **93** encara que amb un baix rendiment degut a la formació d'altres productes de desprotecció parcial. Totes aquestes proves posen de manifest que la presència dels dos metils en C4 modifica considerablement l'estabilitat relativa dels grups protectors dels alcohols que l'envolten, la qual cosa fa imprescindible una anàlisi acurada de les condicions de reacció.



(a) (*R*)-MPA, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 5 h; (b) HF·Pyr, THF/piridina 3:1, t.a., 3 h; (c) PPTS, EtOH/CH₂Cl₂ 1:1, t.a., 2 dies; (d) MeC(OMe)₂Me, PPTS, CH₂Cl₂, t.a., 2 h; (e) MeC(OMe)₂Me, CSA, DMF, t.a., 3 h.

Esquema 161

El compost **93** aïllat es va analitzar exhaustivament. L'espectre de masses va confirmar que es tractava d'un compost amb dos acetònids, un grup TBS i un TBDPS. L'anàlisi per RMN de ¹³C va revelar que els dos acetònids provenien d'1,3-diols *sin* en obtenir-se desplaçaments per sota de 100 ppm per als carbonis quaternaris i a l'entorn de 30 ppm i 20 ppm per als metils. Una anàlisi acurada de l'espectre de RMN de ¹H ens va permetre observar una constant d'acoblament petita entre H5 i H6 que concorda amb la disposició axial-equatorial que presenten aquests hidrògens i un desplaçament de H7 de 4.18 ppm i, en canvi, de H3 de 3.49 ppm, sent aquest últim l'hidroxil lliure. Finalment, les interaccions observades en el NOESY també confirmaren l'1,3-diol *sin* en C5–C7 (Figura 47).

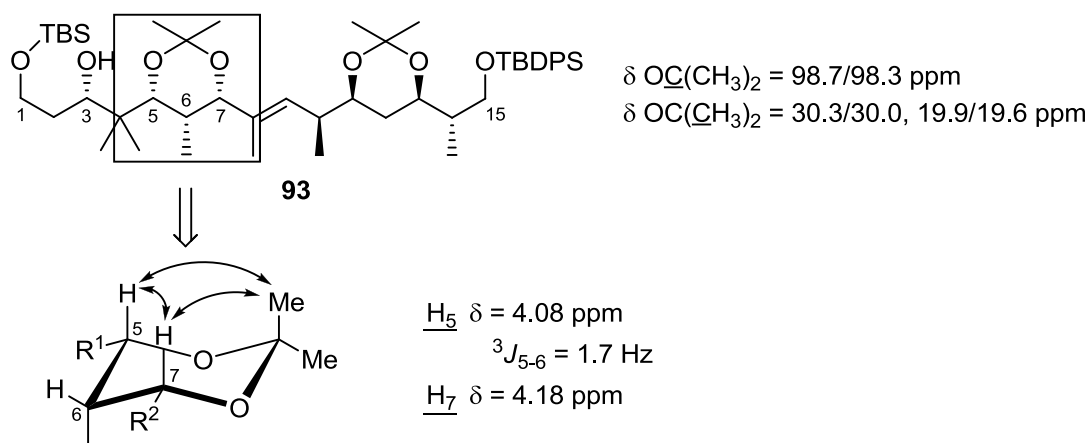


Figura 47

El fracàs alhora de desprotegir selectivament el grup TES revela que aquest grup protector no és l'adequat en la nostra aproximació. Pensem que potser caldria utilitzar un grup més fàcil d'eliminar, com ara el TMS, que, a més, podria millorar la diastereoselectivitat de l'addició de l'alquenil-liti (vegeu l'equació 1 de l'Esquema 151). Òbviament, la superior labilitat del grup TMS respecte el grup TES faria necessària una reavaluació de les condicions de reacció i dels mètodes de purificació, però no afectaria a l'anàlisi retrosintètica pròpiament dita. Altrament, es podria optar per un grup protector completament diferent, com ara el PMB. Una tria d'aquest tipus facilitaria la utilització d'un ventall de condicions experimentals més ampli però exigiria una revisió profunda de l'anàlisi retrosintètica i, segurament, el disseny d'una ruta alternativa.

En resum, hem aplicat la metodologia desenvolupada als Capítols 1 i 2 a la síntesi dels fragments nord i sud de manera eficaç, amb rendiments del 36% i del 30% respectivament. L'acoblament dels dos fragments ha permès obtenir **91** amb una baixa diastereoselectivitat (76% d'una mescla 60:40) encara que s'ha pogut separar un 13% de **91** pur. Així doncs, es tracta d'una síntesi convergent en què la seqüència lineal més llarga és de 9 etapes amb un rendiment total del 4% per obtenir **91** pur. El fragment sintetitzat **91** (Figura 48) correspon al fragment C1–C15 de la tedanolida C, amb C1 i C5 en la forma reduïda i amb la configuració inversa en C13.

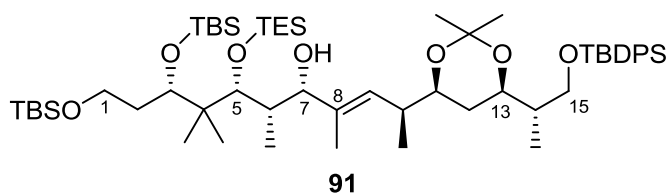
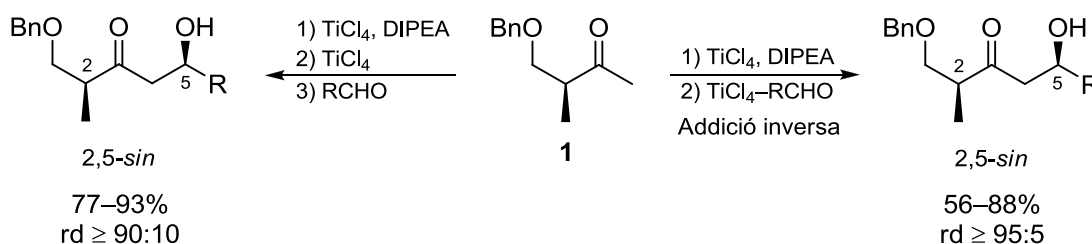


Figura 48

RESUM I CONCLUSIONS

En la present Tesi Doctoral ens havíem proposat estudiar les reaccions aldòliques amb enolats de titani de cetones quirals derivades de l'èster de Roche, completant un estudi previ amb la reacció aldòlica de propionat.

Així, al Capítol 1 s'ha avaluat a fons la reacció aldòlica de l'(*S*)-4-benziloxi-3-metil-2-butanona (**1**). Les millors condicions de reacció impliquen l'ús de dos equivalents de TiCl_4 addicionant el segon equivalent sobre l'enolat (*mètode* $[\text{TiCl}_4] + [\text{TiCl}_4]$) o tractant l'aldehid amb un equivalent d'àcid de Lewis i addicionant-hi l'enolat (*mètode d'addició inversa*). En el dos casos, s'ha demostrat que s'obtenen els corresponents aldols 2,5-*sin* amb excel·lents diastereoselectivitats i rendiments (vegeu l'Esquema 162). Tot i que aquests resultats són força similars, l'ús del mètode $[\text{TiCl}_4] + [\text{TiCl}_4]$ és més còmode i més robust. En canvi, el mètode d'addició inversa proporciona unes relacions diastereomèriques una mica més elevades, però presenta rendiments més baixos amb aldehids molt conjugats.

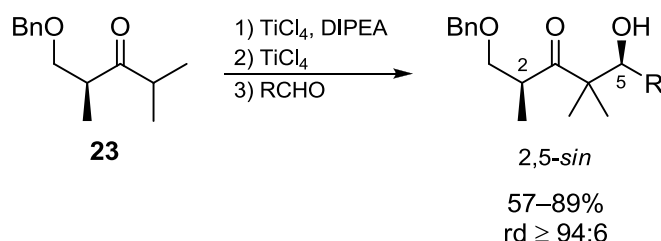


Esquema 162

L'aplicació de la metodologia $[\text{TiCl}_4] + [\text{TiCl}_4]$ a aldehids quirals (síntesi doblement asimètrica) ens va permetre obtenir els aldols amb unes diastereoselectivitats excel·lents independentment de la configuració de l'aldehid, demostrant la notable capacitat d'inducció asimètrica de l'enolat de titani d'1. A més, un dels aldols enantiomèricament purs obtinguts en aquest apartat s'ha usat en la síntesi del fragment sud C8–C15 de la tedanolida C (Capítol 4). En canvi, en aplicar el mètode d'addició inversa a reaccions doblement asimètriques només s'obtenen resultats amb interès sintètic en els casos *matched*.

Bona part dels resultats descrits al Capítol 1 han estat publicats en el següent article: “*Highly Stereoselective Titanium-Mediated Aldol Reaction from (S)-4-Benzyl-3-methyl-2-butanone*”, J. Zambrana; P. Romea; F. Urpí; C. Luján. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8575.

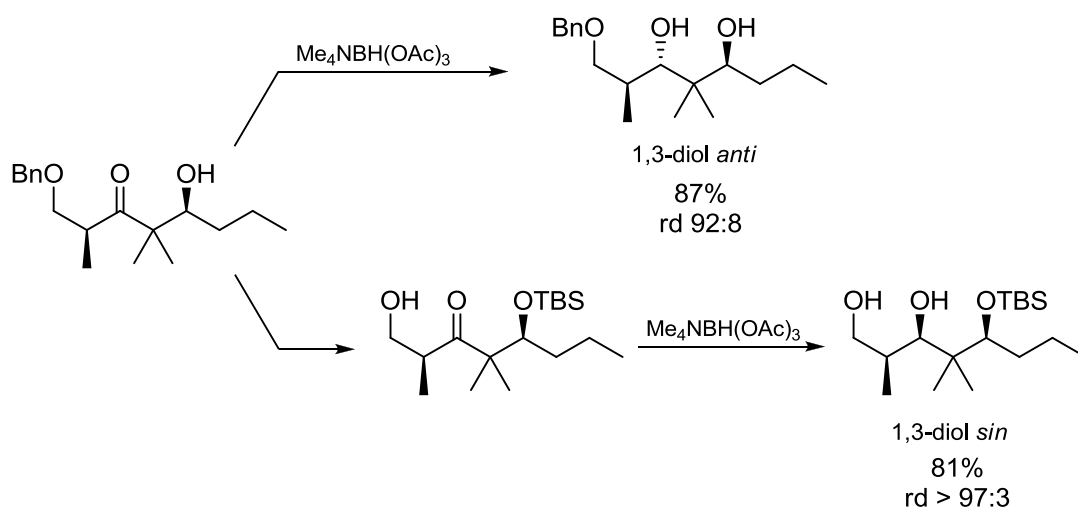
Tenint en compte aquests resultats, al Capítol 2 s'ha estudiat la reacció aldòlica d'isobutirat amb enolats de titani. L'aplicació a la isopropil cetona **23** de la metodologia desenvolupada al Capítol anterior demostrà l'elevada utilitat sintètica d'aquesta reacció. Els corresponents aldols 2,5-*sin* s'obtenen com a únics diastereòmers amb bons rendiments, tant amb aldehids alifàtics, α,β -insaturats, aromàtics i α - o β -oxigenats protegits amb un grup no quelant (vegeu l'Esquema 163). Un dels aldols obtinguts amb aquesta metodologia s'ha utilitzat en la síntesi del fragment nord C1–C7 de la tedanolida C (Capítol 4).



Esquema 163

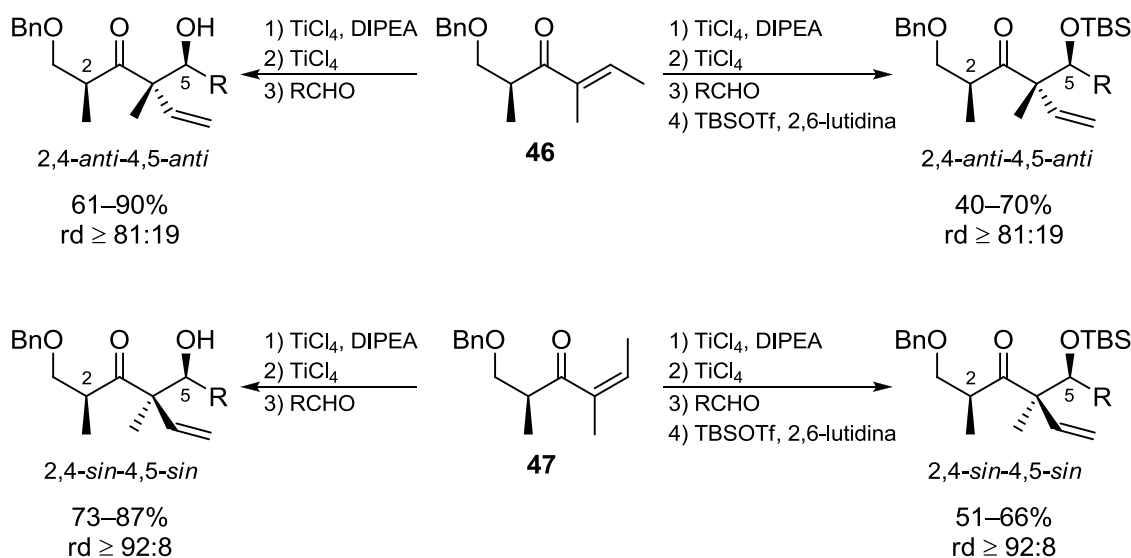
L'aplicació de la metodologia a aldehids quirals ha permès comprovar que en aquest cas la configuració de l'aldehid sí que afecta a la diastereoselectivitat d'una manera important i només s'obtenen resultats sintèticament útils en els casos *matched*.

Sobre els aldols sintetitzats s'han assajat diverses transformacions, entre les que destaca la possibilitat de reduir selectivament el carbonil i obtenir els corresponents 1,3-diols *anti* i *sin* (vegeu l'Esquema 164).



Esquema 164

Al Capítol 3 s'ha dut a terme un estudi de les reaccions aldòliques de les enones **46** i **47** que ens ha permès sintetitzar aldols amb un centre quaternari quiral. Les condicions de reacció utilitzades varien molt poc respecte a les optimitzades als capítols anteriors, tot i que cal augmentar el nombre d'equivalents d'aldehid i allargar el temps de reacció. A més, els aldols sintetitzats són més sensibles i en alguns casos (aldehids α -ramificats, aromàtics o α,β -insaturats) cal protegir-los per poder aïllar-los. Les reaccions aldòliques de l'enona **46** ens permeten obtenir els corresponents aldols 2,4-*anti*-4,5-*anti* amb bones diastereoselectivitats, mentre que les reaccions amb l'enona **47** forneixen els aldols 2,4-*sin*-4,5-*sin* amb excel·lents relacions diastereomèriques (vegeu l'Esquema 165).

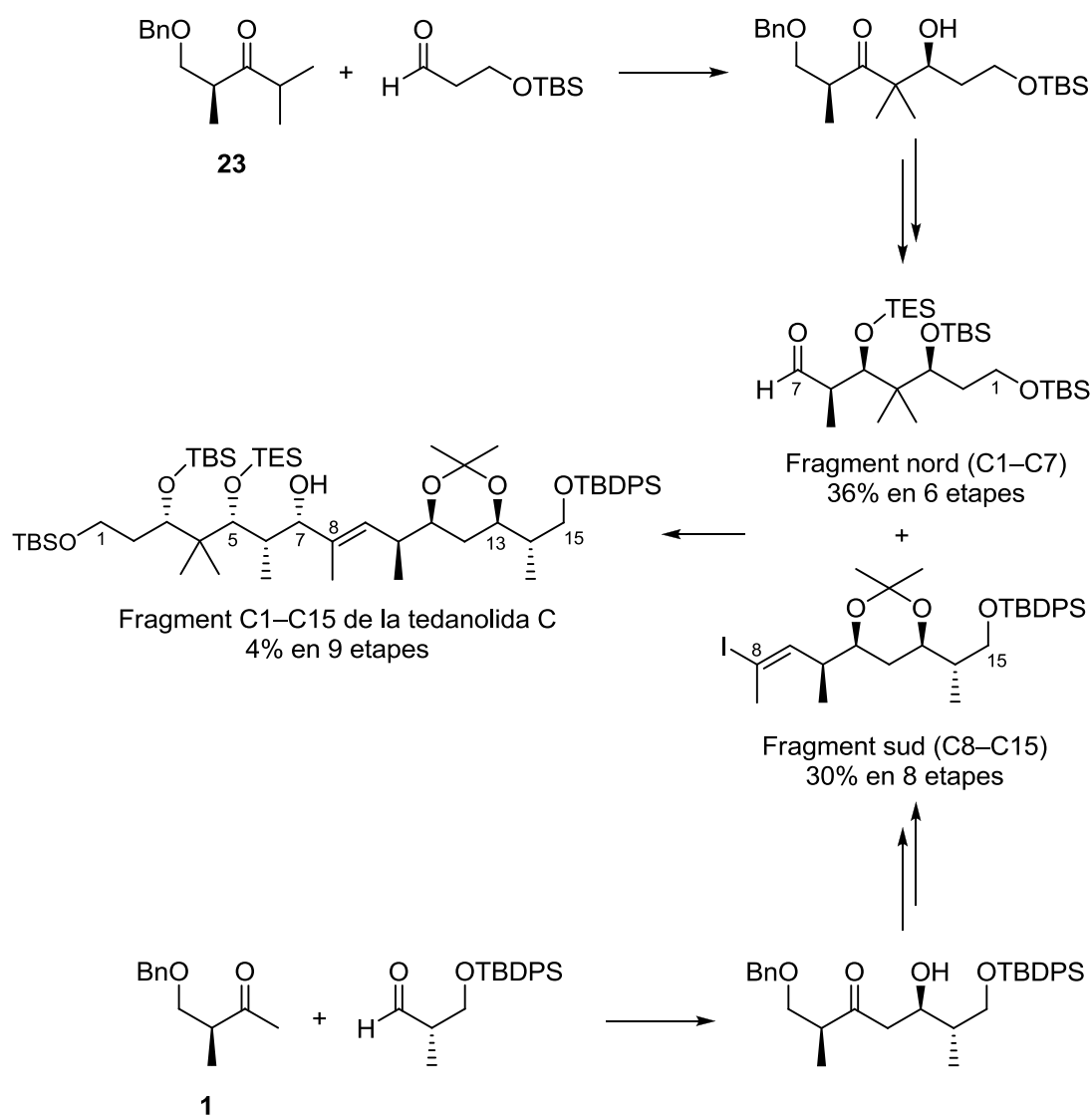


Esquema 165

L'estudi per RMN dels enolats ens ha permès establir que l'enolat obtingut amb un equivalent de TiCl_4 de l'enona **46** és un enolat *E*, mentre que l'obtingut amb l'enona **47** és un enolat *Z*, i que la diastereoselectivitat observada en la reacció depèn a la selectivitat en la enolització.

Cal destacar que els aldols són difícils de manipular i no s'ha pogut allargar la cadena pel grup vinil. Ara bé, s'han aplicat eficaçment mètodes per reduir selectivament el carbonil i obtenir els corresponents 1,3-diols *anti* i *sin*.

Finalment, al Capítol 4 s'ha aplicat la metodologia desenvolupada als Capítols 1 i 2 a la síntesi dels fragments nord i sud de la tedanolida C. El fragment nord s'ha sintetitzat amb un rendiment del 36% en sis etapes i el fragment sud amb un rendiment del 30% en vuit etapes. Les etapes claus de la síntesi d'aquests fragment són la reacció aldòlica d'isobutirat, en el cas del fragment nord, i d'acetat, en el fragment sud (vegeu l'Esquema 166). La unió d'aquest fragments ha permès obtenir el fragment C1–C15 de la tedanolida C, encara que epímer en C13 i amb C5 reduït, amb un rendiment total del 4% amb la seqüència lineal més llarga de 9 etapes.



Esquema 166

PART EXPERIMENTAL

- Les cromatografies en capa fina (CCF) foren realitzades sobre plaques analítiques de gel de sílice amb un gruix de 0.25 mm (F₂₅₄ Merck). L'eluent emprat s'indica entre parèntesi en cadascun dels casos. Els reveladors utilitzats foren la llum UV (254 nm) i solucions d'àcid fosfomolibdic o *p*-anisaldehid. Els valors de R_f descrits són aproximats.
- Els punts de fusió (P_f) foren determinats en un aparell Gallenkamp i no han estat corregits.
- Les rotacions específiques ([α]_D) foren determinades a temperatura ambient amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC emprant una longitud d'ona corresponent a la ratlla D del sodi (589 nm). La concentració (g/dL) i el dissolvent emprat s'indiquen entre parèntesi.
- Els espectres d'infraroig foren enregistrats amb un espectrofotòmetre de transformada de Fourier Nicolet 6700 FT-IR Thermo Scientific. Les mostres foren analitzades en forma de disc de KBr (sòlids), en forma de film sobre pastilles de NaCl (líquids) i utilitzant la tècnica d'ATR (sòlids i líquids). A la descripció dels espectres només apareixen les freqüències més significatives en cm⁻¹.
- Els espectres de RMN foren enregistrats en un aparell Varian Inova 300 (¹H a 300 MHz i ¹³C a 75.4 MHz), en un Varian Mercury 400 (¹H a 400 MHz i ¹³C a 100.6 MHz) i en un Bruker DMX 500 (¹H a 500 MHz i ¹³C a 125.0 MHz). Els desplaçaments químics es donen en unitats δ (ppm) respecte a una referència interna de tetrametilsilà (en RMN de ¹H) o bé respecte al corresponent dissolvent deuterat (en RMN de ¹³C) i les constants d'acoblament (*J*) en Hz. En aquells casos en què fou necessari, les assignacions foren confirmades mitjançant experiments nOe 1D, DEPT o experiments bidimensionals (COSY, HSQC, NOESY). La multiplicitat de les senyals als espectres de ¹H s'indica utilitzant les abreviatures següents: s = singlet, d = doblet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doble doblet, dt = doble triplet, dq = doble quadruplet, ddd = doble doblet de doblets, ddq = doble doblet de quadruplets, m = multiplet i d'altres anàlogues a les anteriors.
- Les cromatografies en columna foren realitzades a baixa pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040–0.063 mm de tamany de partícula (SDS). Els eluents i les condicions d'elució emprades s'indiquen en cada cas.
- Les anàlisis mitjançant cromatografia líquida d'alta pressió (HPLC) foren realitzades en condicions isocràtiques amb flux 0.9 mL/min i a temperatura ambient. Les proves foren realitzades en l'aparell que té una bomba Shimadzu LC-20AD i un detector Shimadzu SPD-20A d'UV. S'ha utilitzat dues columnes diferents, una d'elles aquiral de sílica de tipus Tracer Spherisorb S3W (N4184) i una altra quiral Chiralcel OD-H (250 × 4.6 mm). L'eluent emprat i el temps de retenció s'especifiquen en cada cas.
- Els espectres de masses d'alta resolució HRMS (+ESI) foren enregistrats en un aparell Agilent 1100 en el Servei d'Espectrometria de Masses de la Universitat de Barcelona.
- Els dissolvents i reactius emprats en les reaccions foren purificats seguint els procediments estàndards.¹⁹³ A les extraccions, separacions i les diverses cromatografies els dissolvents foren únicament destil·lats.

1. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

ÍNDIX

1.1. SÍNTESI DE L'(S)-4-BENZILOXI-3-METIL-2-BUTANONA (1)	195
1.1.1. (S)-3-Benziloxi-2-metilpropanoat de metil (2).....	195
1.1.2. (S)-3-Benziloxi-2,N-dimetil-N-metoxipropanamida (3).....	195
1.1.3. (S)-4-Benziloxi-3-metil-2-butanona (1)	196
1.2. SÍNTESI DE L'(S)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-3-PENTANONA (23).....	196
1.2.1. Via de l'aldehid	196
1.2.1.1. (R)-3-Benziloxi-2-metil-1-propanol (24).....	196
1.2.1.2. (S)-3-Benziloxi-2-metil-propanal (25).....	197
1.2.1.3. (2S,3RS)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanol (26)	197
1.2.1.4. (S)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanona (23).....	198
1.2.2. Via de l'amida de Weinreb.....	198
1.2.3. Estudi de l'enantioselectivitat.....	198
1.3. SÍNTESI DE L'(S,E)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-4-HEXEN-3-ONA (46)	199
1.3.1. Via de l'amida Weinreb	199
1.3.2. Via Corey-Kwiatkowski i Horner-Wadsworth-Emmons	199
1.4. SÍNTESI DE L'(S,Z)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-4-HEXEN-3-ONA (47)	200
1.4.1. Via de l'aldehid	200
1.4.1.1. (2S,3RS)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ol (48).....	200
1.4.1.2. (RS,Z)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona ((±)-47).....	200
1.4.2. Via Corey-Kwiatkowski i Still-Gennari	201
1.4.2.1. Preparació de l'etilfosfonat de bis-(2,2,2-trifluoroetil) (95)	201
1.4.2.2. Intent d'obtenció de l'(S,Z)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (47).....	201
1.4.3. Via de l'amida de Weinreb.....	202
1.5. SÍNTESI DE L'(R)-2-tert-BUTILDIFENILSILILOXIPROPANAL (13).....	202
1.5.1. (R)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanoat d'isobutil (15)	202
1.5.2. (R)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (13)	203
1.6. SÍNTESI DE L'(S)-2-tert-BUTILDIFENILSILILOXIPROPANAL (ent-13)	203
1.6.1. (S)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanoat d'etil (16)	203
1.6.2. (S)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (ent-13)	203
1.7. SÍNTESI DE L'(R)-3-tert-BUTILDIFENILSILILOXI-2-METILPROPANAL (14)	204
1.7.1. (R)-3-tert-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (17).....	204

1.7.2. (S)-3- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (18)	204
1.7.3. (R)-3- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxi-2-metilpropanal (14).....	204
1.8. SÍNTESI DE L' (S)-3-<i>tert</i>-BUTILDIFENILSILILOXI-2-METILPROPANAL (ent-14)	205
1.8.1. (S)-3- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (ent-17).....	205
1.8.2. (R)-3- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (ent-18)	205
1.8.3. (S)-3- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxi-2-metilpropanal (ent-14).....	206
1.9. SÍNTESI DEL 3-BENZILOXIPROPANAL (96)	206
1.9.1. 3-Benziloxi-1-propanol (97).....	206
1.9.2. 3-Benziloxipropanal (96).....	206
1.10. SÍNTESI DEL 2-<i>tert</i>-BUTILDIFENILSILILOXIACETALDEHID (98).....	207
1.10.1. 2- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxietanol (99)	207
1.10.2. 2- <i>tert</i> -Butildifenilsililoxiacetaldehid (98).....	207
1.11. SÍNTESI DEL 3-<i>tert</i>-BUTILDIMETILSILILOXIPROPANAL (100).....	208
1.11.1. 3- <i>tert</i> -Butildimetilsililoxi-1-propanol (101)	208
1.11.2. 3- <i>tert</i> -Butildimetilsililoxipropanal (100)	208

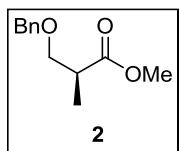
1. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

1.1. SÍNTESI DE L'(*S*)-4-BENZOLOXI-3-METIL-2-BUTANONA (1)

1.1.1. (*S*)-3-Benziloxi-2-metilpropanoat de metil (2)

S'afegí lentament TMSOTf (290 µL, 1.6 mmol) sobre una solució d'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil (890 µL, 8 mmol) i tricloroacetimidat de benzil (1.70 mL, 9.1 mmol) en ciclohexà/CH₂Cl₂ 2:1 anhidre (40 mL), sota atmosfera inert i a 0 °C. La suspensió blanca resultant s'agità durant 3 h a temperatura ambient.

Es deixà reposar i es canulà sobre CH₂Cl₂ (10 mL), per separar el líquid del sòlid. La solució orgànica es rentà amb una solució saturada de NaHCO₃ (3 × 20 mL). La fase aquosa s'extragué amb hexà (2 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli groc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 1.23 g (74%) d'(*S*)-3-benziloxi-2-metilpropanoat de metil (2).

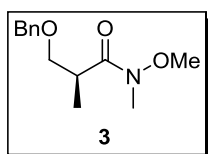


(*S*)-3-Benziloxi-2-metilpropanoat de metil (2). Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.3. $[\alpha]_D^{25} = +10.6$ (c 1.19, CHCl₃) [lit.¹⁹⁴ $[\alpha]_D^{25} = +12.1$ (c 10.0, CHCl₃)]. **IR** (film) ν 3030, 2951, 1740, 1455, 1436, 1201, 1095. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.26 (5H, m, ArH), 4.52 (2H, s, PhCH₂O), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.66 (1H, dd, $J = 8.8$, 7.2 Hz, BnOCH₂H_y), 3.50 (1H, dd, $J = 8.8$, 5.6 Hz, BnOCH₂H_x), 2.83–2.74 (1H, m, CHCH₃), 1.18 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C), 138.1 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 73.1 (CH₂), 71.9 (CH₂), 51.7 (CH₃), 40.2 (CH), 13.9 (CH₃).

1.1.2. (*S*)-3-Benziloxi-2,*N*-dimetil-*N*-metoxipropanamida (3)

Sobre una mescla de 2 (1.648 g, 7.9 mmol) i MeONH(Me)·HCl* (1.20 g, 11.9 mmol) en THF anhidre (10 mL) i sota atmosfera inert, s'addicionà gota a gota ⁱPrMgCl (12 mL, 2 M en THF, 23.7 mmol) durant 15 min a –10 °C (bany gel/aigua/NaCl). Un cop finalitzada l'addició es deixà agitant 1 h.

Es diluí amb Et₂O (10 mL) i s'extragué amb una solució saturada de NH₄Cl (2 × 20 mL). La fase aquosa es rentà amb Et₂O (2 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli groc obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 1:1), obtenint 1.483 g (79%) d'(*S*)-3-benziloxi-2,*N*-dimetil-*N*-metoxipropanamida (3).



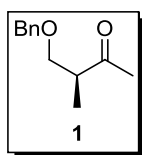
(*S*)-3-Benziloxi-2,*N*-dimetil-*N*-metoxipropanamida (3). Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 1:1) = 0.4. $[\alpha]_D^{25} = +4.8$ (c 1.61, CHCl₃) [lit.¹⁹⁴ $[\alpha]_D^{25} = +5.0$ (c 3.9, CHCl₃)]. **IR** (film) ν 3031, 2937, 2862, 1662, 1454, 1387, 1102. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.26 (5H, m, ArH), 4.56 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH₂H_y), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH₂H_x), 3.73 (1H, dd, $J = 8.8$, 7.0 Hz, BnOCH₂H_y), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.43 (1H, dd, $J = 8.8$, 5.9 Hz, BnOCH₂H_x), 3.30–3.25 (1H, m, CHCH₃), 3.21 (3H, s, NCH₃), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (C), 138.4 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 73.2 (CH₂), 72.6 (CH₂), 61.5 (CH₃), 35.8 (CH), 32.1 (CH₃), 14.2 (CH₃).

* Sòlid assecat a temperatura ambient a pressió reduïda, almenys 24 h.

1.1.3. (S)-4-Benziloxi-3-metil-2-butanona (1)

S'addicionà gota a gota una solució de MeMgCl (5.6 mL, 1.4 M en toluè/THF, 7.9 mmol) sobre una solució de **3** (932 mg, 3.9 mmol) en THF anhidre (28 mL), a 0 °C i sota atmosfera inert. Es deixà reaccionar durant 2 h a 0 °C i passat aquest temps s'afegí 10 mL d'una solució saturada de NH₄Cl i s'agità vigorosament durant 10 min a temperatura ambient.

Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 × 20 mL). A continuació s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El producte obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'obtingueren 649 mg (86%) de (S)-4-benziloxi-3-metil-2-butanona (**1**).

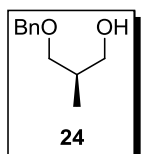


(S)-4-Benziloxi-3-metil-2-butanona (1). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.2. $[\alpha]_D^{25} = +22.3$ (c 1.25, CHCl₃) [lit.^{47a} $[\alpha]_D^{25} = +16.6$ (c 8.70, CHCl₃)]. **IR** (film) ν 2860, 1715, 1454, 1360, 1179, 1098. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.26 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.63 (1H, dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.48 (1H, dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 2.90–2.82 (1H, m, CHCH₃), 2.18 (3H, s, COCH₃), 1.10 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 211.0 (C), 138.0 (C), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 73.2 (CH₂), 72.0 (CH₂), 47.1 (CH), 28.9 (CH₃), 13.3 (CH₃).

1.2. SÍNTESI DE L' (S)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-3-PENTANONA (23)**1.2.1. Via de l'aldehid****1.2.1.1. (R)-3-Benziloxi-2-metil-1-propanol (24)**

S'afegí lentament **2** (4.5 g, 22 mmol) en Et₂O anhidre (20 mL) sobre una solució de LiAlH₄ (870 mg, 22 mmol) en Et₂O anhidre (20 mL), sota atmosfera inert i a 0 °C i es deixà reaccionar durant 30 min a temperatura ambient.

Seguidament, a 0 °C, s'afegí H₂O (0.9 mL), una solució de NaOH al 15% (0.9 mL) i, finalment, H₂O (2.7 mL). La fase orgànica es separà i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 7:3) i s'aïllaren 3.06 g (78%) d'(R)-3-benziloxi-2-metil-1-propanol (**24**).

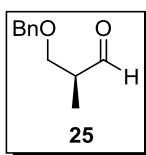


(R)-3-Benziloxi-2-metil-1-propanol (24). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. $[\alpha]_D^{25} = +15.8$ (c 1.10, CHCl₃) [lit.¹⁹⁵ $[\alpha]_D^{25} = +15.0$ (c 3.8, CHCl₃)]. **IR** (film) ν 3414, 3030, 2959, 2873, 1496, 1454, 1364, 1206, 1096, 1040. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.25 (5H, m, ArH), 4.52 (2H, s, PhCH₂O), 3.60 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, CH₂OH), 3.54 (1H, dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.42 (1H, dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, BnOCH_xH_y), 2.58 (1H, s, OH), 2.11–2.03 (1H, m, CHCH₃), 0.88 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 75.3 (CH₂), 73.4 (CH₂), 67.7 (CH₂), 35.6 (CH), 13.5 (CH₃).

1.2.1.2. (S)-3-Benziloxi-2-metil-propanal (25)

S'afegí gota a gota DMSO (3.7 mL, 53 mmol) a una solució de $(\text{COCl})_2$ (2.2 mL, 26 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (30 mL), en atmosfera inert i a -78°C . S'agità durant 30 min a -78°C . Seguidament s'afegí una solució de **24** (3.06 g, 17 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (20 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (10.8 mL, 78 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La suspensió blanca obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (20 mL) i H_2O (20 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut, (S)-3-benziloxi-2-metil-propanal (**25**), s'utilitzà en la següent reacció sense purificar.

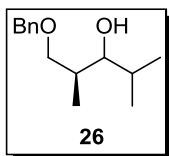


(S)-3-Benziloxi-2-metil-propanal (25). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.80. **IR** (film) ν 3030, 2860, 2724, 1724, 1496, 1454, 1361, 1098, 1028. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, CHO), 7.37–7.27 (5H, m, ArH), 4.53 (2H, s, PhCH_2), 3.69 (1H, dd, $J = 9.4, 6.7$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.64 (1H, dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 2.71–2.62 (1H, m, CHCH_3), 1.14 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 203.8 (CH), 137.9 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 73.3 (CH_2), 70.1 (CH_2), 46.8 (CH), 10.7 (CH_3).

1.2.1.3. (2S,3RS)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanol (26)

S'addicionà gota a gota una solució de $^i\text{PrMgCl}$ (17 mL, 2 M en THF, 34 mmol) sobre una solució de **25** (3.027 g, 17 mmol, suposant conversió total en la reacció de l'apartat 1.2.1.2) en Et_2O anhidre (40 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. Es deixà reaccionar durant 30 min a 0°C i passat aquest temps s'afegí 5 mL d'una solució d'HCl diluït i s'agità durant 10 min.

La fase aquosa es rentà amb Et_2O (2×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (2×10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 2.28 g (60% de les dues reaccions) d'(2S,3RS)-1-benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanol (**26**). La mateixa reacció es va realitzar amb $^i\text{PrLi}$ en comptes de $^i\text{PrMgCl}$ amb resultats similars.



(2S,3RS)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanol (26). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.25. **IR** (film) ν 3488, 2961, 2929, 2872, 1454, 1364, 1090. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) diastereòmer 1: δ 7.37–7.28 (5H, m, ArH), 4.52 (2H, s, PhCH_2), 3.62 (1H, dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.50 (1H, dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.44–3.36 (1H, m, OH), 3.30–3.23 (1H, m, CHOH), 2.00–1.88 (1H, m, CHCH_3), 1.80–1.72 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$); diastereòmer 2: δ 3.55 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, BnOCH_2), 1.72–1.64 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.96 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 0.84 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.1 (C), 137.8 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 80.7 (CH), 79.3 (CH), 75.6 (CH_2), 75.5 (CH_2), 73.5 (CH_2), 73.4 (CH_2), 35.9 (CH), 35.1 (CH), 31.1 (CH), 30.5 (CH), 20.0 (CH_3), 19.4 (CH_3), 19.1 (CH_3), 15.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 9.7 (CH_3).

1.2.1.4. (S)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanona (23)

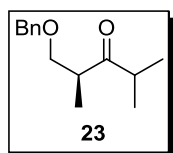
S'afegí gota a gota DMSO (1.2 mL, 17 mmol) a una solució de $(\text{COCl})_2$ (710 μL , 8.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (18 mL), en atmosfera inert i a -78°C . S'agità durant 30 min a -78°C . Seguidament s'afegí una solució de **26** (1.19 g, 5.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (3.5 mL, 25 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La suspensió blanca obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (20 mL) i H_2O (20 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 1.09 g (93%) d'(S)-1-benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanona (**23**).

1.2.2. Via de l'amida de Weinreb

S'addicionà gota a gota una solució de $^i\text{PrLi}$ (4.1 mL, 0.7 M en pentà, 2.9 mmol) sobre una solució de **3** (340 mg, 1.4 mmol) en THF anhidre (4 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. La solució groc-taronja es deixà agitant durant 1 h a 0°C .

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et_2O (3×20 mL). A continuació s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El producte obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), amb el que s'obtingueren 104 mg (33%) d'(S)-1-benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanona (**23**).



(S)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-3-pentanona (23). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.45. $[\alpha]_D^{25} = +28.2$ (c 1.20, CHCl_3). IR (film) ν 2970, 2933, 2873, 1713, 1454, 1363, 1101, 1027. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 4.49 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.45 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.63 (1H, dd, $J = 8.9, 8.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.43 (1H, dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.12–3.04 (1H, m, CHCH_3), 2.81–2.70 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 1.09 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.05 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 217.0 (C), 138.2 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 73.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 44.4 (CH), 40.5 (CH), 18.1 (CH_3), 17.9 (CH_3), 14.0 (CH_3).

1.2.3. Estudi de l'enantioselectivitat

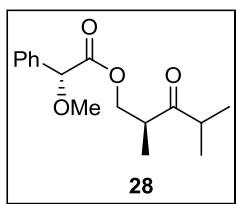
Es dissolgué l'aldol **23** (9 mg, 0.04 mmol) i Pd/C (50 mol%) en THF anhidre (1 mL). Es purgà amb H_2 i es deixà reaccionar 1 h 30 min a temperatura ambient en atmosfera d' H_2 .

S'eliminà l' H_2 purgant amb N_2 . La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit i l'oli obtingut (**27**) es va fer reaccionar sense purificar.

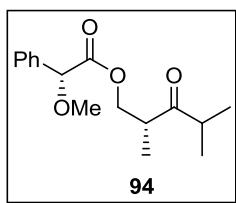
S'afegí l'àcid d'(R)-MPA (15 mg, 0.09 mmol), EDC·HCl (17 mg, 0.09 mmol) i DMAP (catalític) sobre una solució d'1-hidroxí-2,4-dimetil-3-pentanona (**27**) (5 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2

anhidre (1 mL), sota atmosfera inert i a temperatura ambient. S'agità a aquesta temperatura durant 2 hores.

Es diluí amb H₂O (20 mL) i la fase orgànica es rentà amb una solució d'HCl 1 M (10 mL), amb una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i amb H₂O (10 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2) i s'obtingueren 5 mg (50%) de (*R*)-2-metoxi-2-fenil-acetat de (2*S*)-2,4-dimetil-3-oxopentil (**28**) i 7 mg d'una mescla complexa que conté producte. I en el cas de partir de **23** epimeritzat s'obtingué també **94**.



(*R*)-2-Metoxi-2-fenil-acetat de (2*S*)-2,4-dimetil-3-oxopentil (28**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.20 (no revela gaire). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.28 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, s, PhCH), 4.23 (1H, dd, J = 10.8, 8.5 Hz, COOCH_xH_y), 4.17 (1H, dd, J = 10.7, 5.4 Hz, COOCH_xH_y), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.05–2.88 (1H, m, COOCH₂CH), 2.51–2.37 (1H, m, CHCOCH), 1.01 (6H, d, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 0.90 (3H, d, J = 6.9 Hz, CHCH₃).



(*R*)-2-Metoxi-2-fenil-acetat de (2*R*)-2,4-dimetil-3-oxopentil (94**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.20 (no revela gaire). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.30 (5H, m, ArH), 4.72 (1H, s, PhCH), 4.27 (1H, dd, J = 10.8, 8.1 Hz, COOCH_xH_y), 4.10 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz, COOCH_xH_y), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.08–2.99 (1H, m, COOCH₂CH), 2.68–2.54 (1H, m, CHCOCH), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.99 (6H, d, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

1.3. SÍNTESI DE L'(*S,E*)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-4-HEXEN-3-ONA (**46**)

1.3.1. Via de l'amida Weinreb

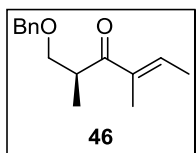
S'addicionà gota a gota una solució de bromur d'(*E*)-2-buten-2-ilmagnesi (102 mL, 0.5 M en THF, 51 mmol) sobre una solució de **3** (4.07 g, 17 mmol) en THF anhidre (20 mL) en un bany d'aigua i sota atmosfera inert. Es deixà reaccionar durant 24 h a temperatura ambient. Passat aquest temps es refredà a 0 °C, s'afegí 10 mL d'una solució 2 M d'HCl i s'agità vigorosament durant 10 min a temperatura ambient.

Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 × 20 mL). A continuació s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El producte obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 fins a 7:3), amb el que s'obtingueren 2.07 g (46%) d'(*S,E*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (**46**).

1.3.2. Via Corey-Kwiatkowski i Horner-Wadsworth-Emmons

S'addicionà una solució de BuLi (1.6 mL, 1.58 M en hexà, 2.6 mmol) sobre una solució d'etilfosfonat de dietil (422 µL, 2.6 mmol) en Et₂O anhidre (2.5 mL), sota atmosfera inert i a –78 °C. S'agità durant 30 min a aquesta mateixa temperatura. Passat aquest temps s'hi afegí una solució de l'èster **2** (300 mg, 1.44 mmol) en Et₂O anhidre (500 µL × 2). La solució taronja s'agità 1 h 30 min a –78 °C i després es pujà la temperatura fins a 0 °C. Amb agitació vigorosa, s'afegí H₂O (53 µL, 2.9 mmol) en THF (2 mL) i la suspensió obtinguda s'agità durant 5 min. Seguidament, s'afegí una solució d'acetaldehid (133 µL, 2.0 mmol) en THF (500 µL) i es deixà reaccionant durant 4 h a temperatura ambient.

S'afegí Et₂O (10 mL) i una solució saturada de NH₄Cl (10 mL). Es separà la fase orgànica i es rentà la aquosa amb Et₂O (3 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució saturada de NH₄Cl (2 × 10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El producte obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 fins a 9:1), amb el que s'obtingueren 200 mg (60%) d'(*S,E*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (**46**).



(*S,E*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (46**).** Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 9:1) = 0.35. [α]_D = -2.73 (*c* 1.00, CHCl₃). IR (ATR) ν 3062, 3028, 2974, 2867, 1630, 1453, 1366, 1097. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 6.78 (1H, qq, *J* = 6.9, 1.6 Hz, C=CHCH₃), 4.51 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH₂H_y), 4.45 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.70 (dd, *J* = 8.8, 7.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.60–3.52 (1H, m, BnOCH₂CH), 3.42 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, BnOCH_xH_y), 1.86 (3H, dq, *J* = 6.9, 1.1 Hz, C=CHCH₃), 1.79 (3H, p, *J* = 1.5 Hz, CH₃C=CHCH₃), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, BnOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.9 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 137.5 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 73.2 (CH₂), 73.0 (CH₂), 39.7 (CH), 15.3 (CH₃), 14.9 (CH₃), 11.2 (CH₃).

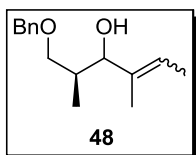
1.4. SÍNTESI DE L'(*S,Z*)-1-BENZILOXI-2,4-DIMETIL-4-HEXEN-3-ONA (**47**)

1.4.1. Via de l'aldehid

1.4.1.1. (*2S,3RS*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ol (**48**)

S'addicionà gota a gota una solució de bromur d'(*E*)-2-buten-2-ilmagnesi (29 mL, 0.5 M en THF, 15 mmol) sobre una solució de **25** sense purificar (1.31 g, 7.3 mmol) en Et₂O anhidre (18 mL), a 0 °C i sota atmosfera inert. Es deixà reaccionar durant 1 h a 0 °C i passat aquest temps s'afegí 5 mL d'una solució d'HCl diluït i s'agità durant 10 min.

La fase aquosa es rentà amb Et₂O (2 × 20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (2 × 10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 fins a 1:1) i s'aïllaren 1.44 g (83% de les dues reaccions) de (*2S,3RS*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ol (**48**).



(*2S,3RS*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ol (48**).** Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30 i 0.25. IR (film) ν 3427, 2963, 2917, 2858, 1453, 1360, 1094, 1008. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) mescla de 4 diastereòmers: δ 7.37–7.21 (5H, m, ArH), 5.53–5.30 (1H, m, C=CHCH₃), 4.54 (2H, s, PhCH₂), 4.52 (2H, s, PhCH₂), 4.49 (2H, s, PhCH₂), 4.46 (2H, s, PhCH₂), 3.67–3.28 (3H, m, BnOCH₂ i CHOH), 2.14–1.91 (1H, m, CHCH₃), 1.72–1.55 (6H, m, CH₃C=CHCH₃), 1.10 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.93 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.73 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 0.72 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃).

1.4.1.2. (*RS,Z*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona ((±)-**47**)

S'afegí gota a gota DMSO (1 mL, 15 mmol) a una solució de (COCl)₂ (637 μ L, 7.3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (6 mL), en atmosfera inert i a -78 °C. S'agità durant 30 min a -78 °C. Seguidament

s'afegí una solució de **48** (1.13 g, 4.8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (6 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (3.1 mL, 22 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

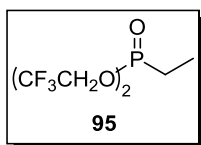
La suspensió blanca obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (20 mL) i H_2O (20 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 95:5 fins a 9:1) i s'aïllaren 431 mg (38%) de (*RS,Z*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (($\pm$)-**47**) i 307 mg (27%) de (*RS,E*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (($\pm$)-**46**).

1.4.2. Via Corey-Kwiatkowski i Still-Gennari

1.4.2.1. Preparació de l'etilfosfonat de bis-(2,2,2-trifluoroetil) (**95**)

S'addicionà una solució de 2,2,2-trifluoroetanol (453 μL , 6.3 mmol) i trietilamina (876 μL , 6.3 mmol) en Et_2O anhidre (2 mL) sobre una solució de diclorur etilfosfònic (320 μL , 3 mmol) en Et_2O anhidre (2 mL), en atmosfera inert i a 0°C . Seguidament es portà la mescla a reflux durant 2 h.

Passat aquest temps es refredà i s'eliminà el precipitat per filtració amb paper de filtre i netejant el precipitat amb Et_2O . S'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 8:2 fins a 7:3) s'aïllaren 640 mg (78%) d'etilfosfonat de bis-(2,2,2-trifluoroetil) (**95**).



Ettilfosfonat de bis-(2,2,2-trifluoroetil) (95**).** Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 8:2) = 0.25. **IR** (film) ν 1462, 1419, 1288, 1255, 1174, 1109, 1080, 1036, 1016. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.49–4.29 (4H, m, $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2$), 1.94 (2H, dq, $J = 18.8$, 7.7 Hz, PCH_2), 1.23 (3H, dt, $J = 21.6$, 7.7 Hz, CH_3). **RMN de ^{19}F** (400 MHz, CDCl_3) δ -75.4 (6F, t, $J = 8.1$ Hz, CF_3).

1.4.2.2. Intent d'obtenció de l'(*S,Z*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (**47**)

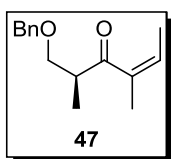
S'addicionà una solució de BuLi (544 μL , 1.58 M en hexà, 0.9 mmol) sobre una solució d'etilfosfonat de bis(2,2,2-trifluoroetil) (**95**) (236 mg, 0.9 mmol) en Et_2O anhidre (800 μL), sota atmosfera inert i a -78°C . S'agità durant 30 min a aquesta mateixa temperatura. Passat aquest temps s'hi afegí una solució de l'ester **2** (100 mg, 0.5 mmol) en Et_2O anhidre (200 $\mu\text{L} \times 2$). Seguidament es pujà la temperatura fins a temperatura ambient i es deixà agitant durant 24 h. Amb agitació vigorosa, s'afegí H_2O (20 μL , 1.7 mmol) en THF (500 μL) i la suspensió obtinguda s'agità durant 5 min. Seguidament, s'afegí una solució d'acetaldehid (38 μL , 0.7 mmol) en THF (200 μL) i es deixà reaccionant durant 4 h a temperatura ambient.

S'afegí Et_2O (10 mL) i una solució saturada de NH_4Cl (10 mL). Se separà la fase orgànica i es rentà la aquosa amb Et_2O (3×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució saturada de NH_4Cl (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. Es recuperà material de partida **2**.

1.4.3. Via de l'amida de Weinreb

Sobre una solució de *Z*-2-bromo-2-butè (302 µL, 3.0 mmol) en THF anhidre (6 mL), sota atmosfera inert i a -78°C , s'addicionà una solució de $^t\text{BuLi}$ (3.4 mL, 1.7 M en pentà, 5.8 mmol). La solució groga obtinguda s'agità durant 1 h a -78°C . Sobre l'alquenil-liti format s'addicionà l'amida de Weinreb **3** (353 mg, 1.5 mmol) en THF anhidre (1.5 mL $\times$ 2). Després de l'addició, s'agità la mescla durant 2 h a 0°C , en les que la solució va perdre la coloració groga.

S'afegí una solució 2 M d'HCl (5 mL) a 0°C . Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et_2O (3 $\times$ 20 mL). A continuació s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El producte obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5), amb el que s'obtingueren 270 mg (78%) d'(*S,Z*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (**47**) i traces de la cetona *E* (**46**).



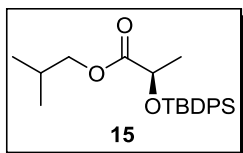
(*S,Z*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hexen-3-ona (47**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = +11.1$ (c 1.00, CHCl_3). IR (film) ν 3029, 2970, 2934, 2857, 1688, 1453, 1363, 1100, 1004. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 5.74 (1H, qq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 4.52 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.74 (1H, dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.46 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.25–3.13 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.92 (3H, p, $J = 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.79 (3H, dq, $J = 7.2, 1.5$ Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.11 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.6 (C), 138.2 (C), 136.7 (C), 131.4 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 73.2 (CH_2), 72.2 (CH_2), 44.3 (CH), 20.5 (CH_3), 15.3 (CH_3), 13.6 (CH_3).

1.5. SÍNTESI DE L'(*R*)-2-*tert*-BUTILDIFENILSILILOXIPROPANAL (**13**)

1.5.1. (*R*)-2-*tert*-Butildifenilsililoxipropanoat d'isobutil (**15**)

S'addicionà gota a gota TBDPSCI (2.8 mL, 11 mmol) sobre una solució d'(*R*)-lactat d'isobutil (1.47 mL, 10 mmol) i imidazole (1.48 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (18 mL), a 0°C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità durant 10 min a 0°C i 3 dies a temperatura ambient.

Es diluí en una solució saturada de NaHCO_3 (15 mL), es decantà la fase orgànica i s'extragué l'aquosa amb CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5), amb què s'aïllaren 3.87 g (97%) d'(*R*)-2-*tert*-butildifenilsililoxipropanoat d'isobutil (**15**).

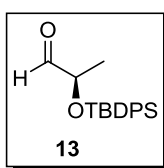


(*R*)-2-*tert*-Butildifenilsililoxipropanoat d'isobutil (15**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.55. $[\alpha]_D^{25} = +42.5$ (c 1.70, CHCl_3). IR (film) ν 2962, 2859, 1756, 1472, 1428, 1137, 1112. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.64 (4H, m, ArH), 7.42–7.35 (6H, m, ArH), 4.29 (1H, q, $J = 6.6$ Hz, SiOCH), 3.76 (2H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_2O), 1.82 (1H, hept, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, COCHCH_3), 1.09 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (C), 135.8 (CH), 135.7 (CH), 133.6 (C), 133.2 (C), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 70.7 (CH_2), 69.0 (CH), 27.7 (CH), 26.9 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.3 (C), 19.1 (CH_3), 19.0 (CH_3).

1.5.2. (R)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (13)

S'addicionà gota a gota durant 5 min una solució de DIBALH (4.3 mL, 1 M en hexà, 4.3 mmol) sobre una solució de **15** (1.31 g, 3.4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (20 mL) a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità durant 20 min a -78 °C i, a continuació, s'injectà lentament MeOH (2 mL) i s'agità a la mateixa temperatura durant 10 min. Tot seguit, s'injectà una solució aquosa 1 M de tartrat de sodi i potassi (20 mL) i s'agità enèrgicament durant 1 h 30 min, deixant que la mescla assolís la temperatura ambient.

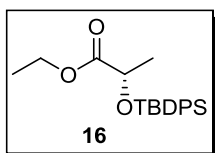
Es diluí en CH₂Cl₂ (40 mL) i en H₂O (15 mL). Se separaren les fases i l'aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli incolor resultant es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), amb què s'aïllaren 932 mg (88%) d'(*R*)-2-tert-butildifenilsililoxipropanal (**13**).



(R)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (13). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.45. $[\alpha]_D = +10.7$ (c 1.10, EtOH 95%) [lit.⁶² **ent-13** $[\alpha]_D = -10.2$ (c 1.20, EtOH 95%)]. **IR** (film) ν 2870, 1740, 1600, 1115. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (1H, d, $J = 1.2$, CHO), 7.80–7.60 (4H, m, ArH), 7.50–7.30 (6H, m, ArH), 4.09 (1H, qd, $J = 6.9$, 1.2 Hz, SiOCH), 1.22 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH₃), 1.11 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 203.7 (C), 135.7 (CH), 135.7 (CH), 133.2 (C), 132.9 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 74.4 (CH), 26.8 (CH₃), 19.2 (C), 18.4 (CH₃).

1.6. SÍNTESI DE L'(*S*)-2-tert-BUTILDIFENILSILILOXIPROPANAL (ent-13)**1.6.1. (*S*)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanoat d'etil (16)**

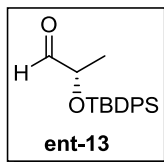
S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 1.5.1 partint d'(*S*)-lactat d'etil (1.19 mL, 10 mmol), amb què s'obtingueren 3.54 g (98%) d'(*S*)-2-tert-butildifenilsililoxipropanoat d'etil (**16**).



(S)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanoat d'etil (16). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.55. $[\alpha]_D = -32.2$ (c 1.10, CHCl₃). **IR** (film) ν 2930, 2856, 1752, 1470, 1426, 1133, 1110. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.59 (4H, m, ArH), 7.47–7.31 (6H, m, ArH), 4.26 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, SiOCH), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₃), 1.37 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, SiOCHCH₃), 1.15 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₃), 1.09 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 173.7 (C), 135.9 (CH), 135.7 (CH), 133.6 (C), 133.3 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 69.0 (CH), 60.5 (CH₂), 26.8 (CH₃), 21.2 (CH₃), 19.2 (C), 14.0 (CH₃).

1.6.2. (*S*)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (ent-13)

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 1.5.2 partint d'(*S*)-2-tert-butildifenilsililoxipropanoat d'etil (**16**) (900 mg, 2.5 mmol), amb què s'obtingueren 658 mg (83%) d'(*S*)-2-tert-butildifenilsililoxipropanal (**ent-13**).

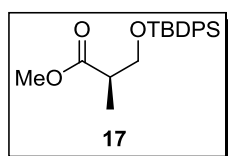


(S)-2-tert-Butildifenilsililoxipropanal (ent-13). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.50. $[\alpha]_D = -11.3$ (c 1.50, EtOH 95%) [lit.⁶² $[\alpha]_D = -10.2$ (c 1.20, EtOH 95%)].

1.7. SÍNTESI DE L'(*R*)-3-*tert*-BUTILDIFENILSILILOXI-2-METILPROPANAL (14)**1.7.1. (*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (17)**

S'addicionà gota a gota TBDPSCl (3.0 mL, 11.3 mmol) sobre una solució a 0 °C d'(*R*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil (1.23 g, 10.2 mmol) i imidazole (1.54 g, 22.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) sota atmosfera de nitrogen. La mescla de reacció s'agità durant 5 min a 0 °C i durant 18 h a temperatura ambient.

Es diluí amb CH₂Cl₂ (100 mL) i es rentà amb una solució 1 M d'HCl (100 mL) i una solució saturada de NaCl (100 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. S'obtingué un oli groc que es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 99:1 fins a 9:1), amb què s'aïllaren 3.63 g (99%) d'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (**17**).

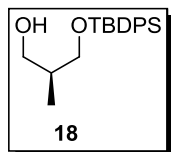


(*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (17**).** Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.35. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.59 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.83 (1H, dd, *J* = 9.9, 7.2 Hz, SiOCH_xH_y), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, SiOCH_xH_y), 3.68 (3H, s, OCH₃), 2.77–2.66 (1H, m, CHCH₃), 1.16 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.03 (9H, s, SiC(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C), 135.6 (C), 133.5 (CH), 129.6 (CH), 127.6 (CH), 65.9 (CH₂), 51.5 (CH₃), 42.4 (CH), 26.7 (CH₃), 19.2 (C), 13.5 (CH₃).

1.7.2. (*S*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (18**)**

S'addicionà una solució de DIBALH (22.0 mL, 1 M en hexà, 22.0 mmol) sobre una solució de l'èster **17** (3.54 g, 9.9 mmol) en toluè anhidre (15 mL), a –78 °C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità a –78 °C durant 2 h. La reacció s'aturà injectant AcOEt (10 mL) i s'agità durant 30 min a temperatura ambient.

La mescla de reacció es rentà amb una solució 0.5 M d'HCl (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. S'obtingué un oli groc que es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 98:2 fins a 85:15), amb què s'aïllaren 3.21 g (99%) d'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (**18**).



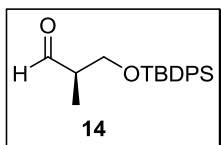
(*S*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (18**).** Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.15. **[α]_D** = –6.5 (*c* 1.15, CHCl₃) [lit.¹⁹⁶ **ent-18** **[α]_D** = +6.3 (*c* 1.00, CHCl₃)]. **IR** (film): 3379, 3072, 2931, 2860, 1590, 1428, 1111, 1038. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.67 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, SiOCH_xH_y), 3.70–3.62 (2H, m, CH₂OH), 3.59 (1H, dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, SiOCH_xH_y), 2.55 (1H, s, OH), 2.06–1.90 (1H, m, CH), 1.06 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.83 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (C), 133.2 (CH), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 68.6 (CH₂), 67.5 (CH₂), 37.3 (CH), 26.8 (CH₃), 19.1 (C), 13.1 (CH₃).

1.7.3. (*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanal (14**)**

S'addicionà lentament DMSO (0.90 mL, 12.6 mmol) sobre una solució a –78 °C de (COCl)₂ (0.84 mL, 9.7 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (10 mL) sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità durant 30 min a –78 °C. A continuació, s'addicionà via cànula una solució de **18** (1.25 g, 4.2 mmol) en

CH_2Cl_2 anhidre (3 mL). La mescla resultant es tornà tèrbola blanquinosa i s'agità durant 30 min a -78°C . Posteriorment, s'injectà Et_3N anhidra, s'agità 5 min a -78°C i es deixà evolucionar el sistema fins a temperatura ambient durant 1 h.

Es diluí en Et_2O (100 mL), es rentà amb H_2O (75 mL) i la fase aquosa s'extragué amb Et_2O (50 mL). La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (50 mL), s'assecà amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent. S'aïllaren 1.26 g (100%) d'un sòlid groc, l'anàlisi del qual per RMN de ^1H revelà que es tractava de l'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropanal (**14**), que s'utilitzà sense cap altra purificació.

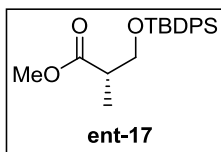


(*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanal (14**).** Sòlid groc. $[\alpha]_{\text{D}} = -21.1$ (c 1.00, CHCl_3) [lit.¹⁹⁷ $[\alpha]_{\text{D}} = -21.5$ (c 1.44, CHCl_3)]. R_{f} (hexà /AcOEt 9:1) = 0.40. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, CHO), 7.67–7.62 (4H, m, ArH), 7.47–7.35 (6H, m, ArH), 3.93–3.81 (2H, m, SiOCH_2), 2.63–2.50 (1H, m, CHCH_3), 1.10 (3H, d, $J = 6.9$, CHCH_3), 1.04 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

1.8. SÍNTESI DE L'(*S*)-3-*tert*-BUTILDIFENILSILILOXI-2-METILPROPANAL (**ent-14**)

1.8.1. (*S*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (**ent-17**)

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 1.7.1 partint d'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil (1.44 g, 12 mmol), amb què s'obtingueren 4.35 g (100%) d'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (**ent-17**).

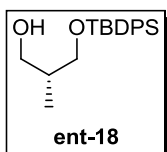


(*S*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metilpropanoat de metil (ent-17**).** Oli incolor. R_{f} (hexà/AcOEt 95:5) = 0.20. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.59 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.83 (1H, dd, $J = 9.9, 7.2$ Hz, SiOCH_2H_y), 3.72 (1H, dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, SiOCH_2H_x), 3.68 (3H, s, OCH_3), 2.77–2.66 (1H, m, CHCH_3), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 1.03 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

1.8.2. (*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (**ent-18**)

S'addicionà durant 5 min una solució de DIBALH (14 mL, 1 M en toluè, 14 mmol) sobre una solució d'**ent-17** (2.0 g, 5.6 mmol) en toluè anhidre (7 mL) a -78°C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità a -78°C durant 1 h i a -20°C durant 2 h.

La reacció s'aturà injectant AcOEt (6 mL) i una solució 0.5 M d'HCl (15 mL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient. Es separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (50 mL). La fase orgànica es rentà amb una solució 0.5 M d'HCl (30 mL) i una solució saturada de NaCl (30 mL), s'assecà amb MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingué un oli groc que es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 85:15), amb què s'aïllaren 1.35 g (75%) d'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (**ent-18**).



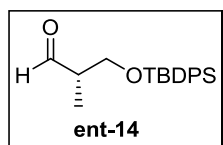
(*R*)-3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol (ent-18**).** Oli incolor. R_{f} (hexà/AcOEt 85:15) = 0.15. $[\alpha]_{\text{D}} = +6.1$ (c 1.40, CHCl_3) [lit.¹⁹⁶ $[\alpha]_{\text{D}} = +6.3$ (c 1.00, CHCl_3)]. **IR** (film) ν 3379, 3072, 2931, 2860, 1590, 1428, 1111, 1038. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.67 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.72 (1H, dd, $J =$

9.9, 4.8 Hz, SiOCH_xH_y), 3.70–3.62 (2H, m, CH₂OH), 3.59 (1H, dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, SiOCH_xH_y), 2.55 (1H, s, OH), 2.06–1.90 (1H, m, CH), 1.06 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH₃).

1.8.3. (S)-3-*tert*-Butildifenilsiloxi-2-metilpropanal (ent-14)

S'addicionà lentament DMSO (0.32 mL, 4.5 mmol) sobre una solució de (COCl)₂ (0.30 mL, 3.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (3.0 mL) a –78 °C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agità durant 30 min a –78 °C. A continuació, s'addicionà via cànula una solució d'ent-18 (0.506 g, 1.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.0 mL). La mescla resultant es tornà tèrbola blanquinosa i s'agità durant 30 min a –78 °C. Posteriorment, s'injectà Et₃N anhidra, s'agità 5 min més a –78 °C i es deixà evolucionar fins a temperatura ambient durant 2 h.

Es diluí en Et₂O (30 mL) i en una solució saturada de NaCl (15 mL). Se separaren les fases i l'aquosa s'extragué amb Et₂O (3 x 20 mL). Es reuniren les fases orgàniques, es rentà amb una solució saturada de NaCl (30 mL), s'assecà amb MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent al buit. S'aïllaren 502 mg (99%) d'un sòlid groc, l'anàlisi del qual per RMN de ¹H confirmà que es tractava d'(S)-3-*tert*-butildifenilsiloxi-2-metilpropanal (ent-14), que s'utilitzà sense cap altra purificació.



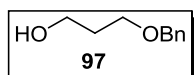
(S)-3-*tert*-Butildifenilsiloxi-2-metilpropanal (ent-14). Sòlid groc. $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (c 1.00, CHCl₃) [lit.¹⁹⁸ $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c 1.00, CHCl₃)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, d, $J = 1.8$, CHO), 7.67–7.62 (4H, m, ArH), 7.47–7.35 (6H, m, ArH), 3.93–3.81 (2H, m, CH₂OSi), 2.63–2.50 (1H, m, CHCH₃), 1.10 (3H, d, $J = 6.9$, CHCH₃), 1.04 (9H, s, C(CH₃)₃).

1.9. SÍNTESI DEL 3-BENZOLOXIPROPANAL (96)

1.9.1. 3-Benziloxi-1-propanol (97)

S'addicionà, durant 30 min i en petites proporcions, NaH del 60% (4.2 g, 110 mmol) sobre una solució d'1,3-propandiòl (8.37 g, 110 mmol) en DMF anhidra (80 mL), a 0 °C i sota atmosfera de N₂. La solució tèrbola resultant s'agità durant 1 h i s'addicionà, gota a gota, clorur de benzil (11.5 mL, 100 mmol). A continuació, s'agità a temperatura ambient durant 20 h.

Passat aquest temps, la mescla de reacció es refredà a 0 °C i s'afegí lentament H₂O (20 mL). S'extragué amb Et₂O (3 x 100 mL), la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄, es filtrà i es concentrà al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 6:4), amb què s'aïllaren 4.11 g (23%) de 3-benziloxi-1-propanol (97).



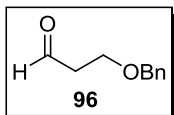
3-Benziloxi-1-propanol (97). Oli incolor. R_f (CH₂Cl₂) = 0.10. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.26 (5H, m, ArH), 4.53 (2H, s, PhCH₂), 3.79 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, CH₂O), 3.67 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, CH₂O), 1.87 (2H, quint, $J = 5.8$ Hz, CH₂CH₂CH₂).

1.9.2. 3-Benziloxipropanal (96)

S'afegí gota a gota DMSO (1.1 mL, 15.5 mmol) a una solució de (COCl)₂ (654 μ L, 7.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (6 mL), en atmosfera inert i a –78 °C. S'agità durant 30 min a –78 °C. Seguidament s'afegí una solució de 97 (834 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (6 mL) a la mescla anterior i es continuà

agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (3.2 mL, 23 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La mescla obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (20 mL) i H_2O (20 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 8:2) s'aïllaren 665 mg (81%) de 3-benziloxipropanal (**96**).



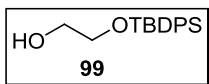
3-Benziloxipropanal (96). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 75:15) = 0.15. **IR** (film) ν 3089, 3066, 3033, 2865, 2734, 1725, 1454, 1097. **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, CHO), 7.35–7.31 (5H, m, ArH), 4.53 (2H, s, PhCH_2), 3.81 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, BnOCH_2), 2.70 (2H, td, $J = 6.0, 1.8$ Hz, HCOCH_2). **RMN de ^{13}C** (50.3 MHz, CDCl_3) δ 201.0 (CH), 137.8 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 73.2 (CH_2), 63.8 (CH_2), 43.9 (CH_2).

1.10. SÍNTESI DEL 2-*tert*-BUTILDIFENILSILILOXIACETALDEHID (**98**)

1.10.1. 2-*tert*-Butildifenilsilioxietanol (**99**)

S'addicionà TBDPSCl (2.6 mL, 10 mmol) sobre una solució d'etilenglicol (3.35 mL, 60 mmol) i imidazole (1.38 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (40 mL), a 0°C i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità durant 10 min a 0°C i 46 h a temperatura ambient.

Es diluï en Et_2O (40 mL) i H_2O (40 mL) i s'extragué en Et_2O (3×30 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 , es filtrà i es concentrà al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 a 85:15), amb què s'aïllaren 1.44 g (48%) del 2-*tert*-butildifenilsilioxietanol (**99**).

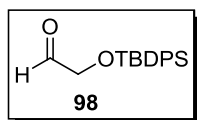


2-*tert*-Butildifenilsilioxietanol (99). Oli blanc. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.20. **IR** (film) ν 3349, 3072, 3047, 2931, 2858, 1427. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.69 (4H, m, ArH), 7.48–7.39 (6H, m, ArH), 3.81–3.75 (2H, m, CH_2O), 3.72–3.68 (2H, m, CH_2O), 2.22 (1H, s, OH), 1.10 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.5 (CH), 133.3 (C), 129.8 (CH), 127.7 (CH), 65.0 (CH_2), 63.7 (CH_2), 26.8 (CH_3), 19.2 (C).

1.10.2. 2-*tert*-Butildifenilsiloxiacetaldehid (**98**)

S'afegí gota a gota DMSO (1.1 mL, 15 mmol) a una solució de $(\text{COCl})_2$ (630 μL , 7.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (15 mL), en atmosfera inert i a -78°C . S'agità durant 30 min a -78°C . Seguidament s'afegí una solució de **99** (1.44 g, 4.8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (3.1 mL, 22 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La mescla obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (20 mL) i H_2O (20 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 1.30 g (91%) de 2-*tert*-butildifenilsiloxiacetaldehid (**98**).



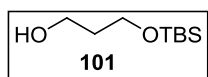
2-*tert*-Butildifenilsiloxiacetaldehid (98). Oli blanc. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30. **IR** (film) ν 3071, 2958, 2932, 2858, 1739, 1472, 1428, 1113. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (1H, s, CHO), 7.71–7.69 (4H, m, ArH), 7.49–7.40 (6H, m, ArH), 4.25 (2H, s, CH_2O), 1.15 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 201.5 (CH), 135.5 (CH), 132.5 (C), 130.0 (CH), 127.9 (CH), 70.0 (CH_2), 26.7 (CH_3), 19.2 (C).

1.11. SÍNTESI DEL 3-*tert*-BUTILDIMETILSILILOXIPROPANAL (100)

1.11.1. 3-*tert*-Butildimetilsililoxi-1-propanol (101)

S'addicionà, gota a gota, 1,3-propandiòl (2.9 mL, 40 mmol) sobre una solució de NaH del 60% (1.6 g, 40 mmol) en THF anhidre (80 mL), a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La solució resultant s'agità durant 1 h i s'addicionà, gota a gota, clorur de *tert*-butildimetilsilil (6.2 g, 40 mmol). A continuació, s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'afegí una solució de Na_2CO_3 del 10% (50 mL). La fase orgànica es rentà amb una solució de Na_2CO_3 del 10% (50 mL) i amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 , es filtrà i es concentrà al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 fins a 1:1) i s'aïllaren 3.9 g (52%) de 3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-propanol (**101**).

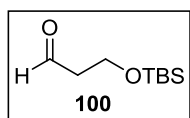


3-*tert*-Butildimetilsililoxi-1-propanol (101). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.10. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87–3.77 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (1H, s, OH), 1.78 (2H, p, $J = 5.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.91 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (6H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$).

1.11.2. 3-*tert*-Butildimetilsililoxipropanal (100)

S'afegí gota a gota DMSO (4.6 mL, 65 mmol) a una solució de $(\text{COCl})_2$ (2.7 mL, 31 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (40 mL), en atmosfera inert i a -78°C . S'agità durant 30 min a -78°C . Seguidament s'afegí una solució de **101** (3.9 g, 21 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (20 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 30 min a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (13.4 mL, 97 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La mescla obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (30 mL) i H_2O (30 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×30 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×20 mL) i una solució saturada de NaCl (20 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli blanc es dissolgué en Et_2O (5 mL) i es filtrà sobre Celite. S'aïllaren 3.6 g (93%) de 3-*tert*-butildimetilsililoxipropanal (**100**).



3-*tert*-Butildimetilsililoxipropanal (100). Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.50. **IR** (film) ν 2954, 2930, 2856, 1726, 1471, 1254, 1094. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (1H, s, CHO), 3.98 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2OSi), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, HCOCH_2), 0.88 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (6H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 202.2 (CH), 57.6 (CH_2), 46.7 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.4 (C), -5.3 (CH_3), -5.3 (CH_3).

2. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI METIL CETONA 1

ÍNDIX

2.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1	213
2.1.1. Proves realitzades enolitzant amb TiCl_4	213
2.1.2. Proves realitzades enolitzant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	213
2.1.3. Proves realitzades enolitzant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$	213
2.1.4. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$ (mètode A)	214
2.1.5. Proves realitzades enolitzant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3 + \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	214
2.1.6. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$	215
2.1.7. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	215
2.1.8. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{SnCl}_4$	216
2.1.9. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{Et}_2\text{AlCl}$	216
2.1.10. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	216
2.1.11. Proves realitzades amb 2 equivalents de TiCl_4 (mètode B)	217
2.1.12. Proves realitzades canulant l'aldehid precomplexat sobre l'enolat (mètode C)	217
2.1.13. Proves realitzades canulant l'enolat sobre l'aldehid precomplexat (mètode D)	218
 2.2. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1: MÈTODE A	218
 2.3. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1: MÈTODE D	219
 2.4. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS D'1	220
 2.5. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	225
2.5.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 5c	225
2.5.2. Formació del cetal isopropilidènic 11c	226
2.5.3. Formació de l'acetal benzilidènic 12c	226
2.5.4. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 5i	227
2.5.5. Formació del cetal isopropilidènic 11i	228
2.5.6. Formació de l'acetal benzilidènic 12i	228
 2.6. REACCIONS ALDÒLIQUES DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES	229
 2.7. ESTUDIS PER RMN	231

2. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI METIL CETONA 1**2.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1****2.1.1. Proves realitzades enolitant amb TiCl_4**

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.12 mL, 1.1 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C , s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà per RMN de ^1H i es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 7:3). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.2. Proves realitzades enolitant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$

S'addicionà lentament $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (81 μL , 0.275 mmol) destil·lat sobre una solució de TiCl_4 (90 μL , 0.825 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. La solució blanquinosa resultant s'agità durant 15 min a 0°C . Passat aquest temps s'afegí CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient obtenint una solució pràcticament incolora.

La solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ anterior s'afegí via cànula (2×1 mL) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc molt clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a -78°C , s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat, la solució taronja obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.3. Proves realitzades enolitant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$

S'addicionà lentament $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (163 μL , 0.55 mmol) destil·lat sobre una solució de TiCl_4 (60 μL , 0.55 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. La solució blanquinosa resultant s'agità durant 15 min a 0°C . Passat aquest temps s'afegí CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient obtenint una solució pràcticament incolora.

La solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ anterior s'afegí via cànula (2×1 mL) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a -78°C , s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.4. Proves realitzades enolitant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$ (mètode A)

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.5. Proves realitzades enolitant amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3 + \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$

S'addicionà lentament $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (81 μL , 0.275 mmol) destil·lat sobre una solució de TiCl_4 (90 μL , 0.825 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. La solució blanquinosa resultant s'agità durant 15 min a 0°C . Passat aquest temps s'afegí CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient obtenint una solució pràcticament incolora.

La solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ anterior s'afegí via cànula (2×1 mL) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc molt clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà via cànula (2×1 mL) una solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ preparada com es descriu anteriorment i la solució s'enfosquí. S'agità durant 10 min a -78°C i seguidament s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada

de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.6. Proves realitzades enolitant amb TiCl_4 + $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$

S'addicionà lentament $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (81 μL , 0.275 mmol) destil·lat sobre una solució de TiCl_4 (90 μL , 0.825 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL), a 0 °C i sota atmosfera inert. La solució blanquinosa resultant s'agità durant 15 min a 0 °C. Passat aquest temps s'afegí CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient obtenint una solució pràcticament incolora.

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a -78 °C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc molt clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a -78 °C s'addicionà via cànula (2×1 mL) la solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ preparada anteriorment i la solució s'enfosquí. S'agità durant 10 min a -78 °C i seguidament s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78 °C.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.7. Proves realitzades enolitant amb TiCl_4 + $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78 °C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc molt clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a -78 °C s'addicionà gota a gota $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (325 μL , 1 mmol) i la solució s'enfosquí. S'agità durant 10 min a -78 °C i seguidament s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78 °C.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.8. Proves realitzades enolitzant amb TiCl_4 + SnCl_4

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (4 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà una solució 1 M de SnCl_4 (1 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.9. Proves realitzades enolitzant amb TiCl_4 + Et_2AlCl

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (4 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà una solució 1.8 M de Et_2AlCl (0.56 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

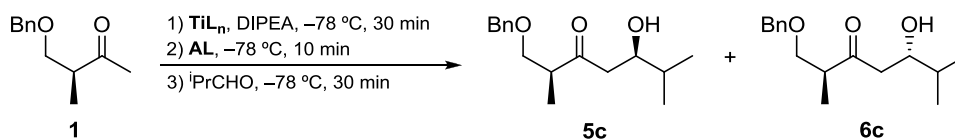
S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.10. Proves realitzades enolitzant amb TiCl_4 + $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.13 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat, la solució taronja obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit

anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 20 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.



Prova	TiL ₄	AL	rd (5c/6c) ^a	Rendiment ^b (%)
1	TiCl ₄	—	68:32	81
2	Ti(O ⁱ Pr)Cl ₃	—	83:17	92
3	Ti(O ⁱ Pr) ₂ Cl ₂	—	67:32	35 (53) ^c
4	TiCl ₄	TiCl ₄	95:5	89
5	Ti(O ⁱ Pr)Cl ₃	Ti(O ⁱ Pr)Cl ₃	77:23	67
6	TiCl ₄	Ti(O ⁱ Pr)Cl ₃	85:15	68 (6) ^c
7	TiCl ₄	Ti(O ⁱ Pr) ₄	68:32	36 (5) ^c
8	TiCl ₄	SnCl ₄	92:8	57 (18) ^c
9	TiCl ₄	Et ₂ AlCl	92:8	79
10	TiCl ₄	BF ₃ ·OEt ₂	62:38	91

^aDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

Taula 20

2.1.11. Proves realitzades amb 2 equivalents de TiCl₄ (mètode B)

S'addicionà gota a gota TiCl₄ (0.24 mL, 2 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) a -78 °C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78 °C, s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78 °C.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et₂O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H₂O (50 mL), una solució saturada de NaHCO₃ (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et₂O (2 × 75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà per RMN de ¹H i es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 21 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.12. Proves realitzades canulant l'aldehid precomplexat sobre l'enolat (mètode C)

S'addicionà gota a gota TiCl₄ (0.13 mL, 1.2 mmol) sobre una solució d'isobutiraldehid (0.11 mL, 1.2 mmol) recentment destil·lat en CH₂Cl₂ anhidre (2 mL) a -78 °C i sota atmosfera inert. S'agità durant 10 min a -78 °C.

S'addicionà gota a gota TiCl₄ (0.12 mL, 1.1 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH₂Cl₂ anhidre (2 mL) a -78 °C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell

fosc que s'agità durant 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es canulà la solució de l'aldehid precomplexat anterior sobre la de l'enolat i la solució vermella obtinguda s'agità durant 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

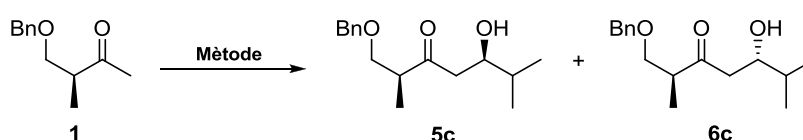
S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O ($2 \times 75\text{ mL}$). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà per RMN de ^1H i es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 7:3). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 21 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

2.1.13. Proves realitzades canulant l'enolat sobre l'aldehid precomplexat (mètode D)

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.12 mL, 1.1 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **1** en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. La solució obtinguda s'agità durant 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.13 mL, 1.2 mmol) sobre una solució d'isobutiraldehid (0.11 mL, 1.2 mmol) recentment destil·lat en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera inert. S'agità durant 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es canulà la solució de l'enolat anterior sobre la de la l'aldehid precomplexat, la solució vermella obtinguda s'agità durant 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O ($2 \times 75\text{ mL}$). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà per RMN de ^1H i es purificà mitjançant cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 7:3). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 21 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.



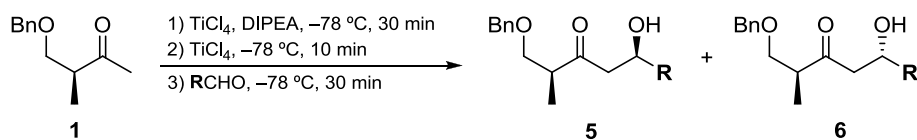
Prova	Mètode	rd (5c/6c) ^a	Rendiment ^b (%)
1	A	95:5	89
2	B	94:6	75
3	C	93:7	33 (52) ^c
4	D	97:3	86

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

Taula 21

2.2. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1: MÈTODE A

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 2.1.4 utilitzant una solució de l'aldehid corresponent, recentment destil·lat si s'escau. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 22 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.



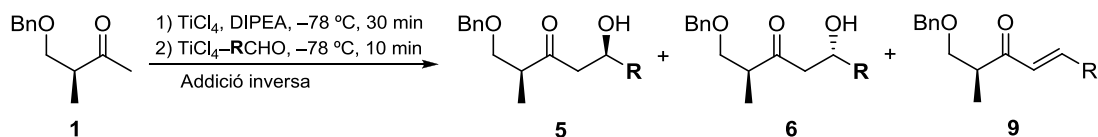
Prova	Aldehid	R	rd (5/6) ^a	Rendiment ^b (%)
1	a	Pr	90:10	78
2	b	ⁱ Bu	92:8	86
3	c	ⁱ Pr	95:5	89
4	d	^t Bu	98:2	90
5	e^c	(<i>E</i>)-PhCH=CH	90:10 ^d	77
6	f^c	(<i>E</i>)-MeCH=CH	93:7	80
7	g^c	CH ₂ =C(Me)	95:5	78
8	h^e	<i>p</i> -MeOPh	90:10	91
9	i^e	Ph	92:8	93
10	j^e	<i>p</i> -NO ₂ Ph	94:6	81
11	k^c	BnOCH ₂	50:50 ^d	85
12	l^{c,e}	BnOCH ₂ CH ₂	38:62 ^d	80

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^dDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^eS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid.

Taula 22

2.3. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA D'1: MÈTODE D

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 2.1.13 utilitzant una solució de l'aldehid corresponent, recentment destil·lat si s'escau. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 23 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 2.4.

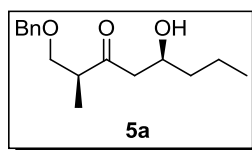


Prova	Aldehid	R	rd (5/6) ^a	Rdt. ^b (%)	Rdt. de 9 ^c (%)
1	a	Pr	96:4	88	—
2	b	ⁱ Bu	95:5	86	<5 ^d
3	c	ⁱ Pr	97:3	86	—
4	e^e	(<i>E</i>)-PhCH=CH	95:5 ^f	22 (43) ^g	22
5	f^e	(<i>E</i>)-MeCH=CH	97:3	80	<5 ^d
6	g^e	CH ₂ =C(Me)	98:2	81	<5 ^d
7	h^h	<i>p</i> -MeOPh	91:9	35 (40) ^g	<5 ^d
8	i^h	Ph	97:3	68	21
9	j^h	<i>p</i> -NO ₂ Ph	96:4	60	34
10	k^e	BnOCH ₂	81:19 ^f	56	<5 ^d
11	l^{e,h}	BnOCH ₂ CH ₂	82:18 ^f	77	9

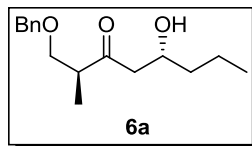
^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de les enones **9**. ^dEs detectà l'enona **9** per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^eL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^fDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^gEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada. ^hS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid.

Taula 23

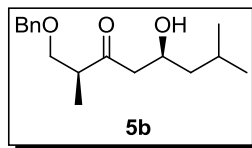
2.4. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS D'1



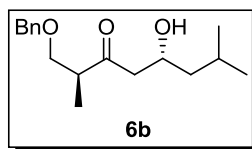
(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-octanona (5a). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.40. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 12.2 min. $[\alpha]_D = +41.0$ (c 1.20, CHCl₃). IR (film) ν 3471, 3031, 2959, 2932, 2872, 1708, 1454, 1375, 1099, 1028. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.27 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.10–4.04 (1H, m, CHOH), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.2 Hz, BnOCH_xH_y), 3.49 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.09 (1H, s, OH), 2.94–2.85 (1H, m, CHCH₃), 2.70 (1H, dd, J = 17.5, 2.6 Hz, COCH_xH_y), 2.54 (1H, dd, J = 17.5, 9.2 Hz, COCH_xH_y), 1.53–1.41 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 1.39–1.30 (2H, m, CH₂CH₃), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.9 (C), 138.0 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 73.6 (CH₂), 72.4 (CH₂), 67.4 (CH), 49.2 (CH₂), 47.0 (CH), 38.7 (CH₂), 18.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₁₆H₂₄NaO₃ [M+Na]⁺: 287.1618, trobat: 287.1621.



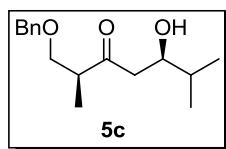
(2S,5R)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-octanona (6a). Aldol minoritari 2,5-*anti*. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 9.7 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 48.7 (CH₂).



(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,7-dimetil-3-octanona (5b). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 10.0 min. $[\alpha]_D = +35.4$ (c 1.15, CHCl₃). IR (film) ν 3472, 2955, 2869, 1708, 1454, 1367, 1099, 1028. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.26 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.17–4.11 (1H, m, CHOH), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.49 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.07 (1H, s, OH), 2.91–2.88 (1H, m, CHCH₃), 2.68 (1H, dd, J = 17.5, 2.7 Hz, COCH_xH_y), 2.53 (1H, dd, J = 17.5, 9.1 Hz, COCH_xH_y), 1.82–1.72 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.45 (1H, ddd, J = 13.7, 8.9, 5.6 Hz, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.12 (1H, ddd, J = 13.7, 8.5, 4.5 Hz, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.9 (C), 138.0 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 73.6 (CH₂), 72.4 (CH₂), 65.8 (CH), 49.7 (CH₂), 47.0 (CH), 45.7 (CH₂), 24.6 (CH), 23.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 13.4 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₁₇H₂₆NaO₃ [M+Na]⁺: 301.1774, trobat: 301.1779.

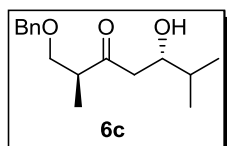


(2S,5R)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,7-dimetil-3-octanona (6b). Aldol minoritari 2,5-*anti*. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 8.7 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.1 (3H, d, J = 7.0 Hz, BnOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 49.2 (CH₂), 47.3 (CH), 45.8 (CH₂).

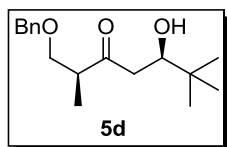


(2S,5R)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (5c). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 13.1 min. $[\alpha]_D = +56.5$ (c 1.00, CHCl₃) [lit.⁶¹ *ent-5c* $[\alpha]_D = -50.4$ (c 0.27, CHCl₃)]. IR

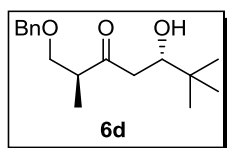
(film) ν 3491, 2962, 1708, 1454, 1367, 1098. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.26 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.83 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.7, 2.3$ Hz, CHOH), 3.62 (1H, dd, $J = 9.0, 8.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.49 (1H, dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.06 (1H, s, OH), 2.96–2.88 (1H, m, CHCH_3), 2.69 (1H, dd, $J = 17.4, 2.3$ Hz, COCH_xH_y), 2.54 (1H, dd, $J = 17.4, 9.7$ Hz, COCH_xH_y), 1.73–1.61 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_2CHCH_3), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.9 (C), 137.8 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 73.3 (CH_2), 72.2 (CH_2), 72.1 (CH), 46.8 (CH), 46.0 (CH_2), 33.0 (CH), 18.4 (CH_3), 17.8 (CH_3), 13.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.1618, trobat: 287.1623.



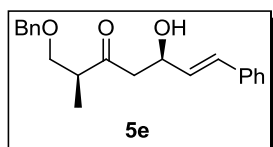
(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (6c). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) $t_R = 7.3$ min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 47.2 (CH), 45.6 (CH_2).



(2S,5R)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6,6-trimetil-3-heptanona (5d). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/ i PrOH 7:3) = 0.50. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) $t_R = 18.4$ min. $[\alpha]_D = +57.4$ (c 1.10, CHCl_3). **IR** (film) ν 3507, 3031, 2957, 2870, 1708, 1479, 1454, 1364, 1088. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.27 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.74 (1H, ddd, $J = 10.4, 3.0, 1.8$ Hz, CHOH), 3.62 (1H, dd, $J = 9.1, 8.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.49 (1H, dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 2.99 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, OH), 2.97–2.89 (1H, m, CHCH_3), 2.72 (1H, dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, COCH_xH_y), 2.50 (1H, dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, COCH_xH_y), 1.07 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 0.89 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.3 (C), 138.0 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 74.8 (CH), 73.6 (CH_2), 72.5 (CH_2), 47.1 (CH), 44.5 (CH_2), 34.4 (C), 25.9 (CH_3), 13.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.1774, trobat: 301.1770.

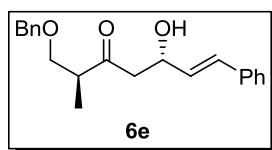


(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6,6-trimetil-3-heptanona (6d). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) $t_R = 17.8$ min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3).



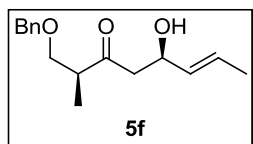
(2S,5R,6E)-1-Benziloxi-7-fenil-5-hidroxi-2-metil-6-hepten-3-ona (5e). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Sòlid groc. $P_f = 70$ °C–72 °C. R_f (hexà/ i PrOH 7:3) = 0.30. $[\alpha]_D = +21.0$ (c 0.80, CHCl_3). **IR** (film) ν 3494, 3030, 2978, 2933, 2861, 1705, 1684, 1653, 1496, 1420, 1118. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.21 (10H, m, ArH), 6.62 (1H, dd, $J = 15.9, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 6.19 (1H, dd, $J = 15.9, 5.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 4.81–4.75 (1H, m, CHOH), 4.51 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.63 (1H, dd, $J = 9.0, 8.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.52 (1H, dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.24 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, OH), 2.97–2.89 (1H, m, CHCH_3), 2.85 (1H, dd, $J = 17.5, 3.4$ Hz, COCH_xH_y), 2.76 (1H, dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, COCH_xH_y), 1.09 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz,

CDCl_3) δ 213.6 (C), 137.8 (C), 137.7 (C), 136.6 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 73.4 (CH_2), 72.1 (CH_2), 68.3 (CH), 48.8 (CH_2), 46.9 (CH), 13.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.1618, trobat: 347.1621.



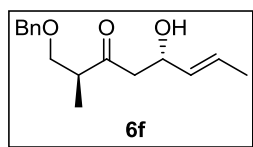
(2S,5S,6E)-1-Benziloxi-7-fenil-5-hidroxi-2-metil-6-hepten-3-ona (6e).

Aldol minoritari 2,5-*anti*. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH_3).



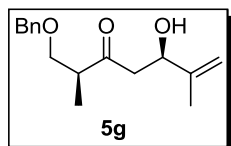
(2S,5R,6E)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2-metil-6-octen-3-ona (5f).

Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) **t_R** = 15.6 min. **[α]_D** = +33.5 (c 1.15, CHCl_3). **IR** (film) ν 3454, 3030, 2858, 1709, 1496, 1454, 1376, 1098, 1028. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.27 (5H, m, ArH), 5.70 (1H, dqd, J = 15.3, 6.5, 1.1 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.48 (1H, ddq, J = 15.3, 6.5, 1.6 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.55–4.52 (1H, m, CHOH), 4.50 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.49 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz, BnOCH_xH_y), 3.06 (1H, s, OH), 2.93–2.85 (1H, m, CH_2CHCH_3), 2.73 (1H, dd, J = 17.4, 3.7 Hz, COCH_xH_y), 2.66 (1H, dd, J = 17.4, 8.3 Hz, COCH_xH_y), 1.68 (3H, ddd, J = 6.5, 1.6, 0.9 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH_2CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.9 (C), 137.8 (C), 131.9 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 73.3 (CH_2), 72.1 (CH_2), 68.4 (CH), 48.8 (CH_2), 46.9 (CH), 17.7 (CH_3), 13.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1461, trobat: 285.1459.



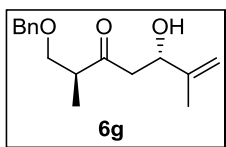
(2S,5S,6E)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2-metil-6-octen-3-ona (6f).

Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) **t_R** = 14.1 min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH_2CHCH_3).

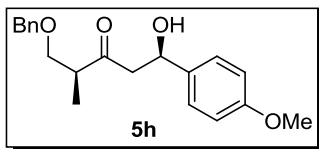


(2S,5R)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-6-hepten-3-ona (5g).

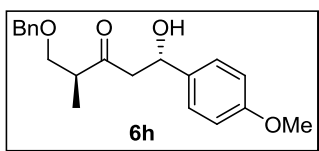
Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. **HPLC** (hexà/ i PrOH 95:5) **t_R** = 19.2 min. **[α]_D** = +51.6 (c 1.15, CHCl_3). **IR** (film) ν 3462, 3030, 2972, 2862, 1710, 1652, 1496, 1454, 1370, 1092. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.27 (5H, m, ArH), 5.01–4.99 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.86–4.84 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz, CHOH), 4.50 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.50 (1H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.11 (1H, s, OH), 2.96–2.87 (1H, m, CHCH_3), 2.77 (1H, dd, J = 17.4, 3.1 Hz, COCH_xH_y), 2.69 (1H, dd, J = 17.4, 9.1 Hz, COCH_xH_y), 1.72 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.2 (C), 145.9 (C), 138.0 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 111.2 (CH_2), 73.6 (CH_2), 72.4 (CH_2), 71.1 (CH), 47.8 (CH_2), 47.1 (CH), 18.6 (CH_3), 13.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1461, trobat: 285.1460.



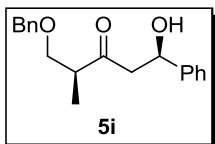
(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-6-hepten-3-ona (6g). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 13.4 min. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (3H, d, J = 7.0 Hz, $CHCH_3$).



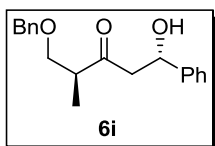
(1R,4S)-5-Benziloxi-1-(4-metoxifenil)-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona (5h). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 6:4) = 0.35. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 18.2 min. $[\alpha]_D^{25} = +25.2$ (c 1.03, $CHCl_3$). **IR** (film) ν 3462, 2924, 2854, 1709, 1612, 1514, 1248, 1034. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.23 (7H, m, ArH), 6.87–6.85 (2H, m, ArH), 5.11 (1H, td, J = 6.2, 2.6 Hz, $CHOH$), 4.49 (1H, d, J = 12.3 Hz, $PhCH_2H_y$), 4.46 (1H, d, J = 12.3 Hz, $PhCH_2H_y$), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.61 (1H, dd, J = 9.0, 8.2 Hz, $BnOCH_2H_y$), 3.50 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz, $BnOCH_2H_y$), 3.38 (1H, d, J = 2.6 Hz, OH), 2.95–2.80 (3H, m, $CHCOCH_2$), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, $CHCH_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 213.8 (C), 159.0 (C), 137.8 (C), 135.0 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 113.8 (CH), 73.3 (CH_2), 72.1 (CH_2), 69.3 (CH), 55.3 (CH_3), 50.9 (CH_2), 46.9 (CH), 13.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $C_{20}H_{24}NaO_4 [M+Na]^+$: 351.1567, trobat: 351.1559.



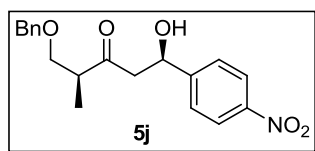
(1S,4S)-5-Benziloxi-1-(4-metoxifenil)-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona (6h). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 13.7 min. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62 (1H, dd, J = 9.1, 7.9 Hz, $BnOCH_2H_y$), 3.50 (1H, dd, J = 9.1, 5.2 Hz, $BnOCH_2H_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 72.0 (CH_2), 69.7 (CH), 50.5 (CH_2), 47.2 (CH).



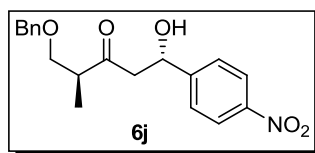
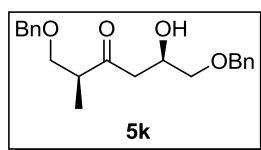
(1R,4S)-5-Benziloxi-1-fenil-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona (5i). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 10.5 min. $[\alpha]_D^{25} = +42.0^\circ$ (c 1.15, $CHCl_3$). **IR** (film) ν 3460, 3062, 3030, 2972, 2862, 1709, 1495, 1454, 1365, 1094, 1028. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.24 (10H, m, ArH), 5.16 (1H, dd, J = 7.9, 4.4 Hz, $CHOH$), 4.49 (1H, d, J = 11.8 Hz, $PhCH_2H_y$), 4.46 (1H, d, J = 11.8 Hz, $PhCH_2H_y$), 3.61 (1H, dd, J = 9.1, 8.1 Hz, $BnOCH_2H_y$), 3.50 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz, $BnOCH_2H_y$), 3.47 (1H, s, OH), 2.98–2.82 (3H, m, $CHCOCH_2$), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, $CHCH_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 213.7 (C), 142.9 (C), 137.8 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 73.3 (CH_2), 72.1 (CH_2), 69.7 (CH), 50.9 (CH_2), 46.8 (CH), 13.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $C_{19}H_{22}NaO_3 [M+Na]^+$: 321.1461, trobat: 321.1467.



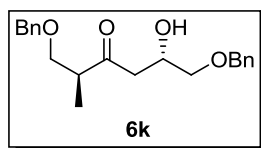
(1S,4S)-5-Benziloxi-1-fenil-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona (6i). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 12.0 min. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, $BnOCH_2CHCH_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 70.0 (CH), 50.5 (CH_2), 47.1 (CH).

**(1R,4S)-5-Benziloxi-1-(4-nitrofenil)-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona****(5j).** Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 6:4) = 0.25.**HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 28.1 min. $[\alpha]_D$ = +28.4 (c 1.15, CHCl₃).**IR** (film) ν 3469, 2862, 1710, 1604, 1519, 1347, 1078. **RMN de ¹H** (400

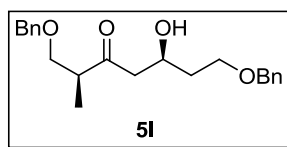
MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.14 (2H, m, ArH), 7.45–7.43 (2H, m, ArH), 7.37–7.26 (5H, m, ArH), 5.24 (1H, dt, J = 9.4, 2.8 Hz, CHOH), 4.48 (2H, s, PhCH₂), 3.78–3.69 (1H, m, OH), 3.64–3.51 (2H, m, BnOCH₂), 2.95 (1H, dd, J = 17.7, 2.8 Hz, COCH_xH_y), 2.95–2.87 (1H, m, CHCH₃), 2.80 (1H, dd, J = 17.7, 9.4 Hz, COCH_xH_y), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.4 (C), 150.2 (C), 147.2 (C), 137.6 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 123.6 (CH), 73.4 (CH₂), 72.3 (CH₂), 68.8 (CH), 50.7 (CH₂), 46.7 (CH), 12.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₁₉H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺: 366.1312, trobat: 366.1316.

**(1S,4S)-5-Benziloxi-1-(4-nitrofenil)-1-hidroxi-4-metil-3-pentanona****(6j).** Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 85:15) t_R = 18.0 min.**RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 72.1 (CH₂), 69.2 (CH), 50.2 (CH₂), 47.1 (CH).**(2S,5R)-1,6-Bisbenziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-hexanona (5k).**Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.20. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 9.1 min. **IR** (film) ν 3462, 3063, 3030, 2970, 2862, 1708, 1496,

1454, 1366, 1098, 1028. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.23 (10H, m, ArH), 4.53 (2H, s, (PhCH₂)_x), 4.47 (2H, s, (PhCH₂)_y), 4.34–4.18 (1H, m, CHOH), 3.61 (1H, dd, J = 9.1, 7.8 Hz, (BnOCH_xH_y)_x), 3.52–3.42 (2H, m, (BnOCH_xH_y)_x i (BnOCH_xH_y)_y), 3.10 (1H, d, J = 3.9 Hz, OH), 2.95–2.83 (1H, m, CHCH₃), 2.80–2.65 (2H, m, COCH₂), 2.72 (1H, dd, J = 10.1, 6.1 Hz, (BnOCH_xH_y)_y), 1.07 (3H, d, J = 7.1 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.2 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 73.2 (CH₂), 72.0 (CH₂), 66.9 (CH), 47.1 (CH), 45.1 (CH₂), 13.2 (CH₃).

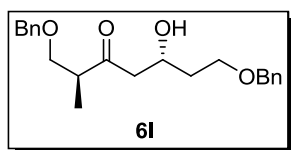
**(2S,5S)-1,6-Bisbenziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-hexanona (6k).**Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 7.9 min. **RMN de ¹H** (400

MHz, CDCl₃) δ 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.1 (C), 72.1 (CH₂), 66.7 (CH), 46.9 (CH), 45.5 (CH₂), 13.1 (CH₃).

**(2S,5S)-1,7-Bisbenziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (5l).**Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. **IR** (film) ν 3489, 3030, 2860, 1708, 1453, 1365, 1099.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.22 (10H, m, ArH), 4.49 (2H, s, (PhCH₂)_x), 4.46 (2H, s, (PhCH₂)_y), 4.29–4.19 (1H, m, CHOH), 3.69–3.57 (2H, m, (BnOCH_xH_y)_x i (BnOCH_xH_y)_y), 3.47 (1H, dd, J = 9.1, 5.3 Hz, (BnOCH_xH_y)_x), 3.42 (1H, d, J = 2.8 Hz, OH), 2.93–2.81 (1H, m, COCH₂), 2.66 (1H, dd, J = 7.6, 6.2 Hz, (BnOCH_xH_y)_y), 1.83–1.68 (2H, m, CH₂CH₂OBN), 1.06 (3H, d, J = 7.1 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C**

(100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.7 (C), 138.1 (C), 137.8 (C), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 73.2 (CH_2), 73.1 (CH_2), 72.0 (CH_2), 67.7 (CH_2), 66.3 (CH), 48.6 (CH), 47.0 (CH_2), 36.1 (CH_2), 13.2 (CH_3).



(2S,5R)-1,7-Bisbenziloxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (6l). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (1H, d, J = 2.8 Hz, OH), 1.05 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 49.0 (CH), 46.7 (CH).

2.5. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

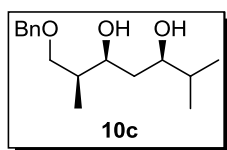
2.5.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 5c

S'afegí Et_2BOMe (2.6 mL, 1 M en THF, 2.6 mmol) sobre una solució de l'aldol **5c** (404 mg, 1.53 mmol) en THF anhidre (10 mL), sota atmosfera inert i a -78°C . La solució resultant s'agità durant 20 min a -78°C . Seguidament, s'afegí NaBH_4 (70 mg, 1.84 mmol) i es deixà reaccionar durant 3 h a -78°C .

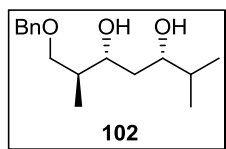
S'addicionà AcOH glacial (3 mL) i es deixà atemperar. Es diluí amb H_2O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució 1 M de NaOH (50 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es dissolgué en una solució 1 M d' AcONa en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 (40 mL). La mescla es refredà a 0°C , s'hi afegí H_2O_2 33% p/v (6 mL) i s'agità durant 1 h a temperatura ambient.

Es diluí en H_2O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 7:3), obtenint 375 mg (92%) de (2S,3S,5R)-1-benziloxi-2,6-dimetil-3,5-heptandiòl (**10c**) i (2S,3R,5S)-1-benziloxi-2,6-dimetil-3,5-heptandiòl (**102**), en la mateixa relació diastereomèrica (95:5) que l'aldol de partida.



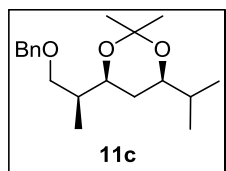
(2S,3S,5R)-1-Benziloxi-2,6-dimetil-3,5-heptandiòl (10c). Diol majoritari 2,3-*sin*-3,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 7:3) = 0.20. $[\alpha]_D = +30.3$ (c 1.20, CHCl_3). **IR** (film) ν 3410, 2950, 2874, 1450, 1410, 1384, 1365, 1329, 1098, 1028. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.28 (5H, m, ArH), 4.53 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.01 (1H, dt, J = 9.7, 2.7 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$), 3.63 (1H, ddd, J = 9.0, 5.0, 2.6 Hz, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.54 (1H, dd, J = 9.1, 5.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.51 (1H, dd, J = 9.1, 6.5 Hz, BnOCH_xH_y), 1.97–1.90 (1H, m, CHCH_3), 1.71–1.60 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.53–1.44 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (3H, d, J = 7.2 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.92 (3H, d, J = 6.9 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (3H, d, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 77.9 (CH_2), 76.2 (CH_2), 74.5 (CH), 73.8 (CH), 38.9 (CH), 36.0 (CH_2), 34.3 (CH), 18.5 (CH_3), 17.8 (CH_3), 11.6 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.1774, trobat: 289.1767.



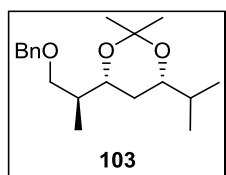
(2S,3R,5S)-1-Benziloxi-2,6-dimetil-3,5-heptandiòl (102). Diol minoritari 2,3-*anti*-3,5-*sin*. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (1H, ddd, $J = 11.4, 3.8, 2.4$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$), 3.73 (1H, ddd, $J = 11.3, 6.0, 2.5$ Hz, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$).

2.5.2. Formació del cetal isopropilidènic 11c

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **10c** (53 mg, 0.199 mmol) en una mescla de CH_2Cl_2 /2,2-dimetoxipropà 1:1 (5 mL). Es deixà agitant durant 24 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), obtenint 48 mg (95%) de (2S,3S,5R)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (**11c**) i (2S,3R,5S)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (**103**), en la mateixa relació diastereomèrica (95:5) que el diol de partida.



(2S,3S,5R)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (11c). Cetal majoritari 2,3-*sin*-3,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.80. $[\alpha]_D^{25} = +24.6$ (c 0.40, CHCl_3). **IR** (film) ν 2990, 2959, 2872, 1378, 1257, 1201, 1171, 1098. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.20 (5H, m, ArH), 4.51 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.88 (1H, ddd, $J = 11.7, 4.8, 2.5$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$), 3.47 (1H, dd, $J = 9.1, 6.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.44 (1H, dd, $J = 9.1, 4.7$ Hz, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.34 (1H, dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.84–1.73 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.65–1.55 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.35 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.37–1.33 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26–1.16 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.90 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 98.4 (C), 74.4 (CH_2), 73.3 (CH_2), 72.5 (CH), 69.8 (CH), 38.9 (CH), 33.3 (CH_2), 31.1 (CH), 30.4 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.7 (CH_3), 17.9 (CH_3), 12.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2087, trobat: 329.2084.



(2S,3R,5S)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (103). Cetal minoritari 2,3-*anti*-3,5-*sin*. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.36 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.86 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$).

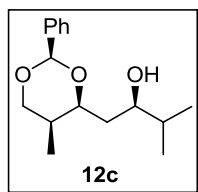
2.5.3. Formació de l'acetal benzilidènic 12c

Es dissolgué el diol **10c** (47mg, 0.188 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) i s'afegí tamís molecular de 4Å en pols* sota atmosfera inert. S'afegí DDQ (179 mg, 0.751 mmol) i es deixà la solució taronja agitant durant 24 h a temperatura ambient.

La suspensió marró es filtrà sobre Celite® i es rentà el sòlid amb CH_2Cl_2 . La solució es diluí en H_2O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO_3 (2 × 20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4

* Prèviament a l'estufa.

anhidre i s'elimina el dissolvent al buit. L'oli resultant es purifica per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 6:4), obtenint 11 mg (23%) de (2*R*,4*S*,5*S*)-2-fenil-4-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutil]-5-metil-1,3-dioxà (**12c**) i recuperant 15 mg (32%) de material de partida.



(2*R*,4*S*,5*S*)-2-Fenil-4-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutil]-5-metil-1,3-dioxà (12c**).** Oli taronja. R_f (hexà/AcOEt 6:4) = 0.50. $[\alpha]_D = -10.1$ (c 1.00, CHCl₃). IR (film) ν 3525, 2961, 2929, 2873, 1466, 1389, 1375, 1165, 1113, 1003. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.26 (5H, m, ArH), 5.56 (1H, s, PhCH), 4.24 (1H, ddd, $J = 9.7, 3.4, 2.4$ Hz, CHCH₂CHOHCH(CH₃)₂), 4.13 (1H, dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, OCH_xH_y), 4.03 (1H, dd, $J = 11.3, 1.3$ Hz, OCH_xH_y), 3.63 (1H, ddd, $J = 10.1, 5.3, 1.8$ Hz, CHOH), 1.82–1.52 (4H, m, CHCH(O)CH₂CH(O)CH), 1.23 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₂CHCH₃), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (CH), 102.1 (CH), 81.4 (CH), 76.7 (CH), 74.1 (CH₂), 36.5 (CH₂), 34.1 (CH), 32.5 (CH), 18.6 (CH₃), 17.8 (CH₃), 11.7 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₁₆H₂₃O₂ [M-OH]⁺: 247.1693, trobat: 247.1693.

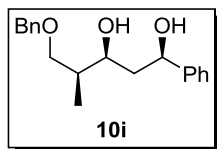
2.5.4. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol **5i**

S'afegí Et₂BOMe (1.14 mL, 1 M en THF, 1.14 mmol) sobre una solució de l'aldol **5i** (220 mg, 0.67 mmol) en THF anhidre (7 mL), sota atmosfera inert i a –78 °C. La solució resultant s'agità durant 20 min a –78 °C. Seguidament, s'afegí NaBH₄ (31.1 mg, 0.81 mmol) i es deixà reaccionar durant 3 h a –78 °C.

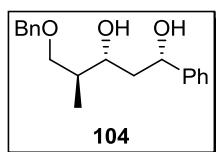
S'addicionà AcOH glacial (1.5 mL) i es deixà atemperar. Es diluí amb H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució 1 M de NaOH (50 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es dissolgué en una solució 1 M d'AcONa en MeOH/H₂O 9:1 (20 mL). La mescla es refredà a 0 °C, s'hi afegí H₂O₂ 33% p/v (3 mL) i s'agità durant 1 h a temperatura ambient.

Es diluí en H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3), obtenint 82 mg (95%) d'una mescla de (1*R*,3*S*,4*S*)-5-benziloxi-1-fenil-4-metil-1,3-pentadiol (**10i**) i (1*R*,3*R*,4*S*)-5-benziloxi-1-fenil-4-metil-1,3-pentadiol (**104**), en la mateixa relació diastereomèrica (92:8) que l'aldol de partida.



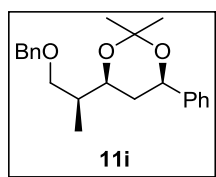
(1*R*,3*S*,4*S*)-5-Benziloxi-1-fenil-4-metil-1,3-pentandiol (10i**).** Diol majoritari 2,3-*sin*-3,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.30. $[\alpha]_D = +22.6$ (c 0.70, CHCl₃). IR (film) ν 3396, 2916, 2857, 1454, 1100, 1061. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.27 (10H, m, ArH), 4.95 (1H, dd, $J = 10.0, 2.6$ Hz, CHPh), 4.54 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.14 (1H, dt, $J = 10.83, 2.17$ Hz, CHCHOH), 3.56 (1H, dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.51 (1H, dd, $J = 9.1, 6.9$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.99–1.92 (1H, m, CHCH₃), 1.88 (1H, ddd, $J = 14.3, 10.8, 10.0$ Hz, CH_xH_yCHOH), 1.66 (1H, ddd, $J = 14.3, 2.7, 2.0$ Hz, CH_xH_yCHOH), 0.92 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (CH), 75.9 (CH), 75.5 (CH), 74.5 (CH₂), 73.8 (CH₂), 42.5 (CH₂), 38.7 (CH), 11.7 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₁₉H₂₄NaO₃ [M+Na]⁺: 323.1618, trobat: 323.1612.



(1S,3R,4S)-5-Benziloxi-1-fenil-4-metil-1,3-pentandiol (104). Diol minoritari 2,3-*anti*-3,5-*sin*. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (1H, dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, CHPh), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3).

2.5.5. Formació del cetal isopropilidènic 11i

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **10i** (23 mg, 0.167 mmol) en una mescla de CH_2Cl_2 /2,2-dimetoxipropà 1:1 (5 mL). Es deixà agitant durant 24 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5), obtenint 23 mg (88%) de (2S,3S,5R)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-5-fenil-2-metilhexà (**11i**).

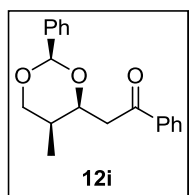


(1R,3S,4S)-5-Benziloxi-1,3-isopropilidendioxi-1-fenil-4-metilpentà (11i). Cetal 2,3-*sin*-3,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.80. $[\alpha]_D^{25} = +22.2$ (c 1.10, CHCl_3). **IR** (film) ν 3029, 2991, 2919, 2856, 1453, 1379, 1254, 1201, 1169, 1098. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.25 (10H, m, ArH), 4.88 (1H, dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, CHPh), 4.49 (2H, s, PhCH_2), 4.08 (1H, ddd, $J = 11.3, 4.9, 2.5$ Hz, CHCHO), 3.49 (1H, dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, BnOCH_2H_y), 3.35 (1H, dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, BnOCH_2H_y), 1.87–1.77 (1H, m, CHCH_3), 1.63 (1H, dt, $J = 12.9, 2.8$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHPh}$), 1.59–1.50 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHPh}$), 1.53 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.47 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.98 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (C), 138.8 (C), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 99.2 (C), 73.4 (CH_2), 72.2 (CH_2), 71.9 (CH), 69.9 (CH), 38.8 (CH), 36.9 (CH_2), 30.5 (CH_3), 20.1 (CH_3), 12.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.1931, trobat: 363.1927.

2.5.6. Formació de l'acetal benzilidènic 12i

Es dissolgué el diol **13** (46mg, 0.167 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) i s'afegí tamís molecular de 4Å en pols* sota atmosfera inert. S'afegí DDQ (160 mg, 0.668 mmol) i es deixà la solució taronja agitant durant 24 h a temperatura ambient.

La suspensió marró es filtrà sobre Celite® i es rentà el sòlid amb CH_2Cl_2 . La solució es diluí en H_2O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3 $\times$ 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO_3 (2 $\times$ 20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 6:4), obtenint 15 mg (33%) de (2R,4S,5S)-2-fenil-4-[2-fenil-2-oxo-etil]-5-metil-1,3-dioxà (**12i**).



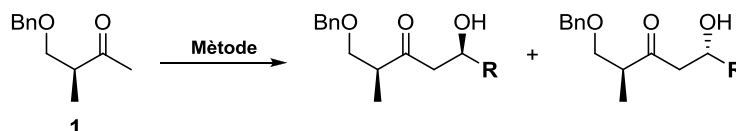
(2R,4S,5S)-2-Fenil-4-[2-fenil-2-oxoetil]-5-metil-1,3-dioxà (12i). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.60. $[\alpha]_D^{25} = +2.84$ (c 1.40, CHCl_3). **IR** (film) ν 2965, 2918, 2850, 1686, 1597, 1449, 1374, 1213, 1119, 1001. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00–7.27 (10H, m, ArH), 5.59 (1H, s, PhCH), 4.70 (1H, td, $J = 6.5, 2.4$ Hz, CHCHOCH_2), 4.20 (1H, dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, OCH_xH_y), 4.06 (1H, dd, $J = 11.3, 1.2$ Hz, OCH_xH_y), 3.41 (1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{COPh}$), 3.06 (1H, dd, $J = 16.9, 6.3$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{COPh}$), 1.85–1.80 (1H, m, CHCH_3), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz,

* Prèviament a l'estufa.

CDCl_3) δ 197.9 (C), 138.8 (C), 137.3 (C), 133.5 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 102.1 (CH), 76.3 (CH), 73.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 31.7 (CH), 11.7 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.1305, trobat: 319.1296.

2.6. REACCIONS ALDÒLIQUES DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES

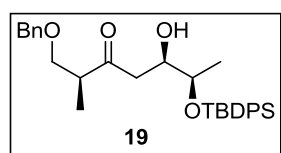
S'aplicà el mateix procediment que en els apartats 2.1.4 i 2.1.13, segons el mètode utilitzat, i emprant una solució de l'aldehid corresponent. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 24 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a continuació.



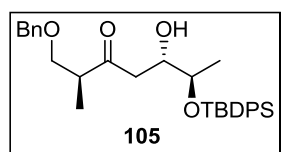
Prova	Mètode	Aldehid ^a	Aldols	rd (<i>sin/anti</i>) ^b	Rendiment ^c (%)
1	A	13	19/105	92:8	85
2	A	ent-13	20/106	94:6	88
3	A	14	21/107	93:7	90
4	A	ent-14	22/108	94:6	77
5	D	13	19/105	94:6	50 (36) ^d
6	D	ent-13	20/106	80:20	32 (57) ^d

^aS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid sense destil·lar. ^bDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^cRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **1** recuperada.

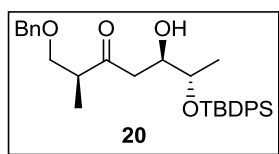
Taula 24



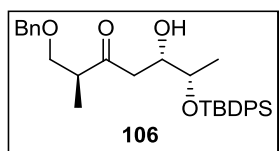
(2S,5R,6R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (19). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 8.9 min. $[\alpha]_D^{25}$ = +21.3 (*c* 1.20, CHCl_3). **IR** (film) ν 3491, 3070, 2932, 2858, 1710, 1472, 1454, 1428, 1375, 1111. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.65 (5H, m, ArH), 7.45–7.25 (10H, m, ArH), 4.48 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 4.44 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 4.04–3.99 (1H, m, CHOH), 3.84 (1H, qd, J = 6.3, 4.6 Hz, SiOCH), 3.61 (1H, dd, J = 9.1, 7.7 Hz, BnOCH_xH_y), 3.45 (1H, dd, J = 9.1, 5.4 Hz, BnOCH_xH_y), 2.91–2.85 (1H, m, BnOCH_2CH), 2.85 (1H, d, J = 4.3 Hz, OH), 2.69 (1H, dd, J = 17.2, 3.9 Hz, COCH_xH_y), 2.63 (1H, dd, J = 17.2, 8.7 Hz, COCH_xH_y), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 1.05 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz, SiOCHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.3 (C), 137.9 (C), 135.8 (C), 135.8 (C), 134.0 (CH), 133.5 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 73.2 (CH_2), 72.0 (CH_2), 71.5 (CH), 71.1 (CH), 47.0 (CH), 44.1 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.3 (C), 18.4 (CH_3), 13.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 522.3034, trobat: 522.3025.



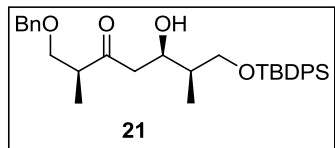
(2S,5S,6R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (105). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*anti*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 6.3 min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (3H, d, J = 6.2 Hz, SiOCHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 18.6 (CH_3), 13.3 (CH_3).



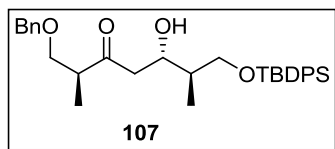
(2S,5R,6S)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (20). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.55. $[\alpha]_D = +9.5$ (c 1.10, CHCl₃). IR (film) ν 3499, 3070, 2932, 2857, 1710, 1472, 1454, 1428, 1375, 1111. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.64 (5H, m, ArH), 7.45–7.24 (10H, m, ArH), 4.47 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.04–3.98 (1H, m, CHOH), 3.82 (1H, qd, J = 6.3, 4.6 Hz, SiOCH), 3.58 (1H, dd, J = 9.1, 7.9 Hz, BnOCH_xH_y), 3.46 (1H, dd, J = 9.1, 5.3 Hz, BnOCH_xH_y), 2.90–2.82 (1H, m, BnOCH₂CH), 2.85 (1H, d, J = 3.3 Hz, OH), 2.70 (1H, dd, J = 17.2, 3.2 Hz, COCH_xH_y), 2.58 (1H, dd, J = 17.2, 9.0 Hz, COCH_xH_y), 1.06 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz, SiOCHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.3 (C), 137.9 (C), 135.9 (C), 135.9 (C), 134.2 (CH), 133.6 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 73.3 (CH₂), 72.1 (CH₂), 72.0 (CH), 71.6 (CH), 46.9 (CH), 44.6 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.3 (C), 18.5 (CH₃), 13.2 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₁H₄₄NO₄Si [M+NH₄]⁺: 522.3034, trobat: 522.3029.



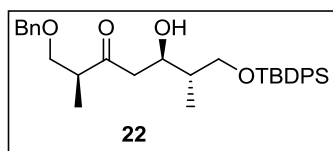
(2S,5S,6S)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2-metil-3-heptanona (106). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*sin*. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz, BnOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 71.4 (CH), 47.0 (CH), 44.1 (CH₂), 13.2 (CH₃).



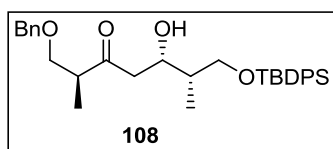
(2S,5R,6R)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (21). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.55. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 8.3 min. $[\alpha]_D = +11.4$ (c 1.25, CHCl₃). IR (film) ν 3512, 3070, 2931, 2858, 1709, 1472, 1454, 1428, 1362, 1112. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.65 (5H, m, ArH), 7.45–7.24 (10H, m, ArH), 4.49 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.45 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.35–4.30 (1H, m, CHOH), 3.68 (1H, dd, J = 9.3, 4.2 Hz, SiOCH_xH_y), 3.65 (1H, dd, J = 9.3, 5.2 Hz, SiOCH_xH_y), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.47 (1H, dd, J = 9.0, 5.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.15 (1H, d, J = 3.3 Hz, OH), 2.94–2.85 (1H, m, BnOCH₂CH), 2.71 (1H, dd, J = 17.1, 9.1 Hz, COCH_xH_y), 2.61 (1H, dd, J = 17.1, 3.4 Hz, COCH_xH_y), 1.78–1.70 (1H, m, SiOCH₂CH), 1.07 (3H, d, J = 7.2 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 1.06–1.05 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.91 (3H, d, J = 7.0 Hz, SiOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.7 (C), 137.9 (C), 135.6 (C), 135.6 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 73.3 (CH₂), 72.1 (CH₂), 68.9 (CH), 67.1 (CH₂), 46.9 (CH), 46.8 (CH₂), 39.7 (CH), 26.9 (CH₃), 19.2 (C), 13.2 (CH₃), 11.0 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₂H₄₂O₄Si [M+H]⁺: 519.2925, trobat: 519.2922.



(2S,5S,6R)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (107). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*anti*. HPLC (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 7.2 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, J = 7.0 Hz, SiOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 66.8 (CH₂), 40.2 (CH).

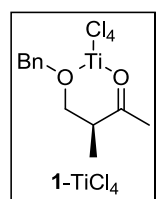


(2S,5R,6S)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (22). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 8.7 min. $[\alpha]_D^{25} = +24.0$ (c 1.30, CHCl₃). **IR** (film) ν 3497, 3070, 2961, 2931, 2858, 1709, 1472, 1428, 1112. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.65 (5H, m, ArH), 7.44–7.25 (10H, m, ArH), 4.49 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.45 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.17–4.11 (1H, m, CHOH), 3.71 (1H, dd, J = 10.2, 5.0 Hz, SiOCH_xH_y), 3.66 (1H, dd, J = 10.2, 6.1 Hz, SiOCH_xH_y), 3.62 (1H, dd, J = 9.0, 8.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.51 (1H, d, J = 3.3 Hz, OH), 3.47 (1H, dd, J = 9.0, 5.3 Hz, BnOCH_xH_y), 2.95–2.87 (1H, m, BnOCH₂CH), 2.73–2.62 (2H, d, COCH₂), 1.85–1.75 (1H, m, SiOCH₂CH), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 1.05 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.88 (3H, d, J = 7.0 Hz, SiOCH₂CHCH₃). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.9 (C), 137.9 (C), 135.6 (C), 135.5 (C), 133.3 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 73.3 (CH₂), 72.1 (CH₂), 70.3 (CH), 66.7 (CH₂), 46.9 (CH), 46.8 (CH₂), 40.2 (CH), 26.9 (CH₃), 19.2 (C), 13.3 (CH₃), 13.3 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₃₂H₄₂O₄Si [M+H]⁺: 519.2925, trobat: 519.2925.

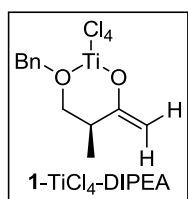


(2S,5S,6S)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,6-dimetil-3-heptanona (108). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*sin*. **HPLC** (hexà/ⁱPrOH 95:5) t_R = 7.3 min. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (3H, d, J = 7.1 Hz, SiOCH₂CHCH₃).

2.7. ESTUDIS PER RMN



Complex 1-TiCl₄. **RMN de 1H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.36 (5H, m, ArH), 5.53 (1H, d, J = 13.7 Hz, PhCH_xH_y), 5.35 (1H, d, J = 13.7 Hz, PhCH_xH_y), 4.23 (1H, dd, J = 13.2, 6.9 Hz, BnOCH_xH_y), 4.09 (1H, dd, J = 13.2, 2.8 Hz, BnOCH_xH_y), 3.29–3.16 (1H, m, CHCH₃), 2.70 (3H, s, COCH₃), 1.49 (3H, d, J = 7.6 Hz, CHCH₃). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl₃) δ 227.7 (C), 133.2 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 80.7 (CH₂), 69.3 (CH₂), 44.4 (CH), 30.4 (CH₃), 13.4 (CH₃).



Enolat d'1. **RMN de 1H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.18 (5H, m, ArH), 5.53 (1H, d, J = 14.1 Hz, PhCH_xH_y), 5.04 (1H, d, J = 14.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.24 (1H, s, C=CH_xH_y), 4.12 (1H, s, C=CH_xH_y), 4.03–3.87 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.74–3.65 (1H, m, BnOCH_xH_y), 2.98–2.92 (1H, m, CHCH₃), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz, CHCH₃). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl₃) δ 87.1 (CH₂), 78.0 (=CH₂), 74.6 (CH₂), 34.5 (CH), 13.6 (CH₃).

3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI ISOPROPIL CETONA 23

ÍNDEX

3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 23	237
3.1.1. Proves realitzades enolitzant amb TiCl_4	237
3.1.2. Proves realitzades enolitzant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$	237
3.2. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 23	238
3.3. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS DE 23	238
3.4. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	241
3.4.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 29c	241
3.4.2. Formació del cetal isopropilidènic 32c	242
3.4.3. Formació de l'acetal benzilidènic 33	243
3.5. REACCIONS ALDÒLIQUES DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES	244
3.6. ESTUDIS PER RMN	246
3.7. MODIFICACIONS DELS ALDOLS	246
3.7.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 29b	246
3.7.2. Reducció amb catecolborà de l'aldol 29a	247
3.7.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol 29a . Obtenció de l'1,3-diol anti.....	247
3.7.4. Formació del cetal isopropilidènic 32a	248
3.7.5. Protecció de l'aldol 29a com a èter de silil	249
3.7.6. Hidrogenòlisi de 39	249
3.7.7. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de 40 . Obtenció de l'1,3-diol sin	250
3.7.8. Formació de l'acetal benzilidènic 43	250
3.7.9. Oxidació de Dess-Martin de 40	251
3.7.10. Reacció aldòlica amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ utilitzant 44 com a aldehid	251
3.7.11. Reacció aldòlica amb Bu_2BOTf utilitzant 44 com a aldehid	252
3.7.12. Reacció de Mukaiyama amb $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ utilitzant 44 com a aldehid	252
3.7.13. Reacció d'al·lilació de Brown amb 44	253
3.7.14. Reacció de Wittig amb 44	253
3.7.15. Iodació de 40	253
3.7.16. Proves reacció de 45 amb cianur	253
3.7.17. Proves reacció radicalària amb AIBN de 45	254

3. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LA β -BENZILOXI ISOPROPIL CETONA 23

3.1. OPTIMITZACIÓ DE LES CONDICIONS DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 23

3.1.1. Proves realitzades enolitant amb TiCl_4

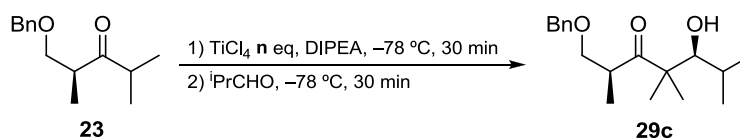
S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.12 mL, 1.1 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona 23 en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C , s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà per RMN de ^1H i es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 9:1). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 25 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 3.3.

3.1.2. Proves realitzades enolitant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$

S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona 23 en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota isobutiraldehid (0.14 mL, 1.5 mmol) recentment destil·lat i la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El tractament i purificació de la mescla de reacció fou idèntic al descrit anteriorment. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 25 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 3.3.



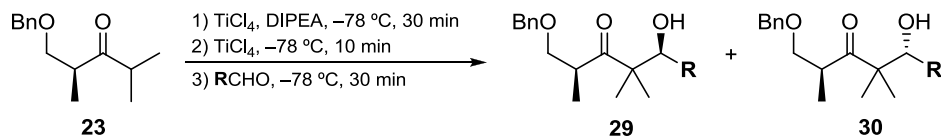
Prova	n (eq)	Rendiment ^{a,b} (%)
1	1	34 (37) ^c
2	2	86

^aNomés es detectà un únic diastereòmer per RMN de ^1H del cru de reacció.
^bRendiment de l'aldol aïllat mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona 23 recuperada.

Taula 25

3.2. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 23

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 3.1.2 utilitzant una solució de l'aldehid corresponent, recentment destil·lat si s'escau. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 26 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 3.3.

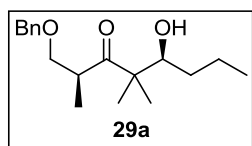


Prova	Aldehid	R	rd (29/30) ^a	Rendiment ^b (%)
1	a	Pr	>97:3 ^c	89
2	b	ⁱ Bu	>97:3 ^c	86
3	c	ⁱ Pr	99:1	86
4	d^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	95:5 ^e	63
5	e^d	CH ₂ =C(Me)	99:1	66
6	f^f	Ph	>97:3 ^c	76 ^g
7	g^f	<i>p</i> -ClPh	>97:3 ^c	57
8	h^c	BnOCH ₂	mescla complexa	—
9	i^{d,f}	TBDSOCH ₂	98:2	70
10	j^{d,f}	TBSOCH ₂ CH ₂	94:6	88

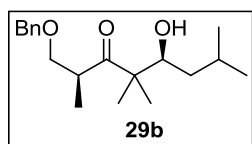
^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^dL'aldehid s'utilitzà sense destil·lar. ^eProva amb addició inversa dona 97:3. ^fS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid. ^gProva a major escala (× 2.7) dona 88% de rendiment.

Taula 26

3.3. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS DE 23

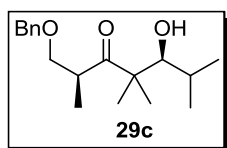


(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-octanona (29a). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.55. $[\alpha]_D = -11.4$ (c 1.08, CHCl₃). IR (film) ν 3465, 3031, 2959, 2871, 1706, 1455, 1366, 1099. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (5H, m, ArH), 4.48 (1H, d, J = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, J = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 3.81–3.76 (1H, m, CHOH), 3.74 (1H, dd, J = 10.1, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.50–3.41 (1H, m, CHCH₃), 3.36 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.25 (1H, dd, J = 5.6, 1.0 Hz, OH), 1.60–1.47 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.42–1.19 (3H, m, CH₂CH_xH_yCH₃), 1.13 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.06 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.97 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 218.4 (C), 137.1 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 75.1 (CH), 73.8 (CH₂), 73.5 (CH₂), 53.7 (C), 40.2 (CH), 32.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.0 (CH₂), 17.1 (CH₃), 15.5 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₁₈H₂₈NaO₃ [M+Na]⁺: 315.1931, trobat: 315.1928.

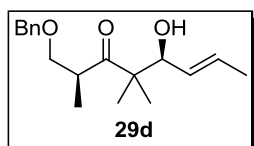


(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4,7-tetrametil-3-octanona (29b). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. $[\alpha]_D = -19.9$ (c 1.20, CHCl₃). IR (film) ν 3465, 3031, 2955, 2869, 1707, 1468, 1367, 1078. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 4.48 (1H, d, J =

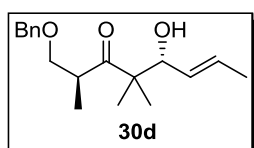
11.9 Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_xH_y), 3.87 (1H, ddd, $J = 10.6, 5.6, 1.6$ Hz, CHOH), 3.74 (1H, dd, $J = 10.1, 8.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.51–3.42 (1H, m, CHCH_3), 3.36 (1H, dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.22 (1H, dd, $J = 5.6, 1.2$ Hz, OH), 1.81–1.70 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (1H, ddd, $J = 14.1, 10.6, 3.8$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13–1.07 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.06 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 0.89 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.4 (C), 137.0 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 73.8 (CH_2), 73.5 (CH_2), 73.1 (CH), 53.7 (C), 40.2 (CH), 39.4 (CH_2), 24.7 (CH), 24.0 (CH_3), 21.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 17.0 (CH_3), 15.5 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.2087, trobat: 329.2081.



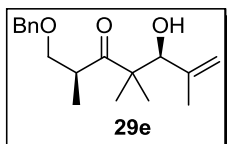
(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-3-heptanona (29c). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 23.6 min. $[\alpha]_D = -3.6$ (c 1.33, CHCl_3). **IR** (film) ν 3462, 3031, 2970, 2873, 1705, 1496, 1470, 1096. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.26 (5H, m, ArH), 4.50 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.70 (1H, dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.64 (1H, dd, $J = 6.5, 3.3$ Hz, CHOH), 3.45–3.39 (1H, m, CHCH_3), 3.36 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, OH), 3.34 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.92–1.81 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.15 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.00 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.7 (C), 137.3 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 79.3 (CH), 73.6 (CH_2), 73.4 (CH_2), 53.8 (C), 40.5 (CH), 29.0 (CH), 23.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 18.3 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.6 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.1931, trobat: 315.1937.



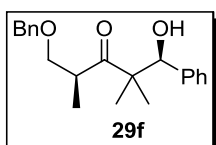
(2S,5S,6E)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-6-octen-3-ona (29d). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.40. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) t_R = 9.5 min. $[\alpha]_D = -16.3$ (c 0.95, CHCl_3). **IR** (film) ν 3454, 3030, 2937, 2875, 1704, 1454, 1364, 1091. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 5.70 (1H, dqd, $J = 15.2, 6.4, 0.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.44 (1H, ddq, $J = 15.2, 7.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.49 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.31–4.27 (1H, m, CHOH), 3.70 (1H, dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.49–3.40 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.42 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, OH), 3.35 (1H, dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.71 (3H, dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.09 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.08 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.4 (C), 137.1 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 76.8 (CH), 73.5 (CH_2), 73.4 (CH_2), 53.4 (C), 40.2 (CH), 21.7 (CH_3), 17.8 (CH_3), 17.2 (CH_3), 15.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$: 273.1849, trobat: 273.1852.



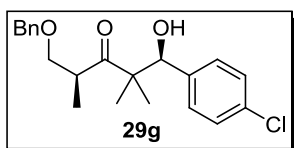
(2S,5R,6E)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-6-octen-3-ona (30d). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) t_R = 9.1 min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (CH_3).



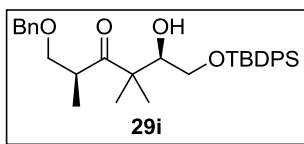
(2S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-6-hepten-3-ona (29e). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.60. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 23.1 min. $[\alpha]_D = -11.3$ (c 1.10, CHCl₃). **IR** (film) ν 3447, 2974, 2936, 2874, 1706, 1455, 1371, 1075, 1026. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.26 (5H, m, ArH), 5.02–5.00 (1H, m, C=CH_xH_y), 4.91–4.90 (1H, m, C=CH_xH_y), 4.52 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, J = 4.7 Hz, CHOH), 4.43 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 3.69 (1H, dd, J = 9.7, 8.4 Hz, BnOCH_xH_y), 3.58 (1H, d, J = 4.7 Hz, OH), 3.50–3.41 (1H, m, CHCH₃), 3.34 (1H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz, BnOCH_xH_y), 1.79 (3H, s, C=CCH₃), 1.13 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.12 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH₃). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 218.3 (C), 143.9 (C), 137.2 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 114.5 (CH₂), 78.5 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 53.7 (C), 40.3 (CH), 22.4 (CH₃), 20.2 (CH₃), 17.6 (CH₃), 15.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₁₈H₂₆NaO₃ [M+Na]⁺: 313.1774, trobat: 313.1773.



(1S,4S)-5-Benziloxi-1-fenil-1-hidroxi-2,2,4-trimetil-3-pentanona (29f). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Sòlid blanc. P_f = 70–72 °C. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.65. $[\alpha]_D = +15.0$ (c 1.00, CHCl₃). **IR** (KBr) ν 3508, 2976, 2866, 1695, 1494, 1454, 1077, 1055. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.26 (10H, m, ArH), 5.11 (1H, d, J = 4.2 Hz, CHOH), 4.55 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 4.45 (1H, d, J = 12.3 Hz, PhCH_xH_y), 3.83 (1H, d, J = 4.2 Hz, OH), 3.73 (1H, dd, J = 10.0, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.60–3.51 (1H, m, CHCH₃), 3.39 (1H, dd, J = 8.3, 4.4 Hz, BnOCH_xH_y), 1.03 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.02 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.02 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 218.3 (C), 139.5 (C), 137.1 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 76.9 (CH), 73.5 (CH₂), 73.4 (CH₂), 54.3 (C), 40.2 (CH), 22.2 (CH₃), 16.3 (CH₃), 15.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₁H₂₆NaO₃ [M+Na]⁺: 349.1774, trobat: 349.1773.

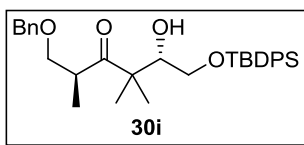


(1S,4S)-5-Benziloxi-1-p-cloro-fenil-1-hidroxi-2,2,4-trimetil-3-pentanona (29g). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Sòlid incolor. P_f = 67 °C–68 °C. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.25. $[\alpha]_D = +14.9$ (c 0.85, CHCl₃). **IR** (film) ν 3436, 2974, 2873, 1706, 1492, 1469, 1364, 1091, 1015. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (9H, m, ArH), 5.07 (1H, d, J = 4.2 Hz, CHOH), 4.54 (1H, d, J = 12.2 Hz, PhCH_xH_y), 4.45 (1H, d, J = 12.2 Hz, PhCH_xH_y), 3.91 (1H, d, J = 4.2 Hz, OH), 3.73 (1H, dd, J = 10.1, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.58–3.49 (1H, m, CHCH₃), 3.39 (1H, dd, J = 8.3, 4.3 Hz, BnOCH_xH_y), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.01 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.98 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 218.0 (C), 138.0 (C), 137.0 (C), 133.2 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 76.2 (CH), 73.6 (CH₂), 73.4 (CH₂), 54.2 (C), 40.2 (CH), 22.1 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₁H₂₅ClNaO₃ [M+Na]⁺: 383.1384, trobat: 383.1392.

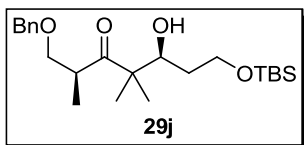


(2S,5S)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-hexanona (29i). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.20. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 9.4 min. $[\alpha]_D = -8.1$ (c 1.30, $CHCl_3$). **IR** (film) ν 3453, 3070, 2932, 2858, 1708, 1472, 1428, 1112.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.66 (4H, m, ArH), 7.44–7.24 (11H, m, ArH), 4.45 (1H, d, J = 12.0 Hz, $PhCH_xH_y$), 4.38 (1H, d, J = 12.0 Hz, $PhCH_xH_y$), 4.02 (1H, dt, J = 7.6, 3.7 Hz, $CHOH$), 3.73 (1H, dd, J = 10.6, 3.5 Hz, $SiOCH_xH_y$), 3.67–3.63 (1H, m, $BnOCH_xH_yCH$), 3.61 (1H, dd, J = 10.5, 7.7 Hz, $SiOCH_xH_y$), 3.40–3.31 (2H, m, $BnOCH_xH_yCH$), 3.26 (1H, d, J = 4.0 Hz, OH), 1.06 (3H, s, $C(CH_3)_x(CH_3)_y$), 1.06 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1.02 (3H, s, $C(CH_3)_x(CH_3)_y$), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz, $CHCH_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 217.3 (C), 137.5 (C), 135.6 (CH), 133.4 (C), 133.2 (C), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 75.6 (CH), 73.5 (CH_2), 73.3 (CH_2), 64.7 (CH_2), 51.8 (C), 40.4 (CH), 26.8 (CH_3), 20.8 (CH_3), 19.2 (C), 18.0 (CH_3), 15.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $C_{32}H_{46}NO_4Si$ $[M+NH_4]^+$: 536.3191, trobat: 536.3191.

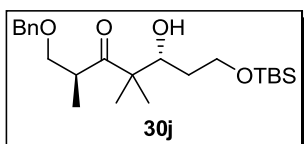


(2S,5R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-hexanona (30i). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 9.2 min. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 26.7 (CH_3).



(2S,5S)-1-Benziloxi-7-tert-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (29j). Aldol majoritari 2,5-*sin*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.70. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 7.5 min. $[\alpha]_D = -20.4$ (c 1.00, $CHCl_3$). **IR** (film) ν 3469, 2954, 2928, 2856, 1708, 1469, 1251, 1082.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.23 (5H, m, ArH), 4.48 (1H, d, J = 11.9 Hz, $PhCH_xH_y$), 4.43 (1H, d, J = 11.9 Hz, $PhCH_xH_y$), 4.05 (1H, ddd, J = 10.5, 4.2, 1.7 Hz, $CHOH$), 3.75–3.69 (3H, m, $BnOCH_xH_y$ i $SiOCH_2$), 3.51 (1H, dd, J = 4.2, 1.1 Hz, OH), 3.50–3.39 (1H, m, $BnOCH_2CH$), 3.36 (1H, dd, J = 8.3, 4.6 Hz, $BnOCH_xH_y$), 1.68–1.57 (1H, m, $SiOCH_2CH_xH_y$), 1.52–1.40 (1H, m, $SiOCH_2CH_xH_y$), 1.12 (3H, s, $C(CH_3)_x(CH_3)_y$), 1.09 (3H, s, $C(CH_3)_x(CH_3)_y$), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz, $CHCH_3$), 0.91 (9H, s, $OSi(CH_3)_3$), 0.06 (3H, s, $OSi(CH_3)_x(CH_3)_y$), 0.06 (3H, s, $OSi(CH_3)_x(CH_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 218.1 (C), 137.3 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 73.7 (CH_2), 73.5 (CH_2), 72.7 (CH), 61.1 (CH_2), 53.3 (C), 40.3 (CH), 33.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 18.3 (C), 17.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), –5.4 (CH_3), –5.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $C_{23}H_{41}O_4Si$ $[M+H]^+$: 409.2769, trobat: 409.2766.



(2S,5R)-1-Benziloxi-7-tert-butildimetilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (30j). Aldol minoritari 2,5-*anti*. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 9.4 min.

3.4. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

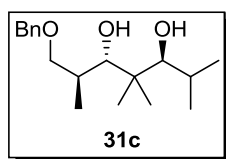
3.4.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 29c

S'afegí Et_2BOMe (1.5 mL, 1 M en THF, 1.51 mmol) sobre una solució de l'aldol **29c** (260 mg, 0.89 mmol) en THF anhidre (8 mL), sota atmosfera inert i a $-78^\circ C$. La solució resultant s'agità durant 20 min a $-78^\circ C$. Seguidament, s'afegí $NaBH_4$ (42 mg, 1.07 mmol) i es deixà reaccionar durant 3 h a $-78^\circ C$.

S'addicionà AcOH glacial (2 mL) i es deixà atemperar. Es diluí amb H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb una solució 1 M de NaOH (50 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es dissolgué en una solució 1 M d'AcONa en MeOH/H₂O 9:1 (25 mL). La mescla es refredà a 0 °C, s'hi afegí H₂O₂ 33% p/v (3.5 mL) i s'agità durant 1 h a temperatura ambient.

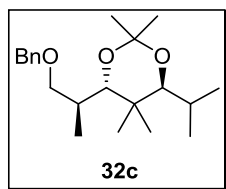
Es diluí en H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 8:2 fins a 7:3), obtenint 79 mg (30%) de (2S,3S,5S)-1-benziloxi-2,4,4,6-tetrametil-3,5-heptandiòl (**31c**).



(2S,3S,5S)-1-Benziloxi-2,4,4,6-tetrametil-3,5-heptandiòl (31c). Diol 2,3-*anti*-3,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.15. $[\alpha]_D^{25} = +3.2$ (c 1.15, CHCl₃). IR (film) ν 3419, 2964, 2932, 2874, 1469, 1454, 1411, 1092, 1028. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.30 (5H, m, ArH), 4.53 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.12 (1H, q, J = 7.2 Hz, BnOCH₂CHCH), 3.67 (1H, dd, J = 9.1, 3.8 Hz, BnOCH_xH_y), 3.64–3.56 (2H, m, CH(OH)CCH(OH)), 3.58 (1H, dd, J = 9.1, 5.6 Hz, BnOCH_xH_y), 3.29 (1H, dd, J = 6.4, 2.6 Hz, CHCH(CH₃)₂), 2.11–2.02 (1H, m, BnOCH₂CH), 1.95–1.85 (3H, m, CH(CH₃)₂), 1.08 (3H, d, J = 7.1 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.99 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.99 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.94 (s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 83.5 (CH), 83.4 (CH), 74.3 (CH₂), 73.4 (CH₂), 42.1 (C), 34.2 (CH), 28.9 (CH), 24.0 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 18.9 (CH₃), 17.3 (CH₃).

3.4.2. Formació del cetal isopropilidènic 32c

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **31c** (45 mg, 0.15 mmol) en una mescla de CH₂Cl₂/2,2-dimetoxipropà 1:1 (5 mL). Es deixà agitant durant 24 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 7:3), obtenint 43 mg (84%) de (2S,3S,5S)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4,6-tetrametilheptà (**32c**).



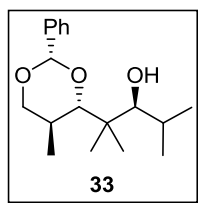
(2S,3S,5S)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4,6-tetrametilheptà (32c). Cetal 2,3-*anti*-3,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.80. $[\alpha]_D^{25} = +4.4$ (c 1.20, CHCl₃). IR (film) ν 2986, 2960, 2935, 2873, 1454, 1378, 1227, 1176, 1067. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.32 (5H, m, ArH), 4.48 (2H, s, PhCH₂), 3.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz, BnOCH_xH_y), 3.38 (1H, dd, J = 8.8, 6.9 Hz, BnOCH_xH_y), 3.25 (1H, d, J = 8.2 Hz, CH₂CH(CH₃)CH), 2.96 (1H, d, J = 7.4 Hz, C(CH₃)₂CHCH(CH₃)₂), 1.95–1.83 (1H, m, CH₂CHCH₃), 1.80–1.71 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.28 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_yO), 1.27 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_yO), 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₂CHCH₃), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.95 (6H, s, CHC(CH₃)₂), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 100.5 (C), 81.4 (CH), 77.9 (CH), 73.5 (CH₂), 73.0 (CH₂), 40.7 (C), 34.3 (CH), 28.2 (CH), 23.6 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.0 (CH₃), 20.3 (CH₃).

19.9 (CH₃), 19.8 (CH₃), 17.1 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₁H₃₄NaO₃ [M+Na]⁺: 357.2406, trobat: 357.2402.

3.4.3. Formació de l'acetal benzilidènic 33

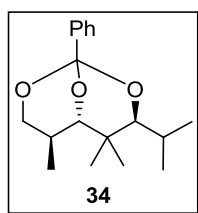
Es dissolgué el diol **31c** (47 mg, 0.16 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) i s'afegí tamís molecular de 4 Å en pols* sota atmosfera inert. S'afegí DDQ (153 mg, 0.64 mmol) i es deixà la solució taronja agitant durant 24 h a temperatura ambient.

La suspensió marró es filtrà sobre Celite® i es rentà el sòlid amb CH₂Cl₂. La solució es diluí en H₂O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO₃ (2 × 20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 6:4), obtenint 7 mg (15%) de (2S,4S,5S)-2-fenil-4-[(2S)-2-hidroxi-1,1,3-trimetilbutil]-5-metil-1,3-dioxà (**33**) i 6 mg (13%) de (3S,5S,6S)-1-Fenil-3-isopropil-4,4,6-trimetil-2,8,9-trioxabicyclo[3.3.1]nonà (**34**).



(2S,4S,5S)-2-Fenil-4-[(3S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-2-pentil]-5-metil-1,3-dioxà (**33**).

Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.65. $[\alpha]_D = -4.7$ (c 0.60, CHCl₃). **IR** (film) ν 3529, 2961, 2927, 2874, 2850, 1461, 1389, 1371, 1121, 1030, 1004. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.33 (5H, m, ArH), 5.39 (1H, s, PhCH), 4.04 (1H, dd, J = 11.4, 4.7 Hz, OCH_xH_y), 3.57 (1H, d, J = 9.7 Hz, CHC(CH₃)₂CHOH), 3.50 (1H, t, J = 11.2 Hz, OCH_xH_y), 3.32 (1H, dd, J = 6.2, 2.4 Hz, CHOH), 3.21 (1H, d, J = 6.2 Hz, OH), 2.33–2.22 (1H, m, CH₂CHCH₃), 1.93 (1H, heptd, J = 6.8, 2.4 Hz, CHOHCH(CH₃)₂), 1.14 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.06 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.88 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₂CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 101.3 (CH), 91.4 (CH), 83.2 (CH), 73.5 (CH₂), 42.6 (C), 31.1 (CH), 28.9 (CH), 24.1 (CH₃), 23.9 (CH₃), 23.1 (CH₃), 17.5 (CH₃), 14.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₁₈H₂₉O₃ [M+H]⁺: 293.2117, trobat: 293.2116.



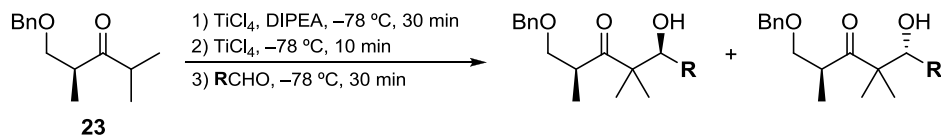
(3S,5S,6S)-1-Fenil-3-isopropil-4,4,6-trimetil-2,8,9-trioxabicyclo[3.3.1]nonà (**34**).

Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.70. $[\alpha]_D = -25.6$ (c 1.00, CHCl₃). **IR** (film) ν 2962, 2930, 2874, 1467, 1451, 1305, 1121, 1058, 1002. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.61 (2H, m, ArH), 7.37–7.32 (3H, m, ArH), 3.99 (1H, d, J = 5.5 Hz, OCHCH(CH₃)₂), 3.86 (1H, dd, J = 10.4, 6.7 Hz, OCH_xH_y), 3.48 (1H, dd, J = 11.3, 10.4 Hz, OCH_xH_y), 3.29 (1H, d, J = 3.6 Hz, OCHCHCH₂), 2.50–2.41 (1H, m, CH₂CHCH₃), 1.99–1.88 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.25 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.02 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.99 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₂CHCH₃), 0.93 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C), 130.9 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 125.1 (CH), 85.2 (CH), 77.4 (CH), 64.9 (CH₂), 36.2 (C), 31.2 (CH), 28.6 (CH), 22.4 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.2 (CH₃), 19.3 (CH₃), 18.0 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₁₈H₂₇O₃ [M+H]⁺: 291.1960, trobat: 291.1959.

* Prèviament a l'estufa.

3.5. REACCIONS ALDÒLIQUES DOBLEMENT ASIMÈTRIQUES

S'aplicà el mateix procediment que a l'apartat 3.1.2 emprant una solució de l'aldehid corresponent. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 24 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a continuació.

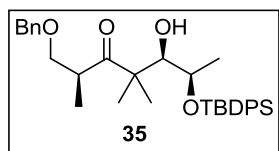


Prova	Aldehid ^a	Aldols	rd (<i>sin/anti</i>) ^b	Rendiment ^c (%)
1	13	35/109	83:17	89
2	ent-13	36/110	92:8	84
3	14	37/111	94:6	73
4	ent-14	38/112	68:32	46

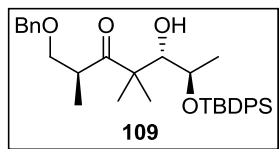
^aS'utilitzaren 1.2 equivalents d'aldehid sense destil·lar. ^bDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^cRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna.

^dEntre parèntesi, s'indica el percentatge de cetona **23** recuperada.

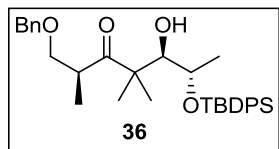
Taula 27



(2S,5S,6R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (35). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30. HPLC (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 16.5 min. $[\alpha]_D^{25} = +12.6$ (c 1.45, CHCl₃). IR (film) ν 3513, 3070, 2968, 2933, 2858, 1701, 1472, 1428, 1362, 1111. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.64 (5H, m, ArH), 7.45–7.24 (10H, m, ArH), 4.47 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.93 (1H, qd, J = 6.3, 3.0 Hz, SiOCH), 3.70 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz, CHOH), 3.61–3.55 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.37–3.28 (2H, m, BnOCH_xH_yCH), 3.26 (1H, d, J = 6.8 Hz, OH), 1.20 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.06 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 6.06–6.03 (6H, m, BnOCH₂CHCH₃ + SiOCHCH₃), 1.03 (9H, s, SiC(CH₃)₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 217.9 (C), 135.9 (CH), 135.8 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 77.9 (CH), 73.2 (CH₂), 73.2 (CH₂), 69.7 (CH), 52.4 (C), 40.9 (CH), 27.1 (CH₃), 23.1 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.1 (CH₃), 19.3 (C), 15.5 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₃H₄₈NO₄Si [M+NH₄]⁺: 550.3347, trobat: 550.3343.

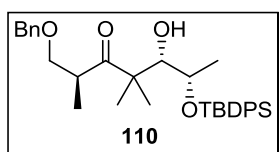


(2S,5R,6R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (109). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*anti*. HPLC (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 19.6 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.63 (1H, dd, J = 9.2, 8.5 Hz, BnOCH_xH_y), 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz, SiOCHCH₃), 1.06 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.01 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.91 (3H, d, J = 7.5 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.90 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 78.3 (CH), 73.4 (CH₂), 73.4 (CH₂), 70.2 (CH), 40.2 (CH), 19.1 (CH₃), 15.6 (CH₃).

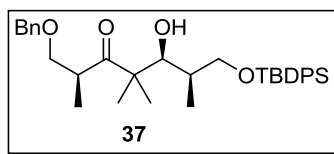


(2S,5S,6S)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (36). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30. HPLC (hexà/AcOEt 97:3) t_R = 18.7 min. $[\alpha]_D^{25} = -$

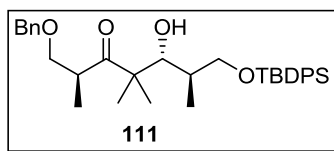
15.4 (c 0.95, CHCl_3). **IR** (film) ν 3443, 3070, 2970, 2932, 2858, 1709, 1472, 1428, 1362, 1110. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75–7.69 (5H, m, ArH), 7.43–7.23 (10H, m, ArH), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.99–3.93 (2H, m, $\text{SiOCH}_x\text{CH}_y\text{OH}$), 3.63 (1H, dd, $J = 9.4$, 8.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.33 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, OH), 3.29 (1H, dd, $J = 8.3$, 4.7 Hz, BnOCH_xH_y), 3.26–3.19 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.10 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, SiOCHCH_3), 1.06 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.90 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 217.3 (C), 137.3 (C), 135.9 (C), 135.8 (C), 134.4 (CH), 133.9 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 78.3 (CH), 73.4 (CH_2), 73.4 (CH_2), 70.2 (CH), 52.5 (C), 40.2 (CH), 27.0 (CH_3), 21.5 (CH_3), 19.2 (C), 19.1 (CH_3), 17.8 (CH_3), 15.6 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 550.3347, trobat: 550.3338.



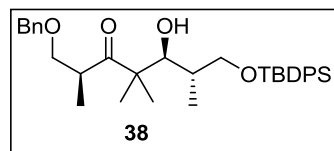
(2S,5R,6S)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (110). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*sin*. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) $t_R = 16.4$ min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (1H, dd, $J = 6.9$, 3.0 Hz, CH_2OH), 3.60–3.56 (1H, m, BnOCH_xH_y), 1.20 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.03 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 77.9 (CH), 73.2 (CH_2), 73.2 (CH_2), 69.7 (CH).



(2S,5S,6R)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-3-heptanona (37). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) $t_R = 22.0$ min. $[\alpha]_D = -13.4$ (c 1.05, CHCl_3). **IR** (film) ν 3460, 3070, 2932, 2858, 1708, 1471, 1428, 1112. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.67 (5H, m, ArH), 7.43–7.23 (10H, m, ArH), 4.50 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_xH_y), 4.25 (1H, dd, $J = 5.3$, 0.9 Hz, CH_2OH), 3.69 (1H, dd, $J = 9.7$, 8.4 Hz, BnOCH_xH_y), 3.59 (1H, dd, $J = 9.7$, 8.1 Hz, SiOCH_xH_y), 3.51 (1H, dd, $J = 9.7$, 5.5 Hz, SiOCH_xH_y), 3.46–3.40 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.36 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH), 3.33 (1H, dd, $J = 8.4$, 4.4 Hz, BnOCH_xH_y), 1.96–1.87 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.14 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.13 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.08 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.84 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.4 (C), 137.2 (C), 135.6 (C), 135.6 (C), 133.8 (CH), 133.8 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 73.6 (CH_2), 73.4 (CH_2), 73.1 (CH), 68.4 (CH_2), 54.0 (C), 40.2 (CH), 35.8 (CH), 26.9 (CH_3), 21.9 (CH_3), 19.3 (C), 18.3 (CH_3), 15.6 (CH_3), 11.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547.3238, trobat: 547.3235.

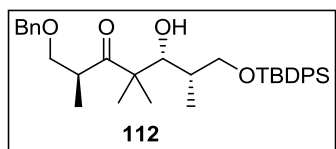


(2S,5R,6R)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-3-heptanona (111). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*anti*. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) $t_R = 25.6$ min.



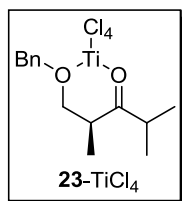
(2S,5S,6S)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-3-heptanona (38). Aldol majoritari 2,5-*sin*-5,6-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.30. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) $t_R =$

22.2 min. $[\alpha]_D = +7.0$ (c 1.00, CHCl_3). **IR** (film) ν 3460, 3070, 2962, 2932, 2858, 1708, 1471, 1428, 1112. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.65 (5H, m, ArH), 7.44–7.21 (10H, m, ArH), 4.45 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.90 (1H, t, $J = 5.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.81 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.72–3.67 (2H, sistema ABX segon ordre, CHOH), 3.66 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.41–3.36 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.33 (1H, dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, SiOCH_xH_y), 1.89–1.80 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.14 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.11 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.05 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.0 (C), 137.6 (CH), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 133.4 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 78.6 (CH), 73.5 (CH_2), 73.3 (CH_2), 67.4 (CH_2), 53.7 (C), 40.6 (CH), 37.0 (CH), 26.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 19.2 (C), 18.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.8 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547.3238, trobat: 547.3233.

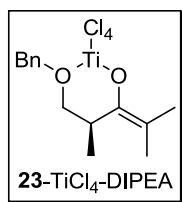


(2S,5R,6S)-1-Benziloxi-7-tert-butildifenilsililoxi-5-hidroxi-2,4,4,6-tetrametil-3-heptanona (112). Aldol minoritari 2,5-*anti*-5,6-*sin*. **HPLC** (hexà/AcOEt 97:3) $t_R = 20.0$ min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, PhCH_xH_y), 4.25 (1H, dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, CHOH), 3.59 (1H, dd, $J = 9.7, 8.1$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.51 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.48–3.41 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.14 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.13 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.08 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.84 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.4 (C), 73.6 (CH_2), 73.4 (CH_2), 73.1 (CH), 68.4 (CH_2), 54.0 (C), 40.2 (CH), 35.8 (CH), 21.9 (CH_3), 18.3 (CH_3), 15.6 (CH_3), 11.1 (CH_3).

3.6. ESTUDIS PER RMN



Complex 23-TiCl₄. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.34 (5H, m, ArH), 5.45 (2H, s, PhCH_2), 4.23 (1H, dd, $J = 13.0, 2.0$ Hz, BnOCH_xH_y), 4.14 (1H, dd, $J = 13.0, 5.8$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.32–3.08 (2H, m, CHCH_3 i $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, CHCH_3), 1.34 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$).



Enolat de 23. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.24 (5H, m, ArH), 5.77 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.84 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, PhCH_xH_y), 4.34 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.56 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.00–2.85 (1H, m, CHCH_3), 1.83 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.59 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.34 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 82.0 (CH_2), 76.5 (CH_2), 31.9 (CH), 18.3 (CH_3), 17.3 (CH_3), 17.2 (CH_3).

3.7. MODIFICACIONS DELS ALDOLS

3.7.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 29b

S'afegí Et_2BOMe (157 μL , 1 M en THF, 0.16 mmol) sobre una solució de l'aldol **29b** (41 mg, 0.13 mmol) i MeOH (163 μL) en THF anhidre (1 mL), sota atmosfera inert i a temperatura ambient.

Seguidament, es refredà la solució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'afegí NaBH_4 (10 mg, 0.26 mmol) i es deixà reaccionar durant 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 h 30 min a temperatura ambient.

S'addicionà THF (1.5 mL) i H_2O (1 mL) i es deixà agitant durant 4 h a temperatura ambient. S'afegí AcONa (22 mg, 0.26 mmol), la mescla es refredà a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'hi afegí H_2O_2 33% p/v (177 μL) i s'agità durant 10 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 h 30 min a temperatura ambient. Finalment, s'afegí una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà agitant durant 5 min.

Es diluí amb H_2O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 ($6 \times 10\text{ mL}$). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 7:3), recuperant 12 mg (29%) de material de partida **29b** i 6 mg d'una mescla complexa de productes.

3.7.2. Reducció amb catecolborà de l'aldol 29a

S'afegí una solució de catecolborà (1.4 mL, 1 M en THF, 1.4 mmol) sobre una solució de l'aldol **29a** (22 mg, 0.07 mmol) en THF anhidre (4.5 mL), sota atmosfera de nitrogen i a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany $\text{MeOH}/\text{gel}/\text{N}_2$). La mescla de reacció es deixà en agitació durant 5 h a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'afegí gota a gota MeOH anhidre (2 mL) i una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (2 mL) i es deixà agitant durant 3 h a temperatura ambient. Es diluí amb AcOEt (15 mL) i es rentà la fase orgànica amb una solució 1 M de NaOH fins que la fase aquosa no es tornà marró i, finalment, amb una solució saturada de NaCl (20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 9:1) i es recuperaren 12 mg (55%) de material de partida **29a** i 14 mg d'una mescla complexa on no s'identificà el producte desitjat.

3.7.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol 29a. Obtenció de l'1,3-diol anti

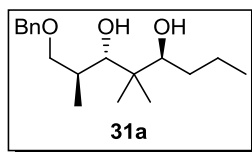
S'addicionà AcOH anhidre (500 μL) sobre una solució de $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (332 mg, 1.2 mmol) en MeCN anhidre (500 μL), en atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient. La solució es tornà transparent i s'agità durant 15 min a temperatura ambient. Passat aquest temps, es refredà la solució anterior a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany MeCN/N_2) i s'hi canulà una solució de l'aldol **29a** (31 mg, 0.1 mmol) en MeCN anhidre (500 μL). La solució es deixà agitant durant 2 dies a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i seguidament es deixà a temperatura ambient durant 6 h.

S'afegí una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (700 μL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà agitant 2 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es diluí en AcOEt (2 mL) i una solució saturada de NaHCO_3 (2 mL). La fase aquosa s'extragué amb AcOEt ($2 \times 10\text{ mL}$). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit.

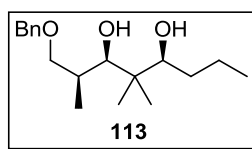
L'oli obtingut es dissolgué en MeOH (890 μL) i Et_2O (412 μL). La mescla es refredà a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'hi afegí una solució de tampó fosfat (890 μL) i H_2O_2 33% p/v (216 μL) i s'agità durant 5 h a temperatura ambient.

Es dissolgué amb una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (2 mL) i la fase aquosa es rentà amb AcOEt ($3 \times 20\text{ mL}$). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a

8:2) i s'obtingueren 27 mg (87%) de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-benziloxi-2,4,4-trimetil-3,5-octandioli (**31a**) i (2*S*,3*R*,5*S*)-1-benziloxi-2,4,4-trimetil-3,5-octandioli (**113**) en una relació 92:8.



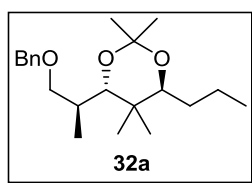
(2*S*,3*S*,5*S*)-1-Benziloxi-2,4,4-trimetil-3,5-octandioli (31a**).** Diol majoritari 2,3-*anti*-3,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45. $[\alpha]_D = -5.7$ (c 1.35, CHCl₃). IR (ATR) ν 3386, 2958, 2930, 2871, 1453, 1070. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.27 (5H, m, ArH), 4.53 (1H, d, J = 11.7 Hz, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, J = 11.7 Hz, PhCH_xH_y), 4.11 (1H, d, J = 4.5 Hz, CHCHOH), 3.68 (1H, dd, J = 9.1, 3.8 Hz, BnOCH_xH_y), 3.63 (1H, m, CH₂CHOH), 3.59 (1H, dd, J = 9.1, 5.7 Hz, BnOCH_xH_y), 3.60–3.55 (1H, m, CHCHOH), 3.42–3.34 (1H, m, CH₂CHOH), 2.15–2.00 (1H, m, CHCH₃), 1.74–1.54 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.47–1.23 (3H, m, CH₂CH_xH_yCH₃), 1.08 (3H, d, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 0.96 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 0.88 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 83.0 (CH), 79.5 (CH), 74.4 (CH₂), 73.5 (CH₂), 41.1 (C), 34.1 (CH), 34.0 (CH₂), 21.8 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.1 (CH₂), 18.8 (CH₃), 14.2 (CH₃).



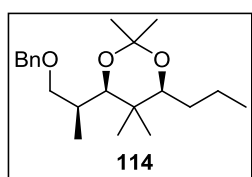
(2*S*,3*R*,5*S*)-1-Benziloxi-2,4,4-trimetil-3,5-octandioli (113**).** Diol minoritari 2,3-*sin*-3,5-*sin*. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (1H, dd, J = 9.1, 3.6 Hz, BnOCH_xH_y), 1.09 (3H, d, J = 6.9 Hz, CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 73.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃).

3.7.4. Formació del cetal isopropilidènic **32a**

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **31a** (17 mg, 0.06 mmol) en una mescla de CH₂Cl₂/2,2-dimetoxipropà 1:1 (570 μ L). Es deixà agitant durant 16 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), obtenint 18 mg (93%) d'una mescla de (2*S*,3*S*,5*S*)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4-trimetiloctà (**32a**) i (2*S*,3*R*,5*S*)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4-trimetiloctà (**114**), en la mateixa relació diastereomèrica (92:8) que el diol de partida.



(2*S*,3*S*,5*S*)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4-trimetiloctà (32a**).** Cetal majoritari 2,3-*anti*-3,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. HPLC (hexà/AcOEt 99:1) t_R = 3.3 min. $[\alpha]_D = -2.5$ (c 0.90, CHCl₃). IR (ATR) ν 2957, 2934, 2872, 1454, 1377, 1223, 1082. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (5H, m, ArH), 4.48 (2H, s, PhCH₂), 3.60 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.39 (1H, dd, J = 8.8, 6.8 Hz, BnOCH_xH_y), 3.30–3.24 (2H, m, OCHCCHO), 1.98–1.85 (1H, m, CHCH₃), 1.59–1.49 (2H, m, CH₂CH₃), 1.29 (3H, s, OC(CH₃)₂O), 1.27–1.21 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.86 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.85 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 100.7 (C), 77.1 (CH), 76.7 (CH), 73.4 (CH₂), 73.1 (CH₂), 39.8 (C), 34.7 (CH), 30.6 (CH₂), 24.0 (CH₃), 23.5 (CH₃), 20.3 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.7 (CH₃), 16.8 (CH₃), 14.1 (CH₃).



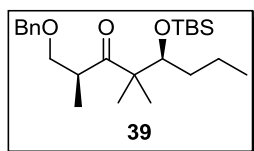
(2*S*,3*R*,5*S*)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4,4-trimetiloctà (114**).** Cetal majoritari 2,3-*anti*-3,5-*anti*. HPLC (hexà/AcOEt 99:1) t_R = 4.3 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz, BnOCH_xH_y). RMN de

^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 39.4 (C), 16.9 (CH_3).

3.7.5. Protecció de l'aldol 29a com a èter de silil

S'addicionà gota a gota 2,6-lutidina anhidra (142 μL , 1.2 mmol) i TBSOTf (113 μL , 0.5 mmol) sobre una solució de l'aldol **29a** (75 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. La solució obtinguda s'agità a 0 °C durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (4 mL) i s'agità durant 5 min. A continuació es diluí amb CH_2Cl_2 (8 mL) i la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (2×15 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb CH_2Cl_2 (3×15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 128 mg (89%) de (2*S*,5*S*)-1-benziloxi-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-octanona (**39**).



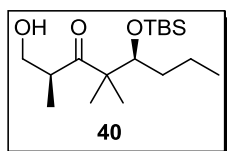
(2*S*,5*S*)-1-Benziloxi-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-octanona (**39**).

Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.18 (5H, m, ArH), 4.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.90–3.87 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.70–3.59 (1H, m, CHOSi), 3.40–3.31 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 1.54–1.39 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.33–1.15 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.12 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.11 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.02 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHCH_3), 0.89 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 0.08 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.05 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ ^{13}C NMR (101 MHz, cdcl_3) δ 218.4 (C), 137.1 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 76.5 (CH), 73.3 (CH_2), 73.2 (CH_2), 53.9 (C), 41.4 (CH), 37.0 (CH_2), 26.1 (CH_3), 23.1 (CH_3), 20.7 (CH_2), 18.6 (CH_3), 15.4 (CH_3), 14.3 (CH_3), –3.7 (CH_3), –3.8 (CH_3).

3.7.6. Hidrogenòlisi de 39

Es dissolgué una mescla de l'aldol **39** (72 mg, 0.18 mmol) i Pd/C (97 mg, 50 mol%) en THF anhidre (9 mL). Es purgà amb H_2 i es deixà reaccionar 45 min a temperatura ambient en atmosfera d' H_2 .

S'eliminà l' H_2 purgant amb N_2 . La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit i l'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 8:2). S'obtingueren 53 mg (95%) de (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-1-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-octanona (**40**).



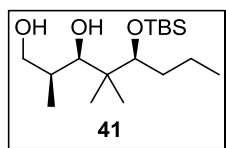
(2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butildimetilsililoxi-1-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-octanona (**40**). Oli

incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.20. $[\alpha]_D = -7.5$ (c 1.35, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3428, 2958, 2930, 2883, 2857, 1696, 1471, 1380, 1254, 1103, 1075. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (1H, dd, $J = 5.6, 4.4$ Hz, SiOCH), 3.73–3.58 (2H, m, HOCH_2), 3.29–3.21 (1H, m, CHCH_3), 2.38–2.26 (1H, m, OH), 1.60–1.38 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.38–1.18 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.16 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.12 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.09 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 0.90 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 0.09 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.07 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 220.2 (C), 77.4 (CH), 65.2 (CH_2), 53.9 (C), 43.0 (CH), 36.9 (CH_2), 26.1 (CH_3), 22.7 (CH_3), 20.8 (CH_2), 19.8 (CH_3), 14.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), –3.8 (CH_3), –3.8 (CH_3).

3.7.7. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de **40**. Obtenció de l'**1,3**-diol *sin*

S'addicionà AcOH anhidre (500 μ L) sobre una solució de $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (305 mg, 1.10 mmol) en MeCN anhidre (500 μ L), en atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient. La solució es tornà transparent i s'agità durant 15 min a temperatura ambient. Passat aquest temps, es refredà a -40°C (bany MeCN/ N_2) i s'hi canulà una solució de **40** (31 mg, 0.095 mmol) en MeCN anhidre (500 μ L). La solució es deixà agitant durant 1 dia a -20°C i durant 6 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (700 μ L) a 0°C i es deixà agitant 1 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es diluí en AcOEt (2 mL) i una solució saturada de NaHCO_3 (2 mL). La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2) i es recuperaren 6 mg (19%) de material de partida **40** i s'obtingueren 25 mg (81%) de (2*S*,3*R*,5*R*)-5-*tert*-butildimetilsiloxi-2,4,4-trimetil-1,3-octandioli (**41**).

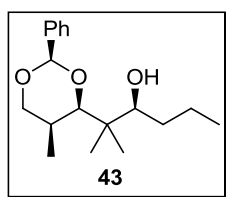


(2*S*,3*R*,5*R*)-5-*tert*-Butildimetilsiloxi-2,4,4-trimetil-1,3-octandioli (41**).** Gel incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.35. $[\alpha]_D = +2.8$ (c 1.00, CHCl_3). IR (ATR) ν 3381, 2956, 2929, 2856, 2471, 1252, 1034. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (1H, s, HOCH), 3.74 (1H, dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, HOCH $_x$ H $_y$), 3.61 (1H, dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, CH $_x$ H $_y$ OH), 3.47 (1H, t, $J = 4.4$ Hz, SiOCH), 3.00 (1H, s, OH), 2.51 (1H, s, OH), 1.97–1.85 (1H, m, HOCH $_2$ CH), 1.73–1.59 (1H, m, CH $_x$ H $_y$ CH $_3$), 1.53–1.45 (1H, m, CH $_x$ H $_y$ CH $_2$ CH $_3$), 1.40–1.21 (2H, m, CH $_x$ H $_y$ CH $_2$ CH $_3$), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, CHCH $_3$), 0.96 (3H, s, C(CH $_3$) $_x$ (CH $_3$) $_y$), 0.91 (9H, s, OSiC(CH $_3$) $_3$), 0.93–0.85 (3H, m, CH $_2$ CH $_3$), 0.83 (3H, s, C(CH $_3$) $_x$ (CH $_3$) $_y$), 0.11 (3H, s, OSi(CH $_3$) $_x$ (CH $_3$) $_y$), 0.11 (3H, s, OSi(CH $_3$) $_x$ (CH $_3$) $_y$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 82.9 (CH), 79.6 (CH), 70.2 (CH $_2$), 42.7 (C), 36.3 (CH $_2$), 36.0 (CH), 26.0 (CH $_3$), 21.5 (CH $_2$), 21.4 (CH $_3$), 18.3 (C), 17.9 (CH $_3$), 14.5 (CH $_3$), 11.1 (CH $_3$), -3.6 (CH $_3$), -4.3 (CH $_3$).

3.7.8. Formació de l'acetal benzilidènic **43**

S'afegí una quantitat catalítica de PTSA a una solució del diol **41** (24 mg, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 (600 μ L). S'afegí dimetilacetal del benzalhid (30 μ L, 0.20 mmol) i es deixà agitant durant 22 h a temperatura ambient.

Es diluí en una solució saturada de NaHCO_3 (2 mL) i CH_2Cl_2 (2 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (2×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb H_2O (15 mL) i amb una solució saturada de NaCl (15 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2), obtenint una fracció impura per RMN de ^1H de 10 mg (<33%) de (2*R*,4*R*,5*S*)-2-fenil-4-[(3*S*)-3-*tert*-butildimetilsiloxi-2-metil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (**42**) i una altra fracció pura de 12 mg (55%) de (2*R*,4*R*,5*S*)-2-fenil-4-[(3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (**43**).



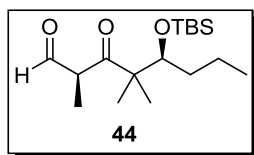
(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Fenil-4-[(3*S*)-3-hidroxi-2-metil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (43**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.25. HPLC (hexà/AcOEt 8:2) $t_R = 6.3$ min. $[\alpha]_D = -1.0$ (c 1.10, CHCl_3). IR (ATR) ν 3365, 2959, 2931, 2871, 1453, 1403, 1344, 1118, 1089. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.46 (2H, m, ArH), 7.42–7.28 (3H, m, ArH), 5.57 (1H, s, CHPh), 3.62 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, CHCHO),

3.61–3.56 (2H, m, CH_2O), 3.43 (1H, dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, CHOH), 2.10–1.96 (1H, m, CHCH_3), 1.72–1.59 (1H, m, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.56 (1H, s, OH), 1.48–1.32 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41–1.28 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.06 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 1.04 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 0.82 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.1 (CH), 101.1 (CH), 86.7 (CH), 85.2 (CH), 68.4 (CH_2), 36.5 (C), 35.1 (CH), 31.0 (CH_2), 21.0 (CH_3), 19.9 (CH_2), 15.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.0 (CH_3).

3.7.9. Oxidació de Dess-Martin de 40

Es canulà una solució de periodinà de Dess-Martin (187 mg, 0.44 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL) sobre una solució de **40** (70 mg, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. Es deixà reaccionar durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NaHCO_3 (1.3 mL) i una altra solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.3 mL) i s'agità vigorosament durant 10 min, fins que la solució obtinguda fou transparent. La solució resultant s'extragué amb Et_2O (2×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 63 mg (90%) de (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-oxooctanal (**44**), que s'utilitzaren en la següent reacció sense purificar.



(2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-oxooctanal (44**).** Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 9:1) = 0.40. $[\alpha]_D = -15.0$ (c 0.90, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2959, 2929, 2901, 1731, 1694, 1463, 1393, 1253, 1076. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, CHO), 4.06 (1H, qd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, CHCH_3), 3.80 (1H, dd, $J = 6.0, 3.7$ Hz, CHOSi), 1.58–1.21 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 1.17 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.12 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 0.10 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.09 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$).

3.7.10. Reacció aldòlica amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ utilitzant **44** com a aldehid

S'addicionà lentament $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (21 μL , 0.07 mmol) destil·lat sobre una solució de TiCl_4 (24 μL , 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (200 μL), a 0 °C i sota atmosfera inert. La solució blanquinosa resultant s'agità durant 15 min a 0 °C. Passat aquest temps s'afegí CH_2Cl_2 anhidre (200 μL) i es mantingué l'agitació durant 15 min a temperatura ambient obtenint una solució pràcticament incolora.

La solució de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})\text{Cl}_3$ anterior s'afegí via cànula (2×200 μL) sobre una solució de 0.26 mmol de l'(*S*)-2-benziloxi-3-pentanona en CH_2Cl_2 anhidre (300 μL) a –78 °C i sota atmosfera inert. La solució adquirí un color groc molt clar. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (50 μL , 0.29 mmol) obtenint una solució de color taronja. Després d'agitar durant 30 min a –78 °C, s'afegí gota a gota l'aldehid **44** (98 mg, 0.31 mmol) recentment preparat. La solució taronja obtinguda s'agità durant 30 min a –78 °C.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (3 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/ AcOEt 9:1 fins a 8:2) obtenint 81 mg (61%) de (2*S*,9*S*)-2-benziloxi-9-*tert*-butildimetilsililoxi-5-

hidroxi-4,6,8-tetrametil-3,7-dodecandiona en una relació diastereomèrica de 80:20. També es va recuperar (*S*)-2-benziloxi-3-pentanona (15%) i aldehyd **44** epimeritzat en C2 (33%).

3.7.11. Reacció aldòlica amb Bu₂BOTf utilitzant **44** com a aldehyd

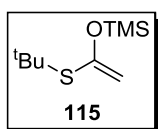
S'afegí triflat de dibutilbor (240 µL, 1 M en CH₂Cl₂, 0.24 mmol) sobre una solució de l'auxiliar acilat **70** (51 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), sota atmosfera inert i a 0 °C. Seguidament, s'afegí DIPEA anhidra (45 µL, 0.26 mmol) i es deixà agitant a 0 °C durant 30 min. Passat aquest temps es refredà la mescla a -78 °C i s'hi canulà l'aldehyd **44** amb CH₂Cl₂ (2 × 750 µL). S'agità durant 20 min a -78 °C i 1 h a 0 °C. S'afegí a 0 °C una solució tampó fosfat pH=7 (300 µL), MeOH (400 µL), gota a gota H₂O₂ (400 µL) i MeOH (500 µL) i es deixà agitant durant 1 h a 0 °C.

Es deixà atemperar la mescla i a continuació es diluí amb CH₂Cl₂ (20 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). Les fases orgàniques es rentaren amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli grogós obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3) obtenint 50 mg (45%) d'(*S*)-4-benzil-3-((4*S*,7*S*)-7-*tert*-butildimetilsililoxi-3-hidroxi-5-oxo-4,6,6-trimetildecanyl)-2-oxazolidinona en una relació diastereomèrica de 70:30.

3.7.12. Reacció de Mukaiyama amb BF₃·OEt₂ utilitzant **44** com a aldehyd

Sobre una solució de BuLi (688 µL, 1.6 M en hexà, 1.1 mmol) en Et₂O (3 mL), a -78 °C i en atmosfera inert, s'afegí DIPA anhidre (156 µL, 1.1 mmol). La mescla s'agità a la mateixa temperatura durant 20 min. Seguidament s'afegí el tioacetat de *S-tert*-butil (132 mg, 1 mmol) en d'Et₂O (300 µL). S'agità durant una hora a -78 °C. S'afegí clorur de trimetilsilil (215 µL, 1.7 mmol) i es deixà agitant 1 h a temperatura ambient.

S'evaporà el dissolvent al buit, s'afegí hexà (5 mL), es filtrà i s'eliminà el dissolvent. S'obtingueren 121 mg (60%) d'1-*tert*-butiltio-1-trimetilsililoxietè (**115**), que s'utilitzaren sense purificar en la següent reacció.



1-*tert*-Butiltio-1-trimetilsililoxietè (115**).** Oli incolor. IR (film) ν 3600-3100, 2960, 2260. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, C=CH_xH_y), 4.59 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, C=CH_xH_y), 1.38 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.26 (9H, s, Si(CH₃)₃). RMN de ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ 152.8 (C), 102.5 (CH₂), 45.4 (C), 31.3 (CH₃), 0.0 (CH₃).

S'afegí BF₃·OEt₂ (24 µL, 0.19 mmol) sobre l'aldehyd **44** (32 mg, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ (900 µL), a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen. Després d'agitar durant 1 h s'afegí **115** (47 mg, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ (900 µL). La solució taronja s'agità durant 2 h a -78 °C. S'afegí d'una solució 1 M d'HCl (1 mL) i es deixà atemperar.

Es diluí en Et₂O (10 mL). La fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 × 25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentà amb una solució saturada de NaHCO₃ (25 mL) i una solució saturada de NaCl (25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'obtingueren 39 mg (95%) d'una mescla gairebé 50:50 de dos diastereòmers de (7*S*)-7-*tert*-butildimetilsililoxi-3-hidroxi-4,6,6-trimetil-5-oxodecantiol de *S-tert*-butil.

3.7.13. Reacció d'al·lilació de Brown amb 44

Sobre una solució de diisopinocampfeïl(al·lil) borà (190 μ L, 1 M en pentà, 0.19 mmol) en Et₂O anhidre (600 μ L), en atmosfera inert i a -78 °C, s'afegí l'aldehid **44** (30 mg, 0.10 mmol) en Et₂O anhidre (200 μ L). La mescla s'agità durant 2 h 30 min a -78 °C. S'afegí MeOH (300 μ L), una solució 2 M de NaOH (300 μ L) i H₂O₂ (300 μ L) amb molt de compte i es deixà agitant 2 h a temperatura ambient.

Es diluí en Et₂O (10 mL). La fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 $\times$ 25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentà amb una solució saturada de NaCl (25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'obtingueren 19 mg (50%) d'una mescla gairebé 50:50 de dos diastereòmers de (8*S*)-8-*tert*-butildimetilsililoxi-4-hidroxi-5,7,7-trimetil-1-undecen-2-ona.

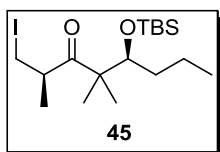
3.7.14. Reacció de Wittig amb 44

L'aldehid **44** (40 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (2 $\times$ 350 μ L), atmosfera de N₂ i a 0 °C es canulà sobre una solució de (trifenilfosforaniliden)acetat de metil (85 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (350 μ L). La mescla s'agità durant 20 h a 0 °C. La mescla de reacció es filtrà sobre Celite® i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5) i s'obtingueren 37 mg (<79%) d'una mescla impura de dos diastereòmers de (4*RS*,7*S*,*E*)-7-*tert*-butildimetilsililoxi-4,6,6-trimetil-5-oxo-2-decenoat de metil amb una relació aproximadament de 50:50.

3.7.15. Iodació de 40

S'afegí PPh₃ (33 mg, 0.13 mmol), imidazole (9 mg, 0.13 mmol) i I₂ (25 mg, 0.10 mmol) sobre una solució de **40** (20 mg, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (200 μ L) a 0 °C. Es deixà agitant la solució durant 3 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució 5% de Na₂S₂O₃ (2 mL) i s'agità vigorosament durant 10 min. La solució resultant s'extragué amb AcOEt (2 $\times$ 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5) i s'obtingueren 16 mg (60%) de (2*R*,5*S*)-1-iodo-2,4,4-trimetil-5-metoxi-3-octanona (**45**).



(2*R*,5*S*)-5-*tert*-Butildimetilsililoxi-1-iodo-2,4,4-trimetil-3-octanona (**45**). Oli incolor. *R*_f (hexà/CH₂Cl₂ 75:25) = 0.40. IR (ATR) ν 2956, 2929, 2855, 1698, 1472, 1429, 1252. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 – 3.79 (1H, m, SiOCH₃), 3.41–3.30 (2H, m, ICH₂H_yCH), 3.12–3.02 (1H, m, ICH_xH_y), 1.53–1.45 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.42–1.22 (3H, m, CH₂CH_xH_yCH₃), 1.17 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.17 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.13 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.91 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH₂CH₃), 0.10 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.07 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 216.1 (C), 137.2 (C), 133.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 77.3 (CH), 53.7 (C), 44.4 (CH), 37.1 (CH₂), 26.2 (CH₃), 22.6 (CH₃), 20.8 (CH₂), 20.1 (CH₃), 19.5 (CH₃), 18.4 (C), 14.6 (CH₃), 8.1 (CH₂), –3.8 (CH₃), –3.9 (CH₃).

3.7.16. Proves reacció de 45 amb cianur

Sobre una solució del iodo derivat **45** (15 mg, 0.04 mmol) en DMSO anhidre (500 μ L) i sota atmosfera inert, s'afegí NaCN (4 mg, 0.07 mmol) i la mescla s'agità durant 2 h a temperatura ambient.

S'afegí Et₂O (2 mL) i H₂O (2 mL) a 0 °C. La fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentà amb una solució saturada de NaCl (15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5) i s'obtingueren 9 mg (80%) d'una mescla gairebé 50:50 de dos diastereòmers de (2*RS*,5*S*)-5-*tert*-butildimetilsililoxi-1-ciano-2,4,4-trimetil-3-octanona.

3.7.17. Proves reacció radicalària amb AIBN de 45

Sobre una solució del iodo derivat **45** (16 mg, 0.04 mmol) en toluè anhidre (300 µL) i sota atmosfera inert, s'afegí metil vinyl cetona (17 µL, 0.2 mmol), TTMSS (15 µL, 0.05 mmol) i una quantitat catalítica de AIBN. S'escalfà la mescla a 90 °C durant 4 h.

S'eliminaren els dissolvents al buit i l'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5). S'obtingué una mescla complexa que no vam ser capaços d'identificar.

4. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES β -BENZILOXI ENONES 46 I 47

ÍNDEX

4.1. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 46 I 47	259
4.1.1. Reacció aldòlica enolitzant amb TiCl_4 + TiCl_4.....	259
4.1.2. Sililació dels aldols.....	259
4.2. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS DE 46 I 47	260
4.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA	267
4.3.1. RCM de l'aldol 49d.....	267
4.3.2. RCM de l'aldol 50d.....	267
4.3.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol 49b. Obtenció de l'1,3-diol anti	268
4.3.4. Formació del cetal isopropilidènic 56	269
4.3.5. Formació de l'acetal benzilidènic 57.....	269
4.3.6. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 50b. Obtenció de l'1,3-diol sin	270
4.3.7. Formació del cetal isopropilidènic 60	271
4.3.8. Formació de l'acetal benzilidènic 61.....	271
4.4. ESTUDIS PER RMN.....	272
4.5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS.....	273
4.5.1. Hidrogenòlisi de l'aldol 49c.....	273
4.5.2. Hidrogenòlisi de l'aldol 50c.....	273
4.5.3. Intents d'hidroboració de l'aldol 49b	274
4.5.3.1. Amb $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	274
4.5.3.2. Amb Chx_2BH.....	274
4.5.4. Intents de metàtesi creuada de l'aldol 49c.....	274
4.5.5. Intents d'acilació amb clorur d'acrilòil de l'aldol 49b	274
4.5.6. Reacció d'acilació amb clorur de 4-bromobenzoïl de l'aldol 49b.....	275
4.5.7. Síntesi del dièster 66	275

4. REACCIONS ALDÒLIQUES DE LES β -BENZILOXI ENONES 46 i 47**4.1. PROCEDIMENT GENERAL DE LA REACCIÓ ALDÒLICA DE 46 i 47****4.1.1. Reacció aldòlica enolitant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$**

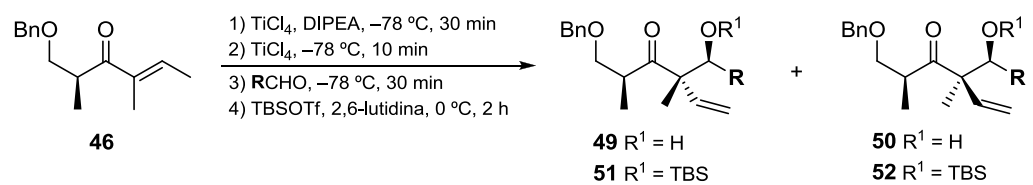
S'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) sobre una solució d'1 mmol de la cetona **46** o **47** en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a -78°C i sota atmosfera inert, la solució adquirí un color taronja fosc. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (0.19 mL, 1.1 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà gota a gota TiCl_4 (0.11 mL, 1.0 mmol) i després de 10 min s'afegiren gota a gota 3 mmol de l'aldehid corresponent recentment destil·lat. La solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min o 4 h, segons correspongui, a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant s'analitzà mitjançant HPLC (des d'hexà/ AcOEt 99:1 a 7:3) i es purificà, en aquells casos en què va ser possible, mitjançant cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 9:1). Els resultats obtinguts es resumeixen a les Taules 28 i 29 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 4.2.

4.1.2. Sililació dels aldols

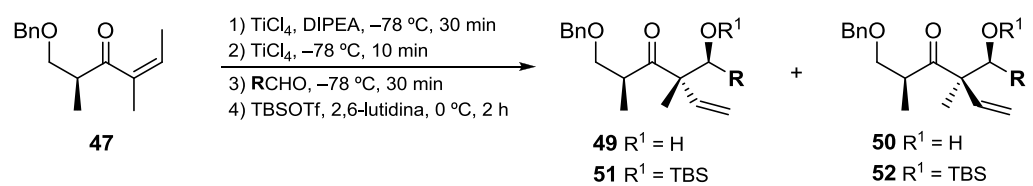
S'addicionà gota a gota 2,6-lutidina anhidra (291 μL , 2.5 mmol) i TBSOTf (230 μL , 1 mmol) sobre una solució de 0.5 mmol de l'aldol corresponent sense purificar en CH_2Cl_2 anhidre (6 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. La solució obtinguda s'agità a 0°C durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 5 min. A continuació es diluí amb CH_2Cl_2 (10 mL) i la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (2×20 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 95:5). Els resultats obtinguts es resumeixen a les Taules 28 i 29 i les dades físiques i espectroscòpiques es mostren a l'apartat 4.2.

						
Prova	Aldehyd	R	t _{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Rdt. 49/50 ^b (%)	Rdt. 51/52 ^c (%)
1	a	Me	0.5	81:19	61	—
2	b	Pr	0.5	82:18	90	70
3	c	ⁱ Bu	0.5	82:18	88	—
4	d^d	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	0.5	81:19	84	—
5	e	ⁱ Pr	4	81:19 ^e	—	50 (21) ^f
6	f	Ph	0.5	82:18 ^e	—	60 (24) ^f
7	g^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	4	81:19 ^e	—	40 (5) ^f
8	h^{d,g}	TBDPSOCH ₂	0.5	81:19 ^e	—	85 ^h
9	i^d	BnOCH ₂	4	81:19 ^e	—	40 (30) ^f

^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de la mescla d'aldols sililats aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dL'aldehyd s'utilitzà sense destil·lar. ^eDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^fEntre parèntesi, s'indica el percentatge d'enona **46** recuperada. ^gS'utilitzaren 2.5 equivalents d'aldehyd. ^hRendiment estimat d'una mescla de **51** contaminat per l'aldehyd de partida.

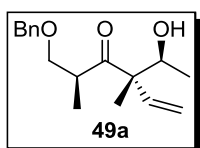
Taula 28

						
Prova	Aldehyd	R	t _{reac} (h)	rd (49/50) ^a	Rdt. 50/49 ^b (%)	Rdt. 52/51 ^c (%)
1	a	Me	0.5	10:90	73	—
2	b	Pr	0.5	6:94	87	—
3	c	ⁱ Bu	0.5	7:93	84	—
4	d^d	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	0.5	8:92	87	—
5	e	ⁱ Pr	4	8:92 ^e	—	51 (40) ^f
6	f	Ph	0.5	7:93 ^e	—	66 (36) ^f
7	g^d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	4	7:93 ^e	—	65 (14) ^f
8	h^{d,g}	TBDPSOCH ₂	0.5	8:92 ^e	—	67 ^h
9	i^d	BnOCH ₂	4	5:95 ^e	—	56 (38) ^f

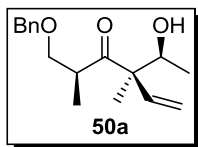
^aDeterminada per HPLC del cru de reacció. ^bRendiment de la mescla d'aldols aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^cRendiment de la mescla d'aldols sililats aïllada mitjançant cromatografia en columna. ^dL'aldehyd s'utilitzà sense destil·lar. ^eDeterminada per RMN de ¹H del cru de reacció. ^fEntre parèntesi, s'indica el percentatge d'enona **46** recuperada. ^gS'utilitzaren 2.5 equivalents d'aldehyd. ^hRendiment estimat d'una mescla de **52** contaminat per l'aldehyd de partida.

Taula 29

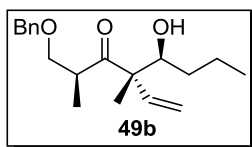
4.2. DADES FÍSQUES I ESPECTROSCÒPIQUES DELS ALDOLS DERIVATS DE **46** I **47**

 **(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (49a)**. Aldol 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **[α]_D** = +120.3 (c 0.90, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3449, 2977, 2873, 1702, 1453, 1411, 1172. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.24 (5H, m, ArH), 5.92 (1H, dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, CH=CH₂), 5.26 (1H, dd, *J* = 10.9, 1.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.21 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, CH=CH_xH_y), 4.49 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.38–4.30 (1H, m, CHOH), 3.70

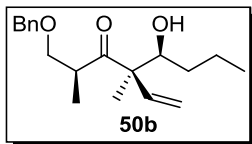
(1H, dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, BnOCH_2H_y), 3.55 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, OH), 3.45–3.37 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.34 (1H, dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, BnOCH_2H_y), 1.21 (3H, s, CCH_3), 1.06 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHOHCH_3), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.0 (C), 137.8 (CH), 137.0 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 117.4 (CH_2), 73.5 (CH_2), 73.5 (CH_2), 69.8 (CH), 61.2 (C), 41.2 (CH), 16.7 (CH_3), 16.0 (CH_3), 12.0 (CH_3).



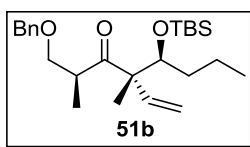
(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (50a). Aldol 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 7:3) = 0.55. $[\alpha]_D^{25} = +122.5$ (c 1.00, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3449, 2977, 2873, 1702, 1453, 1411, 1172. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.20 (5H, m, ArH), 6.20 (1H, dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.42 (1H, dd, $J = 10.9, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 5.27 (1H, dd, $J = 17.7, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 4.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_2H_y), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_2H_y), 4.18 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, CHOH), 3.73–3.62 (1H, m, BnOCH_2H_y), 3.42–3.29 (2H, m, BnOCH_2CH), 3.21 (1H, s, OH), 1.20 (3H, s, CCH_3), 1.04 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CHOHCH_3), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 217.1 (C), 137.7 (CH), 136.3 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 117.6 (CH_2), 73.4 (CH_2), 73.1 (CH_2), 70.8 (CH), 60.4 (C), 41.1 (CH), 16.9 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 299.1618, trobat: 299.1611.



(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (49b). Aldol 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 7:3) = 0.65. **HPLC** (hexà/ AcOEt 9:1) $t_R = 6.6$ min. $[\alpha]_D^{25} = +11.7$ (c 1.00, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3453, 2957, 2917, 2871, 1707, 1454, 1369, 1076. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.25 (5H, m, ArH), 5.92 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 5.20 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 4.49 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_2H_y), 4.44 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_2H_y), 4.07 (1H, dd, $J = 9.5, 4.7$ Hz, CHOH), 3.73 (1H, dd, $J = 9.9, 7.8$ Hz, BnOCH_2H_y), 3.47–3.38 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.35 (1H, dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, BnOCH_2H_y), 1.62–1.48 (2H, m, CHOHCH_2), 1.33–1.23 (2H, m, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$), 1.19 (3H, s, CCH_3), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.89 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.6 (C), 137.8 (CH), 137.0 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 117.4 (CH_2), 73.6 (CH_2), 73.6 (CH), 73.5 (CH_2), 61.3 (C), 41.2 (CH), 32.7 (CH_2), 20.1 (CH_2), 16.1 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.4 (CH_3).

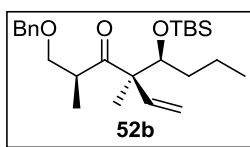


(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (50b). Aldol 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 7:3) = 0.60. **HPLC** (hexà/ AcOEt 9:1) $t_R = 7.5$ min. $[\alpha]_D^{25} = +77.8$ (c 1.00, CHCl_3). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.24 (5H, m, ArH), 6.22 (1H, dd, $J = 17.7, 10.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (1H, dd, $J = 10.9, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 5.22 (1H, dd, $J = 17.7, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2\text{H}_y$), 4.48 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2H_y), 4.43 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2H_y), 3.93 (1H, dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, CHOH), 3.69 (1H, dd, $J = 8.9, 8.0$ Hz, BnOCH_2H_y), 3.44–3.34 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.34 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, BnOCH_2H_y), 3.08 (1H, s, OH), 1.62–1.50 (2H, m, CHOHCH_2), 1.35–1.22 (2H, m, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$), 1.21 (3H, s, CCH_3), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.9 (C), 137.6 (C), 137.0 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 116.9 (CH_2), 74.7 (CH), 73.4 (CH_2), 73.2 (CH_2), 60.3 (C), 41.1 (CH), 33.0 (CH_2), 19.7 (CH_2), 16.2 (CH_3), 15.2 (CH_3), 14.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327.1931, trobat: 327.1929.

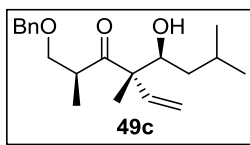


(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (51b). Aldol sililat majoritari 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.70. **HPLC** (hexà/AcOEt 99:1) t_R = 8.1 min. $[\alpha]_D = -73.7$ (c 0.90, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2956, 2928, 2854, 1703, 1454, 1360, 1250, 1099.

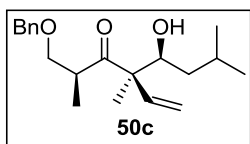
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.22 (5H, m, ArH), 5.77 (1H, dd, J = 17.4, 10.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20–5.13 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.43 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.16–4.12 (1H, m, CHOSi), 3.60–3.53 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.32–3.17 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 1.48–1.31 (2H, m, SiOCHCH_2), 1.29 (3H, s, CCH_3), 1.27–1.20 (2H, m, $\text{SiOCHCH}_2\text{CH}_2$), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.82 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), -0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.3 (C), 139.5 (C), 138.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.7 (CH_2), 75.4 (CH), 73.1 (CH_2), 72.9 (CH_2), 61.2 (C), 41.8 (CH), 36.3 (CH_2), 26.1 (CH_3), 20.7 (CH_2), 15.0 (CH_3), 15.0 (CH_3), 14.3 (CH_3), -3.9 (CH_3), -4.1 (CH_3).



(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (52b). Aldol sililat minoritari 2,4-*sin*-4,5-*sin*. **HPLC** (hexà/AcOEt 99:1) t_R = 9.4 min. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (1H, dd, J = 17.7, 10.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 116.9 (CH_2), 75.6 (CH), 73.2 (CH_2), 41.6 (CH), 36.6 (CH_2), 20.3 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.4 (CH_3).

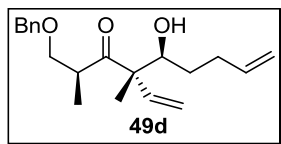


(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,7-trimetil-4-vinil-3-octanona (49c). Aldol 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.65. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) t_R = 6.4 min. $[\alpha]_D = +15.3$ (c 1.00, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3453, 2952, 2868, 1708, 1454, 1367, 1080. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.26 (5H, m, ArH), 5.89 (1H, dd, J = 17.5, 10.9 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (1H, dd, J = 10.9, 0.9 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.20 (1H, dd, J = 17.5, 0.9 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.49 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.16 (1H, ddd, J = 10.4, 4.7, 1.7 Hz, CHOH), 3.73 (1H, dd, J = 9.7, 8.1 Hz, BnOCH_xH_y), 3.45–3.39 (1H, m, BnOCH_2CH), 3.36 (1H, dd, J = 8.1, 4.4 Hz, BnOCH_xH_y), 1.82–1.70 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30–1.23 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (3H, s, CCH_3), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, J = 6.5 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.7 (C), 137.7 (CH), 137.0 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 117.5 (CH_2), 73.7 (CH_2), 73.5 (CH_2), 71.7 (CH), 61.2 (C), 41.2 (CH), 39.5 (CH_2), 24.9 (CH), 23.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 16.1 (CH_3), 12.4 (CH_3).



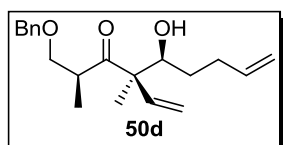
(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4,7-trimetil-4-vinil-3-octanona (50c). Aldol 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.60. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) t_R = 7.0 min. $[\alpha]_D = +71.4$ (c 1.10, CHCl_3). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.14 (5H, m, ArH), 6.22 (1H, dd, J = 17.7, 10.9 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37 (1H, dd, J = 10.9, 1.1 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.22 (1H, dd, J = 17.7, 1.1 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.48 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, J = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.02 (1H, ddd, J = 10.7, 4.3, 2.0 Hz, CHOH), 3.70 (1H, dd, J = 9.2, 8.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.42–3.31 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 3.04 (1H, d, J = 3.8 Hz, OH), 1.87–1.71 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30–1.21 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (3H, s, CCH_3), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.89 (3H, d, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, J = 6.6 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.9 (C), 137.6 (CH), 137.0 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 116.9 (CH_2), 73.4 (CH_2), 73.2 (CH_2), 72.9 (CH), 60.2 (C), 41.1 (CH), 39.8

(CH₂), 24.6 (CH), 23.9 (CH₃), 21.4 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₀H₃₀NaO₃ [M+Na]⁺: 341.2087, trobat: 341.2085.



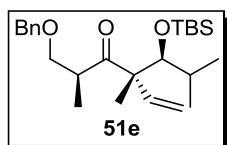
(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-8-nonen-3-ona (49d).

Aldol 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.65. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) **t_R** = 6.9 min. **[α]_D** = +18.3 (c 1.10, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3448, 2977, 2944, 2871, 1708, 1453, 1080. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.25 (5H, m, ArH), 5.90 (1H, dd, J = 17.4, 10.8 Hz, CCH=CH₂), 5.84–5.74 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.26 (1H, dd, J = 10.8, 1.1 Hz, CCH=CH_xH_y), 5.20 (1H, dd, J = 17.4, 1.1 Hz, CCH=CH_xH_y), 5.08–4.93 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 4.49 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, J = 11.8 Hz, PhCH_xH_y), 4.09 (1H, dd, J = 9.9, 2.2 Hz, CHOH), 3.74 (1H, dd, J = 9.6, 8.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.46 (1H, s, OH), 3.42–3.37 (1H, m, CHCH₃), 3.35 (1H, dd, J = 8.0, 4.2 Hz, BnOCH_xH_y), 2.31–2.22 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 2.09–2.00 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 1.43–1.33 (2H, m, CHOHCH₂), 1.19 (3H, s, CCH₃), 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.4 (C), 138.6 (CH), 137.6 (CH), 136.8 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 117.6 (CH₂), 114.8 (CH₂), 73.7 (CH₂), 73.5 (CH₂), 72.9 (CH), 61.2 (C), 41.2 (CH), 30.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 16.1 (CH₃), 12.3 (CH₃).



(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-hidroxi-2,4-dimetil-4-vinil-8-nonen-3-ona (50d).

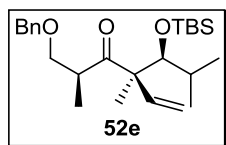
Aldol 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.60. **HPLC** (hexà/AcOEt 9:1) **t_R** = 7.5 min. **[α]_D** = +94.5 (c 0.85, CHCl₃). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.22 (5H, m, ArH), 6.23 (1H, dd, J = 17.7, 10.9 Hz, CCH=CH₂), 5.86–5.73 (1H, m, CH₂CH=CH₂), 5.37 (1H, dd, J = 10.9, 1.0 Hz, CCH=CH_xH_y), 5.22 (1H, dd, J = 17.7, 1.0 Hz, CCH=CH_xH_y), 5.04–4.92 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 4.47 (1H, d, J = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, J = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 3.95 (1H, dd, J = 10.2, 2.4 Hz, CHOH), 3.69 (1H, dd, J = 8.8, 7.6 Hz, BnOCH_xH_y), 3.42–3.31 (3H, m, OH i BnOCH_xH_yCHCH₃), 2.34–2.22 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 2.11–2.00 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 1.45–1.23 (2H, m, CHOHCH₂), 1.21 (3H, s, CCH₃), 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 216.7 (C), 138.6 (CH), 137.6 (CH), 136.8 (C), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 116.9 (CH₂), 114.7 (CH₂), 74.2 (CH₂), 73.4 (CH₂), 73.2 (CH), 60.2 (C), 41.0 (CH), 30.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 16.1 (CH₃), 15.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₀H₂₈NaO₃ [M+Na]⁺: 339.1931, trobat: 339.1927.



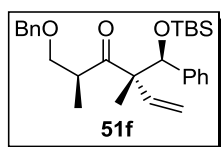
(2S,4S,5S)-1-Benziloxi-5-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,6-trimetil-4-vinil-3-heptanona (51e).

Aldol sililat 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. **[α]_D** = –54.4 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2957, 2928, 2855, 1703, 1454, 1361, 1250, 1118. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.14 (5H, m, ArH), 5.80 (1H, dd, J = 17.4, 10.8 Hz, CH=CH₂), 5.24–5.10 (2H, m, CH=CH₂), 4.38 (2H, s, PhCH₂), 4.13 (1H, d, J = 1.6 Hz, CHOSi), 3.54 (1H, dd, J = 8.7, 6.9 Hz, BnOCH_xH_y), 3.26 (1H, dd, J = 17.5, 8.7 Hz, BnOCH_xH_y), 3.28–3.17 (1H, m, CHCH₃), 1.73–1.59 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.27 (3H, s, CCH₃), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz, CHCH₃), 0.89 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.83 (9H, s, OSi(CH₃)₃), 0.73 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.07 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), –0.05 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.1 (C), 139.9 (CH), 137.9 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.6

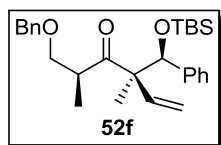
(CH₂), 77.9 (CH), 73.3 (CH₂), 73.1 (CH₂), 62.0 (C), 41.3 (CH), 30.6 (CH), 26.3 (CH₃), 23.4 (CH₃), 17.1 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.3 (CH₃), -3.7 (CH₃), -3.9 (CH₃).



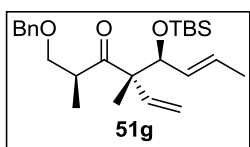
(2S,4R,5S)-1-Benziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4,6-trimetil-4-vinil-3-heptanona (52e). Aldol sililat 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. **[α]_D** = +73.1 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2957, 2928, 2855, 1703, 1454, 1361, 1250, 1118. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.17 (5H, m, ArH), 6.09 (1H, dd, *J* = 17.8, 10.8 Hz, CH=CH₂), 5.24 (1H, dd, *J* = 10.8, 0.8 Hz, CH=CH_xH_y), 5.18 (dd, *J* = 17.8, 0.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.42 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 4.36 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, PhCH_xH_y), 4.17 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, CHOSi), 3.61–3.55 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.43–3.35 (1H, m, CHCH₃), 3.27 (1H, dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, BnOCH_xH_y), 1.69–1.62 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.16 (3H, s, CCH₃), 0.91 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃), 0.87 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.83 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.74 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.08 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), -0.08 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.7 (C), 139.9 (CH), 138.3 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.7 (CH₂), 78.6 (CH), 73.3 (CH₂), 73.1 (CH₂), 61.5 (C), 40.8 (CH), 30.4 (CH), 26.4 (CH₃), 23.3 (CH₃), 17.0 (CH₃), 15.9 (CH₃), 15.0 (CH₃), -3.5 (CH₃), -3.9 (CH₃). **HRMS** (+ESI) *m/z* calculat per a C₂₅H₄₃O₃Si [M+H]⁺: 419.2976, trobat: 419.2978.



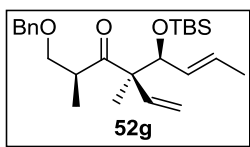
(1S,2S,4S)-5-Benziloxi-1-tert-butildimetilsililoxi-1-fenil-2,4-dimetil-2-vinil-3-pentanona (51f). Aldol sililat 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. **[α]_D** = -38.7 (c 1.10, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2953, 2927, 2855, 1703, 1453, 1360, 1252, 1087. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.14 (10H, m, ArH), 5.63 (1H, dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, CH=CH₂), 5.28 (1H, s, CHOSi), 5.04 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, CH=CH_xH_y), 4.91 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, CH=CH_xH_y), 4.41 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.37 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.55 (1H, dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.30 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.24–3.14 (1H, m, CHCH₃), 1.38 (3H, s, CCH₃), 1.08 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CHCH₃), 0.84 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.02 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), -0.35 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.0 (C), 141.0 (C), 138.3 (CH), 136.7 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 116.7 (CH₂), 77.6 (CH), 73.1 (CH₂), 72.6 (CH₂), 61.2 (C), 42.3 (CH), 25.9 (CH₃), 14.7 (CH₃), 14.2 (CH₃), -4.6 (CH₃), -5.2 (CH₃).



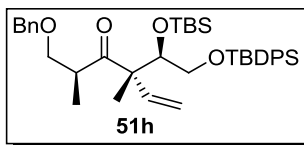
(1S,2R,4S)-5-Benziloxi-1-tert-butildimetilsililoxi-1-fenil-2,4-dimetil-2-vinil-3-pentanona (52f). Aldol sililat 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. **[α]_D** = +42.4 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2953, 2927, 2855, 1703, 1453, 1360, 1252, 1087. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.17 (10H, m, ArH), 6.63 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, CH=CH₂), 5.37 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH=CH_xH_y), 5.29 (1H, s, CHOSi), 4.98 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.46 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, PhCH_xH_y), 3.65 (1H, t, *J* = 10.3 Hz, BnOCH_xH_y), 3.36–3.27 (2H, m, BnOCH_xH_yCHCH₃), 0.99 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CHCH₃), 0.83 (3H, s, CCH₃), 0.81 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.01 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), -0.35 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.9 (C), 141.1 (C), 138.4 (CH), 136.7 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 118.4 (CH₂), 78.1 (CH), 73.2 (CH₂), 72.7 (CH₂), 60.9 (C), 42.1 (CH), 25.9 (CH₃), 17.9 (CH₃), 13.9 (CH₃), -4.6 (CH₃), -5.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI) *m/z* calculat per a C₂₈H₄₁O₃Si [M+H]⁺: 453.2819, trobat: 453.2814.



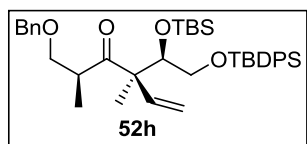
(2S,4S,5S,E)-1-Benziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-6-octen-3-ona (51g). Aldol sililat 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.55. $[\alpha]_D = -36.9$ (c 1.20, CHCl_3). IR (ATR) ν 2955, 2927, 2855, 1703, 1453, 1361, 1250, 1093. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.24 (5H, m, ArH), 5.86 (1H, dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59–5.46 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.39–5.28 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.16 (1H, dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_y\text{H}_y$), 5.10 (dd, $J = 17.5, 0.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.55–4.43 (2H, m, PhCH_xCH_y i CHOSi), 4.43 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.62 (1H, dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.32 (1H, dd, $J = 17.2, 8.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.35–3.21 (1H, m, CHCH_3), 1.64 (3H, dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.29 (3H, s, CCH_3), 1.06 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 0.85 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), -0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.4 (C), 138.8 (CH), 138.0 (C), 130.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.0 (CH_2), 77.7 (CH), 73.2 (CH_2), 72.6 (CH_2), 60.1 (C), 42.4 (CH), 25.9 (CH_3), 17.6 (CH_3), 15.2 (CH_3), 15.1 (CH_3), -3.8 (CH_3), -4.9 (CH_3).



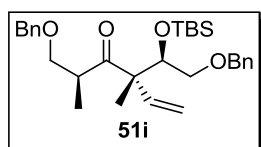
(2S,4R,5S,E)-1-Benziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-6-octen-3-ona (52g). Aldol sililat 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.70. $[\alpha]_D = +28.9$ (c 1.00, CHCl_3). IR (ATR) ν 2955, 2927, 2855, 1703, 1453, 1361, 1250, 1093. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.23 (5H, m, ArH), 6.41 (1H, dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.54 (1H, dq, $J = 15.2, 6.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.36 (1H, dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_y\text{H}_y$), 5.26–5.19 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.19 (1H, dd, $J = 17.8, 1.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CHOSi), 4.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xCH_y), 4.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.65 (1H, dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.35–3.25 (2H, m, BnOCH_xH_y i CHCH_3), 1.65 (3H, dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 0.98 (3H, s, CCH_3), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 0.85–0.82 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), -0.01 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.1 (C), 138.4 (CH), 138.0 (C), 130.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 117.2 (CH_2), 77.8 (CH), 73.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 59.7 (C), 42.1 (CH), 25.9 (CH_3), 17.6 (CH_3), 17.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), -3.9 (CH_3), -4.8 (CH_3). HRMS (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417.2819, trobat: 417.2814.



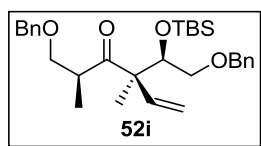
(2S,4S,5R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (51h). Aldol sililat 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.75. $[\alpha]_D = -31.1$ (c 1.20, CHCl_3). IR (ATR) ν 2929, 2885, 2855, 1706, 1462, 1104. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75–7.59 (5H, m, ArH), 7.46–7.20 (10H, m, ArH), 5.54 (1H, dd, $J = 17.5, 10.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.99 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_y\text{H}_y$), 4.40–4.35 (1H, m, CHOSi), 4.37 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_xH_y), 4.33 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_xH_y), 3.60 (1H, dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.55–3.46 (2H, m, BnOCH_xH_y + $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.27 (1H, dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.22–3.09 (1H, m, CHCH_3), 1.28 (3H, s, CCH_3), 1.04 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3\text{Ph}_2$), 1.01 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 0.81 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (6H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 211.9 (C), 137.9 (CH), 135.9 (C), 135.8 (C), 135.7 (CH), 135.6 (C), 135.5 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.5 (CH_2), 76.7 (CH), 73.0 (CH_2), 72.8 (CH_2), 66.9 (CH_2), 60.0 (C), 41.2 (CH), 26.9 (CH_3), 26.0 (CH_3), 15.1 (CH_3), 14.2 (CH_3), -4.0 (CH_3), -4.9 (CH_3).



(2S,4R,5R)-1-Benziloxi-6-tert-butildifenilsililoxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (52h). Aldol sililat 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D = +11.2$ (c 0.85, CHCl₃). IR (ATR) ν 2929, 2885, 2855, 1706, 1462, 1104. RMN de 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.59 (5H, m, ArH), 7.46–7.20 (10H, m, ArH), 5.54 (1H, dd, $J = 17.5, 10.7$ Hz, CH=CH₂), 5.05 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, CH=CH_xH_y), 4.99 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, CH=CH_xH_y), 4.40–4.35 (1H, m, CHOSi), 4.37 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_xH_y), 4.33 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, PhCH_xH_y), 3.60 (1H, dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz, CH_xH_yOSi), 3.55–3.46 (2H, m, BnOCH_xH_y + CH_xH_yOSi), 3.27 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.22–3.09 (1H, m, CHCH₃), 1.28 (3H, s, CCH₃), 1.04 (9H, s, OSiC(CH₃)₃Ph₂), 1.01 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH₃), 0.81 (9H, s, OSiC(CH₃)₃(CH₃)₂), 0.08 (6H, s, OSi(CH₃)₂). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 211.9 (C), 137.9 (CH), 135.9 (C), 135.8 (C), 135.7 (CH), 135.6 (C), 135.5 (CH), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 116.5 (CH₂), 76.7 (CH), 73.0 (CH₂), 72.8 (CH₂), 66.9 (CH₂), 60.0 (C), 41.2 (CH), 26.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 15.1 (CH₃), 14.2 (CH₃), –4.0 (CH₃), –4.9 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₉H₅₇O₄Si₂ [M+H]⁺: 645.3790, trobat: 645.3787.



(2S,4S,5R)-1,6-Dibenziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (51i). Aldol sililat 2,4-*anti*-4,5-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.55. $[\alpha]_D = -27.2$ (c 1.20, CHCl₃). IR (ATR) ν 2952, 2930, 2855, 1705, 1453, 1361, 1251, 1097. RMN de 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27–7.13 (10H, m, ArH), 5.79 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, CH=CH₂), 5.17–5.07 (2H, m, CH=CH₂), 4.46–4.43 (1H, m, CHOSi), 4.30 (2H, s, PhCH₂), 3.47 (1H, dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.36 (dd, $J = 9.9, 3.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.25–3.17 (2H, m, BnOCH_xH_y i BnOCH_xH_y), 3.18–3.12 (1H, m, CHCH₃), 1.23 (3H, s, CCH₃), 0.94 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, CHCH₃), 0.80 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.02 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), –0.03 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 212.8 (C), 138.3 (CH), 138.2 (C), 137.6 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 117.1 (CH₂), 74.9 (CH), 73.3 (CH₂), 73.1 (CH₂), 72.9 (CH₂), 72.8 (CH₂), 59.2 (C), 41.8 (CH), 26.0 (CH₃), 15.9 (CH₃), 15.2 (CH₃), –4.2 (CH₃), –4.9 (CH₃).



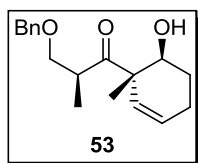
(2S,4R,5R)-1,6-Dibenziloxi-5-tert-butildimetilsililoxi-2,4-dimetil-4-vinil-3-hexanona (52i). Aldol sililat 2,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D = +32.2$ (c 1.25, CHCl₃). IR (ATR) ν 2952, 2930, 2855, 1705, 1453, 1361, 1251, 1097. RMN de 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.15 (10H, m, ArH), 6.07 (1H, dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz, CH=CH₂), 5.21 (1H, dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, CH=CH_xH_y), 5.11 (1H, dd, $J = 17.7, 0.8$ Hz, CH=CH_xH_y), 4.50–4.42 (1H, m, CHOSi), 4.34 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.51 (1H, dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.31 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.24–3.19 (2H, m, BnOCH_xH_y i BnOCH_xH_y), 3.18–3.14 (1H, m, CHCH₃), 1.09 (3H, s, CCH₃), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, CHCH₃), 0.73 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), –0.03 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y), –0.05 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_y). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.0 (C), 138.8 (CH), 138.3 (C), 138.3 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 117.0 (CH₂), 74.7 (CH), 73.2 (CH₂), 73.2 (CH₂), 72.9 (CH₂), 72.8 (CH₂), 59.2 (C), 41.6 (CH), 26.0 (CH₃), 15.6 (CH₃), 14.6 (CH₃), –4.2 (CH₃), –4.7 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₀H₄₅O₄Si [M+H]⁺: 497.3082, trobat: 497.3075.

4.3. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA

4.3.1. RCM de l'aldol 49d

S'addicionà via cànula una solució del catalitzador Hoveyda-Grubbs de 2a generació* (2.57 mg, 2.5 mol%) en CH_2Cl_2 (2×0.25 mL) sobre una solució de l'aldol **49d** (46 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (0.75 mL), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. La solució verda obtinguda s'agità durant 2 h a temperatura ambient.

La solució és filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit. L'oli groc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 7:3) i s'aïllaren 33 mg (79%) de (2S)-3-benziloxi-1-((1S,6S)-6-hidroxi-1-metil-2-ciclohexenil)-2-metil-1-propanona (**53**).

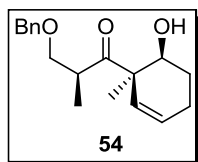


(2S)-3-Benziloxi-1-((1S,6S)-6-hidroxi-1-metil-2-ciclohexenil)-2-metil-1-propanona (53). Ciclohexè *cis*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.40. IR (ATR) ν 3455, 3026, 2970, 2941, 2871, 1739, 1454, 1366, 1217. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.23 (5H, m, ArH), 5.76 (1H, dt, $J = 9.8, 3.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5.54 (1H, dt, $J = 9.8, 2.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4.46 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_xH_y), 4.29 (1H, dt, $J = 11.5, 4.0$ Hz, CHOH), 3.68–3.61 (1H, m, BnOCH_xH_y), 3.46–3.32 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 2.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 2.24–2.16 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.86–1.63 (2H, m, CHOHCH_2), 1.18 (3H, s, CCH_3), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.8 (C), 137.4 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 73.8 (CH_2), 73.6 (CH_2), 68.8 (CH), 56.6 (C), 40.5 (CH), 25.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 16.8 (CH_3), 15.1 (CH_3).

4.3.2. RCM de l'aldol 50d

S'addicionà via cànula una solució del catalitzador Hoveyda-Grubbs de 2a generació* (2.57 mg, 2.5 mol%) en CH_2Cl_2 (2×0.25 mL) sobre una solució de l'aldol **50d** (46 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (0.75 mL), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. La solució verda obtinguda s'agità durant 2 h a temperatura ambient.

La solució és filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit. L'oli groc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 7:3) i s'aïllaren 42 mg (quant) (2S)-3-benziloxi-1-((1R,6S)-6-hidroxi-1-metil-2-ciclohexenil)-2-metil-1-propanona (**54**).



(2S)-3-Benziloxi-1-((1R,6S)-6-hidroxi-1-metil-2-ciclohexenil)-2-metil-1-propanona (54). Ciclohexè *trans*. Oli groc. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. IR (ATR) ν 3455, 3026, 2970, 2941, 2871, 1739, 1454, 1366, 1217. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.21 (5H, m, ArH), 5.81 (1H, dt, $J = 10.1, 3.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5.70 (1H, dt, $J = 10.1, 1.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4.51 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, OH), 3.79 (1H, td, $J = 8.6, 2.8$ Hz, CHOH), 3.71 (1H, dd, $J = 10.8, 9.9$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.43–3.29 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 2.29–2.17 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.14–2.03 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.87 (1H, dtd, $J = 9.0, 6.2, 2.8$ Hz, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.74 (1H, ddt, $J = 13.4, 8.9, 6.7$ Hz, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.34 (3H, s, CCH_3), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 218.2 (C), 137.4 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8

* El catalitzador es guardà al dessecador amb P_2O_5 .

(CH), 127.7 (CH), 73.7 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 53.9 (C), 42.3 (CH), 27.1 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.7 (CH₃), 15.3 (CH₃).

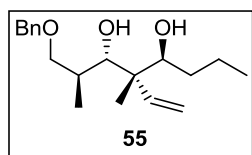
4.3.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol **49b**. Obtenció de l'**1,3**-diol *anti*

S'addicionà AcOH anhidre (1 mL) sobre una solució de Me₄NBH(OAc)₃ (665 mg, 2.4 mmol) en MeCN anhidre (1 mL), en atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient. La solució es tornà transparent i s'agità durant 15 min més. Passat aquest temps, es refredà la solució anterior a -40 °C (bany MeCN/N₂) i s'hi canulà una solució de l'aldol **49b** (63 mg, 0.2 mmol) en MeCN anhidre (1 mL). La solució es deixà agitant durant tota la nit a -20 °C i seguidament es deixà a temperatura ambient durant 6 h.

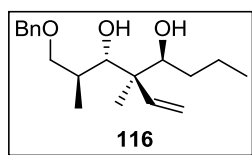
S'afegí una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (1 mL) a 0 °C i es deixà agitant 2 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es diluï en AcOEt (4 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (4 mL). La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es dissolgué en MeOH (2 mL) i Et₂O (1 mL). La mescla es refredà a 0 °C, s'hi afegí una solució de tampó fosfat (2 mL) i H₂O₂ 33% p/v (500 µL) i s'agità durant 5 h a temperatura ambient.

Es dissolgué amb una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (4 mL) i la fase aquosa es rentà amb AcOEt (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2) i s'obtingueren 47 mg (74%) d'una mescla de (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (**55**) i (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (**116**), en la mateixa relació diastereomèrica (82:18) que l'aldol de partida.



(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (55**).** Diol majoritari 2,3-*anti*-3,4-*sin*-4,5-*anti*. Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **IR** (ATR) ν 3416, 3080, 3030, 2956, 2929, 2870, 1454, 1415, 1265, 1071. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.28 (5H, m, ArH), 6.11 (1H, dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, CH=CH₂), 5.13 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH=CH₂H_y), 5.07 (1H, d, *J* = 17.7 Hz, CH=CH₂H_y), 4.50 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.44 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, PhCH_xH_y), 4.10 (1H, s, OH), 3.75 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, BnOCH_xH_y), 3.68 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, CHCH₂OH), 3.64 (1H, dd, *J* = 9.1, 3.7 Hz, CH₂CHOH), 3.48 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.06 (1H, s, OH), 2.06–1.89 (1H, m, BnOCH₂CH), 1.65–1.52 (1H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 1.43–1.22 (3H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 1.08 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.95 (3H, s, CCH₃), 0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (CH), 137.5 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 114.3 (CH₂), 81.2 (CH), 77.2 (CH), 74.0 (CH₂), 73.4 (CH₂), 48.3 (C), 34.3 (CH), 34.0 (CH₂), 20.2 (CH₂), 18.3 (CH₃), 15.8 (CH₃), 14.1 (CH₃).

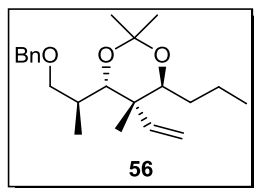


(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (116**).** Diol minoritari 2,3-*anti*-3,4-*anti*-4,5-*sin*. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, CH=CH₂), 5.04 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.52 (2H, s, PhCH₂). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (CH), 113.82

(CH₂), 80.90 (CH), 79.73 (CH), 75.94 (CH₂), 73.54 (CH₂).

4.3.4. Formació del cetal isopropilidènic 56

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **55** (5 mg, 0.016 mmol) en una mescla de CH₂Cl₂/2,2-dimetoxipropà 1:1 (200 μ L). Es deixà agitant durant 15 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), obtenint 6 mg (quant) de (2S,3S,4S,5S)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4-dimetil-4-viniloctà (**56**).



(2S,3S,4S,5S)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4-dimetil-4-viniloctà

(56). Cetal 2,3-*anti*-3,4-*sin*-4,5-*anti*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.75.

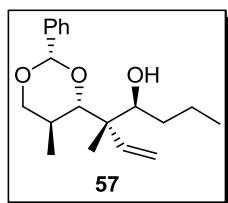
IR (ATR) ν 3064, 2986, 2960, 2935, 2873, 1454, 1378, 1227, 1176, 1067.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.26 (5H, m, ArH), 5.94 (1H, dd, J = 17.7, 10.9 Hz, CH=CH₂), 5.13 (1H, dd, J = 10.9, 1.2 Hz, CH=CH_xH_y), 5.04 (1H, dd, J = 17.7, 1.2 Hz, CH=CH_xH_y), 4.46 (2H, s, PhCH₂), 3.53 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz, BnOCH_xH_y), 3.47 (1H, dd, J = 9.9, 2.3 Hz, CH₂CHO), 3.41 (1H, dd, J = 8.8, 6.4 Hz, BnOCH_xH_y), 3.32 (1H, d, J = 9.3 Hz, CHCHO), 1.87–1.81 (1H, m, BnOCH₂CH), 1.56–1.42 (1H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 1.32 (3H, s, CHOC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.30 (3H, s, CHOC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.27–1.14 (3H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 0.99 (3H, s, CHCCH₃), 0.98 (3H, d, J = 7.0 Hz, BnOCH₂CHCCH₃), 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz, CH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.9 (CH), 139.0 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 114.6 (CH₂), 101.0 (C), 77.4 (CH), 74.8 (CH), 73.2 (CH₂), 73.0 (CH₂), 46.8 (C), 35.3 (CH), 30.0 (CH₂), 24.2 (CH₃), 23.3 (CH₃), 19.9 (CH₂), 16.2 (CH₃), 15.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₂H₃₅O₃ [M+H]⁺: 347.2581, trobat: 347.2584.

4.3.5. Formació de l'acetal benzilidènic 57

Es dissolgué el diol **55** (24 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL) i s'afegí tamís molecular de 4Å en pols* sota atmosfera inert. S'afegí DDQ (78 mg, 0.33 mmol) i es deixà la solució taronja agitant durant 24 h a temperatura ambient.

La suspensió marró es filtrà sobre Celite® i es rentà el sòlid amb CH₂Cl₂. La solució es diluí en H₂O (10 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 $\times$ 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO₃ (2 $\times$ 15 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 6:4), obtenint 6 mg (25%) de (2S,4S,5S)-2-fenil-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-vinil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (**57**) i 10 mg (42%) de (3S,5S,6S)-1-fenil-3-propil-4,6-dimetil-4-vinil-2,8,9-trioxabicyclo[3.3.1]nonà (**58**).

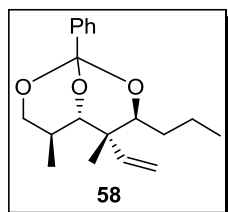


(2S,4S,5S)-2-Fenil-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-vinil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (**57**).

Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 8:2) = 0.35. **IR** (film) ν 3529, 3064, 2961, 2927, 2874, 2850, 1461, 1389, 1371, 1121, 1030, 1004. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.31 (5H, m, ArH), 6.03 (1H, dd, J = 17.7, 11.0 Hz, CH=CH₂), 5.44 (1H, s, PhCH), 5.20 (1H, dd, J = 11.0, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.14 (1H, dd, J = 17.7, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.01 (1H, dd, J = 11.3, 4.7 Hz, OCH_xH_y), 3.79 (1H, dd, J = 8.2,

* Prèviament a l'estufa.

3.4 Hz, CH(OH)), 3.59 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, CHCCHOH), 3.50 (1H, t, $J = 11.3$ Hz, OCH_xH_y), 2.75 (1H, s, OH), 2.22–2.11 (1H, m, CH_2CHCH_3), 1.65–1.51 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.41–1.27 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.13 (3H, s, CCH_3), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 0.81 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 141.3 (CH), 138.3 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 114.6 (CH_2), 101.2 (CH), 89.3 (CH), 75.6 (CH), 73.3 (CH_2), 48.4 (C), 33.7 (CH_2), 31.6 (CH), 20.22 (CH_2), 16.2 (CH_3), 14.6 (CH_3), 14.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.2111, trobat: 305.2111.



(3S,5S,6S)-1-Fenil-3-propil-4,6-dimetil-4-vinil-2,8,9-trioxabicciclo[3.3.1]nonà

(58). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.65. **IR** (film) ν 3064, 2957, 2932, 2872, 1450, 1274, 1109. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.61 (2H, m, ArH), 7.41–7.30 (3H, m, ArH), 5.73 (1H, dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (1H, dd, $J = 11.1, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.21 (1H, dd, $J = 17.6, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.44 (1H, dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (1H, dd, $J =$

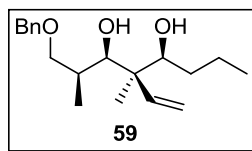
10.5, 6.7 Hz, OCH_xH_y), 3.47 (1H, dd, $J = 11.4, 10.5$ Hz, OCH_xH_y), 3.41 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, OCHCHCH_2), 2.65–2.44 (1H, m, CHCH_3), 1.69–1.55 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.49–1.34 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.33 (3H, s, CCH_3), 0.92 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 140.4 (C), 139.8 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 125.1 (CH), 116.8 (CH_2), 109.6 (C), 83.9 (CH), 71.6 (CH), 64.8 (CH_2), 41.5 (CH), 31.7 (CH_2), 31.3 (CH), 19.7 (CH_2), 17.5 (CH_3), 16.9 (CH_3), 14.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1955, trobat: 303.1959.

4.3.6. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 50b. Obtenció de l'1,3-diol *sin*

S'afegí Et_2BOMe (92 μL , 1 M en THF, 0.092 mmol) sobre una solució de l'aldol **50b** (23 mg, 0.076 mmol) i MeOH (94 μL) en THF anhidre (500 μL), sota atmosfera inert i a -78°C . La solució resultant s'agità durant 5 min a -78°C . Seguidament, s'afegí NaBH_4 (6 mg, 0.16 mmol) i es deixà reaccionar durant 30 min a -78°C i 1 h 30 min a temperatura ambient.

S'addicionà THF (1 mL) i H_2O (500 μL) i es deixà agitant durant 4 h a temperatura ambient. S'afegí AcONa (12.4 mg, 0.15 mmol), la mescla es refredà a 0°C , s'hi afegí H_2O_2 33% p/v (102 μL) i s'agità durant 10 min a 0°C i 2 h 30 min a temperatura ambient. Finalment, s'afegí una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.5 mL) a 0°C i es deixà agitant durant 5 min.

Es diluí amb H_2O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (6×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 8:2), obtenint 18 mg (50%) de (2S,3R,4R,5S)-1-benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (**59**) impurificat amb el seu boronat.



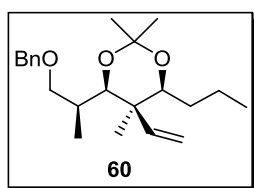
(2S,3R,4R,5S)-1-Benziloxi-2,4-dimetil-4-vinil-3,5-octandioli (59). Diol 2,3-

sin-3,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50. **IR** (ATR) ν 3420, 3080, 3030, 2957, 2927, 2869, 1453, 1405, 1332, 1090, 1072. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (5H, m, ArH), 6.25 (1H, dd, $J = 17.9, 11.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (1H, dd, $J = 11.0, 1.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.07 (1H, dd, $J = 17.9, 1.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.51 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 3.94 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, CHCH(OH)), 3.64 (1H, dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH(OH)}$), 3.47 (1H, dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.51–3.43 (2H, m, BnOCH_xH_y i OH), 3.43 (1H, s, OH), 2.10–1.95 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.66–1.56 (1H, m,

CHOHCH₂CH_xH_y), 1.45–1.18 (3H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 0.95 (3H, d, J = 7.1 Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 0.88 (3H, s, CCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 140.2 (CH), 137.7 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 115.5 (CH₂), 77.9 (CH), 77.2 (CH), 76.9 (CH₂), 73.5 (CH₂), 48.7 (C), 34.1 (CH), 33.4 (CH₂), 19.8 (CH₂), 15.2 (CH₃), 14.1 (CH₃), 11.4 (CH₃).

4.3.7. Formació del cetal isopropilidènic 60

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **59** impur (5 mg, 0.016 mmol) en una mescla de CH₂Cl₂/2,2-dimetoxipropà 1:1 (200 μ L). Es deixà agitant durant 15 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), obtenint 3 mg (40%, en dues reaccions) de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4-dimetil-4-viniloctà (**60**).



(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Benziloxi-3,5-isopropilidendioxi-2,4-dimetil-4-viniloctà

(60). Cetal 2,3-*sin*-3,4-*sin*-4,5-*sin*. Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.75. **IR**

(ATR) ν 3064, 2986, 2960, 2935, 2873, 1454, 1378, 1227, 1176, 1067. **RMN**

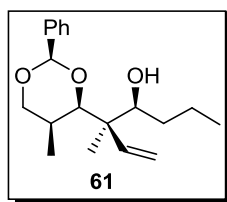
de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (5H, m, ArH), 6.34 (1H, dd, J = 18.0, 11.1 Hz, CH=CH₂), 5.15 (1H, dd, J = 11.1, 1.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.94 (1H, dd,

J = 18.0, 1.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.52 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, J = 12.1 Hz, PhCH_xH_y), 3.81 (1H, d, J = 1.3 Hz, CHCHO), 3.53 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz, CH₂CHO), 3.32 (1H, t, J = 8.9 Hz, BnOCH_xH_y), 3.20 (1H, dd, J = 8.9, 5.5 Hz, BnOCH_xH_y), 2.07–1.96 (1H, m, BnOCH₂CH), 1.51–1.45 (1H, m, CHOHCH₂CH_xH_y), 1.39 (3H, s, CHOC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.39 (3H, s, CHOC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.26–1.14 (3H, m, CHOHCH₂CH_xH_y) 0.88 (3H, s, CHCCH₃), 0.88–0.84 (3H, m, CH₂CH₃), 0.82 (3H, d, J = 7.0 Hz, BnOCH₂CHCH₃). **RMN de ¹³C** (125.0 MHz, CDCl₃) δ 139.5 (CH), 138.8 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 113.8 (CH₂), 98.5 (C), 78.0 (CH), 76.2 (CH), 74.4 (CH₂), 72.9 (CH₂), 43.0 (C), 33.3 (CH), 31.6 (CH₂), 30.0 (CH₃), 19.4 (CH₂), 19.2 (CH₃), 16.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 11.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₂H₃₅O₃ [M+H]⁺: 347.2581, trobat: 347.2584.

4.3.8. Formació de l'acetal benzilidènic 61

Es dissolgué el diol **59** impur (12 mg, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (500 μ L) i s'afegí tamís molecular de 4Å en pols* sota atmosfera inert. S'afegí DDQ (38 mg, 0.16 mmol) i es deixà la solució taronja agitant durant 60 h a temperatura ambient.

La suspensió marró es filtrà sobre Celite® i es rentà el sòlid amb CH₂Cl₂. La solució es diluí en H₂O (20 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 $\times$ 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO₃ (2 $\times$ 20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2), obtenint 3 mg (20%, en dues reaccions) de (2*R*,4*R*,5*S*)-2-fenil-4-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-vinil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà [(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-vinil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà (**61**).



(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Fenil-4-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-vinil-2-hexil]-5-metil-1,3-dioxà

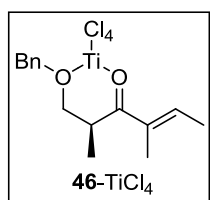
(61). Oli incolor. **R_f** (hexà/AcOEt 8:2) = 0.35. **IR** (film) ν 3529, 3064, 2961,

2927, 2874, 2850, 1461, 1389, 1371, 1121, 1030, 1004. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.47 (2H, m, ArH), 7.39–7.33 (3H, m, ArH), 6.33 (1H, dd, J =

* Prèviament a l'estufa.

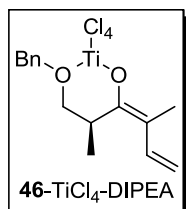
17.9, 11.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.57 (1H, s, PhCH), 5.27 (1H, dd, $J = 11.2, 1.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.10 (1H, dd, $J = 17.9, 1.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.09 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, OCH_xH_y), 4.06 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, CHCCHOH), 3.97 (1H, dd, $J = 11.2, 1.5$ Hz, OCH_xH_y), 3.65 (1H, s, OH), 3.64 (1H, t, $J = 6.7$ Hz, CHOH), 2.04–1.98 (1H, m, CHCH_3), 1.61–1.52 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.41–1.29 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3), 0.98 (3H, s, CCH_3), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327.1931, trobat: 327.1924.

4.4. ESTUDIS PER RMN

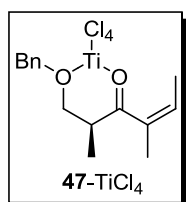


Complex 46-TiCl₄. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.35 (6H, m, ArH i $\text{C}=\text{CH}$), 5.92 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, PhCH_xH_y), 5.16 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, PhCH_xH_y), 4.79 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.86 (1H, dd, $J = 13.0, 2.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.73–3.68 (1H, m, CHCH_3), 2.16 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.62 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (CH), 82.5 (CH_2), 70.7 (CH_2), 39.3 (CH), 17.4 (CH_3), 17.3 (CH_3),

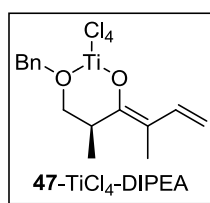
11.4 (CH_3).



Enolat de 46. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.26 (5H, m, ArH), 6.38 (dd, $J = 16.5, 11.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.76 (1H, d, $J = 14.1$ Hz, PhCH_xH_y), 5.23 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.11 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.89 (1H, d, $J = 14.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.37 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.60 (1H, $J = 11.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.09–3.17 (1H, m, CHCH_3), 1.92 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 1.32–1.37 (3H, m, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 132.1 (CH), 117.5 (CH_2), 80.9 (CH_2), 74.9 (CH_2), 33.1 (CH), 17.4 (CH_3), 12.2 (CH_3).



Complex 47-TiCl₄. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57–7.37 (6H, m, ArH i $\text{C}=\text{CH}$), 5.92 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, PhCH_xH_y), 5.15 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, PhCH_xH_y), 4.79 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.85 (1H, dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.73–3.67 (1H, m, CHCH_3), 2.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.99 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.62 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 155.6 (CH), 82.6 (CH_2), 70.7 (CH_2), 39.3 (CH), 17.4 (CH_3), 17.3 (CH_3), 11.4 (CH_3).



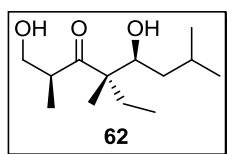
Enolat de 47. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.15 (5H, m, ArH), 7.18 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.80 (d, $J = 14.1$ Hz, PhCH_xH_y), 5.12 (d, $J = 17.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.05 (d, $J = 11.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.86 (d, $J = 14.1$ Hz, PhCH_xH_y), 4.40 (d, $J = 11.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.60 (d, $J = 11.5$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.07–2.92 (1H, m, CHCH_3), 1.67 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 1.35 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CHCH_3). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 133.6 (CH), 114.2 (CH_2), 81.1 (CH_2), 74.7 (CH_2), 33.9

(CH), 17.2 (CH_3), 11.1 (CH_3).

4.5. MODIFICACIONS DELS ALDOLS**4.5.1. Hidrogenòlisi de l'aldol 49c**

Es dissolgué una mescla de l'aldol **49c** (30 mg, 0.1 mmol) i Pd/C (30 mg, 30 mol%) en EtOH absolut (4 mL). Es purgà amb H₂ i es deixà reaccionar 2 h 30 min a temperatura ambient en atmosfera de H₂.

S'eliminà l'H₂ purgant amb N₂. La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH₂Cl₂. S'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 21 mg (quant) de (2*S*,4*S*,5*S*)-4-etil-1,5-dihidroxi-2,4,7-trimetil-3-octanona (**62**).

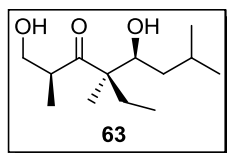


(2*S*,4*S*,5*S*)-4-Etil-1,5-dihidroxi-2,4,7-trimetil-3-octanona (62). Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.25. **IR** (ATR) ν 3455, 3391, 3025, 3016, 3003, 2970, 2952, 2870, 1739, 1366, 1355, 1217. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, CCH_xOH), 3.86 (1H, dd, *J* = 10.0, 9.2 Hz, CH_xH_yOH), 3.57 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, CH_xH_yOH), 3.41–3.30 (1H, m, COCH₂CH₃), 3.09 (2H, s ample, CH₂OH i CHOH), 1.91–1.77 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.66 (1H, dq, *J* = 14.9, 7.5 Hz, CCH_xH_yCH₃), 1.53 (1H, dq, *J* = 14.9, 7.5 Hz, CCH_xH_yCH₃), 1.36–1.25 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂), 1.04 (3H, s, CCH₃), 1.01 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, COCHCH₃), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.93 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.78 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CCH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 219.9 (C), 72.4 (CH), 66.3 (CH₂), 57.9 (C), 42.0 (CH), 40.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.7 (CH), 24.1 (CH₃), 21.5 (CH₃), 15.2 (CH₃), 13.6 (CH₃), 8.8 (CH₃).

4.5.2. Hidrogenòlisi de l'aldol 50c

Es dissolgué una mescla de l'aldol **50c** (30 mg, 0.1 mmol) i Pd/C (30 mg, 30 mol%) en EtOH absolut (4 mL). Es purgà amb H₂ i es deixà reaccionar 2 h 30 min a temperatura ambient en atmosfera de H₂.

S'eliminà l'H₂ purgant amb N₂. La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH₂Cl₂. S'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 21 mg (quant) de (2*S*,4*R*,5*S*)-4-etil-1,5-dihidroxi-2,4,7-trimetil-3-octanona (**63**).



(2*S*,4*R*,5*S*)-4-Etil-1,5-dihidroxi-2,4,7-trimetil-3-octanona (63). Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.25. **IR** (ATR) ν 3455, 3391, 3025, 3016, 3003, 2970, 2952, 2870, 1739, 1366, 1355, 1217. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (1H, t, *J* = 9.5 Hz, CH_xH_yOH), 3.78 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.6 Hz, CCH₂OH), 3.57 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.9 Hz, CH_xH_yOH), 3.39–3.30 (1H, m, COCH₂CH₃), 2.40 (2H, s ample, CH₂OH i CHOH), 1.92 (1H, dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, CCH_xH_yCH₃), 1.86–1.76 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.36–1.26 (2H, m, CCH_xH_yCH₃ i CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.24 (3H, s, CCH₃), 1.22–1.16 (1H, m, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 0.99 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, COCHCH₃), 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.91 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.83 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CCH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 219.1 (C), 74.4 (CH), 66.2 (CH₂), 56.5 (C), 42.7 (CH), 40.4 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.9 (CH), 24.1 (CH₃), 21.4 (CH₃), 17.8 (CH₃), 14.7 (CH₃), 9.0 (CH₃).

4.5.3. Intents d'hidroboració de l'aldol 49b

4.5.3.1. Amb BH₃·SMe₂

S'afegí una solució de BH₃·SMe₂ (165 µL, 2 M en THF, 0.33 mmol) a una solució de l'aldol **49b** (38 mg, 0.16 mmol) en THF anhidre (750 µL), en atmosfera de N₂ i a temperatura ambient, i s'agità durant tota la nit.

S'afegí una solució aquosa de NaOH 15% (170 µL) i H₂O₂ 33% p/v (170 µL) i es deixà agitant tota la nit a temperatura ambient. Es diluí en Et₂O (20 mL) i H₂O (10 mL). S'extragué la fase aquosa amb Et₂O (4 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (20 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 7:3 fins a 1:1), obtenint 19 mg d'una mescla que no es va poder identificar.

4.5.3.2. Amb Chx₂BH

S'afegí una solució recent preparada de Chx₂BH (330 µL, 1 M en THF, 0.33 mmol) a una solució de l'aldol **49b** (38 mg, 0.16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), en atmosfera de N₂ i a 0 °C i s'agità durant 5 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució aquosa de NaOH 15% (170 µL) i H₂O₂ 33% p/v (170 µL) i es deixà agitant 2 h a temperatura ambient. Es diluí en Et₂O (20 mL) i H₂O (10 mL). S'extragué la fase aquosa amb Et₂O (4 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (20 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1), recuperant 30 mg (79%) de material de partida **49b**.

4.5.4. Intents de metàtesi creuada de l'aldol 49c

S'addicionà via cànula una solució del catalitzador Hoveyda-Grubbs de 2a generació* (2.5 mol% fins a 10 mol%) en CH₂Cl₂ sobre una solució de l'aldol **49c** (37 mg, 0.15 mmol) i el corresponent alquè (acrilat d'etil o 4-metil-1-penté, 0.45 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (2 mL), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. La solució verda obtinguda s'agità fins a 24 h a temperatura ambient o augmentant la temperatura a 40 °C o 90 °C (amb toluè).

La solució és filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH₂Cl₂. S'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut era l'aldol de partida **49c**, excepte a 90 °C que només vam obtenir productes de degradació.

4.5.5. Intents d'acilació amb clorur d'acrilòil de l'aldol 49b

Es preparà una solució d'una quantitat catalítica de DMAP amb l'aldol **49b** (81 mg, 0.27 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.5 mL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. Seguidament, s'afegí 2,6-lutidina anhidra (155 µL, 1.33 mmol) i clorur d'acrilòil (43 µL, 0.53 mmol) i la solució resultant es deixà agitant durant 2 dies a temperatura ambient.

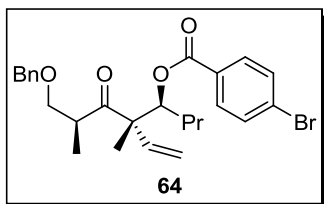
S'afegí una solució saturada de NaHCO₃ (5 mL). S'extragué amb Et₂O (4 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. Es va recuperar l'aldol de partida **49b** inalterat.

* El catalitzador es guardà en el dessecador amb P₂O₅.

4.5.6. Reacció d'acilació amb clorur de 4-bromobenzoïl de l'aldol 49b

S'afegí DMAP (48 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) a una solució de **49b** (81 mg, 0.3 mmol) i clorur de 4-bromobenzoïl (87 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4 mL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. Seguidament, s'afegí 2,6-lutidina anhidra (61 μL , 0.5 mmol) i la solució resultant es deixà agitant durant 3 dies a temperatura ambient.

S'eliminà el dissolvent al buit. El sòlid obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 85:15) i s'aïllaren 117 mg (90%) de (2*S*,4*S*,5*S*)-1-benziloxi-5-(4-bromobenzoat)-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (**64**).



(2*S*,4*S*,5*S*)-1-Benziloxi-5-(4-bromobenzoat)-2,4-dimetil-4-vinil-3-octanona (64**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.75. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.80 (2H, m, ArH), 7.59–7.50 (2H, m, ArH), 7.36–7.20 (5H, m, ArH), 6.07 (1H, dd, J = 17.5, 10.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.69 (1H, dd, J = 8.0, 4.3 Hz, CHO), 5.38 (1H, d, J = 10.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (1H, d, J = 17.5 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.36 (2H, s, PhCH_2), 3.65–3.47 (1H, m, BnOCH_2), 3.38–3.25 (2H, m, BnOCH_2), 1.64–1.45 (2H, m, CHOHCH_2), 1.39 (3H, s, CCH_3), 1.37–1.23 (2H, m, CHOHCH_2), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3).

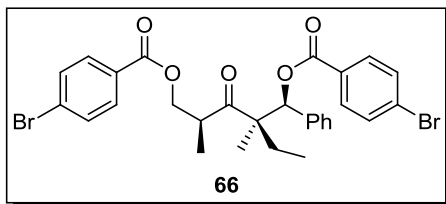
4.5.7. Síntesi del dièster 66

Es dissolgué una mescla de l'aldol **50f** (335 mg, 1 mmol) i Pd/C (300 mg, 30 mol%) en EtOH absolut (15 mL). Es purgà amb H_2 i es deixà reaccionar 2 h a temperatura ambient en atmosfera de H_2 .

S'eliminà l' H_2 purgant amb N_2 . La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 241 mg (98%) de (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etil-1-fenil-1,5-dihidroxi-2,4-dimetil-3-pentanona (**65**) que s'utilitzaren en la següent reacció sense purificar.

S'afegí DMAP (367 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a una solució de **65** (241 mg, 1 mmol) i clorur de 4-bromobenzoïl (672 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. Seguidament, s'afegí 2,6-lutidina anhidra (466 μL , 4 mmol) i la solució resultant es deixà agitant durant 2–3 dies a temperatura ambient.

S'eliminà el dissolvent al buit. El sòlid obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5 fins a 8:2) i s'aïllaren 299 mg (50%, en dues etapes) de (1*S*,2*R*,4*S*)-1,5-di-(4-bromobenzoïl)-2-etil-1-fenil-2,4-dimetil-3-pentanona (**66**).



(1*S*,2*R*,4*S*)-1,5-Di-(4-bromobenzoïl)-2-etil-1-fenil-2,4-dimetil-3-pentanona (66**).** Sòlid incolor. P_f = 137 °C–138 °C. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.65. $[\alpha]_D^{25}$ = –43.5 (c 1.10, CHCl_3). IR (ATR) ν 3062, 2975, 2940, 2881, 1718, 1589, 1262, 1099, 1011. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92–7.86 (2H, m, ArH), 7.61–7.52 (4H, m, ArH), 7.50–7.43 (2H, m, ArH), 7.35–7.33 (2H, m, ArH), 7.28–7.15 (3H, m, ArH), 6.43 (1H, s, CCHPh), 4.17 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 4.10 (1H, dd, J = 10.8, 6.2 Hz, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 3.37 (1H, s, J = 6.8 Hz, CH_2CHCH_3), 2.06 (1H, dq, J = 14.8, 7.4 Hz, $\text{CCH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.58 (1H, dq, J = 14.8, 7.4 Hz, $\text{CCH}_x\text{H}_y\text{CH}_3$), 1.38 (3H, s, CCH_3), 1.14 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH_2CH_3).

CHCH₃), 0.85 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.3 (C), 165.4 (C), 164.3 (C), 137.3 (C), 137.2 (C), 131.8 (CH), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 131.0 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 77.6 (CH), 66.7 (CH₂), 56.6 (C), 40.1 (CH), 28.7 (CH₂), 18.1 (CH₃), 15.1 (CH₃), 8.7 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₉H₃₂Br₂NO₅ [M+NH₄]⁺: 632.0642, trobat: 632.0629.

5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C

ÍNDIX

5.1. PROVES AMB LA CETONA RACÈMICA (PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)	281
5.1.1. Reacció aldòlica per a la síntesi de (±)-67	281
5.1.2. Intents de protecció de l'aldol (±)-67 com a èter benzílic	281
5.2. PROVES VIA L'ALDÒLICA D'EVANS (PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)	282
5.2.1. Acilació de l'auxiliar d'Evans	282
5.2.2. Reacció aldòlica amb Bu ₂ BOTf de 70	282
5.2.3. Protecció de l'aldol 71 com a èter benzílic	283
5.2.4. Eliminació de l'auxiliar quiral	283
5.2.5. Oxidació de Swern de l'alcohol 73	283
5.2.6. Síntesi de l'alcohol 75	284
5.2.7. Oxidació de Dess-Martin de 75	284
5.2.8. Proves de reacció aldòlica de 68 enolitzant amb TiCl ₄ + TiCl ₄	285
5.3. INTENT DE PROTECCIÓ DEL CARBONIL EN C5 (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)	285
5.4. SÍNTESI DEL FRAGMENT NORD (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)	286
5.4.1. Protecció de l'aldol 29j com a èter de silil	286
5.4.2. Hidrogenòlisi de 77	286
5.4.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol 78	287
5.4.4. Protecció del diol 79 com a èter de silil	287
5.4.5. Oxidació de Swern de 80	288
5.4.6. Formació de l'acetal benzilidènic 82	289
5.5. SÍNTESI DEL FRAGMENT SUD (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)	289
5.5.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 22	289
5.5.2. Reducció de Kiyooka de l'aldol 22	290
5.5.3. Formació del cetal isopropilidènic 84	290
5.5.4. Hidrogenòlisi de 84	291
5.5.5. Oxidació de Dess-Martin de l'alcohol 85	292
5.5.6. Reacció d'Ohira-Bestmann de 86	292
5.5.7. Reacció de Corey-Fuchs de 86	293
5.5.8. Metilació de 87	293
5.5.9. Reacció d'hidrozirconació-iodació de 88	294
5.6. UNIÓ DELS DOS FRAGMENTS	295
5.6.1. Proves amb l'alquenil-liti	295
5.6.2. Proves amb l'alquenilzincat (ZnBr ₂)	295

5.6.3. Proves amb l'alquenilzincat (Me_2Zn)	295
5.7. INTENTS D'OXIDACIÓ-REDUCCIÓ.....	296
5.7.1. Oxidació de Dess-Martin de 91	296
5.7.2. Intent de reducció amb CBS de 92	297
5.7.3. Intent de reducció amb DIBALH de 92	297
5.8. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ DE C7.....	298
5.8.1. Intents de desprotecció amb $\text{HF}\cdot\text{Pyr}$	298
5.8.2. Desprotecció amb PPTS i formació del cetal isopropilidènic 93	298
5.8.3. Desprotecció i formació del cetal isopropilidènic 93 amb DMP i CSA	298

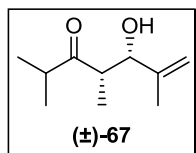
5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C15 DE L'EPI-C13-TEDANOLIDA C

5.1. PROVES AMB LA CETONA RACÈMICA (PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)

5.1.1. Reacció aldòlica per a la síntesi de (±)-67

S'afegí TiCl_4 (329 μL , 3 mmol) i DIPEA anhidra (574 μL , 3.3 mmol) sobre una solució de 2-metil-3-pentanona (370 μL , 3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (15 mL), a -78°C i sota atmosfera de nitrogen. Es deixà agitant la solució vermellosa a -78°C durant 30 min. Seguidament s'afegí metacroleïna (495 μL , 6 mmol) i es deixà reaccionar durant 2 h a aquesta mateixa temperatura.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (10 mL) i es deixà atemperar. A continuació es diluí amb Et_2O (20 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (50 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i una solució saturada de NaCl (50 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×75 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 7:3) i s'obtingueren 176 mg (35%) de (±)-(4*R*,5*R*)-5-hidroxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ona ((±)-67).

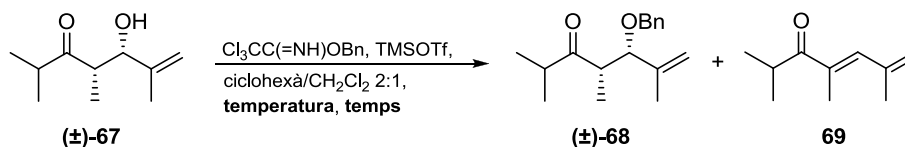


(±)-(4*R*,5*R*)-5-Hidroxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ona ((±)-67). Oli incolor. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13–5.06 (1H, m, $\text{C}=\underline{\text{H}}_x\text{H}_y$), 4.98–4.88 (1H, m, $\text{C}=\underline{\text{H}}_x\text{H}_y$), 3.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{OH}$), 2.91 (1H, qd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{HCH}$), 2.79 (1H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 1.72–1.69 (3H, m, CCH_3), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_y$), 1.07 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3).

5.1.2. Intents de protecció de l'aldol (±)-67 com a èter benzílic

S'afegí lentament TMSOTf (44 μL , 0.24 mmol) sobre una solució de l'aldol racèmic (±)-67 (176 mg, 1 mmol) i tricloroacetimidat de benzil (204 μL , 1.1 mmol) en ciclohexà/ CH_2Cl_2 2:1 anhidre (7.5 mL) sota atmosfera inert. La suspensió blanca resultant s'agità durant diferents temps i temperatures. Es deixà reposar i es canulà sobre CH_2Cl_2 (5 mL), per separar el líquid del sòlid.

La solució orgànica es rentà amb una solució saturada de NaHCO_3 (3×20 mL). La fase aquosa s'extragué amb hexà (2×20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 9:1) i s'obtingueren l'aldol protegit (±)-68 i la cetona conjugada 69 en diferents proporcions (vegeu la Taula 30). Les dades físiques i espectroscòpiques de 68 es mostren a l'apartat 5.2.7.



Prova	Temperatura	Temps (h)	Rendiment (±)-68 ^a (%)	Rendiment 69 ^b (%)
1	t.a.	2	68	30
2	0 °C	2	36 (58) ^c	—
3	0 °C	53	7	88
4	t.a.	1	60 (30) ^c	—

^aRendiment de (±)-68 aïllat mitjançant cromatografia en columna. ^bRendiment de 69 aïllat mitjançant cromatografia en columna. ^cEntre parèntesi, s'indica el percentatge d'aldol (±)-67 recuperat.

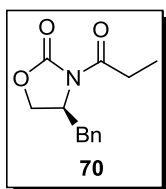
Taula 30

5.2. PROVES VIA L'ALDÒLICA D'EVANS (PRIMERA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)

5.2.1. Acilació de l'auxiliar d'Evans

S'afegí lentament BuLi (3.4 mL, 1.6 M en hexà, 5.5 mmol) sobre una solució de l'auxiliar quiral d'Evans en THF anhidre (3.3 mL), en atmosfera de N₂ i a -78 °C. Es deixà agitant durant 15 min a aquesta mateixa temperatura i, seguidament, s'afegí gota a gota clorur de propionil (543 µL, 6.3 mmol). La solució es deixà agitant durant 5 min a -78 °C i després 1 h 30 min a temperatura ambient.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (2 mL) i H₂O (5 mL) sobre la solució anterior refredada a 0 °C. Es separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 8:2) i s'aïllaren 868 mg (60%) d'(S)-4-benzil-3-propionil-1,3-oxazolidin-2-ona (**70**).

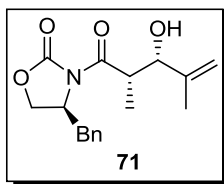


(S)-4-Benzil-N-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona (70). Sòlid blanc. **R_f** (hexà/AcOEt 8:2) = 0.25. **IR** (ATR) ν 3063, 3029, 2981, 2941, 2882, 1961, 1779, 1699, 1607, 1455, 1352, 1212, 1052. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.24 (3H, m, ArH), 7.24–7.19 (2H, m, ArH), 4.67 (1H, ddd, J = 10.6, 6.9, 3.3 Hz, CHN), 4.24–4.13 (2H, m, CH₂OCO), 3.31 (1H, dd, J = 13.4, 3.3 Hz, CH₂H_yPh), 3.07–2.86 (2H, m, COCH₂CH₃), 2.77 (1H, dd, J = 13.4, 9.6 Hz, CH₂H_yPh), 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz, COCH₂CH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (C), 153.5 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 66.2 (CH₂), 55.1 (CH), 37.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 8.3 (CH₃).

5.2.2. Reacció aldòlica amb Bu₂BOTf de **70**

S'afegí triflat de dibutilbor (3 mL, 1 M en CH₂Cl₂, 3 mmol) sobre una solució de l'auxiliar acilat **70** (575 mg, 2.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (10 mL), sota atmosfera inert i a 0 °C. Seguidament, s'afegí DIPEA anhidra (602 µL, 3.5 mmol) i es deixà agitant a 0 °C durant 30 min. Passat aquest temps es refredà la mescla a -78 °C i s'hi canulà metacroleïna (510 µL, 6.2 mmol). S'agità durant 20 min a -78 °C i 1 h a 0 °C. S'afegí a 0 °C una solució tampó fosfat pH=7 (1 mL), MeOH (2 mL), gota a gota H₂O₂ (2 mL) i MeOH (2 mL) i es deixà agitant durant 1 h a 0 °C.

Es deixà atemperar la mescla i a continuació es diluí amb CH₂Cl₂ (20 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 8:2 fins a 1:1) obtenint 700 mg (94%) d'(S)-4-benzil-3-((2S,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-4-pentenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**71**).



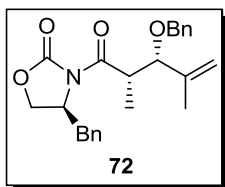
(S)-4-Benzil-3-((2S,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-4-pentenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona (71). Sòlid blanc. **R_f** (hexà/AcOEt 6:4) = 0.35. **IR** (ATR) ν 3508, 2980, 2921, 1779, 1698, 1455, 1386, 1291, 1210, 1109. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.27 (3H, m, ArH), 7.24–7.20 (2H, m, ArH), 5.13 (1H, s, C=CH_xH_y), 4.99 (1H, s, C=CH_xH_y), 4.71 (1H, m, CHN), 4.42 (1H, s, CHOH), 4.32–4.08 (2H, m, CH₂OCO), 3.97 (1H, qd, J = 7.0, 3.1 Hz, COCH₂CH₃), 3.28 (1H, dd, J = 13.4, 3.3 Hz, CH₂H_yPh), 2.92 (1H, d, J = 3.2 Hz, OH), 2.80 (1H, dd, J = 13.4, 9.5 Hz, CH₂H_yPh), 1.74 (3H, s, CCH₃), 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C), 153.0 (C), 143.7 (C), 135.0 (C), 129.4

(CH), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 111.8 (CH₂), 73.9 (CH), 66.2 (CH₂), 55.2 (CH), 40.1 (CH), 37.8 (CH₂), 19.4 (CH₃), 10.0 (CH₃).

5.2.3. Protecció de l'aldol **71** com a èter benzílic

S'afegí lentament TMSOTf (4.4 µL, 0.025 mmol) sobre una solució de **71** (56 mg, 0.19 mmol) i tricloroacetimidat de benzil (38 µL, 0.21 mmol) en ciclohexà/CH₂Cl₂ 2:1 anhidre (1.5 mL), sota atmosfera inert i a 0 °C. La suspensió blanca resultant s'agità durant 4 h a temperatura ambient. Es deixà reposar i es canulà sobre CH₂Cl₂ (5 mL), per separar el líquid del sòlid.

La solució orgànica es rentà amb una solució saturada de NaHCO₃ (3 × 10 mL). La fase aquosa s'extragué amb hexà (2 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli groc obtingut d'(*S*)-4-benzil-3-((2*S*,3*S*)-3-(benziloxi)-2,4-dimetil-4-pentenol)-1,3-oxazolidin-2-ona (**72**) s'utilitza sense purificar.

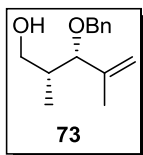


(*S*)-4-Benzil-3-((2*S*,3*S*)-3-(benziloxi)-2,4-dimetil-4-pentenol)-1,3-oxazolidin-2-ona (72**).** Oli groc. *R*_f (hexà/AcOEt 6:4) = 0.30. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.15 (10H, m, ArH), 5.04 (2H, s, C=CH₂), 4.57 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH₂H_yO), 4.44 (1H, m, CHN), 4.23 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, PhCH₂H_yO), 4.12 (1H, p, *J* = 6.8 Hz, COCH₂CH₃), 4.08–4.02 (2H, m, CH₂H_yOCO i CHOBn), 3.93–3.89 (1H, m, CH₂H_yOCO), 3.25 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, CHCH₂H_yPh), 2.71 (1H, dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, CHCH₂H_yPh), 1.73 (3H, s, CCH₃), 1.28 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C), 153.0 (C), 142.4 (C), 138.5 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 114.7 (CH₂), 82.4 (CH), 70.3 (CH₂), 65.9 (CH₂), 55.5 (CH), 45.4 (C), 41.0 (CH), 37.6 (CH₂), 17.9 (CH₃), 12.7 (CH₃).

5.2.4. Eliminació de l'auxiliar quiral

S'afegiren dues gotes d'H₂O (9 µL, 0.5 mmol) a l'aldol protegit **72** (73 mg, 0.19 mmol) dissolt en Et₂O anhidre (2 mL), sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C. Seguidament s'afegí LiBH₄ (240 µL, 2 M en THF, 0.5 mmol) i es deixà agitant durant 1 h a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. S'afegí una solució 1 M de NaOH (1.9 mL) i es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

Es separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3) obtenint 22 mg (55%, 2 reaccions) de (2*R*,3*S*)-3-benziloxi-2,4-dimetil-4-hepten-1-ol (**73**).



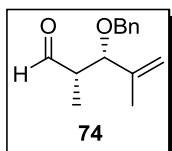
(2*R*,3*S*)-3-Benziloxi-2,4-dimetil-4-hepten-1-ol (73**).** Oli groc. *R*_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.10 (5H, m, ArH), 5.08–5.03 (1H, m, C=CH₂H_y), 5.03–4.99 (1H, m, C=CH₂H_y), 4.57 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, PhCH₂H_y), 4.25 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, PhCH₂H_y), 3.72 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, BnOCH₂), 3.60–3.47 (2H, m, HOCH₂), 2.00–1.83 (1H, m, CHCH₃), 1.76–1.70 (3H, m, CCH₃), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃).

5.2.5. Oxidació de Swern de l'alcohol **73**

S'afegí gota a gota DMSO (400 µL, 5.6 mmol) a una solució de (COCl)₂ (238 µL, 2.7 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (6 mL), en atmosfera inert i a –78 °C. S'agità durant 30 min a –78 °C. Seguidament

s'afegí una solució de l'aldol **73** (411 mg, 1.8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 1 h a -78°C . S'afegí Et_3N anhidra (1.2 mL, 8.4 mmol) i s'agità durant 5 min a -78°C i passat aquest temps es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

La suspensió blanca obtinguda es recollí sobre CH_2Cl_2 (10 mL) i H_2O (10 mL). La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3×10 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H_2O (2×10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut, (2*R*,3*S*)-3-benziloxi-2,4-dimetil-4-heptenal (**74**), s'utilitzà en la següent reacció sense purificar. D'aquesta manera, s'obtingué menys d'un 6% d'aldehid **74** epimeritzat.

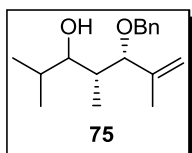


(2*R*,3*S*)-3-Benziloxi-2,4-dimetil-4-heptenal (74**).** Oli groc. R_f (hexà/ AcOEt 7:3) = 0.55. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, CHO), 7.47–7.17 (5H, m, ArH), 5.11–5.08 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.06–5.03 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.59 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_xH_y), 4.28 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_xH_y), 4.05 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, BnOCH), 2.65–2.54 (1H, m, CHCH_3), 1.73 (3H, s, CCH_3), 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CHCH_3).

5.2.6. Síntesi de l'alcohol 75

S'addicionà gota a gota una solució de $^i\text{PrMgCl}$ (1.8 mL, 2 M en THF, 3.7 mmol) sobre una solució de l'aldehid **74** sense purificar en Et_2O anhidre (6 mL), a 0°C i sota atmosfera inert. Es deixà reaccionar durant 1 h a 0°C i passat aquest temps s'afegí 5 mL d'una solució d' HCl diluït i s'agità durant 10 min.

La fase aquosa es rentà amb Et_2O (2×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (2×10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 9:1) i s'aïllaren 254 mg (52% de les dues reaccions) de (4*R*,5*S*)-5-benziloxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ol (**75**).

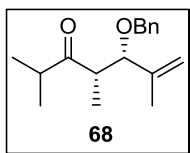


(4*R*,5*S*)-5-Benziloxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ol (75**).** Oli groc. R_f (hexà/ AcOEt 8:2) = 0.40. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.22 (5H, m, ArH), 5.10–5.06 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.06–5.01 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.57 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, PhCH_xH_y), 4.29 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, PhCH_xH_y), 3.82 (d, $J = 6.1$ Hz, BnOCH), 3.25–3.17 (1H, m, CHOH), 2.49 (d, $J = 3.5$ Hz, OH), 1.96–1.80 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ i CHCH_3), 1.71 (3H, s, CCH_3), 1.69–1.60 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_3).

5.2.7. Oxidació de Dess-Martin de 75

Es canulà una solució de periodinà de Dess-Martin (480 mg, 1.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) sobre l'alcohol **75** (143 mg, 0.55 mmol), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. Es deixà reaccionar durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NaHCO_3 (5 mL) i una altra solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) i s'agità vigorosament durant 10 min, fins que la solució obtinguda fou transparent. La solució resultant s'extragué amb Et_2O (2×15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 97:3) i s'obtingueren 90 mg (58%) de (4*S*,5*S*)-5-benziloxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ona (**76**) lleugerament impurificada amb la cetona conjugada **69**.



(4S,5S)-5-Benziloxi-2,4,6-trimetil-6-hepten-3-ona (68). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.40. $[\alpha]_D = -5.2$ (c 2.5, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3065, 3030, 2968, 2931, 2872, 1710, 1454, 1068, 1019. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.16 (5H, m, ArH), 5.00 (1H, p, $J = 1.6$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.93–4.92 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.49 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, PhCH_xH_y), 4.25 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, PhCH_xH_y), 3.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, BnOCH_x), 3.06 (1H, dq, $J = 8.9, 6.8$ Hz, COCHCH_3), 2.60 (1H, hept, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.73 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, COCHCH_3), 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.0 (C), 142.6 (C), 138.4 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 115.7 (CH_2), 84.1 (CH), 70.3 (CH_2), 48.0 (CH), 40.9 (CH), 18.2 (CH_3), 17.5 (CH_3), 17.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).

5.2.8. Proves de reacció aldòlica de 68 enolitant amb $\text{TiCl}_4 + \text{TiCl}_4$

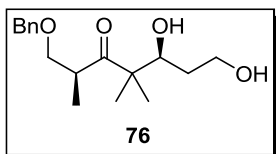
S'addicionà gota a gota TiCl_4 (30 μL , 0.28 mmol) sobre una solució de la cetona **68** (72 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1.4 mL) a -78°C i sota atmosfera inert, la solució adquirí un color taronja. Després de 2–3 min, s'afegí gota a gota DIPEA anhidra (52 μL , 0.30 mmol) obtenint una solució de color vermell fosc. Després d'agitar durant 30 min a -78°C s'addicionà gota a gota TiCl_4 (30 μL , 0.28 mmol) i després de 10 min s'afegí gota a gota butanal recentment destil·lat (38 μL , 0.4 mmol), la solució vermella intensa obtinguda s'agità durant 30 min a -78°C .

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (2 mL) i es deixà la solució a temperatura ambient. A continuació es diluí amb Et_2O (10 mL). La fase orgànica es rentà amb H_2O (20 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (20 mL) i una solució saturada de NaCl (20 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb Et_2O (2×50 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i només es va recuperar material de partida inalterat.

5.3. INTENT DE PROTECCIÓ DEL CARBONIL EN C5 (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)

Es dissolgué l'aldol **29j** (30 mg, 0.07 mmol) en THF anhidre (1 mL), a 0°C i sota atmosfera de nitrogen. S'afegí HF 48% (4 μL , 0.11 mmol) i es deixà agitant durant 1 h a 0°C i 2 h més a temperatura ambient.

S'afegí una solució del 10% de NaHSO_4 (500 μL), una solució saturada de NaHCO_3 (500 μL) i H_2O (500 μL). La fase aquosa s'extragué amb Et_2O (2×5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'eliminà el dissolvent al buit i s'obtingueren 21 mg (quant) de (2S,5S)-1-benziloxi-5,7-dihidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (**76**).



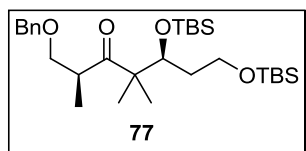
(2S,5S)-1-Benziloxi-5,7-dihidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (76). Oli incolor. R_f (AcOEt) = 0.45. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.16 (5H, m, ArH), 4.47 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, PhCH_xH_y), 4.13 (1H, dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, CHOH), 3.80–3.68 (3H, m, BnOCH_xH_y i CH_2OH), 3.58–3.35 (2H, m, BnOCH_xH_y i CHCH_3), 1.70–1.47 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.11 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.09 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CHCH_3).

5.4. SÍNTESI DEL FRAGMENT NORD (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)

5.4.1. Protecció de l'aldol **29j** com a èter de silil

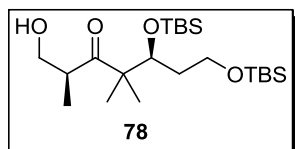
S'addicionà gota a gota 2,6-lutidina anhidra (142 μ L, 1.2 mmol) i TBSOTf (113 μ L, 0.5 mmol) sobre una solució de l'aldol **29j** (98 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. La solució obtinguda s'agità a 0 °C durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (4 mL) i s'agità durant 5 min. A continuació es diluí amb CH_2Cl_2 (8 mL) i la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (2×15 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb CH_2Cl_2 (3×15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'aïllaren 114 mg (89%) de (2*S*,5*S*)-1-benziloxi-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (**77**).

**(2*S*,5*S*)-1-Benziloxi-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-3-****heptanona (**77**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D^{25} = +2.4$ (c1.20, CHCl_3). IR (ATR) ν 2954, 2928, 2855, 1701, 1471, 1360, 1252,1093. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.26 (5H, m, ArH), 4.48(1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.06 (1H, dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz,SiOCH), 3.70–3.55 (3H, m, BnOCH_xH_y i SiOCH₂), 3.40–3.30 (2H, m, $\text{BnOCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 1.61–1.45 (2H,m, SiOCHCH₂), 1.13 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.10 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.04 (3H, d, $J = 6.6$ Hz,CHCH₃), 0.89 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.06 (3H,s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.02 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). RMN de ^{13}C (100.6MHz, CDCl_3) δ 217.2 (C), 138.3 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 73.3 (CH₂), 73.3 (CH₂), 72.6(CH), 60.4 (CH₂), 53.9 (C), 41.4 (CH), 37.5 (CH₂), 26.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 22.6 (CH₃), 19.1 (CH₃), 18.4(C), 18.3 (C), 15.4 (CH₃), –3.7 (CH₃), –4.0 (CH₃), –5.3 (CH₃), –5.3 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculatper a $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{Si}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 523.3633, trobat: 523.3632.5.4.2. Hidrogenòlisi de **77**

Es dissolgué una mescla de **77** (102 mg, 0.2 mmol) i $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (67 mg, 50 mol%) en THF anhidre (6 mL). Es purgà amb H_2 i es deixà reaccionar 50 min a temperatura ambient en atmosfera d' H_2 .

S'eliminà l' H_2 purgant amb N_2 . La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 . S'eliminà el dissolvent al buit i l'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 8:2). S'aïllaren 74 mg (88%) de (2*S*,5*S*)-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-1-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-heptanona (**78**).

**(2*S*,5*S*)-5,7-di-*tert*-Butildimetilsililoxi-1-hidroxi-2,4,4-trimetil-3-****heptanona (**78**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.20. $[\alpha]_D^{25} = -8.3$ (c1.85, CHCl_3). IR (ATR) ν 3446, 2957, 2928, 2900, 2858, 1696, 1471,1387, 1253, 1079. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (1H, dd, $J = 7.8,$ 2.5 Hz, SiOCH), 3.79–3.56 (4H, m, HOCH₂ i SiOCH₂), 3.26 (1H, pd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, CHCH₃), 2.29 (1H,t, $J = 5.7$ Hz, OH), 1.70–1.56 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.56–1.43 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{OSi}$), 1.16 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.13 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.09 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH₃), 0.90 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.08 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$),0.04 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.03 (3H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ

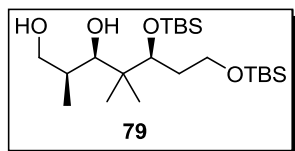
219.8 (C), 73.6 (CH), 65.3 (CH₂), 60.2 (CH₂), 53.8 (C), 43.1 (CH), 37.5 (CH₂), 26.1 (CH₃), 25.9 (CH₃), 22.6 (CH₃), 19.8 (CH₃), 14.8 (CH₃), –3.7 (CH₃), –4.0 (CH₃), –5.3 (CH₃), –5.3 (CH₃). **HRMS** (+ESI) *m/z* calculat per a C₂₂H₄₉O₄Si₂ [M + H]⁺: 433.3164, trobat: 433.3155.

5.4.3. Reducció d'Evans-Chapman-Carreira de l'aldol **78**

S'addicionà AcOH anhidre (1.2 mL) sobre una solució de Me₄NBH(OAc)₃ (734 mg, 2.8 mmol) en MeCN anhidre (1.2 mL), en atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient. La solució es tornà transparent i s'agità durant 15 min a temperatura ambient. Passat aquest temps, es refredà a 0 °C i s'hi canulà una solució de l'aldol **78** (104 mg, 0.24 mmol) en MeCN anhidre (1.2 mL). Després de 10 min en aquesta temperatura, la solució es deixà agitant durant 7 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (1 mL) a 0 °C i es deixà agitant 1 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es diluí en AcOEt (5 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (3 mL). La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 × 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (15 mL) i una solució saturada de NaCl (15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3) i s'obtingueren 73 mg (70%) de (2*S*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-1,3-heptandiol (**79**) i es recuperaren 26 mg (25%) de l'aldol de partida **78**.

En augmentar l'escala de la reacció fins a 255 mg de **78**, s'obtingueren 237 mg (93%) de (2*S*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-1,3-heptandiol (**79**) en una relació diastereomèrica de 92:8 i es recuperaren 18 mg (7%) de **78**.



(2*S*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-Butildimetilsililoxi-2,4,4-trimetil-1,3-heptandiol

(**79**). Oli incolor. *R_f* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45. [*α*]_D = +1.4 (c 1.35, CHCl₃).

IR (ATR) *ν* 3367, 2954, 2928, 2883, 2856, 1471, 1388, 1253, 1080. **RMN**

de ¹H (400 MHz, CDCl₃) *δ* 3.76–3.57 (5H, m,

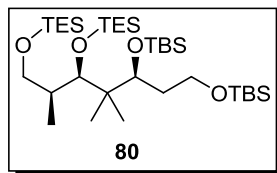
CH_xH_yCHCHCHCH₂CH₂), 3.54 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.2 Hz, HOCH_xH_y), 2.43 (1H, s, OH), 2.03–1.91 (1H, m, SiOCH₂CH_xH_y), 1.89–1.80 (1H, m, HOCH₂CH), 1.49 (1H, ddd, *J* = 14.5, 10.0, 4.8 Hz, SiOCH₂CH_xH_y), 1.00 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 0.90 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.85 (18H, s, (OSiC(CH₃)₃)₂), 0.76 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.04 (6H, s, (OSi(CH₃)₂)_x), 0.02 (6H, s, (OSi(CH₃)₂)_y). **RMN de** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) *δ* 77.7 (CH), 77.3 (CH), 70.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 43.0 (C), 36.6 (CH₂), 35.7 (CH), 26.0 (CH₃), 26.0 (CH₃), 20.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 18.3 (C), 18.3 (C), 11.3 (CH₃), –3.6 (CH₃), –4.3 (CH₃), –5.3 (CH₃), –5.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI) *m/z* calculat per a C₂₂H₅₁O₄Si₂ [M + Na]⁺: 435.3320, trobat: 435.3326.

5.4.4. Protecció del diol **79** com a èter de silil

S'addicionà gota a gota 2,6-lutidina anhidra (161 μL, 1.4 mmol) i TESOTf (208 μL, 0.9 mmol) sobre una solució del diol **79** (100 mg, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (2.5 mL), a 0 °C i sota atmosfera inert. La solució obtinguda s'agità a 0 °C durant 2 h.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità durant 5 min. A continuació es diluí amb CH₂Cl₂ (10 mL) i la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (2 × 20 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en

columna (hexà/AcOEt 95:5) i s'obtingueren 136 mg (89%) de (2*S*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-1,3-bis-trietilsililoxi-2,4,4-trimetilheptà (**80**).

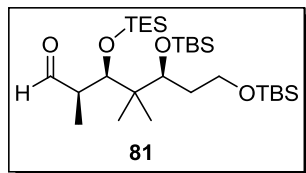


(2*S*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-Butildimetilsililoxi-1,3-bis-trietilsililoxi-2,4,4-trimetilheptà (**80**). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 95:5) = 0.65. $[\alpha]_D = -3.9$ (c 0.60, CHCl₃). IR (ATR) ν 2953, 2929, 2877, 2857, 1471, 1462, 1386, 1252, 1077, 1002. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (1H, s, TESOC_H), 3.67 (1H, td, $J = 9.1, 4.9$ Hz, TBSOC_HH_y), 3.62–3.50 (2H, m, TBSOC_H i TBSOC_HH_y), 3.35 (1H, t, $J = 9.1$ Hz, TESOC_HH_y), 3.27 (1H, dd, $J = 9.1, 7.1$ Hz, TESOC_HH_y), 2.18–2.04 (1H, m, CHCH₃), 1.95–1.82 (1H, m, SiOCHCH_xH_y), 1.65–1.55 (1H, m, SiOCHCH_xH_y), 0.96–0.90 (18H, m, (OSi(CH₂CH₃)₃)₂), 0.85 (18H, s, (OSiC(CH₃)₃)₂), 0.81 (6H, s, C(CH₃)₂), 0.77 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CHCH₃), 0.59 (6H, q, $J = 8.0$ Hz, (OSi(CH₂CH₃)₃)_x), 0.54 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, (OSi(CH₂CH₃)₃)_y), 0.02 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x), 0.01 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x), –0.00 (6H, s, (OSi(CH₃)₂)_y). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 75.8 (CH), 75.2 (CH), 67.1 (CH₂), 61.3 (CH₂), 44.2 (C), 37.1 (CH), 36.2 (CH₂), 26.2 (CH₃), 26.0 (CH₃), 24.5 (CH₃), 20.0 (CH₃), 18.4 (C), 18.3 (C), 11.7 (CH₃), 7.2 (CH₃), 6.8 (CH₃), 5.7 (CH₂), 4.5 (CH₂), –3.5 (CH₃), –3.8 (CH₃), –5.3 (CH₃), –5.3 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₂₈H₆₅O₄Si₃ [M - TES]⁺: 549.4185, trobat: 549.4181.

5.4.5. Oxidació de Swern de **80**

S'afegí gota a gota DMSO (30 μ L, 0.42 mmol) a una solució de (COCl)₂ (19 μ L, 0.21 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL), en atmosfera inert i a –78 °C. S'agità durant 30 min a –78 °C. Seguidament s'afegí una solució de **80** (32 mg, 0.05 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL) a la mescla anterior i es continuà agitant durant 10 min a –78 °C i 2 h a –40 °C (bany MeCN/N₂). Es refredà la mescla a –78 °C, s'afegí Et₃N anhidra (100 μ L, 0.72 mmol) i s'agità durant 5 min a –78 °C i passat aquest temps es deixà agitant durant 2 h a temperatura ambient.

La mescla obtinguda es recollí sobre CH₂Cl₂ (5 mL) i H₂O (5 mL). La fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 $\times$ 10 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb H₂O (2 $\times$ 10 mL) i una solució saturada de NaCl (10 mL). Les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna (hexà/AcOEt 100:2) i s'obtingueren 22 mg (83%) de (2*R*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-butildimetilsililoxi-3-trietilsililoxi-2,4,4-trimetilheptanal (**81**).

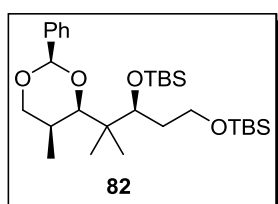


(2*R*,3*R*,5*S*)-5,7-di-*tert*-Butildimetilsililoxi-3-trietilsililoxi-2,4,4-trimetilheptanal (**81**). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 95:5) = 0.60. $[\alpha]_D = -7.4$ (c 0.60, CHCl₃). IR (ATR) ν 2954, 2929, 2878, 2857, 1724, 1471, 1462, 1253, 1091, 1070, 1002. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (1H, s, CHO), 4.35 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, Et₃SiOC_H), 3.75–3.56 (3H, m, TBSOC_H i TBSOC_H), 2.97 (1H, qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, CHCH₃), 2.01–1.88 (1H, m, CHCH_xH_yCH₂), 1.56–1.48 (1H, m, CHCH_xH_yCH₂), 1.16 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH₃), 0.94 (9H, t, $J = 7.9$ Hz, OSi(CH₂CH₃)₃), 0.91 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.89 (12H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y i (OSiC(CH₃)₃)_x), 0.88 (9H, s, (OSiC(CH₃)₃)_y), 0.57 (6H, q, $J = 7.9$ Hz, OSi(CH₂CH₃)₃), 0.08 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x), 0.05 (9H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x i (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_y). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₂₈H₆₆NO₄Si₃ [M + NH₄]⁺: 564.4294, trobat: 564.4284.

5.4.6. Formació de l'acetal benzilidènic 82

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **79** (15 mg, 0.03 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (700 µL). S'afegí dimetilacetal del benzaldehyd (13 µL, 0.09 mmol) i es deixà agitant durant 1 h a temperatura ambient.

Es diluí en una solució saturada de NaHCO₃ (2 mL) i CH₂Cl₂ (2 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb H₂O (15 mL) i amb una solució saturada de NaCl (15 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 8:2), obtenint 15 mg (83%) de (2*R*,4*R*,5*S*)-2-fenil-4-[(3*S*)-3,5-di-*tert*-butildimetilsiloxi-2-metil-2-pentil]-5-metil-1,3-dioxà (**82**). També s'obtingueren traces del diol de partida **79** i de subproducte mono desprotegit (vegeu l'apartat 3.7.8).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-2-Fenil-4-[(3*S*)-3,5-di-*tert*-butildimetilsiloxi-2-metil-2-****pentil]-5-metil-1,3-dioxà (**82**).** Oli incolor. *R*_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. **IR**

(ATR) ν 2954, 2927, 2855, 1471, 1462, 1386, 1251, 1113, 1082, 1005.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.47 (2H, m, ArH), 7.39–7.27 (3H, m, ArH), 5.52 (1H, s, CHPh), 4.08 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.1 Hz, CHCH_xH_yO),

4.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, CHCHO), 3.96 (1H, dd, *J* = 10.9, 1.5 Hz, CHCH_xH_yO), 3.68 (1H, ddd, *J* = 10.0, 7.5, 4.8 Hz, CHCH₂CH_xH_yO), 3.62–3.54 (2H, m, CHCH₂CH_xH_yO), 1.98 (1H, dtd, *J* = 14.5, 7.9, 2.8 Hz, CHCH_xH_yCH₂O), 1.79–1.66 (1H, m, CHCH₃), 1.63–1.50 (1H, m, CHCH_xH_yCH₂O), 1.28 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.01 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.93 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.92 (9H, s, (OSiC(CH₃)₃)_x), 0.87 (9H, s, (OSiC(CH₃)₃)_y), 0.09 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x), 0.07 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_x), 0.02 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_y), 0.01 (3H, s, (OSi(CH₃)_x(CH₃)_y)_y). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.0 (CH), 101.8 (CH), 81.5 (CH), 76.3 (CH), 76.3 (CH₂), 61.0 (CH₂), 42.3 (C), 37.0 (CH₂), 31.2 (CH), 26.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 18.5 (C), 18.2 (C), 14.1 (CH₃), –3.5 (CH₃), –4.0 (CH₃), –5.2 (CH₃), –5.3 (CH₃).

5.5. SÍNTESI DEL FRAGMENT SUD (SEGONA ANÀLISI RETROSINTÈTICA)**5.5.1. Reducció de Narasaka-Prasad de l'aldol 22**

S'afegí Et₂BOMe (2.70 mL, 1 M en THF, 2.70 mmol) sobre una solució de l'aldol **22** (823 mg, 1.6 mmol) en THF anhidre (10 mL), sota atmosfera inert i a –78 °C. La solució resultant s'agità durant 20 min a –78 °C. Seguidament, s'afegí NaBH₄ (74 mg, 1.9 mmol) i es deixà reaccionar durant 3 h a –78 °C.

S'addicionà AcOH glacial (4 mL) i es deixà atemperar. Es diluí amb H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'extragueren amb una solució 1 M de NaOH (50 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es dissolgué en una solució 1 M d'AcONa en MeOH/H₂O 9:1 (50 mL). La mescla es refredà a 0 °C, s'hi afegí H₂O₂ 33% p/v (8 mL) i s'agità durant 1 h a temperatura ambient.

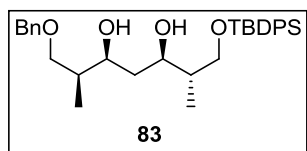
Es diluí en H₂O (50 mL) i la fase aquosa es rentà amb CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 1:1), obtenint 495 mg (60%) de

(2S,3S,5R,6S)-1-benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-2,6-dimetil-3,5-heptandioli (**83**) en una relació diastereomèrica de 70:30, a més d'altres impureses que no es pogueren identificar.

5.5.2. Reducció de Kiyooka de l'aldol **22**

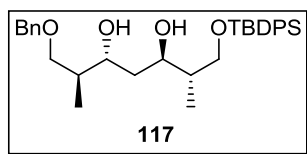
S'afegí DIBALH (5.7 mL, 1 M en toluè, 5.7 mmol) sobre una solució de l'aldol **22** (1.18 g, 2.3 mmol) en THF anhidre (45 mL), en atmosfera inert i a -78°C . S'agità la mescla durant 2 h 30 min en aquesta mateixa temperatura. S'afegí MeOH (10 mL) i es deixà agitant 10 min a -78°C . Seguidament s'afegí una solució 1 M de tartrat de sodi i potassi (30 mL) i s'agità durant 45 min a temperatura ambient.

Es diluí amb H_2O . La fase aquosa es rentà amb AcOEt (3×15 mL). La fase orgànica s'extragué amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 9:1 fins a 7:3), obtenint 942 mg (80%) de (2S,3S,5R,6S)-1-benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-2,6-dimetil-3,5-heptandioli (**83**), l'1,3-diol *sin*, i 211 mg (18%) de (2S,3R,5R,6S)-1-benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-2,6-dimetil-3,5-heptandioli (**117**), l'1,3-diol *anti*.



(2S,3S,5R,6S)-1-Benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-2,6-dimetil-3,5-heptandioli (**83**). Diol majoritari 1,3-*sin*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45. $[\alpha]_D = +6.3$ (c 0.70, CHCl_3). IR (ATR) ν 3432, 2959, 2930, 2856,

1454, 1427, 1104. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.64 (4H, m, ArH), 7.48–7.28 (11H, m, ArH), 4.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, PhCH_xH_y), 4.34 (2H, s, OH $\times 2$), 4.04 (1H, dt, $J = 9.5, 2.7$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}$), 3.89 (1H, ddd, $J = 9.6, 6.5, 2.7$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}$), 3.74 (1H, dd, $J = 10.3, 4.6$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.63 (1H, dd, $J = 10.3, 7.1$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.56 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.47 (1H, dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.94–1.84 (1H, m, BnOCH_2CH), 1.83–1.74 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.66–1.47 (2H, m, OCHCH_2CHO), 1.05 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.85 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (C), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 133.0 (C), 133.0 (C), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 77.0 (CH), 74.2 (CH), 73.9 (CH₂), 73.4 (CH₂), 68.1 (CH₂), 40.7 (CH), 39.0 (CH), 37.4 (CH₂), 26.8 (CH₃), 19.1 (C), 13.2 (CH₃), 11.3 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 521.3082, trobat: 521.3084.



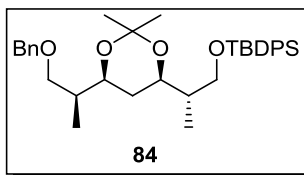
(2S,3R,5R,6S)-1-benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-2,6-dimetil-3,5-heptandioli (**117**). Diol minoritari 1,3-*anti*. Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.40. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.62 (4H, m, ArH),

7.48–7.29 (11H, m, ArH), 4.52 (2H, s, PhCH_2), 4.02–3.88 (4H, m, $\text{BnOCH}_2\text{CHCHOH}$ i $\text{SiOCH}_2\text{CHCHOH}$), 3.75 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.67 (1H, dd, $J = 10.2, 7.4$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.60–3.50 (2H, m, BnOCH_2), 2.03–1.81 (2H, m, BnOCH_2CH i SiOCH_2CH), 1.70–1.63 (2H, m, OCHCH_2CHO), 1.05 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{BnOCH}_2\text{CHCH}_3$), 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$).

5.5.3. Formació del cetal isopropilidènic **84**

S'afegí una quantitat catalítica de PPTS a una solució del diol **83** (346 mg, 0.66 mmol) en una mescla de CH_2Cl_2 /2,2-dimetoxipropà 1:1 (6.6 mL). Es deixà agitant durant 16 h a temperatura ambient. La suspensió blanca obtinguda es concentrà al buit. El residu blanc obtingut es purificà per cromatografia

en columna (hexà/AcOEt 95:5), obtenint 335 mg (90%) de (2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-1-benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (**84**).



(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-1-Benziloxi-7-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-

isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptà (84**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt

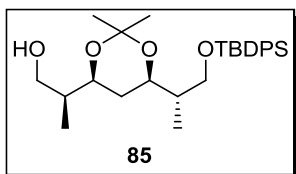
9:1) = 0.55. $[\alpha]_D^{25} = +11.8$ (c 0.90, CHCl₃). IR (ATR) ν 2959, 2930, 2856, 1427, 1378, 1105. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.63 (4H, m, ArH), 7.47–7.26 (11H, m, ArH), 4.51 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y),

4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, PhCH_xH_y), 3.95–3.86 (2H, m, OCH₂CH₂CHO), 3.81 (1H, dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.54 (1H, dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.47 (1H, dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, BnOCH_xH_y), 3.34 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, BnOCH_xH_y), 1.85–1.75 (1H, m, BnOCH₂CH), 1.73–1.61 (1H, m, SiOCH₂CH), 1.40 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.34 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.29–1.17 (2H, m, OCH₂CH₂CHO), 1.04 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, BnOCH₂CHCH₃), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, SiOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 98.3 (C), 73.1 (CH₂), 72.3 (CH₂), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 64.6 (CH₂), 41.0 (CH), 38.7 (CH), 31.3 (CH₂), 30.2 (CH₃), 26.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.3 (C), 12.7 (CH₃), 12.2 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₃₅H₄₉O₄Si [M + H]⁺: 561.3395, trobat: 561.3386.

5.5.4. Hidrogenòlisi de **84**

Es dissolgué una mescla de **84** (700 mg, 1.25 mmol) i Pd(OH)₂/C (449 mg, 50 mol%) en EtOH absolut (35 mL). Es purgà amb H₂ i es deixà reaccionar 2 h 45 min a temperatura ambient en atmosfera d'H₂.

S'elimina l'H₂ purgant amb N₂. La suspensió es filtrà sobre Celite[®] rentant amb CH₂Cl₂. S'elimina el dissolvent al buit. S'obtingué un oli, (2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-7-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-1-heptanol (**85**), que es va fer reaccionar sense purificar.



(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-7-*tert*-Butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-
dimetil-1-heptanol (85**).** Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 7:3) = 0.35. $[\alpha]_D^{25} =$

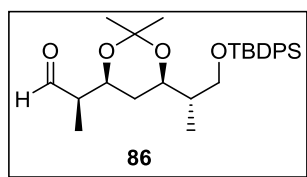
+6.1 (c 0.75, CHCl₃). IR (ATR) ν 3463, 2988, 2967, 2929, 2900, 1380, 1216, 1076. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.64 (4H, m, ArH), 7.45–7.33 (6H, m, ArH), 4.04 (1H, dt, $J = 8.2, 3.9$ Hz, HOCH₂CHCH₃),

3.99–3.92 (1H, m, SiOCH₂CHCH₃), 3.82 (1H, dd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.75–3.67 (1H, m, HOCH_xH_y), 3.63–3.57 (1H, m, HOCH_xH_y), 3.55 (1H, dd, $J = 9.8, 4.2$ Hz, SiOCH_xH_y), 2.75 (1H, s, OH), 1.96–1.85 (1H, m, HOCH₂CH), 1.78–1.63 (1H, m, SiOCH₂CH), 1.42 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.38–1.37 (2H, m, OCH₂CH₂), 1.36 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.05 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 0.97 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, SiOCH₂CHCH₃), 0.90 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, HOCH₂CHCH₃). RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (CH), 135.6 (CH), 133.9 (C), 133.8 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.5 (C), 73.0 (CH), 69.4 (CH), 66.0 (CH₂), 64.5 (CH₂), 40.9 (CH), 38.8 (CH), 30.2 (CH₃), 29.1 (CH₂), 26.8 (CH₃), 19.6 (CH₃), 19.3 (C), 12.7 (CH₃), 11.6 (CH₃). HRMS (+ESI) m/z calculat per a C₂₈H₄₃O₄Si [M + H]⁺: 471.2925, trobat: 471.2925.

5.5.5. Oxidació de Dess-Martin de l'alcohol **85**

Es canulà una solució de periodinà de Dess-Martin (1.09 g, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (20 mL) sobre l'alcohol **85** sense purificar (587.5 mg, 1.25 mmol), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. Es deixà reaccionar durant 1 h.

S'afegí una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i una altra solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) i s'agità vigorosament durant 15 min, fins que la solució obtinguda fou transparent. La solució resultant s'extragué amb Et_2O (2×30 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut, (2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-7-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptanal (**86**), s'utilitzà en la següent reacció sense purificar.

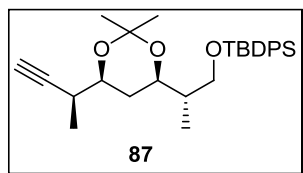


(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-7-*tert*-Butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetilheptanal (**86**). Oli groguenc. R_f (hexà/ AcOEt 9:1) = 0.35. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (1H, d, J = 1.1 Hz, CHO), 7.71–7.65 (4H, m, ArH), 7.47–7.32 (6H, m, ArH), 4.22 (1H, ddd, J = 11.8, 4.8, 2.5 Hz, CHOCHCH), 3.97 (1H, ddd, J = 11.0, 7.6, 2.3 Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}$), 3.82 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz, SiOCH_xH_y), 3.53 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz, SiOCH_xH_y), 2.51–2.36 (1H, m, CHOCH), 1.77–1.62 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.51–1.44 (2H, m, OCHCH_2), 1.43 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.35 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.10 (3H, d, J = 7.1 Hz, CHOCHCH_3), 1.05 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (3H, d, J = 7.0 Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$).

5.5.6. Reacció d'Ohira-Bestmann de **86**

S'afegí una solució de MeONa (833 μL , 3 M en MeOH , 2.5 mmol) recent preparat sobre una solució del reactiu d'Ohira-Bestmann (480 mg, 2.5 mmol) en THF anhidre (10 mL), a -78°C . La solució s'agità durant 15 min a -78°C . Seguidament s'afegí l'aldehid **86** sense purificar en THF anhidre (8 mL) a aquesta temperatura i, després d'agitar 5 min a -78°C , es deixà augmentar la temperatura fins a -40°C (bany AcCN/N_2) durant 1 h.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (2 mL). La fase aquosa es rentà amb Et_2O (2×20 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 97:3) i s'obtingueren 400 mg (69%) de (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-1-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-octin-3,5-diol (**87**).



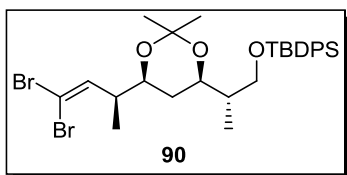
(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-1-*tert*-Butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-octí (**87**). Oli incolor. R_f (hexà/ AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D = -3.6$ (c 1.90, CHCl_3). IR (ATR) ν 3308, 2961, 2931, 2857, 1428, 1215, 1105. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.63 (4H, m, ArH), 7.46–7.33 (6H, m, ArH), 3.95 (1H, ddd, J = 11.5, 7.6, 2.3 Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}$), 3.83 (1H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz, SiOCH_xH_y), 3.64 (1H, ddd, J = 11.5, 7.9, 2.3 Hz, $\equiv\text{CCHCH}$), 3.56 (1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz, SiOCH_xH_y), 2.49–2.42 (1H, m, $\text{HC}\equiv\text{CCH}$), 2.09 (1H, d, J = 2.4 Hz, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 1.87 (1H, dt, J = 12.7, 2.4 Hz, OCHCH_xH_y), 1.76–1.67 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.41 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.37 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.23–1.16 (1H, m, OCHCH_xH_y), 1.22 (3H, d, J = 6.9 Hz, $\text{HC}\equiv\text{CCHCH}_3$), 1.04 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.6 (C), 85.7 (C), 72.2 (CH), 70.2 (CH), 69.4 (CH), 64.5 (CH_2), 40.9 (CH), 32.3 (CH), 31.9 (CH_2), 30.1 (CH_3), 26.8 (CH_3).

19.8 (CH₃), 19.3 (C), 17.1 (CH₃), 12.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a C₂₉H₄₁O₃Si [M + H]⁺: 465.2819, trobat: 465.2812.

5.5.7. Reacció de Corey-Fuchs de **86**

Es dissolgué PPh₃ (45 mg, 0.17 mmol) i CBr₄ (29 mg, 0.09 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (200 µL), sota atmosfera inert i a 0 °C. S'agità durant 10 min a aquesta temperatura. La solució adquirí un color groc intens. Es canulà l'aldehid **86** (20 mg, 0.043 mmol) amb CH₂Cl₂ anhidre (2 × 100 µL) i s'afegí 2,6-lutidina anhidra (10 µL, 0.09 mmol). La mescla es deixà agitant durant 1 h a 0 °C.

S'afegí H₂O (200 µL). Es separaren les fases i es rentà la fase aquosa amb AcOEt (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es dissolgué en hexà (10 mL) i s'agità durant 10 min. Es filtrà la suspensió obtinguda i es separa un sòlid groc. S'eliminà el dissolvent de la solució i l'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5). S'obtingueren 14 mg (53%) de (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-8,8-dibromo-1-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-octè (**90**).



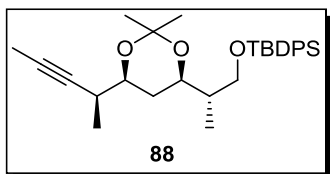
(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-8,8-Dibromo-1-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-octè (**90**). Oli incolor. R_f

(hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.65 (4H, m, ArH), 7.46–7.33 (6H, m, ArH), 6.29 (1H, d, J = 9.6 Hz, Br₂C=CH), 3.91 (1H, ddd, J = 11.4, 7.4, 2.3 Hz, SiOCH₂CHCH), 3.81 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz, SiOCH₂H_y), 3.64 (1H, ddd, J = 11.5, 6.7, 2.3 Hz, =CHCHCH), 3.53 (1H, dd, J = 9.8, 4.4 Hz, SiOCH₂H_y), 2.53–2.44 (1H, m, Br₂C=CHCH), 1.76–1.63 (1H, m, SiOCH₂CH), 1.45–1.39 (1H, m, OCHCH₂H_y), 1.39 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.36 (3H, s, C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.26–1.14 (1H, m, OCHCH₂H_y), 1.05 (9H, s, OSiC(CH₃)₃), 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz, Br₂C=CHCHCH₃), 0.96 (3H, d, J = 7.0 Hz, SiOCH₂CHCH₃). **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 140.5 (CH), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 133.9 (C), 133.8 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.5 (C), 88.8 (C), 71.2 (CH), 69.3 (CH), 64.5 (CH₂), 43.8 (CH), 40.8 (CH), 31.6 (CH₂), 30.1 (CH₃), 26.8 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.3 (C), 14.2 (CH₃), 12.6 (CH₃).

5.5.8. Metilació de **87**

Sobre una solució de **87** (80 mg, 0.18 mmol) en THF anhidre (10 mL) s'afegí una solució de BuLi (131 µL, 1.6 M en hexà, 0.21 mmol), en atmosfera de nitrogen i a –78 °C. Es deixà agitant durant 30 min a –78 °C. Seguidament s'afegí MeI (55 µL, 0.88 mmol) i s'agità la solució durant 4 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (5 mL). La fase aquosa es rentà amb Et₂O (3 × 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb H₂O (20 mL) i una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 95:5) i s'obtingueren 72 mg (87%) de (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-1-*tert*-butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-noní (**88**).



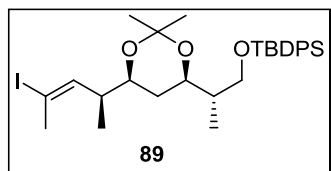
(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-1-*tert*-Butildifenilsililoxi-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-noní (**88**). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D^{25}$ = –5.8 (c 1.10, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2992, 1960, 2930, 2856, 1427, 1379,

1200, 1110. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.64 (4H, m, ArH), 7.46–7.30 (6H, m, ArH), 3.94 (1H, ddd, $J = 11.4, 7.8, 2.5$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}$), 3.83 (1H, dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.62–3.52 (1H, m, $\equiv\text{CCHCH}$), 3.56 (1H, dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, SiOCH_xH_y), 2.38 (1H, m, $\equiv\text{CCH}$), 1.87 (dt, $J = 12.8, 2.4$ Hz, OCHCH_xH_y), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}$), 1.74–1.66 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.40 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.37 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.21–1.13 (1H, m, OCHCH_xH_y), 1.17 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CCHCH}_3$), 1.05 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.5 (C), 80.4 (C), 77.6 (C), 72.7 (CH), 69.4 (CH), 64.6 (CH_2), 40.9 (CH), 32.6 (CH), 32.1 (CH_2), 30.2 (CH_3), 26.8 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.3 (C), 17.6 (CH_3), 12.7 (CH_3), 3.6 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 479.2976, trobat: 479.2972.

5.5.9. Reacció d'hidrozirconació-iodació de **88**

Una suspensió de **88** (71 mg, 0.15 mmol) i del reactiu de Schwartz, Cp_2ZrHCl , (101 mg, 0.40 mmol) en THF anhidre (3 mL), en atmosfera de N_2 i tapat de la llum, s'escalfà durant 30 min amb un bany a 40 °C. Durant aquest període s'observà la dissolució del reactiu de Schwartz i la solució es tornà groguenca. Passat aquest temps, s'atempera la solució i s'hi afegí una solució de I_2 (76 mg, 0.30 mmol) en THF anhidre (1.5 mL). S'agità durant 30 min a temperatura ambient.

S'afegí una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL) a 0 °C. La fase aquosa es rentà amb CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució d'HCl 1N (20 mL), una solució saturada de NaHCO_3 (20 mL) i una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 9:1) i s'obtingueren 80 mg (89%) de (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,*E*)-1-*tert*-butildifenilsililoxi-8-iodo-3,5-isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-nonè (**89**) amb una regiosselectivitat 2-I:3-I de 93:7.



(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,*E*)-1-*tert*-Butildifenilsililoxi-8-iodo-3,5-

isopropilidendioxi-2,6-dimetil-7-nonè (**89**). Oli groguenc. R_f

(hexà/AcOEt 9:1) = 0.60. $[\alpha]_D = -14.8$ (c 0.80, CHCl_3). IR (ATR) ν 3071, 3050, 2993, 2959, 2930, 2857, 1472, 1427, 1378, 1215, 1110.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.64 (4H, m, ArH), 7.48–7.32 (6H, m, ArH), 5.97 (1H, dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 3.89 (1H, ddd, $J = 11.5, 7.4, 2.3$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}$), 3.81 (1H, dd, $J = 9.8, 4.6$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.54 (1H, dd, $J = 9.8, 4.4$ Hz, SiOCH_xH_y), 3.51 (1H, ddd, $J = 11.5, 7.5, 2.6$ Hz, $=\text{CHCHCH}$), 2.38 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{C}(\text{I})=$), 2.43–2.33 (1H, m, $=\text{CHCH}$), 1.74–1.63 (1H, m, SiOCH_2CH), 1.49 (1H, dt, $J = 12.7, 2.4$ Hz, OCHCH_xH_y), 1.39 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.36 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 1.05 (9H, s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.07–1.04 (1H, m, OCHCH_xH_y), 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $\text{C}=\text{CHCHCH}_3$), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{SiOCH}_2\text{CHCH}_3$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (CH), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.8 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.4 (C), 94.5 (C), 72.2 (CH), 69.4 (CH), 64.5 (CH_2), 41.5 (CH), 40.9 (CH), 31.9 (CH_2), 30.3 (CH_3), 30.2 (CH_3), 28.1 (CH_3), 26.8 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.3 (C), 16.1 (CH_3), 12.7 (CH_3). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{IO}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 607.2099, trobat: 607.2104.

5.6. UNIÓ DELS DOS FRAGMENTS

5.6.1. Proves amb l'alquenil-liti

Es dissolgué el iodoalquè **89** (38 mg, 0.06 mmol) en Et₂O anhidre (1 mL), en atmosfera de N₂ i a –78 °C. S'afegí ^tBuLi (67 µL, 1.7 M en pentà, 0.11 mmol) i s'agità durant 1 h a –78 °C. Passat aquest temps afegirem l'aldehid **81** (17 mg, 0.03 mmol) en Et₂O anhidre (2 × 500 µL) i es deixà reaccionant durant 2 h a aquesta mateixa temperatura.

S'afegí MeOH (1 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (1 mL) i es deixà atemperar. Es diluí en Et₂O i la fase aquosa es rentà amb Et₂O (2 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/CH₂Cl₂ 75:25 a CH₂Cl₂) i s'obtingueren 4 mg (13%) de (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*S*,*E*)-15-*tert*-butildifenilsililoxi-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililoxi-5-trietilsililoxi-11,13-isopropilidendioxi-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-7-ol (**91**) i 20 mg (63%) d'una mescla de diastereòmers 50:50 de **91**. La relació diastereomèrica en el cru de reacció era de 60:40.

5.6.2. Proves amb l'alquenilzincat (ZnBr₂)

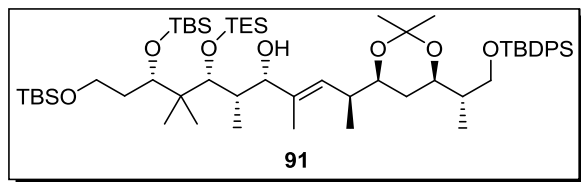
Es dissolgué el iodoalquè **89** (38 mg, 0.06 mmol) en Et₂O anhidre (700 µL), en atmosfera de N₂ i a –78 °C. S'afegí ^tBuLi (69 µL, 1.7 M en pentà, 0.12 mmol) i s'agità durant 1 h a –78 °C. Seguidament s'afegí una solució de ZnBr₂ (30 mg, 0.13 mmol) en Et₂O anhidre (900 µL), prèviament agitada durant 45 min a temperatura ambient i es deixà agitant durant 1 h a 0 °C. Mentre, en dissolgué (*R,S*)-NME (11 mg, 0.06 mmol) en toluè anhidre (500 µL) i es tractà amb BuLi (39 µL, 1.6 M en hexà, 0.06 mmol) durant 15 min a 0 °C abans de canular-ho sobre la mescla de reacció. Es deixà agitant durant 1 h a 0 °C. Passat aquest temps afegirem l'aldehid **81** (17 mg, 0.03 mmol) en toluè anhidre (2 × 400 µL) i es deixà reaccionant durant 2 h a 0 °C.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (2 mL) i es deixà atemperar. Es diluí en Et₂O i la fase aquosa es rentà amb Et₂O (3 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut no contenia producte d'addició desitjat.

5.6.3. Proves amb l'alquenilzincat (Me₂Zn)

Es dissolgué el iodoalquè **89** (25 mg, 0.04 mmol) en Et₂O anhidre (700 µL), en atmosfera de N₂ i a –78 °C. S'afegí ^tBuLi (46 µL, 1.7 M en pentà, 0.08 mmol) i s'agità durant 1 h a –78 °C. Seguidament s'afegí una solució de Me₂Zn (33 µL, 2 M en toluè, 0.07 mmol) i es deixà agitant durant 15 min a –78 °C. Passat aquest temps afegirem l'aldehid **81** (20 mg, 0.04 mmol) en Et₂O anhidre (2 × 400 µL) i es deixà reaccionant durant 2 h a –78 °C.

S'afegí H₂O (2 mL) i es deixà atemperar. Es diluí en Et₂O i la fase aquosa es rentà amb Et₂O (3 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'extragueren amb una solució saturada de NaCl (20 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/CH₂Cl₂ 8:2 fins a CH₂Cl₂) i s'obtingueren 6 mg (17%) de (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*S*,*E*)-15-*tert*-butildifenilsililoxi-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililoxi-5-trietilsililoxi-11,13-isopropilidendioxi-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-7-ol (**91**) i 20 mg (53%) d'una mescla de diastereòmers 50:50 de **91**.



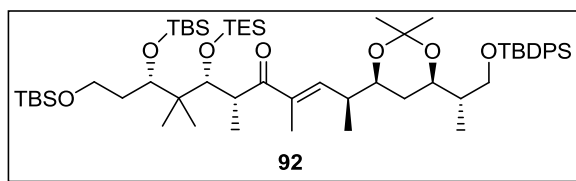
(3S,5R,6R,7S,10S,11S,13R,14S,E)-15-tert-butildifenilsililoxi-1,3-bis-tert-butildimetilsililoxi-5-trietilsililoxi-11,13-isopropilidendioxi-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-7-ol (91). Oli incolor. R_f (CH_2Cl_2) = 0.80. $[\alpha]_D^{25} = +6.6$ (c 0.50, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2955, 2928, 2856, 1461, 1379, 1361, 1253, 1087, 1002. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.62 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 5.25 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, C=CH), 3.91 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, TES-CH), 3.86 (1H, ddd, $J = 11.5, 7.7, 2.2$ Hz, TBDPS-CH₂-CH-CH), 3.81 (1H, dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, TBDPS-CH₂-CH₂-H), 3.77–3.71 (2H, m, TBS-CH₂-H i OH-CH), 3.74 (1H, s, OH), 3.69 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, TBS-CH), 3.66–3.60 (1H, m, C=CH-CH-CH), 3.58–3.52 (1H, m, TBS-CH₂-H), 3.55 (1H, dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, TBDPS-CH₂-H), 2.47–2.35 (1H, m, C=CH-CH), 2.23–2.12 (1H, m, TES-CH-CH), 2.05–1.95 (1H, m, TBS-CH₂-CH₂-H), 1.68–1.61 (1H, m, TBDPS-CH₂-CH), 1.58 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, C(CH₃)=CH), 1.56–1.50 (1H, m, C=CH-CH-CH-CH₂-H), 1.40 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.37 (3H, s, OC(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.33–1.27 (1H, m, TBS-CH₂-CH₂-H), 1.04 (9H, s, OSiPh₂C(CH₃)₃), 1.05–1.00 (4H, m, C=CH-CH(CH₃)CH-CH₂-H), 1.00 (9H, t, $J = 8.0$ Hz, OSi(CH₂CH₃)₃), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, TBDPS-CH₂-CH-CH₃), 0.89 (9H, s, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.85 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.84 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.77 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, TES-CH-CH-CH₃), 0.73–0.67 (6H, m, OSi(CH₂CH₃)₃), 0.06 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃), 0.05 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃), 0.04 (6H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 136.7 (C), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 98.3 (C), 80.7 (CH), 80.3 (CH), 74.5 (CH), 73.2 (CH), 69.5 (CH), 64.6 (CH₂), 61.2 (CH₂), 45.0 (C), 41.1 (CH), 38.4 (CH), 35.9 (CH), 32.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.2 (CH₃), 26.8 (CH₃), 26.2 (CH₃), 26.0 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.5 (CH₃), 19.3 (CH₃), 18.5 (C), 18.3 (C), 16.9 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.1 (C), 12.9 (CH₃), 8.1 (CH₃), 7.3 (CH₃), 5.8 (CH₂), -3.4 (CH₃), -3.6 (CH₃), -5.3 (CH₃), -5.3 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{NO}_7\text{Si}_4$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 1044.7354, trobat: 1044.7351.

5.7. INTENTS D'OXIDACIÓ-REDUCCIÓ

5.7.1. Oxidació de Dess-Martin de 91

Es canulà una solució de periodinà de Dess-Martin (17 mg, 0.039 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (300 μL) sobre la mescla de diastereòmers de **91** (19 mg, 0.019 mmol), a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. Es deixà reaccionar durant 1 h 30 min.

S'afegí una solució saturada de NaHCO_3 (1 mL) i una altra solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 mL) i s'agità vigorosament durant 10 min, fins que la solució obtinguda fou transparent. La solució resultant s'extragué amb Et_2O (2×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/ AcOEt 95:5) i s'obtingueren 17 mg (89%) de (3S,5R,6R,10S,11S,13R,14S,E)-15-tert-butildifenilsililoxi-1,3-bis-tert-butildimetilsililoxi-5-trietilsililoxi-11,13-isopropilidendioxi-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-7-ona (**92**).



(3*S*,5*R*,6*R*,10*S*,11*S*,13*R*,14*S*,*E*)-15-*tert*-Butildifenilsililoxi-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililoxi-5-trietilsililoxi-11,13-isopropilidendioxi-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-7-ona (92). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 9:1) = 0.65. **IR** (ATR) ν 2954, 2929, 2876, 2856, 1667, 1472, 1462, 1378, 1253, 1087, 1024, 1003. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.64 (4H, m, ArH), 7.47–7.33 (6H, m, ArH), 6.35 (1H, dd, J = 10.0, 1.0 Hz, C=CH), 4.19 (1H, d, J = 5.1 Hz, TESOC $\underline{\text{H}}$), 3.88–3.78 (2H, m, TBDPSOC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ CHCHO), 3.73–3.65 (3H, m, TBSOC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ CH $\underline{\text{H}}$ i C=CHCHC $\underline{\text{H}}$), 3.65–3.56 (2H, m, TBSOC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ i TESOC $\underline{\text{H}}$ CH), 3.52 (1H, dd, J = 9.7, 3.5 Hz, TBDPSOC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$), 2.66–2.54 (1H, m, C=CHC $\underline{\text{H}}$), 1.94–1.83 (1H, m, TBSOCH $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz, C(CH $\underline{\text{H}}$)=CH), 1.62–1.57 (1H, m, TBDPSOCH $\underline{\text{H}}$ CH), 1.51–1.38 (2H, m, TBSOCH $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ i C=CHCHCHC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$), 1.40 (3H, s, OC(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 1.37 (3H, s, OC(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 1.07 (3H, d, J = 6.4 Hz, TESOC $\underline{\text{H}}$ CHC $\underline{\text{H}}$ CH $\underline{\text{H}}$), 1.03 (9H, s, OSiPh $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ C(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 1.05–1.01 (4H, m, C=CHCH(CH $\underline{\text{H}}$)CHC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$), 1.00 (9H, t, J = 7.9 Hz, OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.91 (3H, d, J = 7.2 Hz, TBDPSC $\underline{\text{H}}$ $\underline{\text{H}}$ CHC $\underline{\text{H}}$), 0.91 (3H, s, CHC(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.90 (9H, s, (OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ C(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.85 (3H, s, CHC(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ (CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.73–0.65 (6H, m, OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.07 (3H, s, (OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ C(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$), 0.04 (9H, s, (OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ C(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ i (OSi(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$ C(CH $\underline{\text{H}}$) $\underline{\text{H}}$). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 205.7 (C), 141.8 (CH), 136.2 (C), 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.8 (C), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.5 (C), 76.5 (CH), 74.1 (CH), 72.5 (CH), 69.2 (CH), 64.2 (CH $\underline{\text{H}}$), 61.1 (CH $\underline{\text{H}}$), 44.6 (C), 41.2 (CH), 41.0 (CH), 39.6 (CH), 36.1 (CH $\underline{\text{H}}$), 32.8 (CH $\underline{\text{H}}$), 30.3 (CH $\underline{\text{H}}$), 30.2 (CH $\underline{\text{H}}$), 26.8 (CH $\underline{\text{H}}$), 26.3 (CH $\underline{\text{H}}$), 26.0 (CH $\underline{\text{H}}$), 19.8 (CH $\underline{\text{H}}$), 19.3 (CH $\underline{\text{H}}$), 18.5 (C), 18.4 (C), 16.0 (C), 15.6 (CH $\underline{\text{H}}$), 13.0 (CH $\underline{\text{H}}$), 12.5 (CH $\underline{\text{H}}$), 7.3 (CH $\underline{\text{H}}$), 5.6 (CH $\underline{\text{H}}$), 5.6 (CH $\underline{\text{H}}$), –3.5 (CH $\underline{\text{H}}$), –3.6 (CH $\underline{\text{H}}$), –5.3 (CH $\underline{\text{H}}$), –5.3 (CH $\underline{\text{H}}$).

5.7.2. Intent de reducció amb CBS de 92

S'afegí (R)-CBS (83 μL , 1 M en toluè) a una solució de la enona **92** (17 mg, 0.02 mmol) en THF anhidre (300 μL), sota atmosfera de N_2 , s'agità durant 15 min a temperatura ambient. A continuació s'afegí $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (9 μL , 0.08 mmol) i s'agità durant 1 h 30 min a -20°C i 2 h a temperatura ambient.

S'afegí MeOH (1 mL) i s'agità durant 30 min a 0°C . La solució resultant s'extragué amb Et_2O (3×10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'extragueren amb una solució de NaCl (10 mL), s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut era l'enona de partida **92**.

5.7.3. Intent de reducció amb DIBALH de 92

S'afegí DIBALH (30 μL , 1 M en toluè, 0.03 mmol) a una solució de la enona **92** (15 mg, 0.015 mmol) en Et_2O anhidre (300 μL), sota atmosfera de N_2 i a -78°C . Es deixà agitant durant 3 h.

S'afegí MeOH (500 μL) i tartrat de sodi i potassi (1 mL) i es deixà agitant durant 1 h a 0°C i 30 min a temperatura ambient. Es diluí en H_2O (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es rentà amb AcOEt (3×10 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'extragueren amb una solució de NaCl (20 mL), s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. L'espectre de RMN de ^1H de l'oli obtingut suggeria que el producte obtingut era el resultat de l'addició conjugada.

5.8. DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ DE C7

5.8.1. Intents de desprotecció amb HF·Pyr

Es dissolgué **91** (6 mg, 0.007 mmol) en una mescla THF/Pyr 3:1 (200 µL), a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. S'afegí HF·Pyr (50 µL, 2 mmol) i es deixà agitant durant 3 h a temperatura ambient.

S'afegí una solució saturada de NaHCO₃ (500 µL). La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 × 5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una solució saturada de NaCl (10 mL) i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut corresponia al producte de la desprotecció del TBDPS de l'alcohol de partida **91**.

5.8.2. Desprotecció amb PPTS i formació del cetal isopropilidènic 93

S'afegí PPTS (12 mg, 0.05 mmol) a una solució de **91** (15 mg, 0.01 mmol) en una mescla d'EtOH/CH₂Cl₂ 1:1 (600 µL) i s'agità durant 2 dies a temperatura ambient.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (2 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut s'utilitzà en la següent reacció sense més purificació.

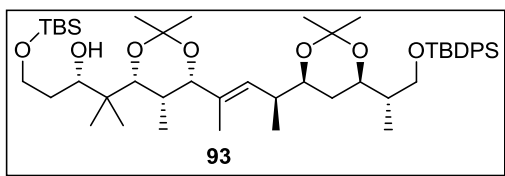
S'afegí PPTS (quantitat catalítica) al cru anterior. Seguidament s'afegí una mescla de CH₂Cl₂/2,2-dimetoxipropà 1:1 (5 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'afegí H₂O (1 mL). La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut s'analitzà per masses i es comprovà la presència d'un segon acetònid, a més d'altres productes de desprotecció parcial.

5.8.3. Desprotecció i formació del cetal isopropilidènic 93 amb DMP i CSA

S'afegí 2,2-dimetoxipropà (10 µL, 0.08 mmol) sobre una solució de **91** (13 mg, 0.013 mmol) en DMF anhidra (200 µL). Seguidament s'afegí CSA (quantitat catalítica) i s'agità la mescla a temperatura ambient durant 3 h.

S'afegí una solució saturada de NaHCO₃ (3 mL). La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (5 mL). La fase aquosa s'extragué amb hexà (4 × 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i s'eliminà el dissolvent al buit. L'oli obtingut s'analitzà per masses i es comprovà la presència d'un segon acetònid, a més d'altres productes de desprotecció parcial. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient des d'hexà/AcOEt 95:5 fins a 7:3) i s'obtingueren 4 mg (38%) de (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,10*S*,11*S*,13*R*,14*S*,E)-15-*tert*-butildifenilsililoxi-1-*tert*-butildimetilsililoxi-5,7,11,13-bis(isopropilidendioxi)-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-3-ol (**93**). Aquest cetal és molt sensible i es desprotegeix fàcilment.



(3S,5R,6R,7S,10S,11S,13R,14S,E)-15-tert-butildifenilsiloxi-1-tert-butildimetilsiloxi-5,7,11,13-bis(isopropilidendioxi)-4,4,6,8,10,14-hexametil-8-pentadecen-3-ol (93). Oli incolor. R_f (hexà/AcOEt 8:2) = 0.35. **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77–7.59 (4H, m, ArH), 7.52–7.30 (6H, m, ArH), 5.20 (1H, d ample, $J = 10.0$ Hz, C=CH), 4.18 (1H, m, CH=CCH), 4.08 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, CH=CCHCHCH), 3.87 (1H, ddd, $J = 11.5, 7.5, 2.2$ Hz, TBDPSOCH₂CHCH), 3.80 (1H, dd, $J = 9.7, 4.7$ Hz, TBDPSOCH₂CH_xH_y), 3.75 (1H, ddd, $J = 10.3, 7.4, 5.0$ Hz, TBSOCH₂CH_xH_y), 3.70–3.60 (1H, m, TBSOCH₂CH_xH_y), 3.55 (1H, dd, $J = 9.7, 4.1$ Hz, TBDPSOCH₂CH_xH_y), 3.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, C=CHCHCH), 3.49 (1H, dd, $J = 7.3, 2.9$ Hz, CHOH), 2.47–2.31 (1H, m, C=CHCH), 2.10–1.92 (2H, m, TBSOCH₂CH_xH_y i C=CHCHCHCHCH_xH_y), 1.78–1.61 (3H, m, TBSOCH₂CH_xH_y, CH=CCHCH i TBDPSOCH₂CH), 1.52 (3H, d, $J = 1.6$ Hz, CH=CCH₃), 1.41 (3H, s, ((CH₃)_x(CH₃)_yC(OCH)₂)_x), 1.41 (3H, s, ((CH₃)_x(CH₃)_yC(OCH)₂)_x), 1.40 (3H, s, ((CH₃)_x(CH₃)_yC(OCH)₂)_y), 1.38 (3H, s, ((CH₃)_x(CH₃)_yC(OCH)₂)_y), 1.36–1.28 (1H, m, C=CHCHCHCH_xH_y), 1.04 (9H, s, OSiPh₂C(CH₃)₃), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, C=CHCHCH₃), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, TBDPSOCH₂CHCH₃), 0.93 (9H, s, OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.89 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.87 (3H, s, CHC(CH₃)_x(CH₃)_y), 0.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH=CCHCHCH₃), 0.11 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, OSi(CH₃)_x(CH₃)_yC(CH₃)₃). **RMN de ^{13}C** (125.0 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (CH), 135.6 (CH), 134.0 (C), 133.9 (C), 130.0 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH₂), 98.7 (C), 98.3 (C), 77.4 (CH), 77.4 (CH), 74.1 (CH), 73.4 (CH), 69.6 (CH), 64.6 (CH₂), 61.1 (CH₂), 42.0 (C), 41.0 (CH), 38.5 (CH), 36.9 (CH₂), 32.6 (CH), 30.3 (CH₃), 30.0 (CH₃), 27.2 (CH₂), 26.8 (CH₃), 26.2 (CH₃), 22.3 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.6 (CH₃), 19.3 (C), 18.5 (C), 17.3 (CH₃), 13.9 (CH₃), 12.7 (CH₃), 7.3 (CH₃), –3.5 (CH₃), –3.9 (CH₃). **HRMS** (+ESI) m/z calculat per a $\text{C}_{49}\text{H}_{86}\text{NO}_7\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 856.5937, trobat: 856.5936.

ACRÒNIMS

acac	Acetilacetona
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitril
AL	Àcid de Lewis
ATR	<i>Attenuated total reflectance</i>
9-BBN	9-Borabiclo[3.3.1]nonà
binaphos	(R)-2-(Difenilfosfina)-(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilfosfit
BINOL	1,1'-Binaftol
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CCF	Cromatografia en capa fina
CSA	Àcid camforsulfònic
DAG	Diacetona glucosa
DBB	4,4'-Di- <i>tert</i> -butil-1,1'-bifenil
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBALH	Hidrur de diisobutilalumini
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4, <i>N,N</i> -Dimetilamonipiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona
DMSO	Dimetilsulfòxid
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propà
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Excés enantiomèric
ent	Enantiòmer
ESI	Ionització per electrospray
eq	Equivalents
GP	Grup protector
HMDS	Hexametildisilazà
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució
HRMS	Espectrometria de masses d'alta resolució
Ipc	Isopinocameïl
IR	Espectroscopia d'infraroig
LDA	Diisopropilamidur de liti
lit.	Literatura
<i>m</i>CPBA	Àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
MOM	Metoximetil
mp	Material de partida
MPA	Àcid fenilmetoxiacètic
NDA	Diisopropilamidur de sodi
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi

NME	<i>N</i> -Metilefedrina
PMB	<i>p</i> -Metoxibenzil
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonat de piridini
PTSA	Àcid <i>p</i> -toluensulfònic
quant	Quantitatiu
RCM	<i>Ring-closing metathesis</i>
rd	Relació diastereomèrica
Rdt.	Rendiment
re	Relació enantiomèrica
RMN	Ressonància magnètica nuclear
t.a.	Temperatura ambient
TBAI	Iodur de tetrabutilamoni
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -Butildimenilsilil
TEMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
TES	Trietilsilil
THF	Tetrahidrofurà
TIPS	Triisopropilsilil
TMS	Trimetilsilil
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silà

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*. Pergamon Press: Oxford, **1983**.
- ² a) Collet, A.; Brienne, M. J.; Jacques, J. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 215. b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley & Sons: New York, **1994**. c) Kotha, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3639. d) Okamoto, Y.; Yashima, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1020. e) Vries, T.; Wynberg, H.; van Echten, E.; Koek, J.; ten Hoeve, W.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B.; Minnaard, A.; Kaptein, B.; van der Sluis, S.; Hulshof, L.; Kooistra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349.
- ³ a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1. b) *Asymmetric Synthesis: The Essentials*. Christmann, M.; Bräse, S. Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- ⁴ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*. Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- ⁵ a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. c) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249.
- ⁶ West, L. M.; Northcote, P. T.; Battershill, C. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445.
- ⁷ Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567.
- ⁸ Chevallier, C.; Bugni, T. S.; Feng, X.; Harper, M. K.; Orendt, A. M.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2510.
- ⁹ a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. c) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- ¹⁰ a) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley & Sons: New York, **1995**. b) Gnás, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899.
- ¹¹ a) Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis III, Cap 29.1*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag: Heidelberg, **1999**, 997. b) Carreira, E. M.; Fettes, A.; Martl, C. *Org. React.*, **2006**, *67*, 1.
- ¹² a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307. b) Ariza, X.; Garcia, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Synthesis* **2011**, *14*, 2175. c) Romea, P.; Urpí, F. *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions, Cap 1*, Mahrwald, R. Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- ¹³ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
- ¹⁴ Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505.
- ¹⁵ Solsona, J. G. *Tesi Doctoral*. Universitat de Barcelona, **2005**.
- ¹⁶ a) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519. b) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5379. c) Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Synlett* **2004**, *12*, 2127.
- ¹⁷ Nebot, J. *Tesi Doctoral*. Universitat de Barcelona, **2008**.
- ¹⁸ Nebot, J.; Figueras, S.; Romea, P.; Urpí, F.; Ji, Y. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11090.
- ¹⁹ Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6533.
- ²⁰ a) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566. b) Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279.
- ²¹ Pellicena, M. *Tesi Doctoral*. Universitat de Barcelona, en curs.

- ²² a) Pellicena, M.; Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5265. b) Pellicena, M.; Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10338.
- ²³ Lorente, A. *Màster en Química Experimental*. Universitat de Barcelona, **2009**.
- ²⁴ Lorente, A.; Pellicena, M.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 942.
- ²⁵ Luján, C. *Màster en Química Experimental*. Universitat de Barcelona, **2006**.
- ²⁶ a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503. b) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.
- ²⁷ Jung, M. E.; van den Heuvel, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4705.
- ²⁸ Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3982.
- ²⁹ Lorenz, M.; Bluhm, N.; Kalesse, M. *Synthesis* **2009**, 18, 3061.
- ³⁰ Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837.
- ³¹ Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669.
- ³² List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- ³³ a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.; Cui, X.; Gong, L.; Mi, A.; Jiang, Y.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262. b) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1141.
- ³⁴ Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 4287.
- ³⁵ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- ³⁶ a) Palomo, C.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Oiarbide, M.; Rodríguez, S.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 180. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8193.
- ³⁷ Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Inoue, T.; Hashimoto, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391.
- ³⁸ Nagao, Y.; Yamada, S.; Kumagai, T.; Ochiai, M.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1418.
- ³⁹ González, Á.; Aiguadé, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8949.
- ⁴⁰ a) Yan, T.; Hung, A.; Lee, H.; Chang, C.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3301. b) Zhang, Y.; Phillips, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 23. c) Guz, N. R.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2253. d) Crimmins, M. T.; Shamszad, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 149.
- ⁴¹ a) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5493. b) Gennari, C.; Moresca, D.; Vieth, S.; Vulpetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1618.
- ⁴² a) Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997. b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.
- ⁴³ Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 495.
- ⁴⁴ a) Martín, M.; Mas, G.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3086. b) Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2495.

- ⁴⁵ a) Lee, C. B.; Wu, Z.; Zhang, F.; Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Chou, T.; Guan, Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5249. b) Bauer, M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205. c) Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3457.
- ⁴⁶ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.
- ⁴⁷ a) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121. b) Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y. K.; Oballa, R. M.; Wallace, D. J.; Norcross, R. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2399.
- ⁴⁸ Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.
- ⁴⁹ a) O'Sullivan, P. T.; Buhr, W.; Fuhry, M. A. M.; Harrison, J. R.; Davies, J. E.; Feeder, N.; Marshall, D. R.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2194. b) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Dalby, S. M.; Loiseleur, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4125. c) Paterson, I.; Florence, G. J.; Heimann, A. C.; Mackay, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1130. d) Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Cecere, G.; Chouraqui, G.; Florence, G. J.; Knust, H.; Stafford, J. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 367. e) Paterson, I.; Gibson, L. J.; Kan, S. B. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 5530.
- ⁵⁰ Paterson, I.; Findlay, A. D.; Florence, G. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131.
- ⁵¹ Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816.
- ⁵² a) White, J. D.; Reddy, G. N.; Spessard, G. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1624. b) O'Neill, B. T. *Comprehensive Organic Synthesis, Vol 1, Cap 1.13*, Trost, B. M.; Fleming, I. Pergamon Press: Oxford, **1991**, 397.
- ⁵³ a) Sakan, T.; Mori, Y. *Chem. Lett.* **1972**, *1*, 793. b) Araki, M.; Sakata, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1777. c) Mattson, M. N.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071.
- ⁵⁴ a) Meyers, A. I.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5179. b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815. c) Lubell, W. D.; Jamison, T. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3511. d) de las Heras, M. A.; Vaquero, J. J.; García Navio, J.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14297.
- ⁵⁵ a) Sibi, M. P. *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 15. b) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461. c) Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2685.
- ⁵⁶ a) Anastasia, M.; Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 321. b) Sosnowski, J. J.; Danaher, E. B.; Murray, R. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2759. c) Solladie, G.; Hutt, J. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560. d) Gautam, D.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1693.
- ⁵⁷ Narasaka, K.; Pai, F. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.
- ⁵⁸ Chen, K.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.
- ⁵⁹ a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524. b) Marshall, J. A.; Xie, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230.
- ⁶⁰ a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099. c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.
- ⁶¹ Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.
- ⁶² Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.
- ⁶³ Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.

- ⁶⁴ a) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 1. b) Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5953.
- ⁶⁵ Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748.
- ⁶⁶ a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199. b) Anh, N. T.; Einsenstein, O. *New. J. Chim.* **1977**, 1, 61. c) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456.
- ⁶⁷ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.
- ⁶⁸ Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- ⁶⁹ Paddon-Row, M.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7162.
- ⁷⁰ a) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1761. b) Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2920. c) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9433.
- ⁷¹ Moreira, I.; Bofill, J. M.; Anglada, J. M.; Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3242.
- ⁷² Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5747.
- ⁷³ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883.
- ⁷⁴ Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2527.
- ⁷⁵ Cozzi, P. G.; Solari, E.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1361.
- ⁷⁶ Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 113.
- ⁷⁷ Deng, G.; Tian, X.; Qu, Z.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2773.
- ⁷⁸ Ambhaikar, N. B.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3690.
- ⁷⁹ a) Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2002**, 182. b) 132 Mukaiyama, T.; Fujisawa, H.; Nakagawa, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4518.
- ⁸⁰ Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276.
- ⁸¹ Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.
- ⁸² a) Kiyooka, S.; Shiinoki, M.; Nakata, K.; Goto, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5377. b) Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 875. c) Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6796. d) Senapati, B. K.; Gao, L.; Lee, S. I.; Hwang, G.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5088.
- ⁸³ a) Crimmins, M. T.; Washburn, D. G.; Katz, J. D.; Zawacki, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3439. b) Hena, M. A.; Kim, C.; Horiike, M.; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1161. c) Anderl, T.; Nicolas, L.; Münkemer, J.; Baro, A.; Sasse, F.; Steinmetz, H.; Jansen, R.; Höfle, G.; Taylor, R. E.; Laschat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 942.
- ⁸⁴ Taylor, R. E.; Jin, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4959.
- ⁸⁵ Nicolaou, K. C.; Lizos, D. E.; Kim, D. W.; Schlawe, D.; de Noronha, R. G.; Longbottom, D. A.; Rodriguez, M.; Bucci, M.; Cirino, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4460.
- ⁸⁶ a) Markert, M.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16642. b) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Synlett* **2011**, 12, 1660. c) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2310.
- ⁸⁷ Rohr, K.; Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2180.

- ⁸⁸ a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2420. b) Wang, W.; Li, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5077.
- ⁸⁹ Hénaff, N.; Whiting, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5193.
- ⁹⁰ a) Taniguchi, M.; Nunnery, J. K.; Engene, N.; Esquenazi, E.; Byrum, T.; Dorrestein, P. C.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 393. b) Nunnery, J. K.; Suyama, T. L.; Linington, R. G.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2929.
- ⁹¹ Liu, B.; Zhou, W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 71.
- ⁹² Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121.
- ⁹³ Sinha, S. C.; Sun, J.; Miller, G. P.; Wartmann, M.; Lerner, R. A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1691.
- ⁹⁴ Sanyal, I.; Barman, P. D.; Banerjee, A. K. *Synthesis* **2012**, 44, 1102.
- ⁹⁵ Smith, A. B.; Chen, S. S.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10935.
- ⁹⁶ a) Ghosh, A. K.; Xu, X.; Kim, J.; Xu, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1001. b) Ghosh, A. K.; Kass, J.; Anderson, D. D.; Xu, X.; Marian, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4811.
- ⁹⁷ Smith, T. E.; Fink, S. J.; Levine, Z. G.; McClelland, K. A.; Zackheim, A. A.; Daub, M. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1452.
- ⁹⁸ Autres exemples: a) Balog, A.; Bertinato, P.; Su, D.; Meng, D.; Sorensen, E.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y.; Chou, T.; He, L.; Horwitz, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4529. b) Liu, J.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1404.
- ⁹⁹ Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1242.
- ¹⁰⁰ White, J. D.; Kawasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5292.
- ¹⁰¹ Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3774.
- ¹⁰² Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9736.
- ¹⁰³ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5190.
- ¹⁰⁴ Keck, G. E.; Giles, R. L.; Cee, V. J.; Wager, C. A.; Yu, T.; Kraft, M. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9675.
- ¹⁰⁵ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- ¹⁰⁶ a) Smith, A. B.; Chen, S. S.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12013. b) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5449. c) Woo, S. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4564. d) Wulschleger, C. W.; Gertsch, J.; Altmann, K. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1120.
- ¹⁰⁷ a) Cuperly, D.; Crévisy, C.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6392. b) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; O'Brien, M.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 150. c) Keck, D.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3574. d) Ghosh, P.; Lotesta, S. D.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2438.
- ¹⁰⁸ Jeffery, D. W.; Perkins, M. V.; White, J. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1581.
- ¹⁰⁹ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277. c) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549. d) Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 66.

- ¹¹⁰ a) Williams, D. R.; Rojas, C. M.; Bogen, S. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 736. b) Ghosh, A. K.; Xu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1963.
- ¹¹¹ a) Nakamura, S.; Yasuda, H.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8640. b) Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899.
- ¹¹² a) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570. b) White, J. D.; Hanselmann, R.; Jackson, R. W.; Porter, W. J.; Ohba, Y.; Tiller, T.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5217.
- ¹¹³ Ghosh, A.; Luo, J.; Liu, C.; Weltrowska, G.; Lemieux, C.; Chung, N. N.; Lu, Y.; Schiller, P. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5866.
- ¹¹⁴ a) Smith, A. B.; Cho, Y. S.; Zawacki, L. E.; Hirschmann, R.; Pettit, G. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4063. b) Yao, G.; Steliou, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 485. c) Crimmins, M. T.; Zuccarello, J. L.; McDougall, P. J.; Ellis, J. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9235.
- ¹¹⁵ a) Bearder, J. R.; Dewis, M. L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 227. b) Sala, G. D.; Izzo, I.; De Riccardis, F.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4741.
- ¹¹⁶ a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. b) Brazeau, J.; Guilbault, A.; Kochuparampil, J.; Mochirian, P.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 36.
- ¹¹⁷ Estudios amb enolats de bor: a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441. b) Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976.
- ¹¹⁸ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868. b) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4119. c) Moreland, D. W.; Dauben, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2264.
- ¹¹⁹ a) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920. b) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. c) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
- ¹²⁰ Ichibakase, T.; Kaneko, T.; Orito, Y.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4210.
- ¹²¹ Meyers, A. I.; Harre, M.; Garland, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1146.
- ¹²² Schultz, A. G.; Sundararaman, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4591.
- ¹²³ Denmark, S. E.; Wilson, T. W.; Burk, M. T.; Heemstra, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14864.
- ¹²⁴ a) Hosokawa, S.; Sekiguchi, K.; Enemoto, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6429. b) Abe, T.; Suzuki, T.; Sekiguchi, K.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9303.
- ¹²⁵ a) Kamino, T.; Murata, Y.; Kawai, N.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5249. b) Murata, Y.; Kamino, T.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8121.
- ¹²⁶ Boeckman, R. K.; Boehmler, D. J.; Musselman, R. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3777.
- ¹²⁷ Kummer, D. A.; Chain, W. J.; Morales, M. R.; Quiroga, O.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13231.
- ¹²⁸ a) Manthorpe, J. M.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2091. b) Burke, E. D.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 405.
- ¹²⁹ Arpin, A.; Manthorpe, J. M.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1359.
- ¹³⁰ Tiong, E. A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1725.

- ¹³¹ a) Qin, Y.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7466. b) Araoz, R.; Servent, D.; Molgó, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.
- ¹³² Inokuchi, T.; Kawafuchi, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1472.
- ¹³³ Velasco, J. *Màster en Química Experimental*. Universitat de Barcelona, **2008**.
- ¹³⁴ Esteve, J.; Jiménez, C.; Nebot, J.; Velasco, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6045.
- ¹³⁵ Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076.
- ¹³⁶ Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.
- ¹³⁷ Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275.
- ¹³⁸ Nicolaou, K. C.; Guduru, R.; Sun, Y.; Banerji, B.; Chen, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5896.
- ¹³⁹ També es van realitzar altres proves exploratòries, com ara l'addició d'un organomagnesià sobre l'èster **2** o la metil·lació de la cetona al·lilica, però no es van obtenir els resultats esperats.
- ¹⁴⁰ Mulzer, J.; Martin, H. J.; List, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9177.
- ¹⁴¹ Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654.
- ¹⁴² a) Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2391. b) Timperley, C. M.; Broderick, J. F.; Holden, I.; Morton, I. J.; Waters, M. J. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 43.
- ¹⁴³ a) Lawhorn, B. G.; Boga, S. B.; Wolkenberg, S. E.; Colby, D. A.; Gauss, C.; Swingle, M. R.; Amable, L.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16720. b) Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635. c) Bose, D. S.; Reddy, A. V. N.; Srikanth, B. *Synthesis* **2008**, *15*, 2323. d) Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139.
- ¹⁴⁴ a) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488. b) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.
- ¹⁴⁵ Schmitz, F. J.; Gunasekera, S. P.; Yalamanchili, G.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7251.
- ¹⁴⁶ Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S.; Hirota, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4971.
- ¹⁴⁷ Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, S.; Nakao, Y.; Hirota, H.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 455.
- ¹⁴⁸ a) Meragelman, T. L.; Willis, R. H.; Woldemichael, G. M.; Heaton, A.; Murphy, P. T.; Snader, K. M.; Newman, D. J.; van Soest, R.; Boyd, M. R.; Cardellina, J. H.; McKee, T. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1133. b) Whitson, E. L.; Pluchino, K. M.; Hall, M. D.; McMahon, J. B.; McKee, T. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3518.
- ¹⁴⁹ a) Smith, A. B.; Lodise, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1249. b) Smith, A. B.; Adams, C. M.; Lodise Barbosa, S. A.; Degnan, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 350. c) Smith, A. B.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10957.
- ¹⁵⁰ Dunetz, J. R.; Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16407.
- ¹⁵¹ a) Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *Synthesis* **2005**, *7*, 1183. b) Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14038. c) Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M.

Chem. Eur. J. **2008**, *14*, 2232. d) Diaz, N.; Zhu, M.; Ehrlich, G.; Eggert, U.; Muthukumar, Y.; Sasse, F.; Kalesse, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4946.

¹⁵² Barth, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2342.

¹⁵³ Bülow, L.; Naini, A.; Fohrer, J.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6038.

¹⁵⁴ Symkenberg, G.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1608.

¹⁵⁵ Perkins, M. V.; Sampson, R. A.; Joannou, J.; Taylor, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3791.

¹⁵⁶ Ramírez-Fernández, J.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Synlett* **2008**, *3*, 339.

¹⁵⁷ Acilació de l'oxazolidinona: a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83. b) May, A. E.; Willoughby, P. H.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3292. c) Baiget, J.; Cosp, A.; Gálvez, E.; Gómez-Pinal, L.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5637.

¹⁵⁸ Ghosh, A. K.; Moon, D. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2425.

¹⁵⁹ a) Penning, T. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307. b) Tietze, L. F.; Gericke, K. M.; Singidi, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990.

¹⁶⁰ a) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. b) Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. d. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 147.

¹⁶¹ a) Ball, M.; Bradshaw, B. J.; Dumeunier, R.; Gregson, T. J.; MacCormick, S.; Omori, H.; Thomas, E. *J. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2223. b) Trost, B. M.; Yang, H.; Thiel, O. R.; Frontier, A. J.; Brindle, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206.

¹⁶² Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Reddy, T. J.; Vijaykumar, D.; Kumar, P. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5232.

¹⁶³ a) Hatch, R. P.; Shringarpure, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4172. b) Srikrishna, A.; Ravi Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1109. c) Beaudegnies, R.; De Mesmaeker, A.; Mallinger, A.; Baalouch, M.; Goetz, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2741.

¹⁶⁴ Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161.

¹⁶⁵ a) Kiyooka, S.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009. b) Suzuki, I.; Kin, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10139. c) Sannigrahi, M.; Mayhew, D. L.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776. d) Shang, S.; Iwadare, H.; Macks, D. E.; Ambrosini, L. M.; Tan, D. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1895.

¹⁶⁶ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, *6*, 521.

¹⁶⁷ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

¹⁶⁸ Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.

¹⁶⁹ a) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, *1*, 59. b) Trost, B. M.; Sieber, J. D.; Qian, W.; Dhawan, R.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5478.

¹⁷⁰ a) Walker, D. P.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9891. b) Kadota, I.; Takamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3649. c) Ito, H.; Inoue, T.; Iguchi, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3873. d) Kajikawa, T.; Okumura, S.; Iwashita, T.; Kosumi, D.; Hashimoto, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 808.

¹⁷¹ Smith, A. B.; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.

¹⁷² Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197.

- ¹⁷³ a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5777. b) Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773. c) Marshall, J. A.; Eidam, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 445.
- ¹⁷⁴ Whitehead, A.; Waetzig, J. D.; Thomas, C. D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1421.
- ¹⁷⁵ a) Williams, D. R.; Kissel, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11198. b) Ramachandran, P. V.; Srivastava, A.; Hazra, D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 157. c) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6657. d) Zanato, C.; Pignataro, L.; Ambrosi, A.; Hao, Z.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5767. e) Ambrosi, A.; Pignataro, L.; Zanato, C.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 144.
- ¹⁷⁶ a) Stanton, G. R.; Johnson, C. N.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4399. b) Stanton, G. R.; Kauffman, M. C.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3368.
- ¹⁷⁷ a) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5281. b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644. c) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048.
- ¹⁷⁸ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349.
- ¹⁷⁹ a) Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5386. b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Polyhedron* **2000**, 19, 537.
- ¹⁸⁰ a) Wan, Z.; Choi, H.; Kang, F.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4431. b) Kurosu, M.; Lin, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12248.
- ¹⁸¹ Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 900.
- ¹⁸² a) Nicolaou, K. C.; Bertinato, P.; Piscopio, A. D.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 619. b) Arimoto, H.; Okumura, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5357. c) Archibald, S. C.; Barden, D. J.; Bazin, J. F. Y.; Fleming, I.; Foster, C. F.; Mandal, A. K.; Mandal, A. K.; Parker, D.; Takaki, K.; Ware, A. C.; Williams, A. R. B.; Zwicky, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1051. d) Johannes, J. W.; Wenglow sky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3997. e) Sengoku, T.; Uemura, D.; Arimoto, H. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 726.
- ¹⁸³ Schmidt, T.; Kirschning, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1063.
- ¹⁸⁴ També ho vam intentar per mitjà d'HPLC preparatiu però sense èxit.
- ¹⁸⁵ a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153. b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986. c) Liao, X.; Wu, Y.; De Brabander, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1648. d) Sabitha, G.; Srinivas, R.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2011**, 9, 1484.
- ¹⁸⁶ a) Bach, J.; Berenguer, R.; Farràs, J.; Garcia, J.; Meseguer, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2683. b) Mulzer, J.; Sieg, A.; Brücher, C.; Müller, D.; Martin, H. J. *Synlett* **2005**, 4, 685. c) Wang, G.; Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3223.
- ¹⁸⁷ Boger, D. L.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2235.
- ¹⁸⁸ Khatik, G. L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Venugopalan, P.; Nair, V. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3291.
- ¹⁸⁹ a) Rodríguez, J.; Riguera, R.; Debitus, C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4624. b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915.
- ¹⁹⁰ a) Lemaire-Audoire, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3346. b) Ley, S. V.; Tackett, M. N.; Maddess, M. L.; Anderson, J. C.; Brennan, P. E.; Cappi, M. W.; Heer, J. P.; Helgen, C.; Kori, M.; Kouklovsky, C.; Marsden, S. P.; Norman, J.; Osborn, D. P.; Palomero, M. Á.; Pavay, J. B. J.; Pinel, C.;

Robinson, L. A.; Schnaubelt, J.; Scott, J. S.; Spilling, C. D.; Watanabe, H.; Wesson, K. E.; Willis, M. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2874. c) Currie, R. H.; Goodman, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4695.

¹⁹¹ a) Helmboldt, H.; Koehler, D.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573. b) Helmboldt, H.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1698.

¹⁹² a) Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3579. b) Jin, M.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1303. c) Owen, R. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3941.

¹⁹³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press: Oxford, **1986**.

¹⁹⁴ Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287.

¹⁹⁵ Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; StokesOwen, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *0*, 2259.

¹⁹⁶ Ley, S. V.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Brasca, M. G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R. N.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7161.

¹⁹⁷ Fürstner, A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.

¹⁹⁸ Wasicak, J. T.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 133.