



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis formal enantioselectiva del macrólido calispongíolida

Aina Urbina Teixidor

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

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

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



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

**SÍNTESIS FORMAL ENANTIOSELECTIVA DEL MACRÓLIDO
CALISPONGIOLIDA**

Aina Urbina Teixidor

2020



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

PROGRAMA DE DOCTORADO
QUÍMICA ORGÁNICA

**SÍNTESIS FORMAL ENANTIOSELECTIVA DEL MACRÓLIDO
CALISPONGIOLIDA**

Memoria presentada por Aina Urbina Teixidor para optar al título de doctor por la
Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Joan Bosch Cartes

Dra. Núria Llor Brunés

Aina Urbina Teixidor

Barcelona 2020

El trabajo experimental de esta memoria se ha realizado en el *Laboratori de Química Orgànica* de la *Facultat de Farmàcia i Ciències de l’Alimentació* de la *Universitat de Barcelona* desde abril del 2016 hasta noviembre del 2019.

La presente Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la concesión de una beca predoctoral de Formación de Personal Investigador (BES-2016-076479) por parte del Ministerio de Economía y Competitividad (1 de mayo del 2017 – 30 de abril del 2021).

Se agradece la financiación por parte del Ministerio de Economía y Competitividad/FEDER y del Ministerio de Ciencia e Innovación/FEDER (proyectos CTQ2015-65354-R y RTI2018-093974-B-I00) y de la Generalitat de Catalunya (2014SGR-0155 y 2017SGR-0158). También se agradece la ayuda de COST Action CM1407 “*Challenging organic syntheses inspired by nature: From natural products chemistry to drug discovery*”.

En primer lloc, vull agrair l'oportunitat donada pels doctors Mercedes Amat Tusón i Joan Bosch Cartes per a realitzar aquesta Tesi Doctoral en el seu grup d'investigació.

Vull donar les gràcies al Dr. Joan Bosch, director d'aquesta Tesi i Catedràtic de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, per la seva valuosa direcció i dedicació, la seva confiança i recolzament constant i la seva aportació de coneixements al llarg d'aquests anys.

Vull agrair molt especialment a la Dra. Núria Llor Brunés, directora d'aquesta Tesi i Professora Agregada de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, tots aquests anys de feina al seu costat i tots els coneixements transmesos, així com l'ajuda inestimable i recolzament tant en els bons com en els mals moments. Per tota sa química compartida (des de tercer de carrera!), tots es riures i tota sa complicitat. Són d'aquests moments que mos en recordarem sempre.

Quisiera agradecer, también, a la Dra. Mercedes Amat Tusón, Catedrática de la *Facultad de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació* de la *Universitat de Barcelona*, todo el trabajo que hay detrás de esto, la confianza depositada, sus valiosos consejos y todos los conocimientos que me ha transmitido durante todo este tiempo.

Vull donar les gràcies també, i de forma molt especial, a tots els companys, que han esdevingut amistats, de laboratori i departament. Per tots els idiomes apresos aquests anys i per tots els bons moments, perquè sense vltros no hauria estat lo mateix.

I com no, a sa meua família. Ma, Pa, sense vltros no hauria pogut arribar fins aquí. Per tot es recolzament que m'heu donat, tot s'esforç que heu fet i sa paciència que heu tingut. Tornar a casa sempre es sa millor part.

Per últim, i no menys important, gràcies a tu, Carla, per ser motor i refugi, per aguantar i ajudar incansablement i per compartir-ho tot. 🍷

Tabla de contenidos

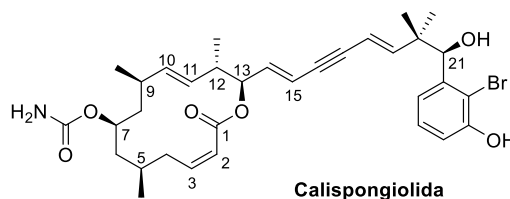
Resumen	i
Abreviaturas y acrónimos	iii
Publicaciones y contribuciones a reuniones científicas	v
Capítulo I: Introducción y objetivos	1
1.1 Calispongiolida	5
1.2 Síntesis previas de la calispongiolida	9
1.2.1 Síntesis de la calispongiolida descrita por Z. Xu, T. Ye <i>et al.</i>	9
1.2.1.1 Síntesis del estereoisómero <i>ent</i> -epi-1	9
1.2.1.2 Síntesis de los estereoisómeros <i>ent</i> -1, <i>epi</i> -1 y de la calispongiolida (1)	12
1.2.2 Síntesis de la calispongiolida descrita por S. Ghosh <i>et al.</i>	13
1.2.2.1 Síntesis enantioselectiva de la macrolactona de la <i>ent</i> -calispongiolida	14
1.2.2.2 Síntesis total de la calispongiolida (1)	16
1.2.3 Síntesis de la calispongiolida descrita por A. K. Ghosh <i>et al.</i>	19
1.2.3.1 Síntesis de los estereoisómeros <i>ent</i> -1 y <i>ent</i> -epi-1 de la calispongiolida	19
1.2.3.2 Síntesis total de la calispongiolida (1) y de su epímero en C ₂₁ (<i>epi</i> -1)	22
1.2.4 Síntesis del fragmento insaturado de la calispongiolida descrita por M. Kitora <i>et al.</i>	23
1.2.5 Síntesis de la calispongiolida descrita por P. H. Harran <i>et al.</i>	24
1.2.6 Aproximación de D. K. Mohapatra <i>et al.</i> al núcleo de macrolactona de la <i>ent</i> -calispongiolida	26
1.2.7 Síntesis de la <i>ent</i> -calispongiolida descrita por A. Fürstner <i>et al.</i>	28
1.2.8 Resumen: formación del macrociclo en las síntesis totales de la calispongiolida y estereoisómeros	31
1.3 Objetivos de la Tesis	32
Capítulo II: Síntesis del fragmento C ₁ -C ₁₀ de la calispongiolida	35
2.1 Fragmento C ₃ -C ₇ de la calispongiolida	37
2.1.1 Método A: Preparación del fragmento C ₃ -C ₇ a partir de una lactama bicíclica quiral	38

2.1.1.1 Precedentes: trabajos previos desarrollados en el grupo de investigación	38
2.1.1.2 Preparación del aldehído <i>ent</i> -2 a partir de la lactama bicíclica 4a	41
2.1.2 Método B: Preparación del fragmento C ₃ -C ₇ por desimetrización enzimática	45
2.1.2.1 Desimetrización enzimática enantioselectiva	45
2.1.2.2 Preparación del aldehído <i>ent</i> -2 a partir del anhídrido 3-metilglutárico.	46
2.1.2.3 Preparación del aldehído 2 a partir del anhídrido 3-metilglutárico	47
2.2 Fragmento C ₁ -C ₁₀ de la calispongiolida	48
2.2.1 Método A: Síntesis enantioselectiva del fragmento C ₃ -C ₁₀	49
2.2.1.1 Alilación enantioselectiva de Leighton	49
2.2.1.2 Construcción del fragmento C ₃ -C ₁₀ a partir del aldehído <i>ent</i> -2: alqueno <i>ent</i> -35	52
2.2.1.3 Construcción del fragmento C ₃ -C ₁₀ con la configuración adecuada para la síntesis de la calispongiolida: alqueno 35	55
2.2.2 Método B: Síntesis enantioselectiva del fragmento C ₃ -C ₁₀	58
2.2.2.1 Homocrotilboración enantioselectiva de Krauss	58
2.2.2.2 Síntesis del alqueno 35 por homocrotilboración enantioselectiva	62
2.2.2.2.1 Optimización de la preparación del reactivo de Krauss (53)	62
2.2.2.2.2 Reacciones de homocrotilboración y protección	64
2.2.3 Comparación de los métodos A y B para la síntesis del alqueno 35	65
2.2.4 Síntesis del fragmento C ₁ -C ₁₀ de la calispongiolida a partir del alqueno 35	65
2.2.4.1 Desprotección selectiva de 35	66
2.2.4.2 Introducción del alqueno de configuración Z	67
2.2.4.2.1 Formación de alquenos de configuración Z	67
2.2.4.2.2 Generación del Z-alqueno 63 por olefinación de Still-Gennari.	69
 Capítulo III: Construcción del anillo macrocíclico de la calispongiolida	71
3.1 Preparación del dieno I precursor del Fragmento A	73
3.1.1 Fragmento C ₁₁ -C ₁₄ de la calispongiolida	74
3.1.1.1 Crotilación enantioselectiva de Leighton	74
3.1.1.2 Síntesis enantioselectiva del alcohol crotilico 64	78

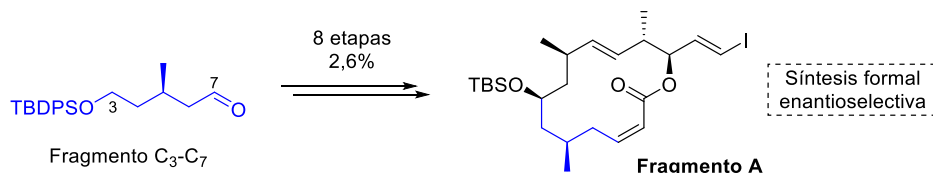
3.1.2	Esterificación de Yamaguchi del ácido carboxílico 63 con el alcohol 64b.....	79
3.1.3	Fragmento C ₁₁ -C ₁₅ de la calispongiolida	81
3.1.4	Esterificación de Yamaguchi del ácido carboxílico 63 con el alcohol 65.	82
3.1.5	Esterificación de Mitsunobu del ácido carboxílico 63 con el alcohol epi-65	83
3.2	Reacción de RCM: cierre del anillo macrocíclico de la calispongiolida.	85
3.2.1	Ensayos de reacción de RCM del éster Z-75.....	87
3.2.2	Estudio de la influencia del sustituyente de la posición C ₁₃ en la reacción de RCM	89
3.2.3	Ensayos de reacción de RCM a partir del <i>tether</i> 89	91
3.3	Resumen	95
Capítulo IV: Conclusiones		97
Capítulo V: <i>Experimental Part</i>		103

Resumen

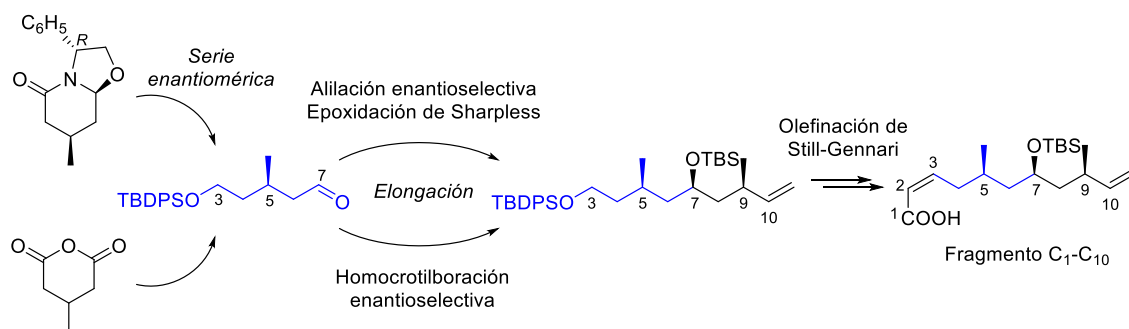
La calispongiolida es un macrólido aislado en el año 2013 a partir de un extracto metanólico de la esponja *Calyspongia* sp. recogida en la costa de Indonesia. Este producto natural posee una potente actividad citotóxica y una novedosa arquitectura molecular: consta de una macrolactona de 14 miembros, con una función carbamato en C₇, y de una cadena lateral insaturada en C₁₃, estructuralmente sin precedentes, que incorpora un dienino conjugado y un anillo fenólico bromado. Estos factores la convierten en un potencial cabeza de serie para el desarrollo de nuevos agentes anticancerosos.



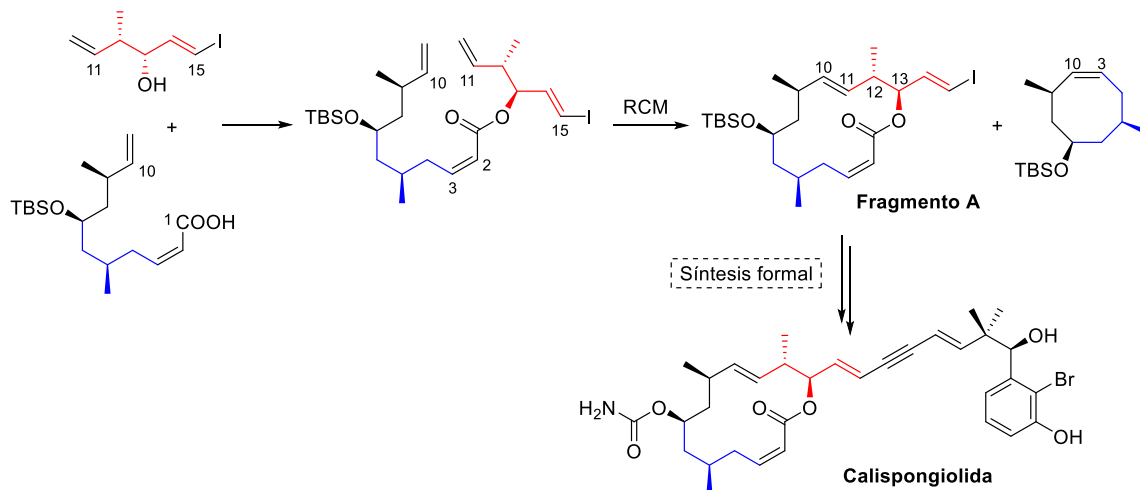
En la presente Tesis Doctoral se describe la preparación del Fragmento **A** de la calispongiolida a partir de un aldehído de cinco átomos de carbono que corresponde al fragmento C₃-C₇ del macrólido. Se trata de una síntesis formal enantioselectiva de la calispongiolida que se ha llevado a cabo en 8 etapas de síntesis y un rendimiento global del 2,6%.



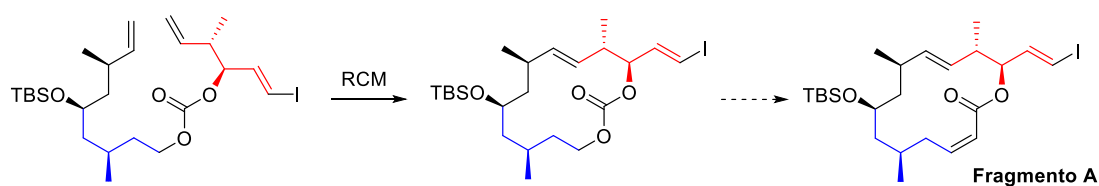
En la primera parte de esta Memoria se describen dos metodologías alternativas para la preparación del fragmento C₃-C₇, a partir de una oxazolopiperidona derivada del (*R*)-fenilglicinol convenientemente sustituida (síntesis del fragmento *ent*-C₃-C₇) o por desimetrización enzimática del anhídrido 3-metilglutárico. Posteriormente, se han desarrollado dos rutas sintéticas para la elongación del aldehído de partida al fragmento C₃-C₁₀, utilizando como etapas clave una alilación enantioselectiva y una epoxidación de Sharpless o una homocrotilboración enantioselectiva. El ácido carboxílico correspondiente al fragmento C₁-C₁₀ se prepara por olefinación de Still-Gennari que permite la introducción de la *Z*-olefina de la posición C₂-C₃ del macrociclo.



En la segunda parte de esta Memoria se describe, en primer lugar, la esterificación del anterior ácido carboxílico con el alcohol que incorpora el fragmento C₁₁-C₁₅. A continuación, se presentan los diferentes ensayos de cierre del macrociclo de catorce eslabones de la calispongiolida, mediante una reacción de *ring-closing metathesis* que implica la formación del enlace C₁₀-C₁₁. La síntesis del Fragmento A por este procedimiento constituye una síntesis formal enantioselectiva de la calispongiolida. Dado que, de forma inesperada, la reacción de RCM rinde de forma mayoritaria un cicloocteno por reacción competitiva entre los enlaces C₁₀-C₁₁ y C₂-C₃, con el objeto de racionalizar este resultado, se estudian ciclaciones similares, a partir de substratos que carecen del sustituyente metilo en C₁₂ y/o del sustituyente yodovinilo en C₁₃.



Finalmente, para evitar la formación del ciclo de ocho eslabones, se ha planteado e iniciado una vía que podría constituir una alternativa más eficiente para la síntesis de la calispongiolida.



Abreviaturas y acrónimos

En este manuscrito, las abreviaturas y acrónimos más comunes en química orgánica se han utilizado siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for authors. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 13A-27A. Adicionalmente, se han utilizado los siguientes:

AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
BAIB	(Diacetoxiyodo)benceno
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
CHP	Hidroperóxido de cumeno
CSA	Ácido camforsulfónico
(+)/(-)-DET	(+)/(-)-Tartrato de dietilo
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
(+)/(-)-DIPT	(+)/(-)-Tartrato de diisopropilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
2,2-DMP	2,2-Dimetoxipropano
EC ₅₀	Mitad de la concentración efectiva máxima
EDCI	Hidrocloreuro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
HF·Py	Reactivo de Olah, ácido fluorhídrico-piridina
K/Li/NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro/hexametildisilazuro de potasio/litio/sodio
IC ₅₀	Mitad de la concentración inhibitoria máxima
ImH	Imidazol
[M]	Complejo metálico
MSA	Ácido metanosulfónico
NCE	Nuevas entidades químicas, <i>New Chemical Entities</i>
NMI	1-Metilimidazol
Pin	Pinacol/2,3-dimetilbutano-2,3-diol
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

PTSH	1-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazolo-5-tiol
QVD-OPh	Quinolina-Valina-Aspartato-difluorofenoximetilcetona
ta	Temperatura ambiente
TASF	Difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TCBA	Ácido 2,4,6-triclorobenzoico
TCBC	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)óxido

Publicaciones

Enantioselective formal synthesis of the marine macrolide (–)-callyspongiolide

Aina Urbina, Núria Llor, Maria Vittoria Barbieri, Joan Bosch,* y Mercedes Amat,*
Chem. Commun. **2020**, DOI: 10.1039/D0CC.01978J.

A general methodology for the synthesis of enantiopure 1,5-aminoalcohols

Guillaume Guignard, Núria Llor, Aina Urbina, Joan Bosch,* y Mercedes Amat,* *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 693-703

Contribuciones en reuniones científicas

Enantioselective formal synthesis of the macrolide callyspongiolide

Aina Urbina, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral Aceptada, “XXVIII Reunión Bienal de Química Orgánica”, Santa Cruz de Tenerife, España, Junio 2020

Towards the enantioselective synthesis of the macrocyclic moiety of callyspongiolide

Aina Urbina, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “2019 Barluenga Lectureship and Symposium”, Oviedo, España, Noviembre 2019

Enantioselective synthesis of the macrocyclic moiety of callyspongiolide

Aina Urbina, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “XXXVII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química”, Donostia-San Sebastián, España, Mayo 2019

Five-carbon linear chiral building blocks from phenylglycinol-derived bicyclic lactams

Núria Llor, Aina Urbina, Sergi Ordeix, Guillaume Guignard, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “XXXVII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química”, Donostia-San Sebastián, España, Mayo 2019

Enantioselective total syntheses of *Haliclona* alkaloids and fluvirucin B₁

Guillaume Guignard, Núria Llor, Aina Urbina, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “9^{ème} Symposium Francophone de Synthèses Totale”, Nantes, Francia, Mayo 2019

Studies on the enantioselective synthesis of the macrolide callyspongiolide

Aina Urbina, Sergi Ordeix, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “XII Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry”, Ferrara, Italia, Julio 2018

Studies on the enantioselective total synthesis of callyspongiolide

Aina Urbina, Sergi Ordeix, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Presentación Flash y Póster, “XXVII Reunión Bienal de Química Orgánica”, Santiago de Compostela, España, Junio 2018

Towards the enantioselective synthesis of callyspongiolide

Aina Urbina, Sergi Ordeix, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “COST Action CM1407 Meeting – Challenging organic syntheses inspired by nature: From natural products chemistry to drug discovery”, Salina, Malta, Marzo 2018

Cap a la síntesi enantioselectiva de la calispongiolida

Aina Urbina, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “X Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans”, Barcelona, España, Enero 2018

Towards the enantioselective synthesis of callyspongiolide

Aina Urbina, Javier Abrisqueta, Núria Llor, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “XXXVI Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química”, Sitges, España, Junio 2017

Enantiopure linear-chain building blocks from chiral lactams. Enantioselective total synthesis of haliclorensins and fluvirucinin B₁

Aina Urbina, Núria Llor, Guillaume Guignard, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “VIII Reunión de Química Orgánica del Mediterraneo”, Palma de Mallorca, España, Junio 2017

Synthesis of chiral linear-chain building blocks from phenylglycinol-derived lactams

Núria Llor, Guillaume Guignard, Aina Urbina, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “XXVI Reunión Bienal de Química Orgánica de la Real Sociedad Española de Química”, Huelva, España, Junio 2016

Access to enantiopure δ -hydroxy acid derivatives from phenylglycinol-derived lactams

Guillaume Guignard, Núria Llor, Aina Urbina, Joan Bosch, Mercedes Amat, Comunicación Oral, “XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química”, La Coruña, España, Julio 2015

Access to enantiopure 1,5-aminoalcohols: synthesis of *Haliclona* alkaloids

Guillaume Guignard, Núria Llor, Aina Urbina, Joan Bosch, Mercedes Amat, Póster, “XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química”, La Coruña, España, Julio 2015

Capítulo I

Introducción y objetivos

A lo largo de la historia, los productos naturales han jugado un papel predominante en el tratamiento de las enfermedades. Uno de los ejemplos más notable es el descubrimiento de la penicilina, un antibiótico natural que transformó la existencia humana. Además, los remedios tradicionales, basados en las plantas terrestres, siguen dominando las prácticas terapéuticas alrededor del mundo.¹

Los productos naturales son la fuente más rica de compuestos bioactivos y han jugado un papel fundamental en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, desde el primer aislamiento de un producto natural en forma pura descrito por Sertürner en el año 1805, quien extrajo la morfina de las cápsulas de *Papaver somniferum*.²

Los productos naturales biológicamente activos se consideran *scaffolds* privilegiados, seleccionados evolutivamente por su capacidad de unirse a dominios particulares de macromoléculas biológicas.² Como resultado de los procesos de selección natural, los productos naturales poseen una vasta y única diversidad química que les confiere estas

¹ Cragg, G. M.; Pezzuto, J. M. *Med. Princ. Pract.* **2016**, 25, 41-59.

² a) Bon, R. S.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1103-1114. b) Hong, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10204-10212. c) Altmann, K-H. *Chimia* **2017**, 71, 646-652.

interacciones óptimas. De las 1562 nuevas sustancias activas, también conocidas como nuevas entidades químicas (NCEs, por sus siglas en inglés, *New Chemical Entities*), publicadas en el período 1981-2014, 791 (51%) son productos naturales o derivados de estos y solamente un 27% (420) son fármacos sintéticos, siendo el resto vacunas y moléculas biológicas. En particular, del conjunto de NCEs formado por productos naturales y sintéticos, 113 de un total de 136 (83%) con propiedades anticancerígenas y 148 de un total de 221 (67%) con propiedades antibacterianas, antifúngicas, antiparasitarias y antivíricas provienen de productos naturales.³

Aunque la mayoría de fármacos derivados de productos naturales proceden de plantas terrestres, hongos o microorganismos, los productos naturales aislados de organismos marinos están asumiendo un papel cada vez mayor en la búsqueda de nuevos metabolitos secundarios bioactivos. A pesar de que la superficie marina cubre un 70% de la extensión del planeta y representa un 95% de la biosfera, menos de un 5% de los océanos ha sido explorado farmacológicamente y menos de un 0,01% del suelo marino se ha muestreado con detalle.¹ Sin embargo, se estima que el entorno marino alberga más de un millón de especies y es el hogar de un billón de diferentes tipos de microorganismos marinos. No es de extrañar, pues, que los productos naturales marinos tengan cada vez más una mayor incidencia por su bioactividad, asociada a menudo a un mayor grado de novedad estructural.^{2a,b} El número de nuevos productos naturales marinos aislados aumenta continuamente. Desde 2008 se han aislado más de 1.000 nuevos compuestos por año y se calcula que desde 1957 se han publicado alrededor de 29.000 productos naturales marinos.⁴

Los organismos marinos son importantes fuentes de metabolitos secundarios, estructuralmente muy diversos, con arquitecturas moleculares únicas e importantes actividades biológicas, que les sirven de mecanismo de defensa contra la persistente agresión de su entorno.⁵ La elevada diversidad estructural de los productos naturales marinos los convierte en valiosos candidatos para la investigación de nuevas moléculas bioactivas con elevado potencial farmacológico. Una importante clase de productos naturales marinos son los macrólidos, policétidos altamente oxigenados y estereoquímicamente elaborados que contienen una lactona macrocíclica que les confiere

³ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629-661.

⁴ Carroll, A. R.; Copp, B. R.; Davis, R. A.; Keyzers, R. A.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 122-173. Y artículos de revisión previos.

⁵ Yeung, K-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237-4313.

cierta restricción conformacional. En los últimos años, se han aislado numerosos macrólidos marinos, caracterizados por su novedad estructural, a partir de esponjas, algas, dinoflagelados y otros invertebrados marinos.⁶

La baja abundancia natural de estos macrólidos, junto con la insostenibilidad y el impacto ecológico^{5,6,7} de la extracción a gran escala de las fuentes naturales que los contienen, dificulta la determinación de su bioactividad, así como el estudio de los mecanismos de acción y de sus aplicaciones farmacológicas. Cabe comentar que la determinación de la estereoquímica de estos policétidos es desafiante debido a su complejidad estructural y a las llamadas “islas de estereoquímica”,⁸ regiones “alejadas” en la molécula, de difícil asignación estructural o configuracional mediante métodos espectroscópicos.

La síntesis total, aunque su justificación se ha cuestionado en ocasiones los últimos tiempos,⁹ sigue siendo una herramienta muy valiosa y necesaria tanto para el desarrollo de cabezas de serie de nuevos fármacos a partir de productos naturales, como para el estudio de nuevas metodologías sintéticas y para la elucidación estructural de compuestos naturales bioactivos.

1.1 Calispongiolida

Los macrólidos se han aislado de diversos microorganismos marinos y son especialmente abundantes en las esponjas marinas, como se ejemplifica con el descubrimiento de la dictiostatina,¹⁰ las salicililalamidas A y B,¹¹ las leiodermatolidas A,¹² B y C,¹³ las formidolidas B y C¹⁴ o la kabiramida L,¹⁵ entre muchos otros (Figura 1.1).

⁶ Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567-4610.

⁷ Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114.

⁸ Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3849-3855.

⁹ Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123-130.

¹⁰ Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112.

¹¹ Erickson, K. L.; Beutler, J. A.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188-8192.

¹² Paterson, I.; Dalby, S. M.; Roberts, J. C.; Naylor, G. J.; Guzmán, E. A.; Isbrucker, R.; Pitts, T. P.; Linley, P.; Divlianska, D.; Reed, J. K.; Wright, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3219-3223.

¹³ Wright, A. E.; Roberts, J. C.; Guzmán, E. A.; Pitts, T. P.; Pomponi, S. A.; Reed, J. K. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 735-739.

¹⁴ Lorente, A.; Gil, A.; Fernández, R.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 150-156.

¹⁵ Sirirak, T.; Brecker, L.; Plubrukarn, A. *Nat. Prod. Research* **2013**, *27*, 1213-1219.

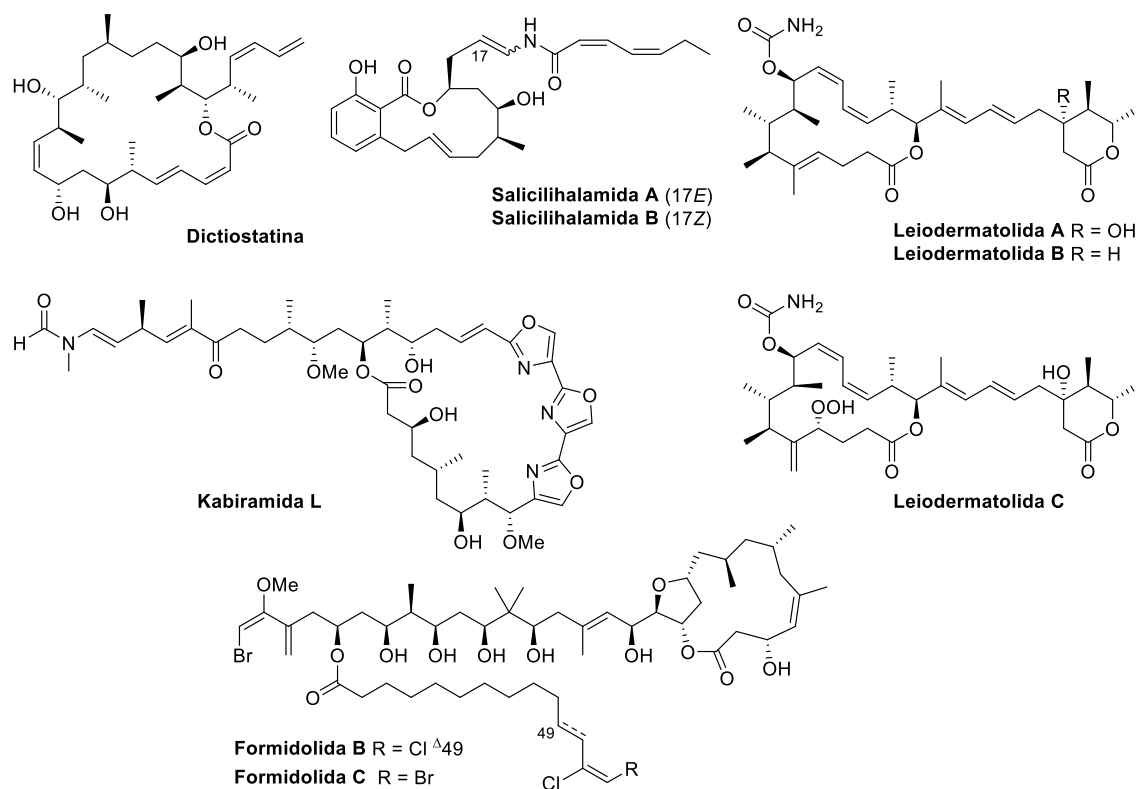


Figura 1.1

Las esponjas pertenecientes al género *Callyspongia* (orden Haplosclerida, familia Callyspongiidae) constituyen un numeroso grupo taxonómico que incluye más de 100 especies. Los animales de este género están ampliamente distribuidos en aguas tropicales y principalmente concentrados en el área central y oeste del océano Pacífico.¹⁶ Estas esponjas son ricas fuentes de diferentes tipos de sustancias citotóxicas, como policétidos,¹⁷ poliacetilenos,¹⁸ alcaloides¹⁹ y péptidos cíclicos,²⁰ y no fue hasta el aislamiento de la calispongiolida,²¹ cuando se describió el primer macrólido perteneciente a esta especie.

¹⁶ WoRMS | World Register of Marine Species <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=131825#distributions> (consultada el 28 de noviembre, 2019); OBIS | Ocean Biogeographic Information System <https://obis.org/taxon/131825> (consultada el 28 de noviembre, 2019).

¹⁷ Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2859-2862.

¹⁸ Youssef, D. T. A.; Van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 679-681.

¹⁹ Buchanan, M. S.; Carrol, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2040-2041.

²⁰ a) Berer, N.; Rudi, A.; Goldberg, I.; Benayahu, Y.; Kashman, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2543-2545. b) Ibrahim, S. R. M.; Min, C. C.; Teuscher, F.; Ebel, R.; Kakoschke, C.; Lin, W.; Wray, V.; Edrada-Ebel, R.; Proksch, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4947-4956. c) Daletos, G.; Kalscheuer, R.; Koliwer-Brandl, H.; Hartmann, R.; De Voogd, N. J.; Wray, V.; Lin, W.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1910-1925.

²¹ Pham, C-D.; Hartmann, R.; Bölher, P.; Stork, B.; Wesselborg, S.; Lin, W.; Daowan, L.; Proksch, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 266-269.

La calispongiolida, sólido no cristalino de tonalidad amarillenta, es un policétido macrólido,²¹ aislado en el año 2013 por investigadores de la Heinrich-Heine University (Alemania), en colaboración con la Peking University (China). Se identificó a partir de un extracto metanólico de la esponja *Callyspongia* sp. recogida en la costa de Indonesia. La calispongiolida demostró inhibir completamente el crecimiento de la línea celular L5178Y del linfoma murino *in vitro*, en una concentración de 10 µg/mL y un valor de IC₅₀ de 320 nM, lo que equivale, aproximadamente, a una actividad 13 veces superior a la de la kahalalida F (IC₅₀ 4,3 µM), un producto natural marino con elevada actividad citotóxica. Estudios adicionales demostraron una citotoxicidad más pronunciada contra los linfocitos humanos Jurkat J16 T y Ramos B, con valores de IC₅₀ de 70 y 60 nM, respectivamente. Además, se observaron altos niveles de núcleos hipodiploides a EC₅₀ de 80 y 50 nM, respectivamente. Estudios posteriores indicaron que la muerte celular podría estar provocada por una vía independiente a la caspasa, debido a que la apoptosis celular persiste con la adición de QVD-OPh, un inhibidor de dicho enzima.²² La escasa cantidad de calispongiolida aislada (4,6 mg, 0,00092% peso húmedo) dificultó la realización de estudios biológicos adicionales.

La estructura de la calispongiolida se determinó mediante un exhaustivo análisis de sus espectros de ¹H y ¹³C RMN y HRMS. Consta de un anillo de lactona macrocíclico de 14 eslabones, con una función carbamato en C₇, y de una cadena lateral insaturada, estructuralmente sin precedentes, que incorpora un dienino conjugado y un anillo fenólico bromado (Figura 1.2). Contiene diez centros estereogénicos, de los cuales seis son centros quirales y los cuatro restantes son dobles enlaces; cinco carbonos estereogénicos se encuentran en el anillo macrocíclico y el sexto en la cadena lateral (C₂₁). La estereoquímica relativa de los estereocentros presentes en el núcleo macrocíclico pudo establecerse en base a las constantes de acoplamiento y a espectros de 1D NOE y 2D NOESY. Sin embargo, la configuración relativa del carbono asimétrico presente en la cadena lateral no pudo determinarse²¹ por encontrarse demasiado alejado del macrociclo.⁸

²² La apoptosis es un proceso activo de muerte celular caracterizada por diferentes factores, entre los cuales está la activación de caspasas (cisteinproteasas). Se trata de uno de los *targets* más obvios en el tratamiento contra el cáncer. No obstante, en la mayoría de cánceres la señalización apoptótica se encuentra suprimida, hecho que respalda la resistencia a los fármacos en muchos tratamientos. Los compuestos que ejercen su citotoxicidad por mecanismos no apoptóticos son potenciales herramientas a explorar como nuevas estrategias terapéuticas. a) Caserta, T. M.; Smith, A. N.; Gultice, A. D.; Reedy, M. A.; Brown, T. L. *Apoptosis* **2003**, 8, 345-352. b) Pommier, Y.; Sordet, O.; Antony, S.; Hayward, R. L.; Kohn, K. W. *Oncogene* **2004**, 23, 2934-2949.

Por tanto, la configuración absoluta de la calispongiolida no se determinó en el momento de su aislamiento.

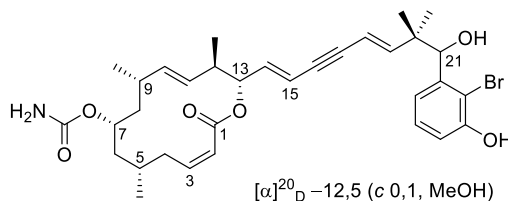


Figura 1.2. Estructura propuesta para la calispongiolida después de su aislamiento²¹

En el año 2016, Z. Xu, T. Ye *et al.*²³ publicaron la síntesis de los cuatro posibles estereoisómeros de la calispongiolida que poseen la estereoquímica relativa de los estereocentros del anillo macrocíclico establecida anteriormente.²¹ En base al valor de rotación específica $\{[\alpha]^{20}_D -13,0$ (c 0,1, MeOH) $\}$ y a sus datos espectroscópicos (^1H y ^{13}C RMN), el compuesto **1** (Figura 1.3) resultó ser idéntico a la calispongiolida, estableciéndose así de manera inequívoca la configuración absoluta del producto natural.

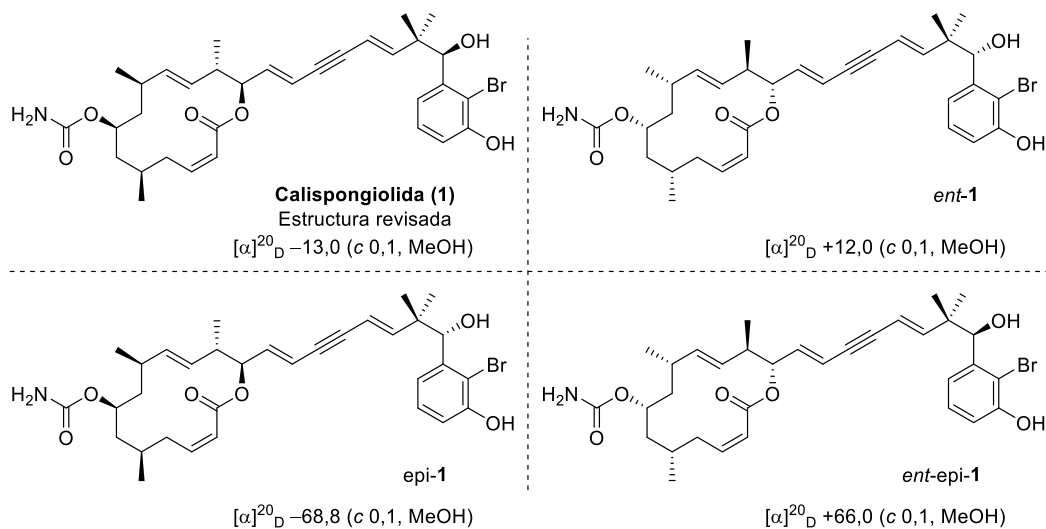


Figura 1.3

La potente actividad citotóxica de la calispongiolida, junto con su novedosa arquitectura molecular, convierten a este macrólido en un potencial cabeza de serie para el desarrollo de nuevos agentes anticancerosos y en un atractivo reto sintético para los químicos orgánicos.

²³ Zhou, J.; Gao, B.; Xu, Z.; Ye, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6948-6951.

De manera casi simultánea a la primera síntesis total de la calispongiolida, se publicó la síntesis del núcleo de macrolactona²⁴ y de los dos epímeros en C₂₁ de la *ent*-calispongiolida.²⁵ Además, desde entonces se han publicado otros trabajos, ya sea relativos a la síntesis total²⁶ o a fragmentos de la molécula,²⁷ poniendo así de manifiesto el interés despertado por este producto natural.

1.2 Síntesis previas de la calispongiolida

A continuación, se presentan las diferentes síntesis relacionadas con la calispongiolida publicadas hasta el presente en la literatura, prestando especial atención a la estrategia sintética y a la estereoquímica.

A fin de facilitar la lectura, la numeración de los compuestos de este apartado 1.2. es independiente a la del resto de la Memoria. Además, para una mayor claridad, se ha utilizado la numeración biogenética del producto natural, mostrada en la Figura 1.2, para nombrar los estereocentros formados o los fragmentos sintetizados.

1.2.1 Síntesis de la calispongiolida descrita por Z. Xu, T. Ye *et al.*²³

A mediados del año 2016, Z. Xu, T. Ye *et al.* publicaron las síntesis de los cuatro estereoisómeros de la calispongiolida representados en la Figura 1.3.

1.2.1.1 Síntesis del estereoisómero *ent*-epi-1

La primera síntesis que abordaron los autores fue la del estereoisómero *ent*-epi-1, basándose en la estructura y la estereoquímica del sistema macrocíclico propuestas en el aislamiento²¹ de la calispongiolida.

²⁴ Athe, S.; Sharma, A.; Marumundi, K.; Ghosh, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6769-6779.

²⁵ Ghosh, A. K.; Kassekert, L. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3274-3277.

²⁶ a) Ghosh, A. K.; Kassekert, L. A.; Bungard, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11357-11370. b) Manoni, F.; Rumo, C.; Li, L.; Harran, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1280-1284. c) Sharma, A.; Athe, S.; Ghosh, S. *ACS Omega* **2018**, *3*, 16563-16575. d) Wölfl, B.; Mata, G.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 255-259.

²⁷ a) Matoušová, E.; Koukal, P.; Formánek, B.; Kotora, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5656-5659. b) Ramidi, G. R.; Yadav, J. S.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3579-3582.

Como producto de partida se utilizó el alcohol **2**, que ya incorpora el estereocentro presente en C₅ de la calispongíolida. Una alilación de Krische proporcionó el alcohol alílico **3**, con formación del estereocentro en C₇. Posteriores transformaciones sintéticas convencionales permitieron la preparación de la oxazolidinona **5** con buen rendimiento químico. La alquilación estereoselectiva de **5** con iodometano (formación del centro estereogénico en C₉ del macrólido) seguida de la eliminación reductiva del auxiliar quiral proporcionaron el alcohol primario **6**, que corresponde al fragmento C₃-C₁₀ de *ent*-epi-**1**.

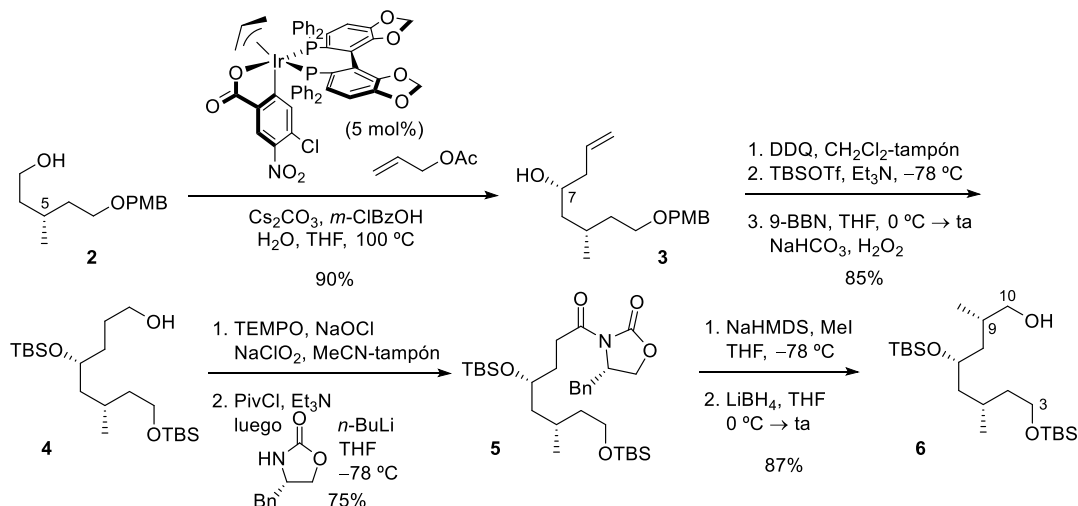


Figura 1.4

El fragmento C₁₁-C₁₅ del compuesto objetivo se sintetizó a partir del aldehído **7** vía el alcohol propargílico **8**, que incluye los estereocentros C₁₂ y C₁₃. La protección de **8**, seguida de una desililación selectiva, hidroestanolación del alquino **9** y yodación del vinil-estano resultante, proporcionó el *trans*-yodovinilo **10**. Finalmente, la eliminación del grupo *tert*-butildimetilsililo, seguida de la reacción de Mitsunobu del alcohol primario resultante con 1-fenil-1*H*-tetrazolo-5-tiol (PTSH) y posterior oxidación, rindieron la sulfona **12**.

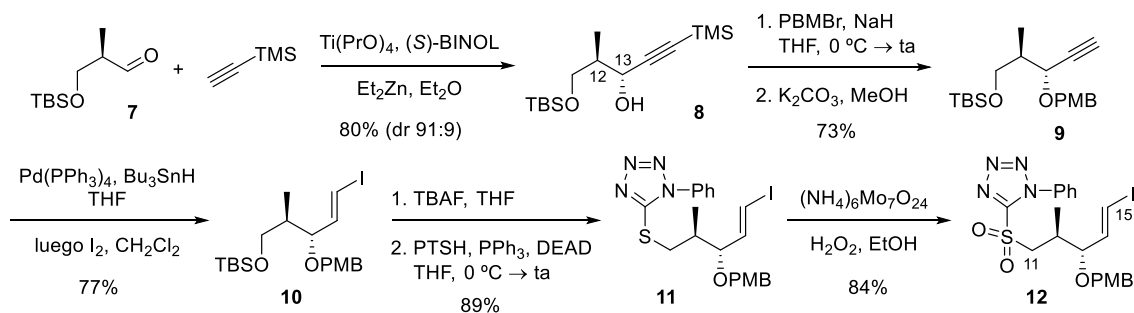


Figura 1.5

La unión de los fragmentos C₃-C₁₀ (**6**) y C₁₁-C₁₅ (**12**) se realizó, con una selectividad *E/Z* 6:1, mediante una olefinación de Julia-Kociński entre el aldehído **13**, obtenido por oxidación del alcohol **6**, y el anión de litio derivado de la sulfona **12**. La desprotección selectiva en condiciones ácidas del alqueno resultante **14** y la posterior oxidación del alcohol **15** y olefinación de Still-Gennari proporcionaron la olefina **16** con excelente selectividad *Z*. Finalmente, la desprotección selectiva del grupo *p*-metoxibencilo y la posterior hidrólisis básica del éster metílico rindieron el ácido carboxílico **18**. La lactona **19** se obtuvo por macrolactonización de Yamaguchi seguida de desililación.

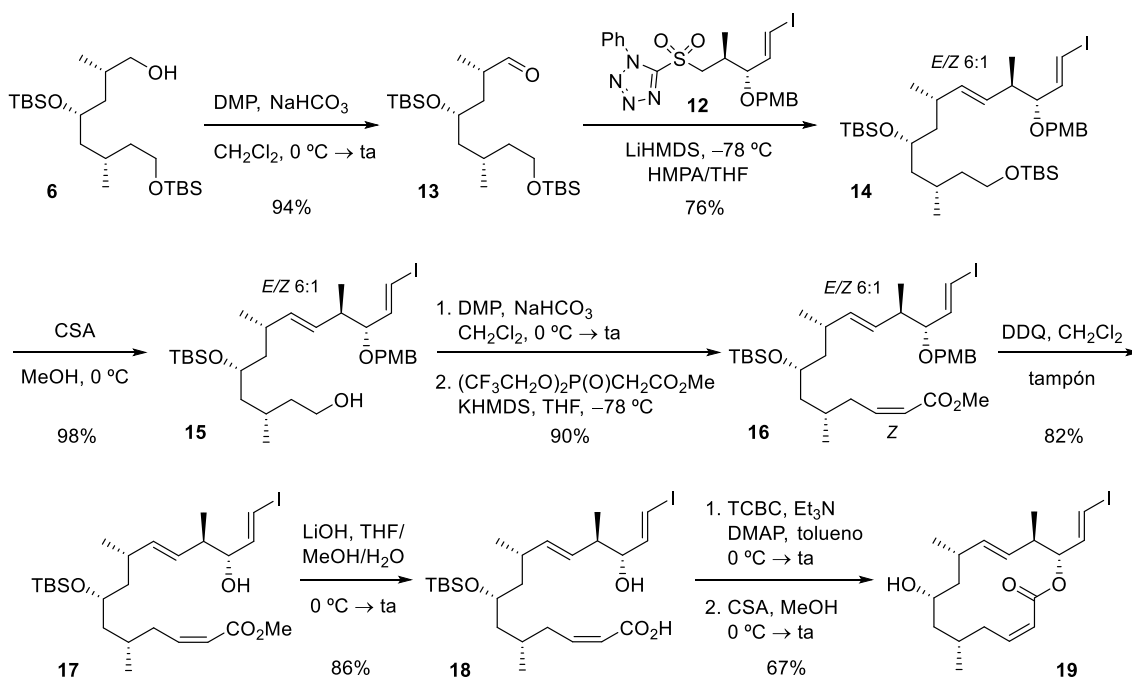


Figura 1.6

La síntesis del fragmento lateral **25** se abordó a partir del aldehído **20**. La protección del hidroxilo fenólico presente en **20**, seguida de una reacción aldólica de Kiyooka entre el aldehído y la metil trimetilsilil cetena **21**, proporcionaron el β-hidroxi-éster **22** con un excelente rendimiento. La posterior protección del grupo hidroxilo, seguida de la reducción del éster metílico y oxidación del alcohol **23** permitió realizar una homologación de Takai para obtener estereoselectivamente el *E*-vinil yoduro **24**. Finalmente, el acoplamiento de Sonogashira entre **24** y trimetilsililacetileno, seguido de eliminación del grupo trimetilsililo y protección del hidroxilo fenólico con el grupo *tert*-butildimetilsililo proporcionaron el benceno trisustituido **25** (Figura 1.7).

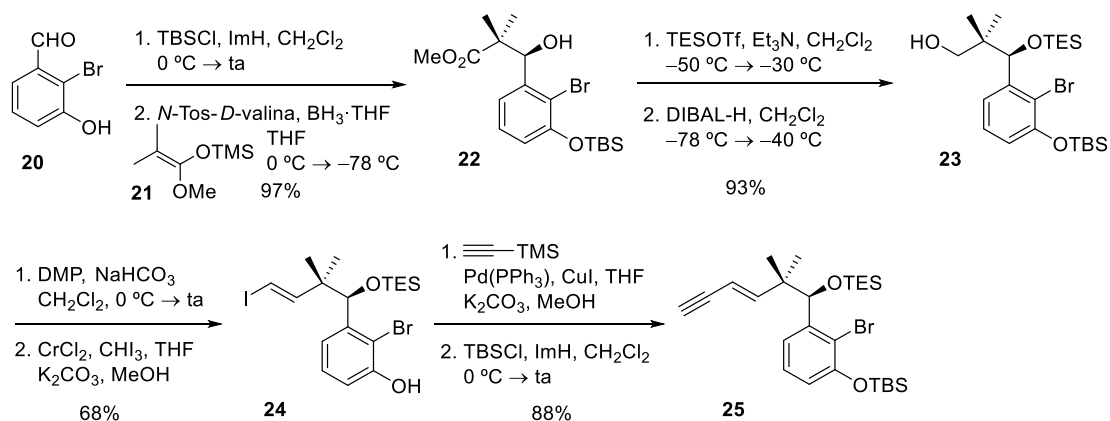


Figura 1.7

El acoplamiento de Sonogashira entre el yoduro vinílico **19** y el enino **25** (formación del enlace C₁₅-C₁₆) proporcionó el correspondiente dienino conjugado **26** con un 74% de rendimiento. La formación del carbamato y la posterior desililación de los grupos hidroxilo rindió el compuesto *ent*-**epi-1**.

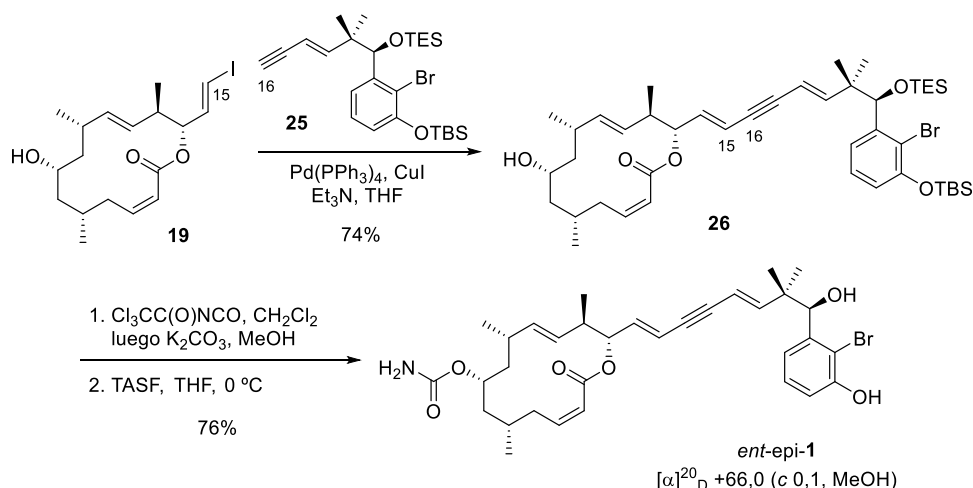


Figura 1.8

Ni los datos espectroscópicos ni la rotación específica del compuesto sintetizado fueron coincidentes con los del producto natural, por lo que los autores abordaron la síntesis de los tres estereoisómeros restantes.

1.2.1.2 Síntesis de los estereoisómeros *ent*-**1**, *epi*-**1** y de la calispongiolida (**1**)

Con la finalidad de deducir la configuración absoluta de la calispongiolida, posteriormente se sintetizaron los compuestos **1**, *ent*-**1** y *epi*-**1** utilizando secuencias

sintéticas similares a las que habían conducido a *ent*-*epi*-**1**, vía los macrociclos **19** o *ent*-**19** y los derivados bencénicos **25** o *ent*-**25**. Los correspondientes acoplamientos de Sonogashira permitieron alcanzar las síntesis de los compuestos objetivo, tal como se esquematiza en la siguiente figura.

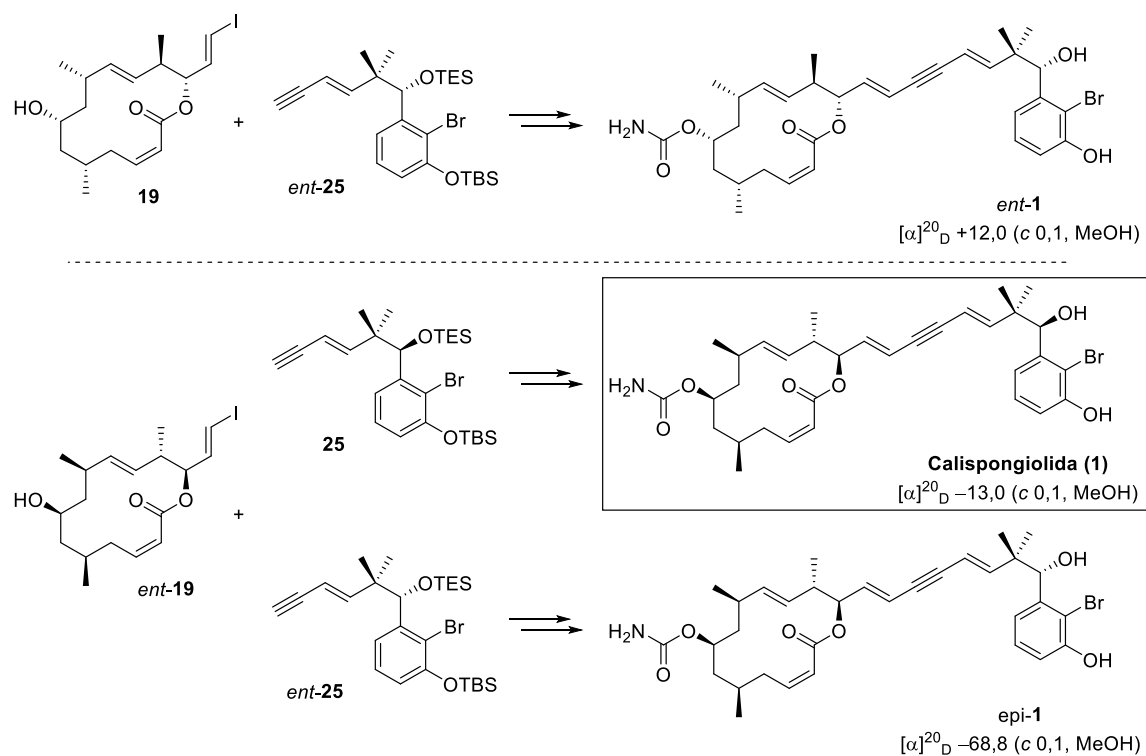


Figura 1.9

La comparación de los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C y del valor de la rotación óptica de los compuestos **1**, *ent*-**1** y *epi*-**1** con los del producto natural permitió establecer la configuración absoluta de la calispongíolida, representada en el compuesto **1**. Se describe así la primera síntesis total de este macrólido mediante una secuencia de 29 etapas y un rendimiento global del 1,6%.

1.2.2 Síntesis de la calispongíolida descrita por S. Ghosh *et al.*

A mediados, también, del año 2016, S. Ghosh *et al.* publicaron la síntesis del núcleo de macrolactona de la *ent*-calispongíolida,²⁴ basándose en la stereoquímica del producto natural propuesta en su aislamiento (Figura 1.2).²¹ En 2018, dos años después de esta primera aproximación a la calispongíolida, y una vez publicada la configuración absoluta

del producto natural,²³ los mismos autores publicaron la síntesis total de la calispongiolida.^{26c}

1.2.2.1 Síntesis enantioselectiva de la macrolactona de la *ent*-calispongiolida²⁴

La síntesis parte del alqueno **27**, que incorpora la estereoquímica requerida para el estereocentro en C₉, a partir del cual se sintetiza el fragmento C₃-C₁₀ de la *ent*-calispongiolida. La ozonólisis oxidativa de **27** seguida de una alilación asimétrica de Brown instauró el centro estereogénico en C₇. La posterior acilación del alcohol **28**, seguida de una reacción de *ring-closing metathesis* (RCM) proporcionó la δ -lactona α,β -insaturada **29**, a partir de la cual, mediante una adición de Michael con Me₂CuLi, se instaló el estereocentro en C₅ (**30**). La reducción de la lactona **30** seguida de la protección de los dos grupos hidroxilo con TBSOTf, posterior desprotección selectiva del grupo *terc*-butildifenilsililo y oxidación del alcohol primario **6** rindió el aldehído **13**.

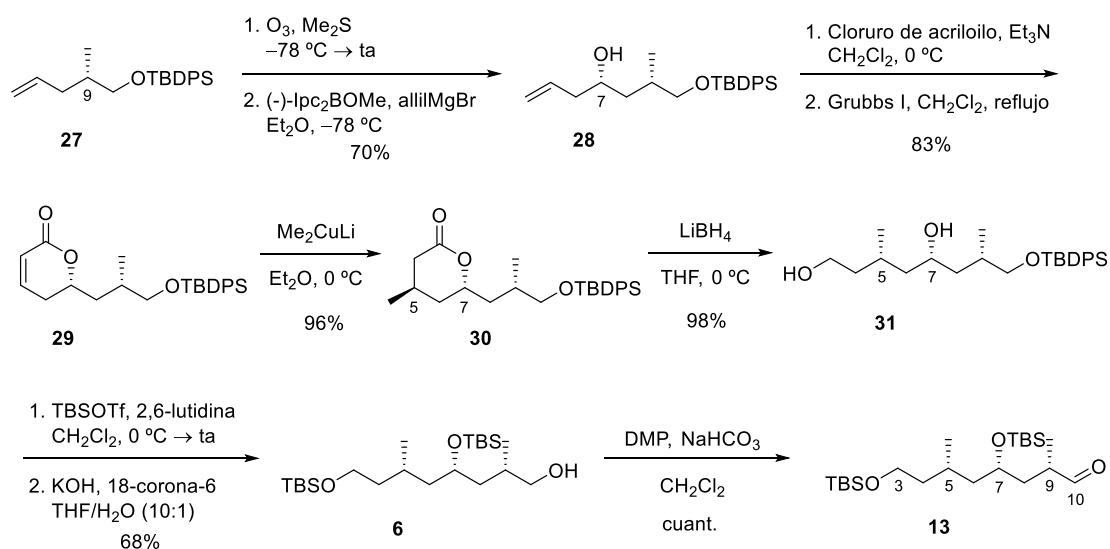


Figura 1.10

A partir del aldehído **13** se introdujo el fragmento C₁₁-C₁₄ por reacción con el acetiluro derivado del acetal **32** (preparado a partir del ácido ascórbico).²⁸ La posterior oxidación del alcohol propargílico resultante con periodinano de Dess-Martin, seguida de hidrogenación por transferencia asimétrica de la alquinona **33** con el catalizador de (*R,R*)-

²⁸ a) Semmelhack, M. F.; Campagna, S. R.; Federle, M. J.; Bassler, B. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 569-572. b) Lowery, C. A.; Park, J.; Kaufmann, G. F.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9200-9201. c) Evans, D. A.; Burch, J. D.; Hu, B.; Jaeschke, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4671-4699. d) Ganin, H.; Tang, X.; Meijler, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3941-3944.

Noyori, utilizando isopropanol como fuente de hidrogeno, condujo al alcohol **34** con excelente enantioselectividad (de > 99%). La reducción parcial *Z*-selectiva del alquino y la posterior conversión del grupo hidroxilo presente en **35** en un buen grupo saliente, seguida de una reacción tipo S_N2' para introducir el grupo metilo presente en C_{12} , proporcionó el compuesto **37**, que incorpora la *E*-olefina de la posición C_{10} - C_{11} y los cinco estereocentros presentes en el macrociclo de la *ent*-calispongiolida.

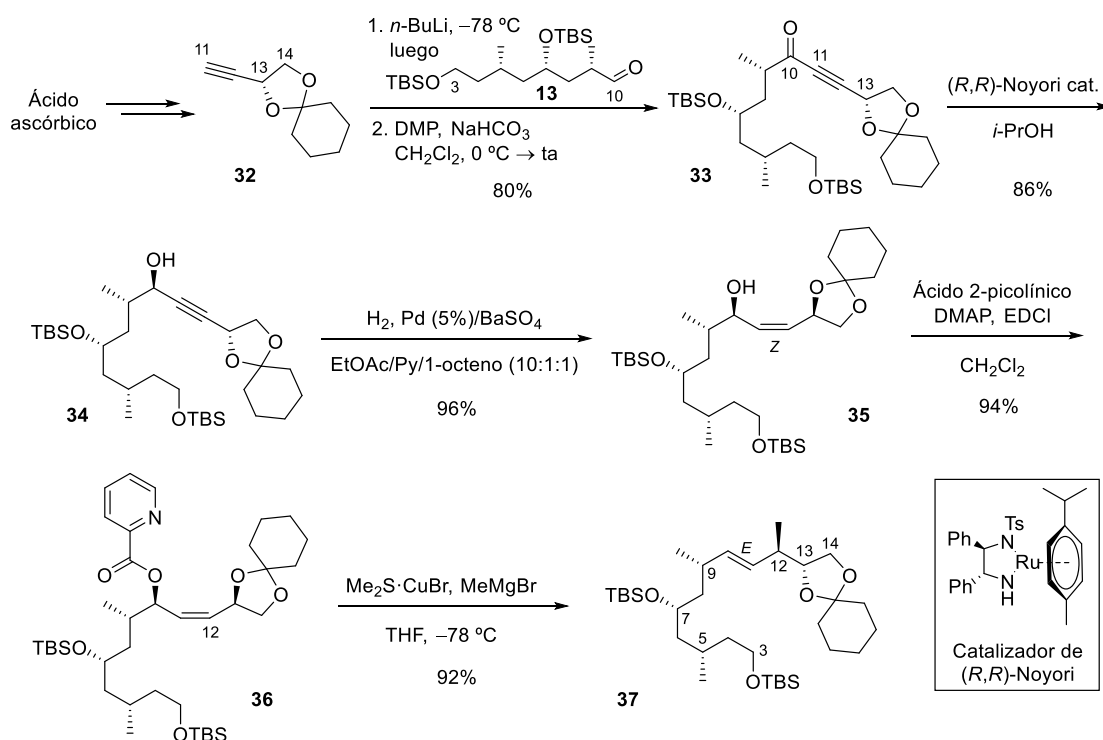


Figura 1.11

A partir de **37**, mediante una serie de protecciones-desprotecciones selectivas, se obtuvo el alcohol secundario **40**, que se aciló en condiciones de Yamaguchi con el ácido 2-[bis(2-*tert*-butilfenoxi)fosforil]acético (**41**). La posterior desprotección del grupo PMB del compuesto **42** y oxidación del alcohol resultante condujo al aldehído **44**, a partir del cual se efectuó la etapa clave de ciclación (formación del enlace C_2 - C_3) mediante una olefinación *Z*-selectiva de Horner-Wadsworth-Emmons. La desprotección selectiva del macrociclo **45** condujo a la macrolactona **46** característica de la *ent*-calispongiolida (Figura 1.12). La síntesis consta de 27 etapas y se llevó a cabo con un 4,1% de rendimiento global.

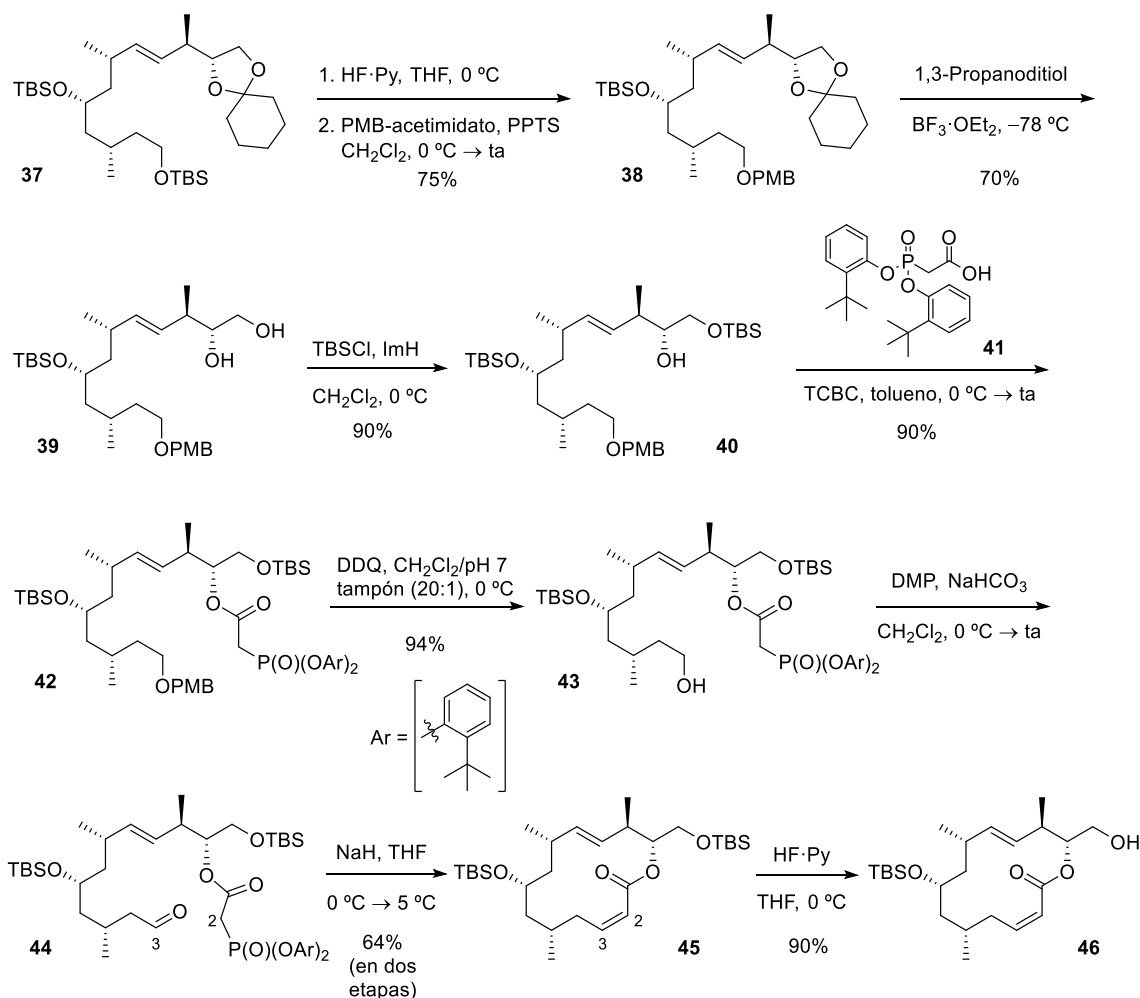


Figura 1.12

1.2.2.2 Síntesis total de la calispongiolida (1)^{26c}

Inicialmente, se preparó el alqueno **52** (fragmento C₃-C₁₀) a partir de la oxazolidinona **47**. La adición conjugada de aliltrimetilsilano a **47** seguida de la eliminación del auxiliar quiral y protección del alcohol resultante proporcionó el alqueno **27** con buen rendimiento. Una posterior epoxidación y la siguiente resolución cinética hidrolítica con el catalizador **49** rindió el diol **50** y el epóxido **51**. El diol **50** se transformó en el epóxido **51** siguiendo la secuencia indicada en la Figura 1.13. La apertura regioselectiva del epóxido **51**, seguida de la protección del alcohol resultante en forma de *tert*-butildimetilsilil éter y desprotección del grupo trimetilsililo condujo al alquino **52**, que incorpora los estereocentros C₅ y C₇ de la calispongiolida.

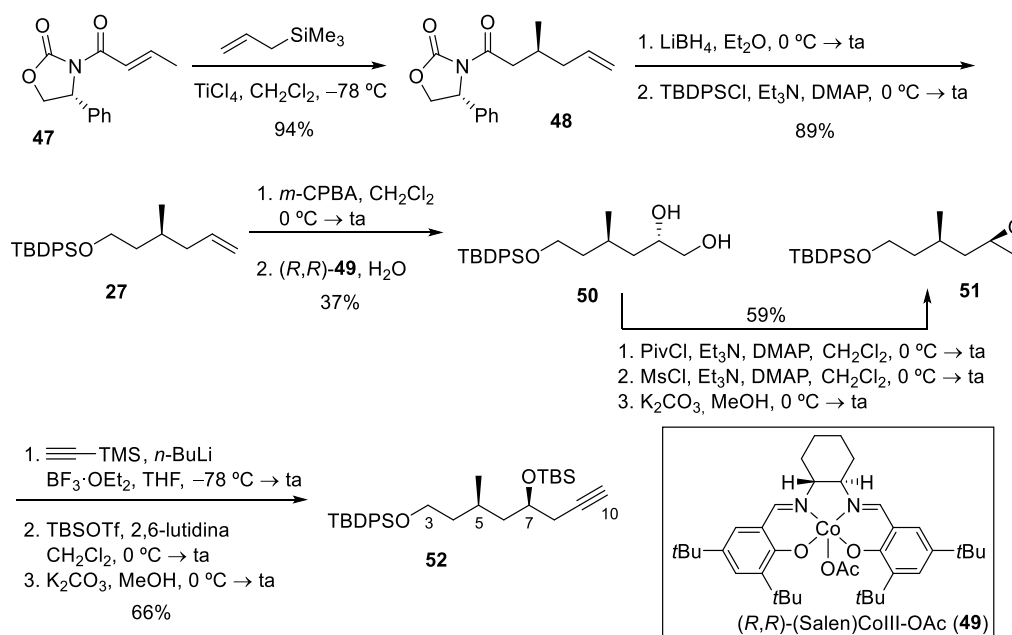


Figura 1.13

Paralelamente, mediante una reacción de condensación aldólica asimétrica entre los aldehídos **53** y **54** (formación de los estereocentros C₁₂ y C₁₃), seguida de reducción del aldehído resultante, desprotección del grupo *tert*-butildifenilsililo, formación del acetal y posterior oxidación del alcohol primario se obtuvo el aldehído **56**, correspondiente al fragmento C₁₁-C₁₄ de la callispongiolida.

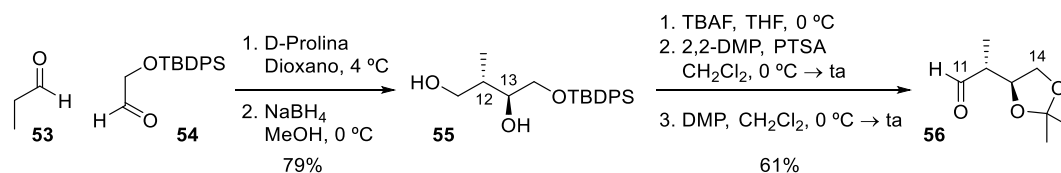


Figura 1.14

El acoplamiento entre el alquino **52** y el aldehído **56** proporcionó una mezcla diastereomérica de los alcoholes **57**, que se transformó en el diastereómero (*S*)-**57** mediante oxidación y posterior de hidrogenación por transferencia asimétrica. Siguiendo una secuencia análoga a la representada en la Figura 1.11 (reducción parcial del alquino, acilación y reacción tipo S_N2') se obtuvo el acetal **60**, que incorpora el centro estereogénico en C₉ y la *E*-olefina presente en C₁₀-C₁₁ de la calispongiolida. La conversión del acetónido presente en **60** en un acetal derivado del *p*-metoxibenzaldehído (**61**), seguida de reducción con DIBAL-H rindió el alcohol **62**. Una olefinación de Takai a partir del correspondiente aldehído y la eliminación final del grupo PMB

proporcionaron el compuesto **63**, que corresponde al fragmento C₃-C₁₅ de la calispongolida.

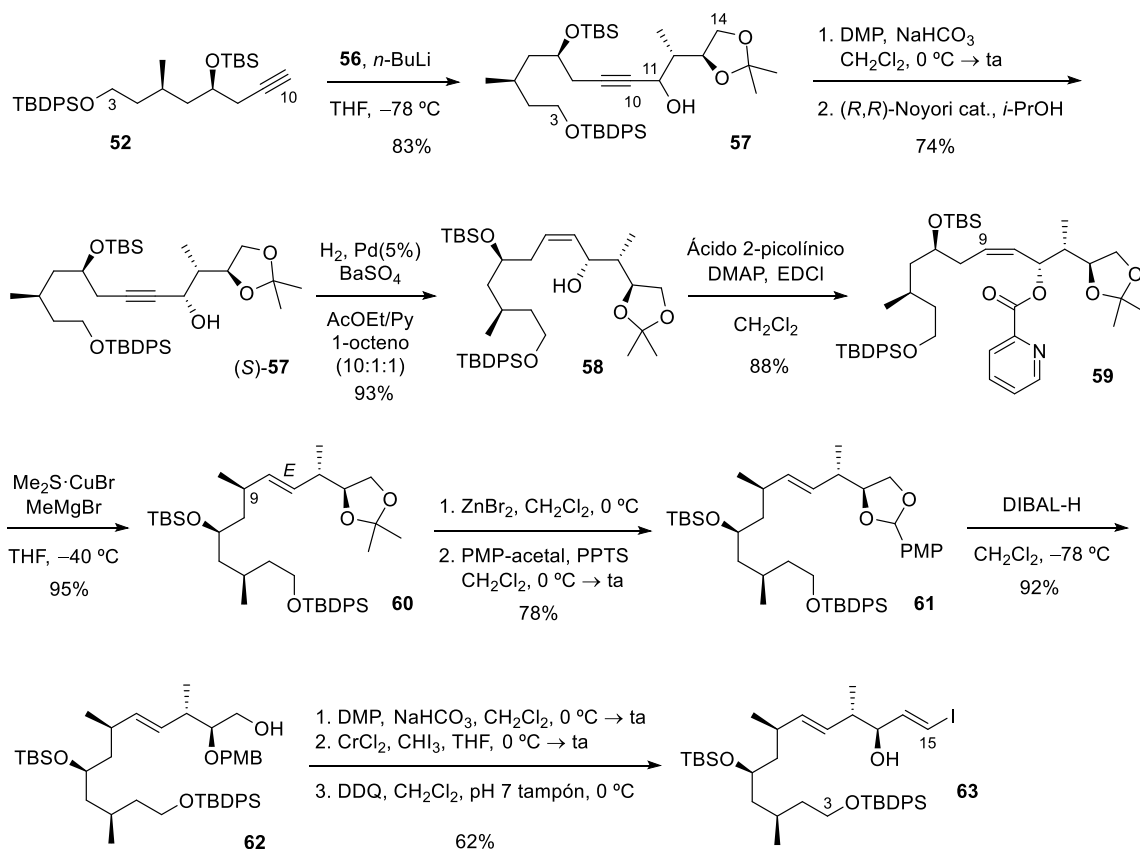


Figura 1.15

El cierre del anillo macrocíclico se llevó a cabo mediante una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons siguiendo una secuencia análoga a la descrita en la Figura 1.12, a partir del fosfonato **65**, generado por esterificación de Yamaguchi del alcohol **63** con el ácido **41**, desprotección selectiva del grupo *terc*-butildifenilsililo y posterior oxidación del alcohol resultante. La desprotección del alcohol secundario proporcionó la macrolactona *ent*-**19** (Figura 1.16).

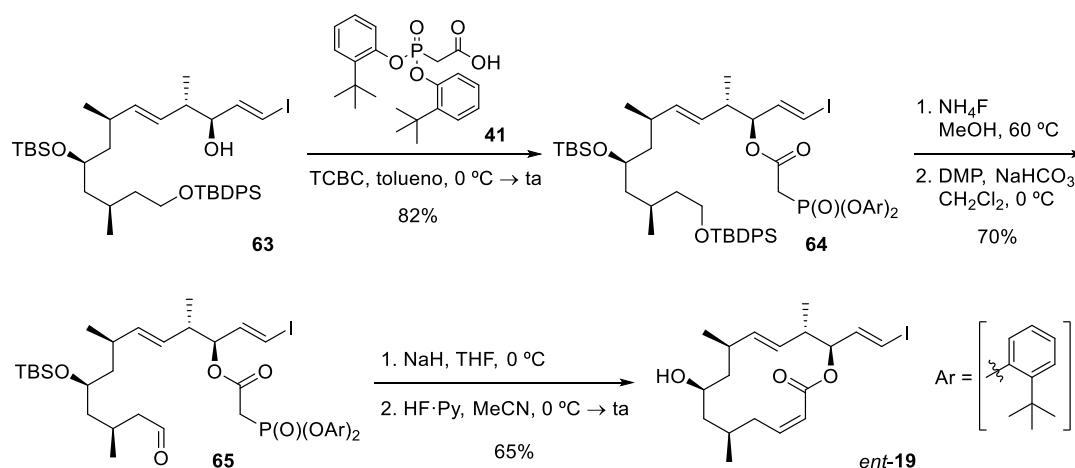


Figura 1.16

La síntesis de la calispongiolida se completó por acoplamiento de Sonogashira entre el enino **25** (sintetizado siguiendo la metodología descrita por Z. Xu y T. Ye)²³ y el yoduro vinílico *ent*-19, seguido de la formación del carbamato sobre el hidroxilo libre y posterior desprotección (Figura 1.17). La síntesis consta de 31 etapas y transcurre con un rendimiento global del 0,75%.

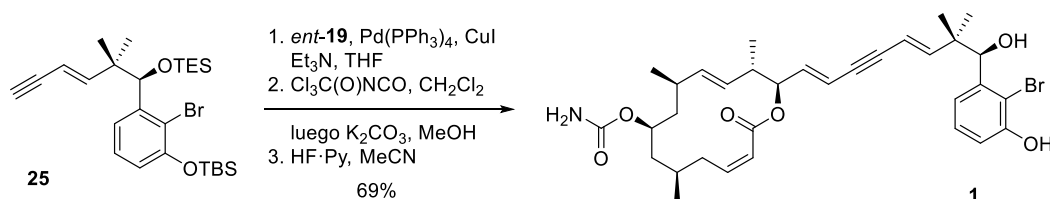


Figura 1.17

1.2.3 Síntesis de la calispongiolida descrita por A. K. Ghosh *et al.*

De manera casi simultánea a las publicaciones de Z. Xu, T. Ye *et al.*²³ y de S. Ghosh *et al.*,²⁴ A. K. Ghosh *et al.* publicaron en el mismo año 2016 la síntesis de los dos epímeros en C₂₁ de la estructura inicialmente propuesta para la calispongiolida (*ent*-1 y *ent*-epi-1)²⁵ y la síntesis total del producto natural (**1**) y de su epímero en C₂₁ (epi-1).^{26a}

1.2.3.1 Síntesis de los estereoisómeros *ent*-1 y *ent*-epi-1 de la calispongiolida²⁵

Para la síntesis de *ent*-1 y *ent*-epi-1 se parte de la lactona **30**, preparada siguiendo una metodología análoga a la descrita por S. Ghosh²⁴ (Figura 1.10), que se convirtió en el

aldehído **66**. Estos compuestos incorporan el fragmento C₃–C₁₀ del macrociclo de la calispongiolida así como los estereocentros en C₅, C₇ y C₉.

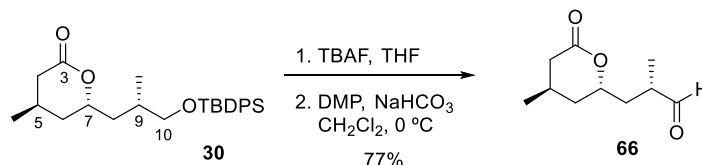


Figura 1.18

Por otro lado, la apertura regio- y estereoselectiva del epóxido **67** (fragmento C₁₁–C₁₄) seguida de adición de NaIO₄ proporcionó el diol **68**. La introducción quimioselectiva de PTSH, protección del alcohol secundario y posterior oxidación del sulfuro **69** rindió la sulfona **70**. La olefinación de Julia-Kociński entre **70** y el aldehído **66** proporcionó la lactona **71**, fragmento C₃–C₁₄ que contiene los cinco estereocentros presentes en la estructura macrocíclica de la calispongiolida.

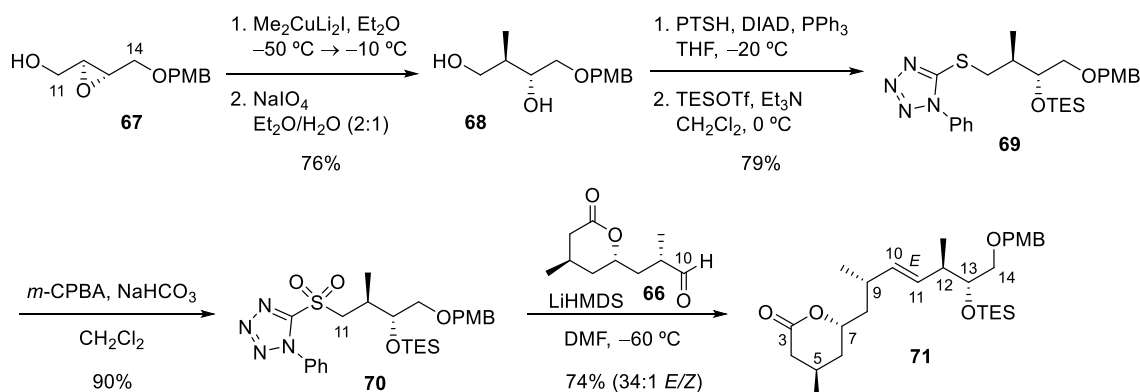


Figura 1.19

La apertura de la lactona **71** seguida de la protección del alcohol secundario resultante, reducción de la amida de Weinreb **72** y posterior homologación de Seyferth-Gilbert con el reactivo de Ohira-Bestmann proporcionó el alquino terminal **73**, a partir del cual se obtuvo el éster **74**. Tras la eliminación selectiva del grupo trietilsililo e hidrólisis del éster se obtuvo un hidroxiácido, que se convirtió en la macrolactona **75** a través de la modificación de Yonemitsu de la macrolactonización de Yamaguchi. El alquino conjugado se redujo posteriormente a la *Z*-lactona **76**, la cual se sometió a transformaciones convencionales (eliminación del grupo *tert*-butildimetilsililo, formación del carbamato, desprotección del grupo *p*-metoxibenceno y oxidación del alcohol

resultante) para, finalmente, proporcionar el yoduro vinílico **78** mediante una olefinación de Takai.

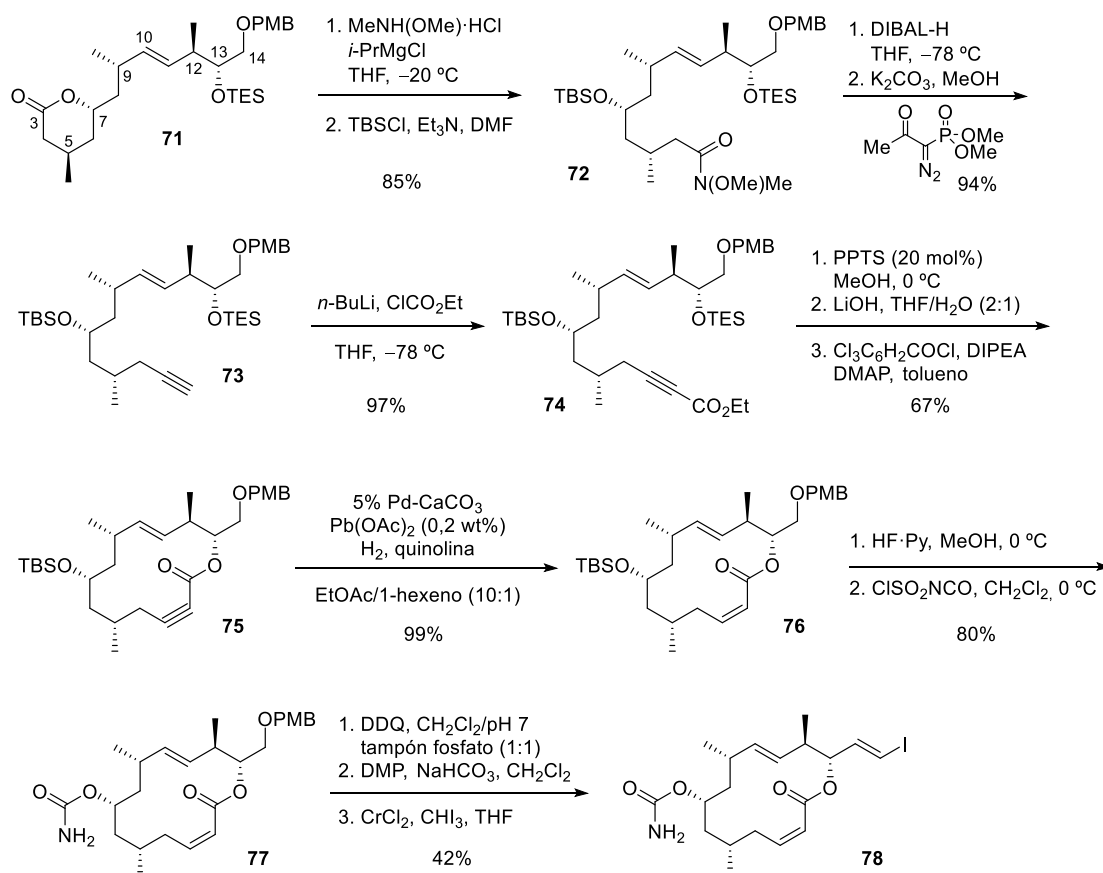


Figura 1.20

El fragmento enínico **82** se preparó a partir del benzaldehído **20**. Una vez protegido el hidroxilo fenólico de **20**, una prenilación reversa rindió el alcohol racémico **79**. La reducción enantioselectiva de Corey-Bakshi-Shibarta de la correspondiente cetona con (*S*)-Me-CBS proporcionó el alcohol (*S*)-**79**, que se protegió en forma de trietilsilil éter. La rotura oxidativa de la olefina **80** bajo las condiciones de Nicolaou, olefinación de Wittig del aldehído resultante con el iluro derivado de **81**, y desprotección final de los grupos hidroxilo condujo al enino **82** (Figura 1.21). El enino *ent*-**82** se sintetizó de manera análoga, utilizando (*R*)-Me-CBS en la etapa de reducción enantioselectiva.

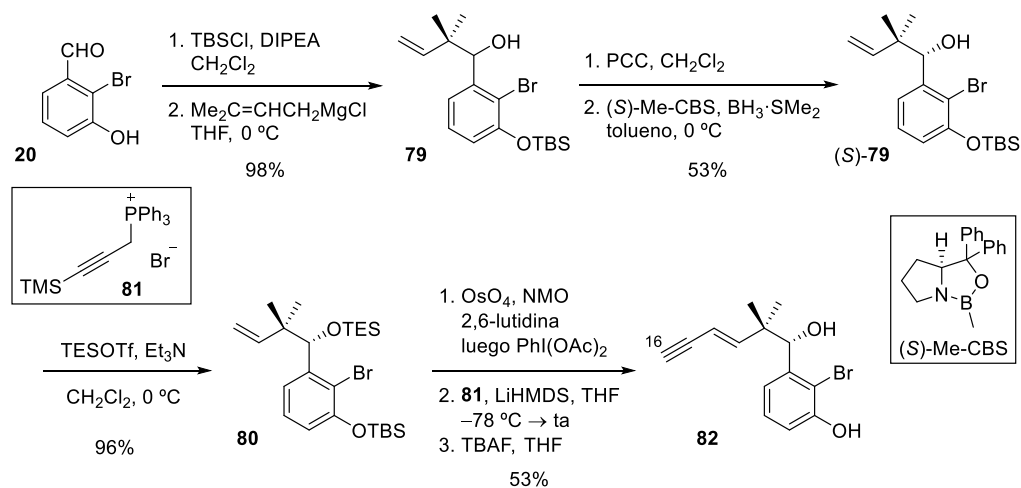


Figura 1.21

La síntesis de los compuestos *ent*-**1** y *ent*-epi-**1**, epímeros en C₂₁ de la estructura inicialmente propuesta para la calispongíolida en su aislamiento, se completó mediante un acoplamiento de Sonogashira entre el yoduro vinílico **78** y el enino **82** o *ent*-**82**, respectivamente.

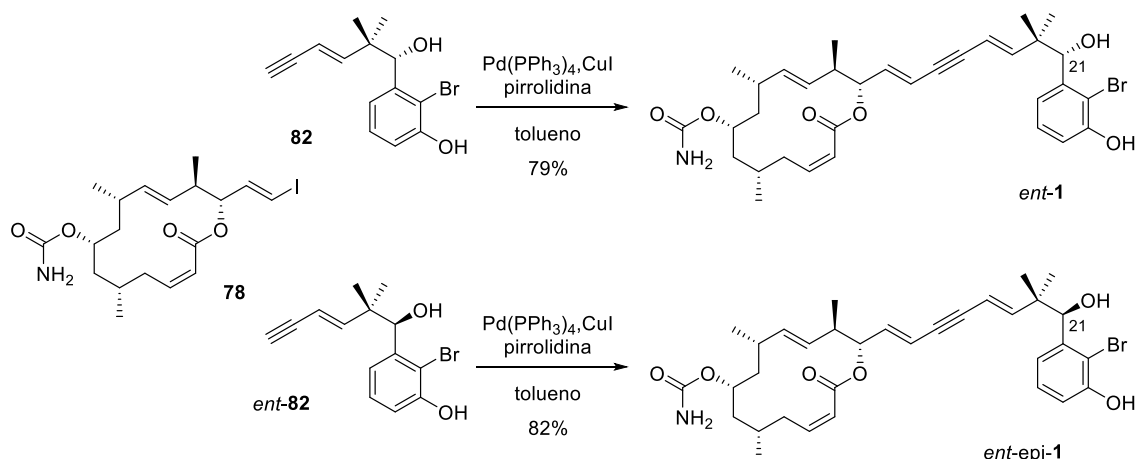


Figura 1.22

1.2.3.2 Síntesis total de la calispongíolida (**1**) y de su epímero en C₂₁ (epi-**1**)^{26a}

Posteriormente, en el mismo año 2016, a partir del enantiómero de la macrolactona **78**, los autores publicaron la síntesis total de la calispongíolida (**1**), y de su epímero en C₂₁ (epi-**1**), en 22 etapas y un rendimiento global del 3,2% (Figura 1.23).

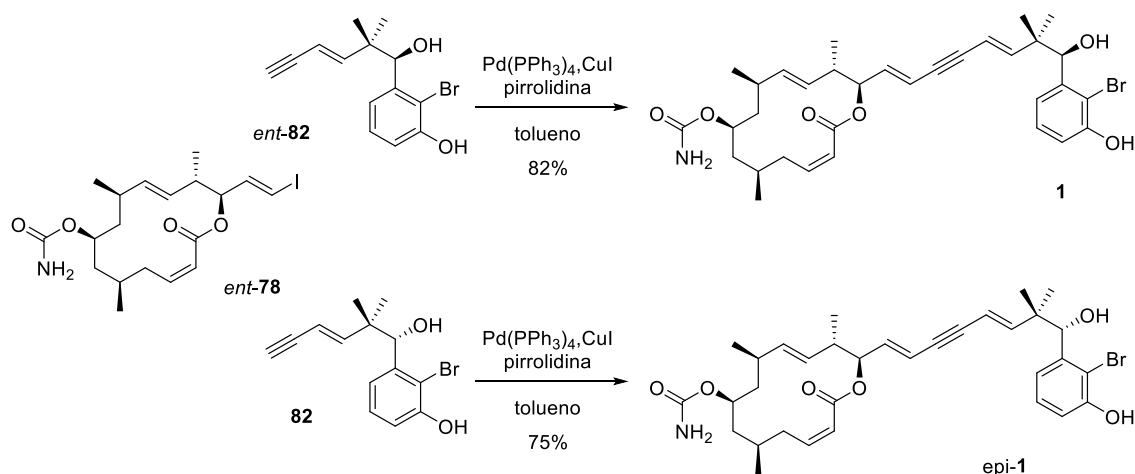


Figura 1.23

1.2.4 Síntesis del fragmento insaturado de la calispongiolida descrita por M. Kitora *et al.*^{27a}

A finales del año 2016, M. Kitora *et al.* publicaron la síntesis enantioselectiva del fragmento C₁₁-C₂₁ de la calispongiolida.

La reacción aldólica enantioselectiva del benzaldehído **83** con 2-metilpropanal proporcionó el alcohol bencílico **84**, que contiene el estereocentro de la posición C₂₁. La posterior protección con un grupo acetilo y una olefinación de Takai-Utimoto proporcionaron el yoduro vinílico **85**, que se transformó en el enino **87** (fragmento C₁₆-C₂₁) mediante una reacción de Sonogashira con TMS-acetileno seguida de eliminación del grupo trimetilsililo.

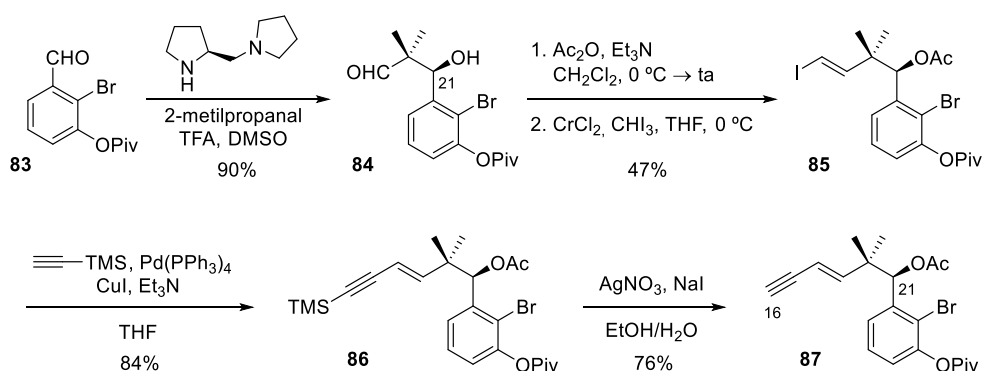


Figura 1.24

A su vez, el yododienol **90**, fragmento C₁₁-C₁₅ que incorpora dos carbonos estereogénicos, se obtuvo por crotilboración del aldehído **88** con el pinacol ester **89** (Figura 1.25).

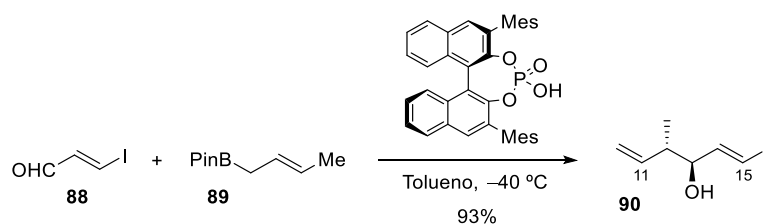


Figura 1.25

Finalmente, el acoplamiento de Sonogashira entre el yododienol **90** y el enino **87**, seguida de la desprotección de los grupos hidroxilo, proporcionó el compuesto **91**, correspondiente a la cadena lateral insaturada de la calispongiolida, en 9 etapas y un rendimiento global del 3,7%.

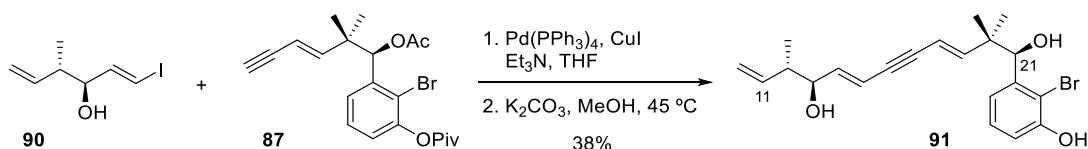


Figura 1.26

1.2.5 Síntesis de la calispongiolida descrita por P. H. Harran *et al.*^{26b}

A principios del año 2018, P. G. Harran *et al.* publicaron una tercera síntesis total de la calispongiolida.

La síntesis parte de la butenolida **92**, que incorpora el centro estereogénico C₁₃ de la calispongiolida. La protección del grupo hidroxilo y una posterior secuencia de adición conjugada/alquilación, con generación de los estereocentros C₁₂ y C₁₁, condujo al cloruro alílico **93** con buen rendimiento químico.

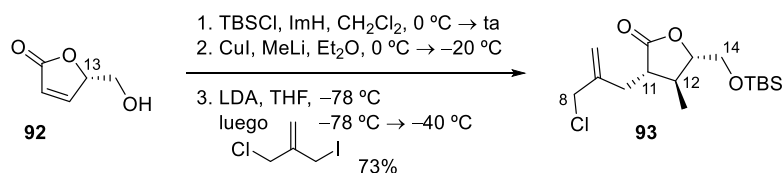


Figura 1.27

El acoplamiento del cloruro **93** (fragmento C₈-C₁₄) con el alcohol **94** (fragmento C₂-C₇ derivado del citronelol)²⁹ catalizado por el complejo de iridio representado en la

²⁹ Taneja, S. C.; Sethi, V. K.; Andotra, S. S.; Koul, S.; Qazi, G. N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2297-2303.

Figura 1.28, en un proceso que implica una transferencia asimétrica de alilo, rindió como único diastereómero el alcohol homoalílico **95**, que contiene cuatro de los cinco carbonos asimétricos del macrociclo de la calispongiolida. Posteriormente, la adición de MeLi seguida de deshidratación y hidrogenación selectiva utilizando el catalizador de Wilkinson permitió la formación del quinto estereocentro del macrociclo (posición C₉). La ozonólisis de **96** seguida de una reacción de Wittig y oxidación del acetal **97** con H₂O₂ en condiciones ligeramente ácidas rindió el perhemiacetal **98**, que se redujo al diol **99** (fragmento C₂-C₁₄).

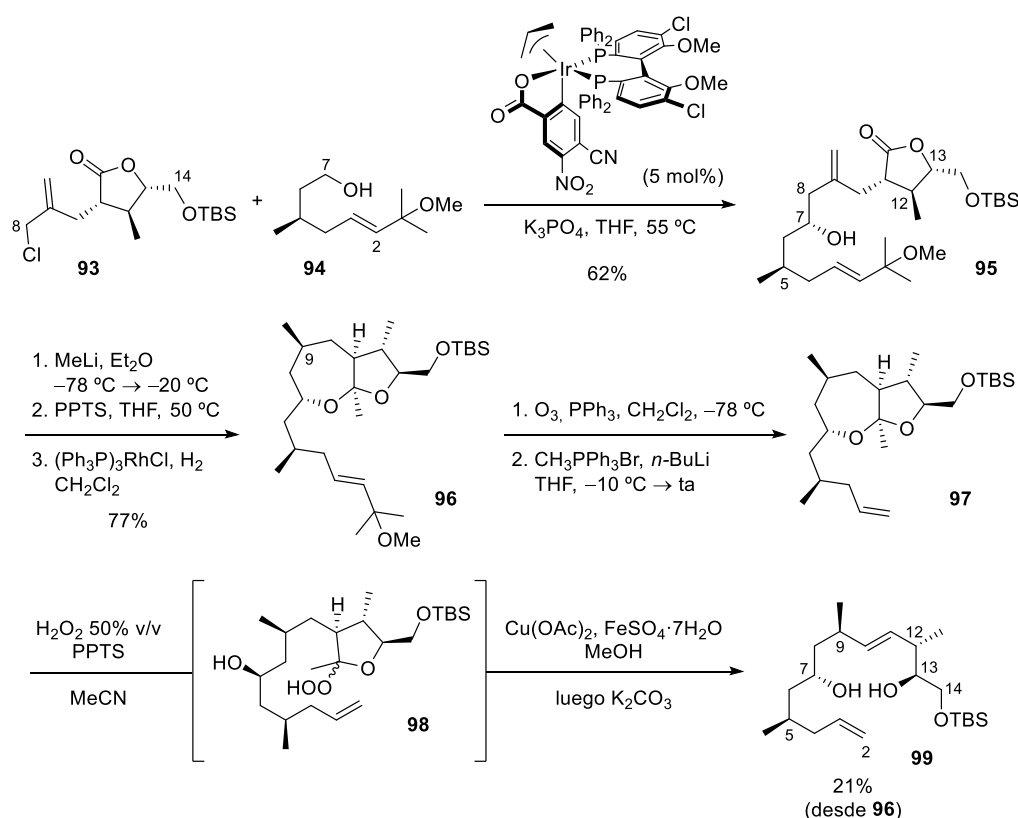


Figura 1.28

El cierre del anillo macrocíclico se efectuó por macrolactonización carbonilativa de **99** (formación de los enlaces C₂-C₁-O) para dar el pirano **100**. La apertura del anillo piránico con LDA seguida de derivatización del alcohol resultante con isocianato de clorosulfonilo y desprotección del grupo TBS proporcionaron el compuesto *E*-**101**, que a continuación se fotoisomerizó a su diastereómero *Z*-**101** (Figura 1.29).

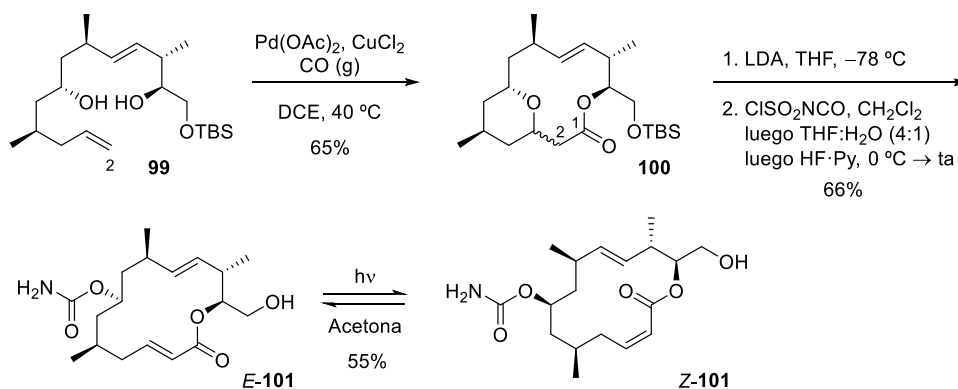


Figura 1.29

La cadena lateral de la posición C_{13} se completó por oxidación de Swern de **Z-101** seguida de una reacción de Wittig con el iluro derivado de **81**. Finalmente, el acoplamiento de Sonogashira con el yoduro vinílico **103**, sintetizado siguiendo el procedimiento descrito por M. Kotora,^{27a} rindió la calispongiolida (**1**) en 18 etapas de síntesis y un rendimiento global del 0,77%.

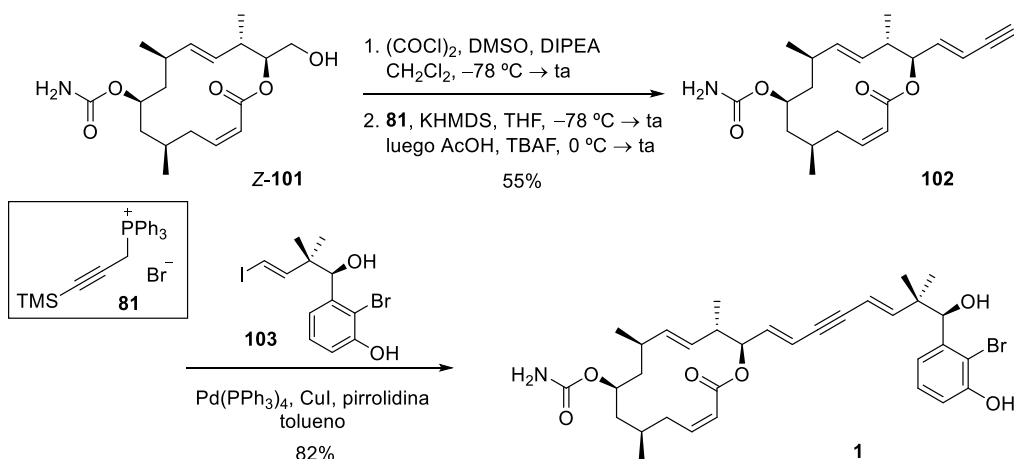


Figura 1.30

1.2.6 Aproximación de D. K. Mohapatra *et al.* al núcleo de macrolactona de la *ent*-calispongiolida^{27b}

En el año 2018, D. K. Mohapatra *et al.* publicaron la síntesis del fragmento $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ del enantiómero de la calispongiolida, en 17 etapas y un rendimiento global de 9,4%.

El éster **105**, preparado a partir del anhídrido 3-metilglutárico (**104**),³⁰ se transformó en el aldehído **107** utilizando transformaciones convencionales. Una posterior alilación de Brown, seguida de hidroboração oxidativa del alqueno resultante **108** y de oxidación quimioselectiva del diol **109** proporcionó la lactona **110**, que incorpora los estereocentros C₅ y C₇ del macrociclo.

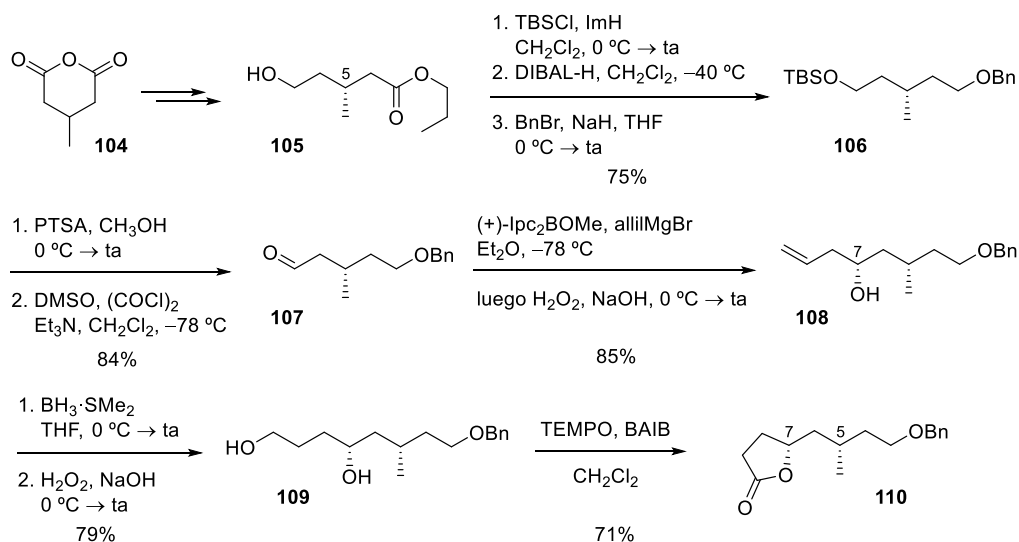


Figura 1.31

El estereocentro en C₉ se incorporó por metilación estereoselectiva de **110**. La posterior apertura reductiva de la lactona al correspondiente diol, seguida de sililación y posterior desprotección selectiva del hidroxilo primario rindió el compuesto **113**.

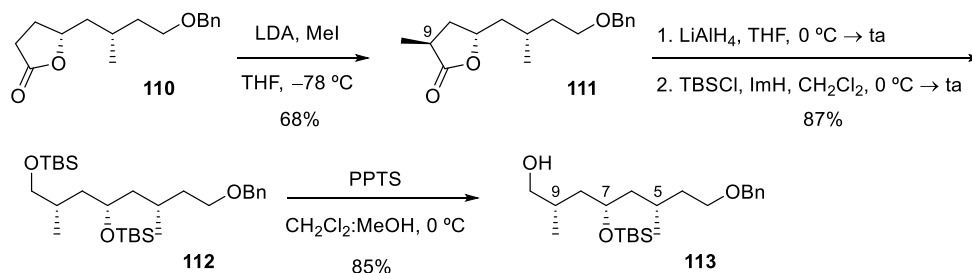


Figura 1.32

A su vez, la sulfona **12** (fragmento C₁₁-C₁₅) se preparó a partir del éster de Roche **114** según la secuencia que se esquematizada en la Figura 1.33. La reducción de **114** seguida

³⁰ a) Yamamoto, Y.; Yamamoto, K.; Nishioka, T.; Oda, J. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 3087-3092. b) Yamamoto, K.; Nishioka, T.; Oda, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1717-1720. c) Ito, H.; Inoue, T.; Iguchi, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3873-3876. d) Ghosh, A. K.; Shurrush, K. A.; Dawson, Z. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7768-7777.

de una reacción de Wittig, reducción del éster **115** y posterior epoxidación de Sharpless condujo al epóxido **116**, que se convirtió en el alcohol propargílico **117**. La protección del alcohol y posterior hidrozirconación-yodación rindió el yoduro vinílico **118**, a partir del cual se sintetizó la sulfona **12**, descrita previamente mediante otro procedimiento por Z. Xu y T. Ye.²³

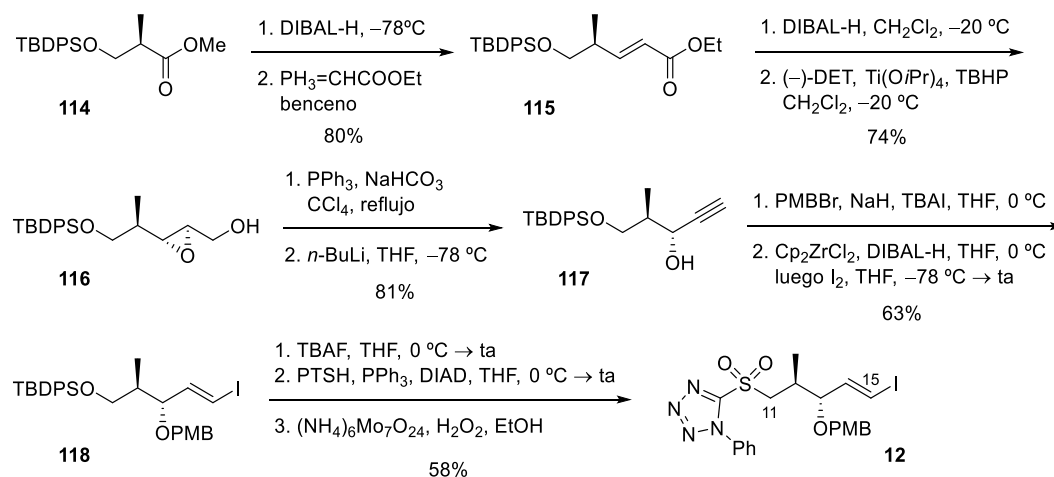


Figura 1.33

Finalmente, el compuesto **120**, correspondiente al fragmento C₃-C₁₅ de la *ent*-calispongiolida, se obtuvo por oxidación del alcohol **113** y posterior olefinación de Julia-Kocienksi con la sulfona **12**.

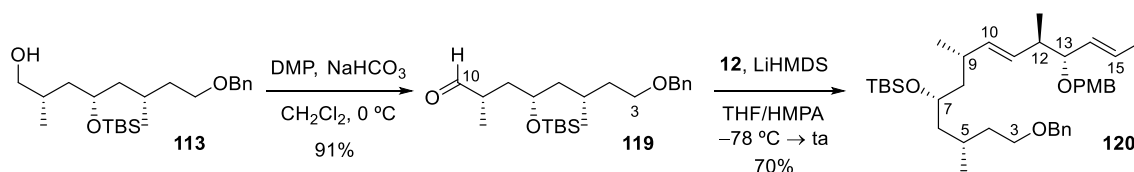


Figura 1.34

1.2.7 Síntesis de la *ent*-calispongiolida descrita por A. Fürstner *et al.*^{26d}

A principios del año 2019, A. Fürstner *et al.* publicaron la síntesis total de la *ent*-calispongiolida.

La síntesis parte del (*R*)-(+)-β-citronelol (**121**) e implica la formación del anillo macrocíclico por reacción de *ring-closing alkyne metathesis* (RCAM) del dienino **132**, que incorpora el sustituyente yodovinilo en C₁₃. La sililación seguida de la ozonólisis de **121** proporcionó el aldehído **122**, a partir del cual se preparó el epóxido **124** tal como se muestra en la Figura 1.35. La apertura del epóxido, posterior tratamiento en medio ácido,

oxidación siguiendo el protocolo de Stahl, y tratamiento con tetrabromuro de carbono rindió la dibromoolefina **128**. La reducción de la lactona **128** seguida de la protección del diol obtenido y el tratamiento de **129** con *n*-BuLi/Mel-HF·piridina proporcionó el alquino **130**. La posterior oxidación de Swern, olefinación de Julia-Kocienski con la sulfona **12**, eliminación del grupo *p*-metoxibencilo y esterificación del alcohol resultante con ácido 2-butinoico rindió el alquino **132**, que contiene los cinco estereocentros del macrociclo de la calispongiolida con la configuración opuesta a la del producto natural.

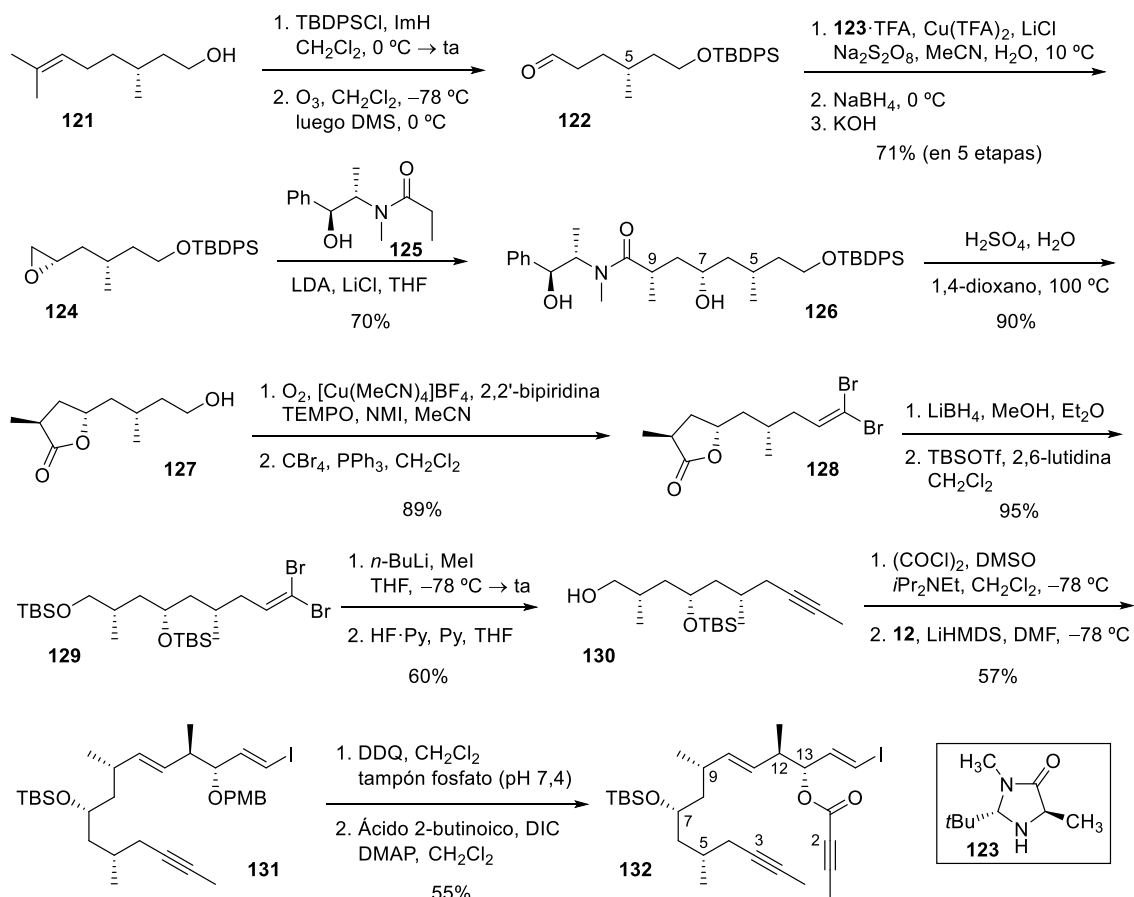


Figura 1.35

La sulfona **12** se preparó por una vía alternativa a las descritas previamente por Z. Xu y T. Ye²³ y D. K. Mohapatra.^{27b} Así, la mono-sililación del diol **133**, seguida de epoxidación de Sharpless y apertura selectiva del epóxido **134** rindió el diol **135**. El acetal derivado de **135** se convirtió en el aldehído **136**, que se transformó en el correspondiente alquino terminal **137** por tratamiento con el reactivo de Ohira-Bestmann. Una reacción de hidroestanolación seguida de apertura reductiva del acetal proporcionó el alcohol **138** que se transformó en la sulfona **12**, tal como se esquematiza en la Figura 1.36.

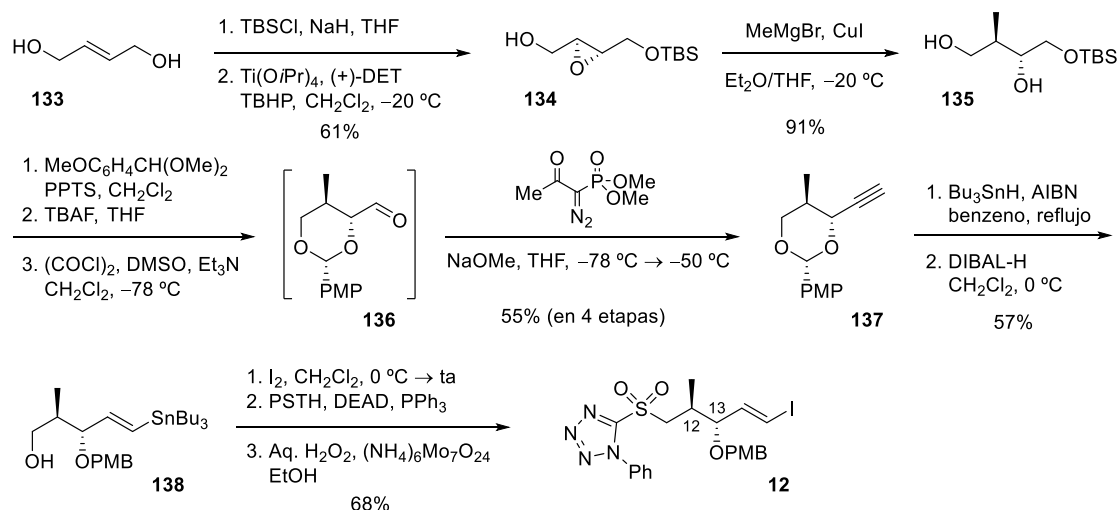


Figura 1.36

La cadena lateral **82** de la *ent*-calispongíolida se sintetizó a partir del aldehído **20** según se muestra en la Figura 1.37, siguiendo una secuencia análoga a la descrita por Z. Xu, T. Ye *et al.*²³ y representada en la Figura 1.7.

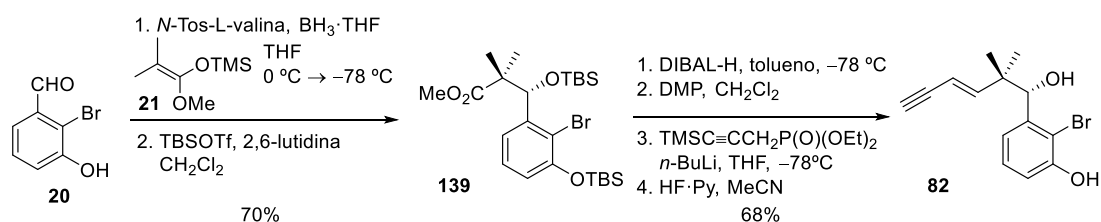


Figura 1.37

La reacción de *ring-closing alkyne metathesis* (RCAM) de **132** proporcionó el cicloalquilo **140** en excelente rendimiento. La reducción selectiva del alquino con boruro de níquel generado *in situ* rindió el cicloalcadieno **141**. La desprotección del alcohol secundario, formación del carbamato y acoplamiento de Sonogashira con el enino **82** rindió la *ent*-calispongíolida (*ent*-**1**) en 22 etapas y con un rendimiento global del 4,1% (Figura 1.38).

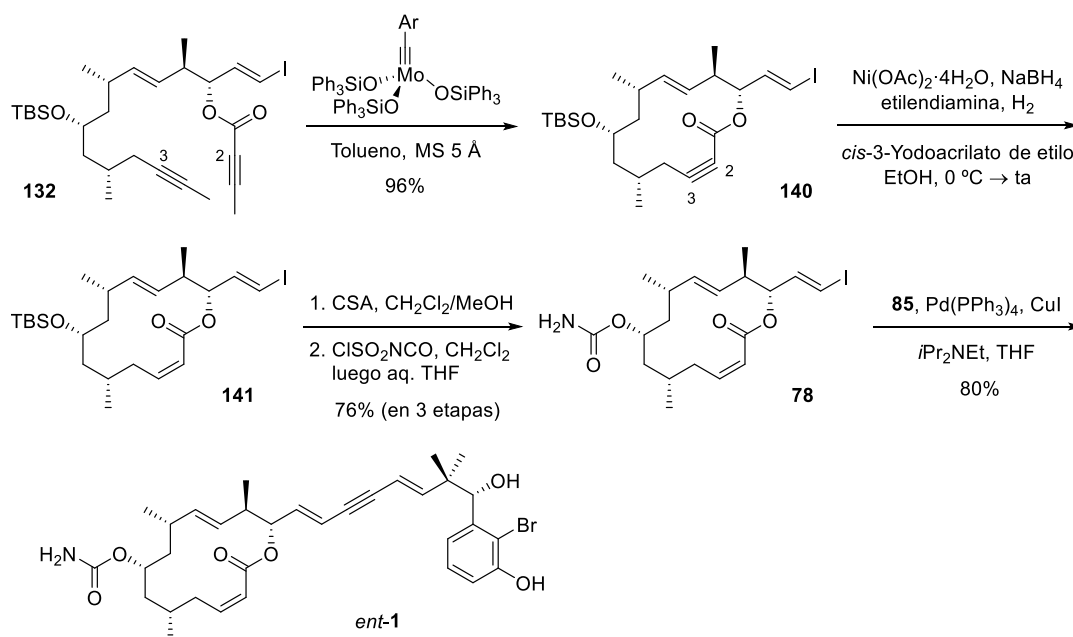


Figura 1.38

1.2.8 Resumen: formación del macrociclo en las síntesis totales de la calispongíolida y estereoisómeros

Tal como se ha puesto de manifiesto en los apartados anteriores, cuatro de las cinco síntesis totales de la calispongíolida (**1**) y de su enantiómero (*ent*-**1**) se basan en la construcción del macrociclo de 14 eslabones tipo **A** (**19** o *ent*-**19** y **78** o *ent*-**78**), que contiene un sustituyente yodovinilo en C₁₃, y la posterior construcción de la cadena lateral por acoplamiento con un alquino α,β -insaturado (**25** o *ent*-**25** y **82** o *ent*-**82**).

El macrociclo **A** es, pues, un fragmento común en las síntesis descritas, al que se accede a través de diferentes reacciones que permiten el cierre del anillo, tales como: a y c) una macrolactonización de Yamaguchi o de Yonemitsu-Yamaguchi, b) una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons o d) una reacción de *ring-closing alkyne metathesis* (RCAM).

Una estrategia ligeramente diferente es la desarrollada por P. G. Harran *et al.*, en la que, mediante una macrolactonización carbonílica seguida de una eliminación e isomerización, se construye el macrociclo de 14 eslabones (**102**) que ya incorpora los carbonos C₁₄-C₁₇.

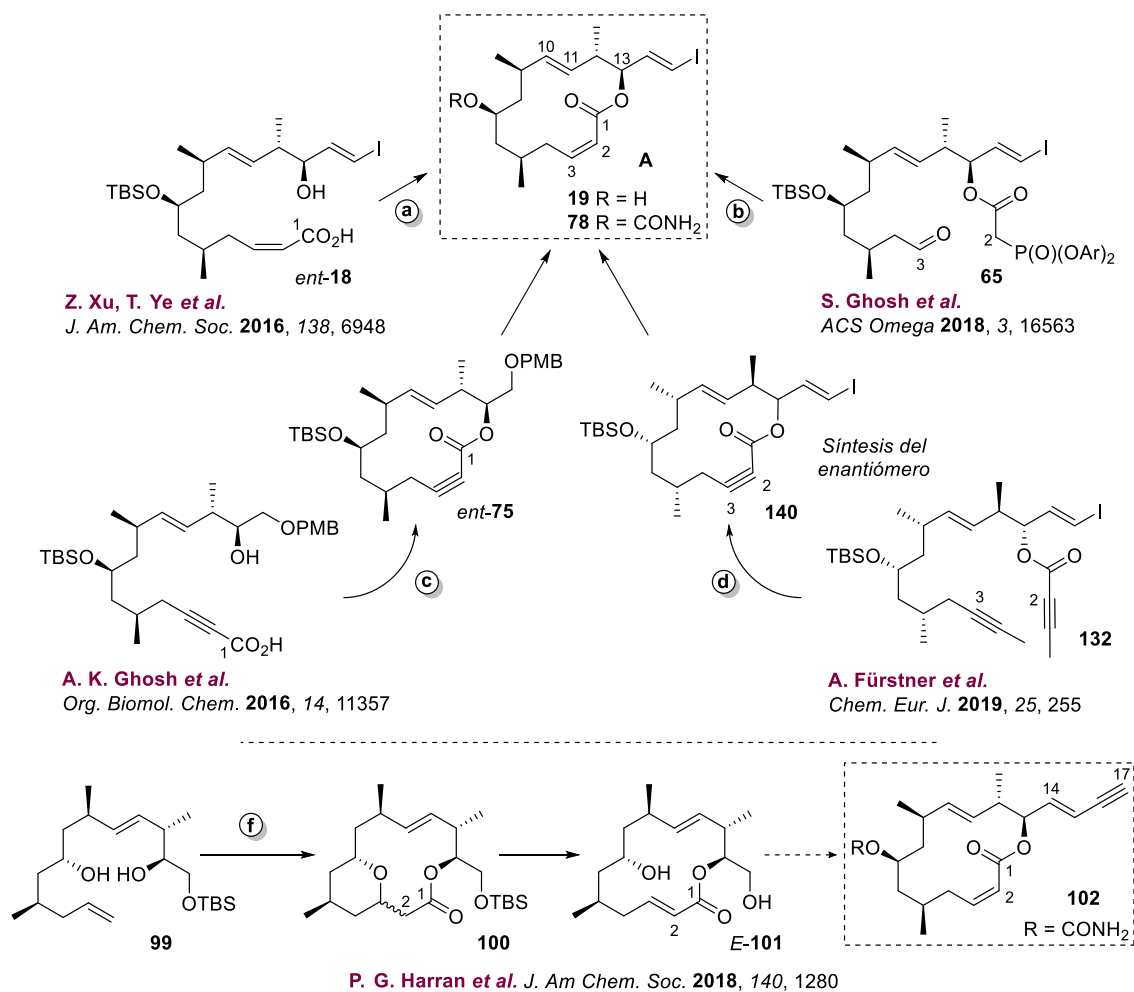


Figura 1.39

Es de destacar que, en todas las síntesis, la construcción del anillo macrocíclico implica el cierre final de la lactona α,β -insaturada, ya sea por formación del enlace C_1-O de la lactona (vías a y c en la Figura 1.39), del enlace C_2-C_3 (vías b y d) o bien de los enlaces C_2-C_1-O (vía f), no habiéndose descrito en ningún caso el cierre del macrociclo por reacción de *ring-closing metathesis* (RCM) con formación final del enlace $C_{10}-C_{11}$.

1.3 Objetivos de la Tesis

Es importante destacar que cuando se plantearon los objetivos de la presente Tesis Doctoral tan solo se había publicado el aislamiento de la calispongiolida,²¹ en un artículo donde se proponía la estructura del producto natural y la configuración relativa de los estereocentros presentes en el macrociclo, quedando por determinar la configuración del estereocentro en C_{21} y la configuración absoluta de la molécula.

Aprovechando la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en síntesis enantioselectiva de productos naturales, nos propusimos abordar la síntesis del macrociclo de 14 eslabones de la calispongiolida para, en una segunda etapa, completar la síntesis total enantioselectiva de este macrólido natural, para el que no existían aún precedentes de síntesis.

La estrategia que nos planteamos para la síntesis de la calispongiolida se basa en la construcción de dos fragmentos, el macrólido (Fragmento A) y la cadena lateral (Fragmento B), que se unirían en las etapas finales de la síntesis mediante un acoplamiento de Sonogashira con formación del enlace C₁₅–C₁₆.

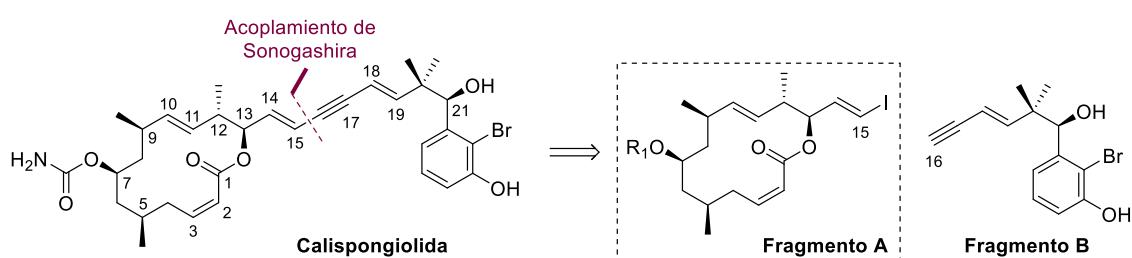


Figura 1.40

El cierre de anillo de 14 eslabones del Fragmento A se abordaría mediante una reacción de *ring-closing metathesis* (RCM) a partir del éster formado entre el ácido carboxílico C (fragmento C₁–C₁₀) y el alcohol D (fragmento C₁₁–C₁₅). El ácido carboxílico C se prepararía a partir del aldehído E utilizando una reacción de homocrotilación estereoselectiva y una olefinación de Still-Gennari como etapas clave.

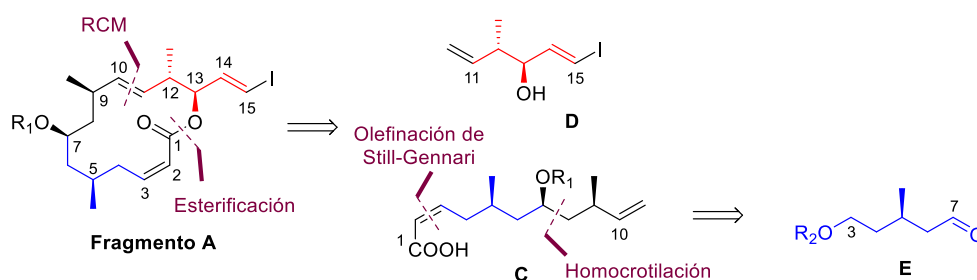


Figura 1.41

Los objetivos parciales que se abordan a lo largo de la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

- Síntesis enantioselectiva del aldehído de partida E, correspondiente al fragmento C₃–C₇ de la calispongiolida.

- Elongación del aldehído **E** para obtener el ácido carboxílico **C**, fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida.
- Síntesis del fragmento C₁₁-C₁₅ de la calispongiolida (alcohol **D**).
- Ensamblaje de los fragmentos C₁-C₁₀ y C₁₁-C₁₅ para obtener el macrociclo de 14 eslabones de la calispongiolida (Fragmento **A**).

Capítulo II

Síntesis del fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida

Como primer objetivo de la presente Tesis Doctoral nos propusimos explorar la síntesis enantioselectiva del aldehído **E** (fragmento C₃-C₇ de la calispongiolida) y su posterior elongación al ácido carboxílico **C** (fragmento C₁-C₁₀ de dicho macrólido).

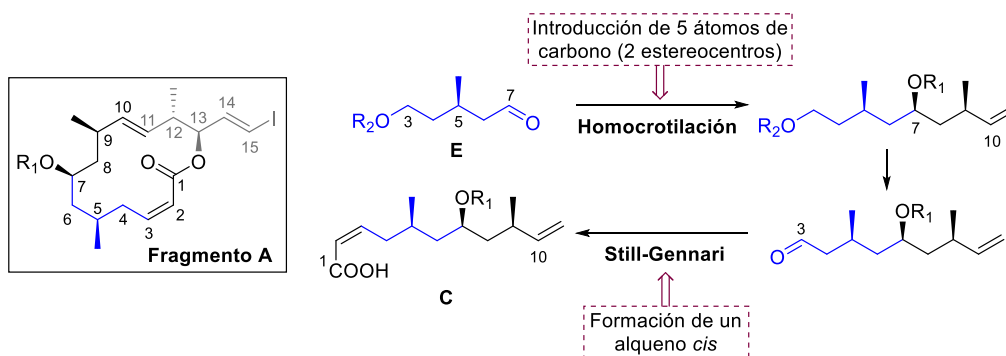


Figura 2.1

2.1 Fragmento C₃-C₇ de la calispongiolida

Dado que al inicio de la presente Tesis Doctoral no se conocía la configuración absoluta de la calispongiolida (**1**), los primeros estudios encaminados a la síntesis del producto natural los realizamos en base a la configuración relativa propuesta para este compuesto en el momento de su aislamiento,²¹ que como muestra la siguiente figura corresponde a

la *ent*- o *ent*-epi-calispongiolida (*ent*-1 o *ent*-epi-1), dependiendo de la configuración de C₂₁.

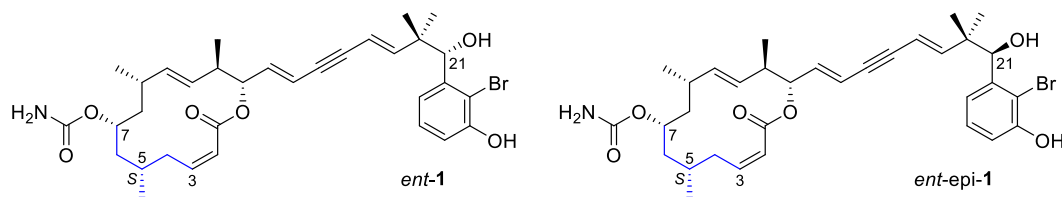


Figura 2.2

Como material de partida seleccionamos el aldehído *ent*-2, que representa el fragmento C₃-C₇ del macrólido e incorpora el carbono asimétrico de la posición C₅, de configuración *S*. Planteamos abordar la preparación de *ent*-2 siguiendo dos metodologías diferentes: por apertura reductiva de una lactama bicíclica quiral convenientemente sustituida (**8**), siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de investigación (método A), o por desimetrización enzimática, a partir del anhídrido 3-metilglutárico (método B).

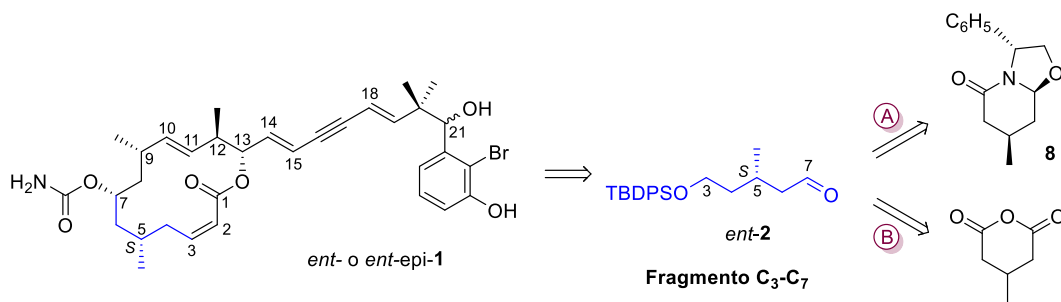


Figura 2.3

2.1.1 Método A: Preparación del fragmento C₃-C₇ a partir de una lactama bicíclica quiral

2.1.1.1 Precedentes: trabajos previos desarrollados en el grupo de investigación

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha centrado en la utilización de lactamas bicíclicas o tricíclicas derivadas de aminoalcoholes quirales, principalmente el (*R*)-fenilglicinol, como plataformas quirales para la síntesis enantioselectiva de productos naturales.³¹ Estas lactamas se preparan por ciclocondensación estereoselectiva entre el aminoalcohol y δ -oxo-(di)ésteres simples, racémicos o proquirales. En determinados

³¹ Para trabajos de revisión, véase: a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207. b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143-160. c) Amat, M.; Llor, N.; Grier, R.; Pérez, M.; Bosch, J. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 515-526.

casos, la ciclocondensación conlleva una resolución cinética dinámica del sustrato racémico y/o la diferenciación de las cadenas enantiotópicas o diastereotópicas.³²

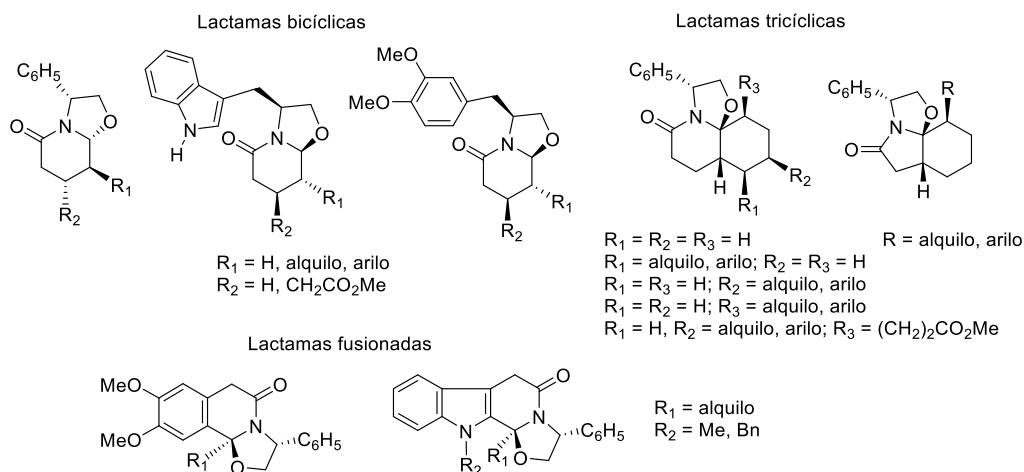


Figura 2.4

Como consecuencia de la funcionalización y la rigidez conformacional de las lactamas es posible la introducción regio- y estereocontrolada de sustituyentes en las diferentes posiciones del anillo de piperidina. Posteriormente, el inductor quiral puede eliminarse aprovechando el carácter bencílico del enlace C–N.

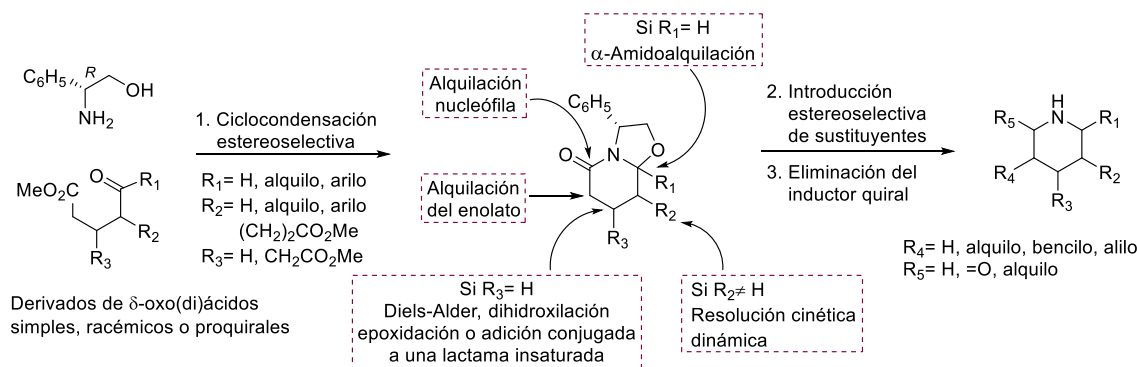


Figura 2.5

Esta metodología se ha aplicado para acceder a una gran variedad de azaheterociclos enantiopuros, tales como piperidinas,^{31a} *cis*-decahidroquinolinas,³³ *cis*- y *trans*-

³² a) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzo, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 335-338. b) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5343-5351. c) Amat, M.; Bassas, O.; Pericàs, M. A.; Pastó, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1327-1329. d) Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872-7881.

³³ a) Amat, M.; Grier, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348-3351. b) Amat, M.; Fabregat, R.; Grier, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1794-1797. c) Amat, M.; Fabregat,

octahidroindoles,³⁴ tetrahidroisoquinolinas,³⁵ tetrahydro- β -carbolinas,³⁶ indolo[2,3-*a*]quinolizidinas,³⁷ benzo[*a*]quinolizidinas³⁷ y espiro[pirrolidina-3,3'-oxoindoles],³⁸ y ha permitido completar la síntesis enantioselectiva de productos naturales complejos, de estructuras muy diversas tales como: i) alcaloides indólicos de las familias *Corynanthe*,³⁹ *Aspidosperma*,⁴⁰ *Strychnos*,⁴¹ u oxiindólicos;⁴² ii) alcaloides tetrahidroisoquinolínicos,³⁵ iii) alcaloides decahidroquinolínicos procedentes de anfibios,^{33a,43} plantas,^{33e,44} u organismos marinos;⁴⁵ y iv) alcaloides pentacíclicos del grupo de las madangaminas.⁴⁶

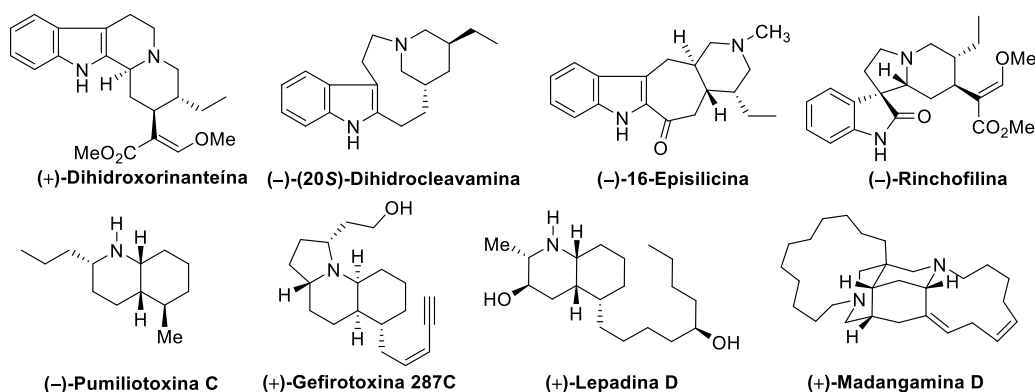


Figura 2.6

R.; Griera, R.; Florindo, P.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3797-3805. d) Amat, M.; Navío, L.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 210-213. e) Amat, M.; Ghirardi, E.; Navío, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16044-16049.

³⁴ Ghirardi, E.; Griera, R.; Piccichè, M.; Molins, E.; Fernández, I.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5836-5839.

³⁵ a) Amat, M.; Elias, V.; Llor, N.; Subrizi, F.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4017-4026.

b) Amat, M.; Subrizi, F.; Elias, V.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5491-5497.

³⁶ Amat, M.; Subrizi, F.; Elias, V.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1835-1842.

³⁷ a) Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Griera, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2817-2820. b) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193-5201. c) Pérez, M.; Arioli, F.; Rigacci, G.; Santos, M. M. M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Florindo, P.; Ramos, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858-3863.

³⁸ a) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, A. M.; Jokic, D.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2907-2910. b) Pérez, M.; Ramos, C.; Massi, L.; Gazzola, S.; Taglienti, C.; Yayik, N.; Molins, E.; Viayna, A.; Luque, F. J.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4050-4053.

³⁹ Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205-1211.

⁴⁰ a) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2006**, *71*, 3804-3815. b) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431-4439.

⁴¹ a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Luque, F. J.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8681. b) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 6722.

⁴² Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, 1954-1956.

⁴³ Piccichè, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6654-6657.

⁴⁴ Pinto, A.; Piccichè, M.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8364-8375.

⁴⁵ Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12804-12808.

⁴⁶ a) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202. b) Are, C.; Pérez, M.; Bosch, J.; Amat, M. *Chem. Commun.* **2019**, 7207-7210. c) Are, C.; Pérez, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Caso, F.; Yayik, N.; Bosch, J.; Amat, M. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15929-15933.

Más recientemente, las lactamas bicíclicas derivadas del fenilglicinol se han transformado en una variedad de derivados acíclicos quirales tales como amino-alcoholes,⁴⁷ hidroxi-ácidos y hidroxi-nitrilos,⁴⁸ a partir de los cuales se han sintetizado azamacrociclos como la fluvirucinina B₁⁴⁸ o las haliclorensinas.⁴⁹

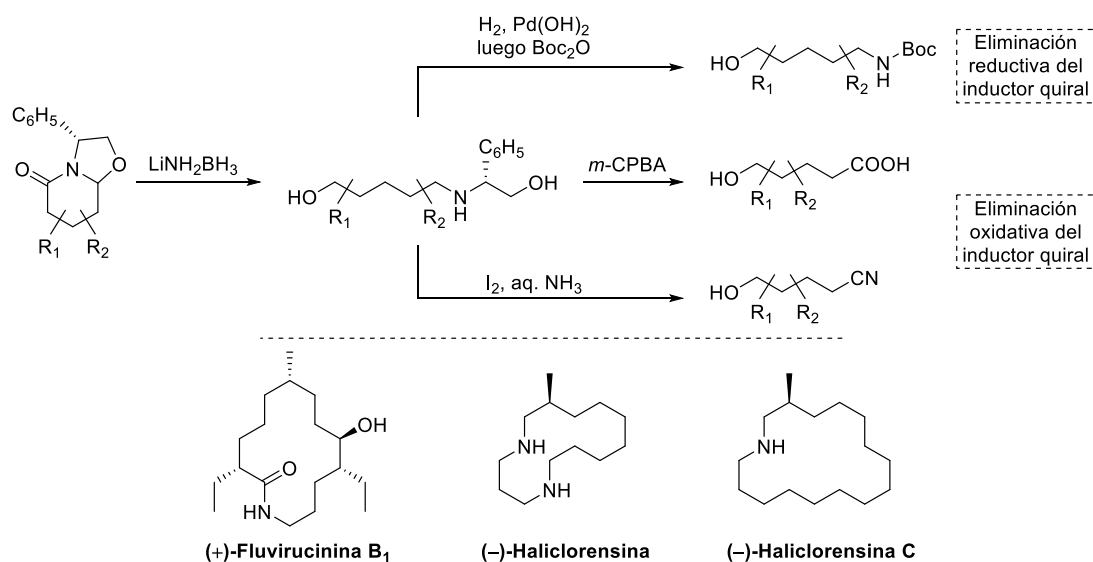


Figura 2.7

2.1.1.2 Preparación del aldehído *ent*-2 a partir de la lactama bicíclica 4a

La síntesis del aldehído *ent*-2 se realizó inicialmente a partir de la lactama bicíclica 4a derivada del (*R*)-fenilglicinol, siguiendo una secuencia previamente desarrollada en nuestro laboratorio para la preparación de compuestos relacionados. Las etapas claves son una adición conjugada estereoselectiva⁵⁰ a una lactama insaturada para introducir el sustituyente metilo con la estereoquímica deseada en la posición C₇ de la oxazolopiperidona (C₅ de la calispongíolida), la doble apertura reductiva de los dos anillos de la oxazolopiperidona⁴⁷ y, finalmente, la eliminación oxidativa del inductor quiral.⁴⁸

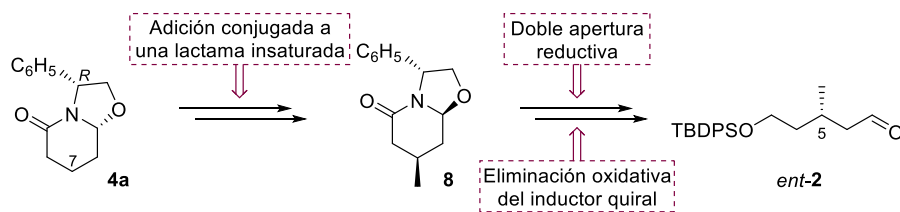


Figura 2.8

⁴⁷ Guignard, G.; Llor, N.; Urbina, A.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 693-703.

⁴⁸ Guignard, G.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1788-1791.

⁴⁹ Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2792-2802.

⁵⁰ Para un artículo de revisión, véase: Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7724-7732.

La lactama de partida **4a** se obtuvo con un 78% de rendimiento por el procedimiento descrito,⁵¹ mediante una ciclocondensación entre el (*R*)-fenilglicinol y el 5-oxopentanoato de metilo (**3**), a reflujo de tolueno con eliminación azeotrópica de agua.

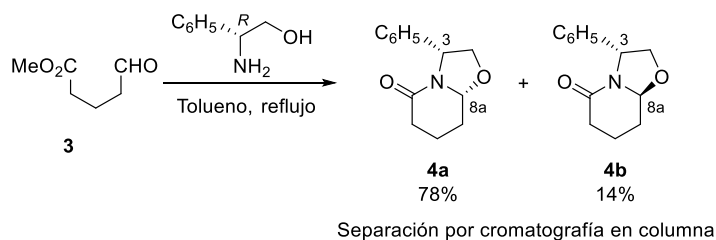


Figura 2.9

La conversión de **4a** en la lactama **8** se llevó a cabo tal como se esquematiza en la Figura 2.10, por adición conjugada a la lactama α,β -insaturada insaturada **6**. El tratamiento del enolato de **4a** con carbonato de di-*tert*-butilo y, a continuación, con cloruro de fenilselenio proporcionó el selenoderivado **5** (mezcla de isómeros en la posición 6), cuya oxidación con peróxido de hidrógeno y posterior eliminación del selenóxido formado, rindió la lactama insaturada **6**. Esta lactama se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación debido al carácter ácido del protón de la posición 8 que provoca una reacción irreversible hacia la formación de la 2-piridona representada en la Figura 2.10, favorecida por la presencia del sustituyente alcóxicarbonilo que activa el doble enlace. La adición conjugada del organocuprato derivado del bromuro de metilmagnesio a la lactama **6** tiene lugar por la cara *exo* de la oxazolopiperidona (relación *cis* Me-7/H-8a) proporcionando de forma estereoselectiva una mezcla de lactamas **7**, diastereómeras en el estereocentro isomerizable de la posición α del carbonilo. Finalmente, la eliminación del sustituyente *tert*-butoxicarbonilo por tratamiento con ácido trifluoroacético y posterior calentamiento del β -cetoácido resultante a reflujo de tolueno proporcionó la lactama **8** con buen rendimiento. Durante el tratamiento ácido se produce la isomerización del estereocentro de la posición 8a a través de la correspondiente sal de aciliminio, rindiendo de forma exclusiva el isómero termodinámicamente más estable (*trans* 3-H/8a-H).⁵¹

⁵¹ Amat, M.; Bosch, J. Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. J. *Org. Chem.* **2000**, 65, 3074-3084.

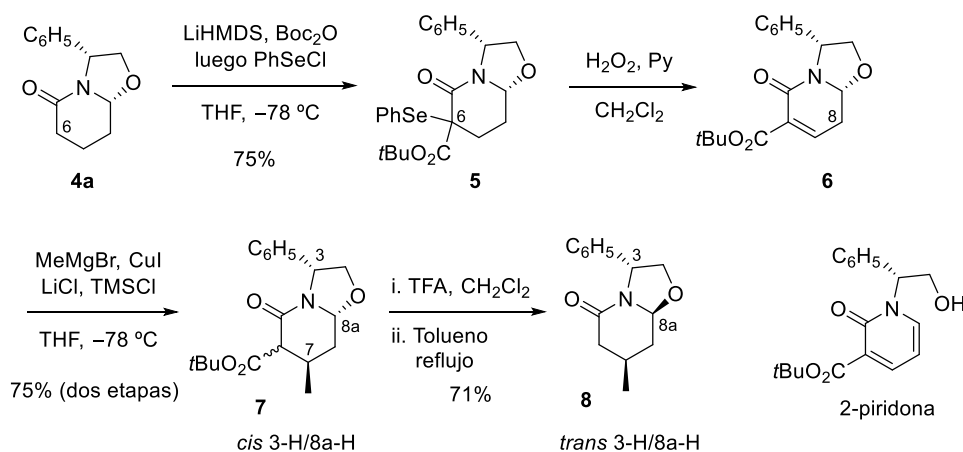


Figura 2.10

La elevada estereoselectividad facial en el ataque del organocuprato sobre la lactama insaturada **6** se puede racionalizar considerando la rigidez estructural de esta lactama, debido a la presencia del enlace amida en el sistema bicíclico (Figura 2.11). El ataque nucleófilo ocurre bajo control estereoelectrónico, de manera axial al doble enlace conjugado, preferentemente a través de un estado de transición tipo silla que genera de manera estereoselectiva el isómero *cis* 7-Me/8a-H.

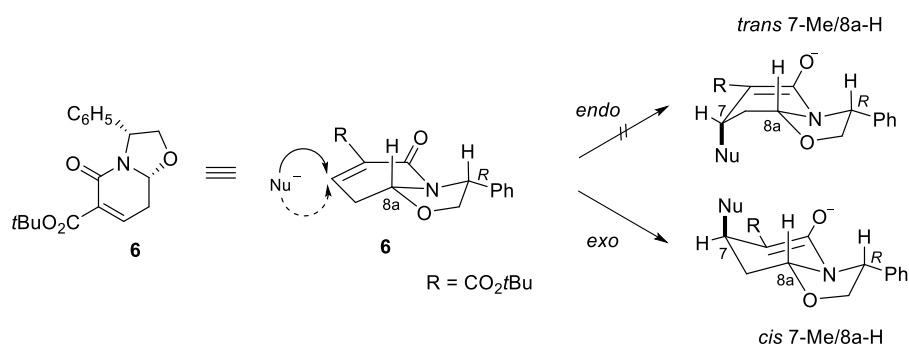


Figura 2.11

Para la apertura reductiva de **8** se utilizaron las condiciones de reacción descritas previamente en el grupo de investigación para la apertura de lactamas similares.⁴⁷ Así, el tratamiento de la lactama **8** con LiNH₂BH₃ proporcionó el aminodiol **9** con un 70% de rendimiento, junto con pequeñas cantidades de la piperidina **10**.

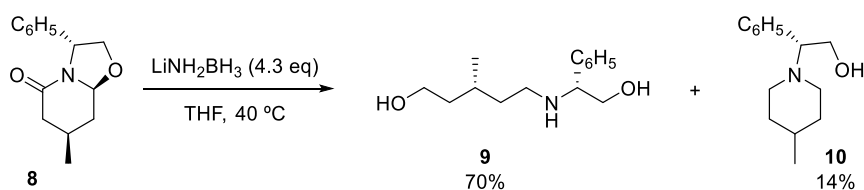


Figura 2.12

La formación del aminodiol **9** puede racionalizarse tal como se esquematiza en la Figura 2.13, considerando que el intermedio **F**, formado por ataque del hidruro al carbonilo de la lactama, experimenta una fragmentación 3-*aza*-Grob con rotura de los enlaces B–O, C–N y C–O, facilitada por la complejación de especies de borano a los heteroátomos de la oxazolidina. La posterior reducción del iminoaldehído resultante conduce al producto **9**. De manera alternativa, la eliminación del complejo de boro del intermedio **F**, promovida por el par de electrones sin compartir del nitrógeno, conduce a la tetrahidropiridina **G**, que se reduce a la piperidina **10**.

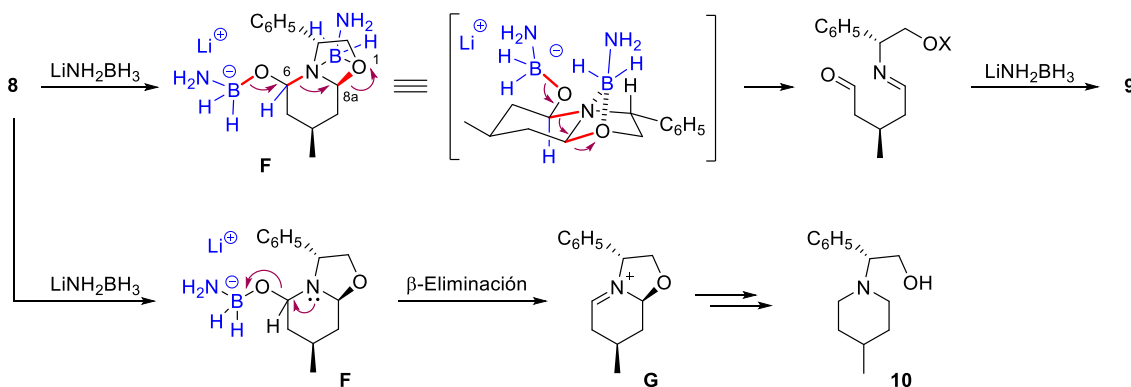


Figura 2.13

Para la obtención del ácido carboxílico **12** a partir del aminodiol **9** se utilizaron las condiciones de eliminación oxidativa del inductor quiral previamente descritas en el grupo.⁴⁸ Así, la protección de los dos grupos hidroxilo de **9** con cloruro de *tert*-butildifenilsililo seguida del tratamiento del compuesto sililado **11** con ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) proporcionó **12** con un buen rendimiento químico. Finalmente, la reducción de **12** con LiAlH_4 y posterior oxidación de Swern del alcohol resultante *ent*-**13** proporcionó el aldehído *ent*-**2**, en 9 etapas de síntesis desde la lactama **4a** y un rendimiento global del 8%.

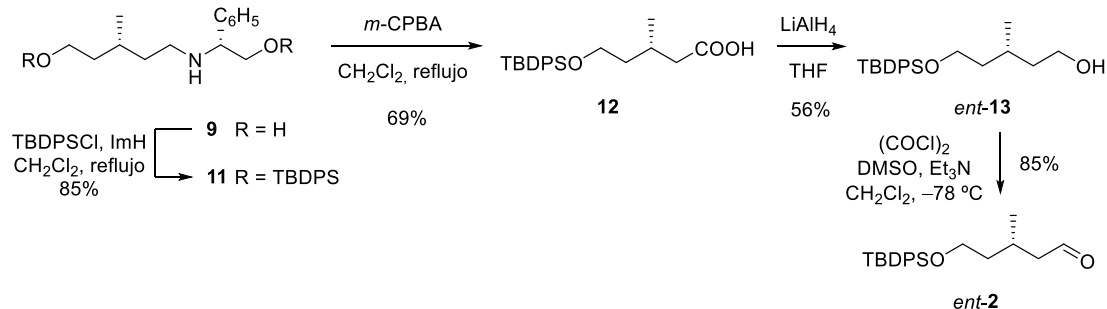


Figura 2.14

El mecanismo de oxidación de **11** a **12** se esquematiza en la Figura 2.15. Inicialmente, se forma regioselectivamente una nitrona no-conjugada, que experimenta una rotura oxidativa promovida por el *m*-CPBA para dar un aldehído que finalmente se oxida a ácido carboxílico en el propio medio de reacción.

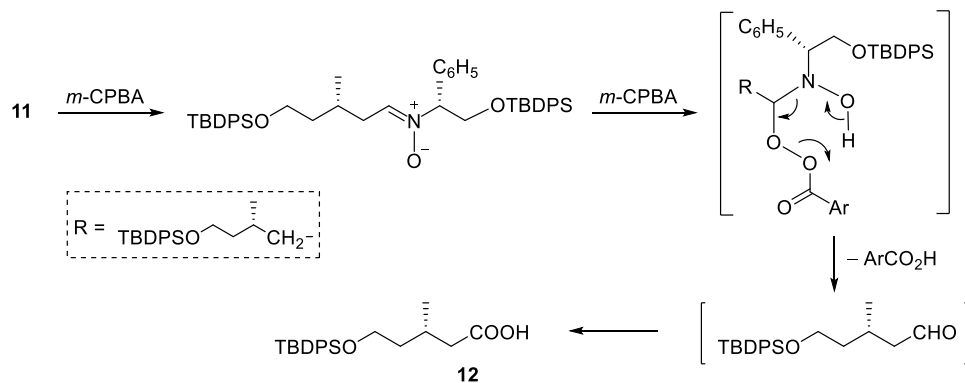


Figura 2.15

Paralelamente a estos ensayos, estudiamos una ruta alternativa para la preparación del aldehído *ent*-2 de forma más directa, a partir del anhídrido 3-metilglutárico.

2.1.2 Método B: Preparación del fragmento C₃-C₇ por desimetrización enzimática

2.1.2.1 Desimetrización enzimática enantioselectiva

La resolución cinética y la síntesis asimétrica son las dos principales metodologías utilizadas en síntesis orgánica para introducir quiralidad en una molécula. Mientras que la resolución cinética se basa en la separación de una mezcla racémica, transformando sólo uno de los enantiómeros, la síntesis asimétrica implica la formación de uno o más elementos de quiralidad a lo largo de la secuencia sintética. La desimetrización enzimática enantioselectiva se contempla como un tipo de síntesis asimétrica.⁵²

La desimetrización de compuestos proquirales o *meso*, entendida como la transformación de un sustrato que resulta en la pérdida de la simetría responsable de la aquiralidad, es una de las estrategias más eficientes para obtener *building blocks* ópticamente activos, permitiendo alcanzar rendimientos cercanos al 100% en una única reacción.

⁵² a) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR110-PR180. b) Palomo, J. M.; Cabrera, Z. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 791-805.

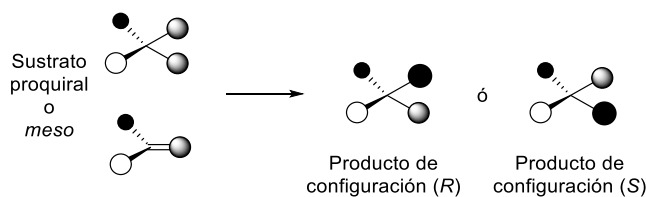


Figura 2.16

Los enzimas son biocatalizadores ideales para este tipo de reacciones, debido a su elevada quimio-, regio- y enantioselectividad. La reacción enzimática con uno de los grupos enantiotópicos del sustrato es más rápida, siendo mayoritaria la formación de uno de los enantiómeros en función de la selectividad del enzima.^{52a}

Las lipasas son los enzimas más utilizados para la síntesis de compuestos enantiopuros,^{52b} ya que son capaces de reconocer un amplio rango de sustratos con buena actividad y elevado nivel de regio- y enantioselectividad; son capaces de conservar su actividad en presencia de disolventes orgánicos no-polares y de sustratos altamente hidrofóbicos; y puede actuar bajo condiciones de reacción suaves, evitando reacciones secundarias como isomerizaciones, racemizaciones, epimerizaciones o reordenamientos moleculares.

2.1.2.2 Preparación del aldehído *ent*-2 a partir del anhídrido 3-metilglutárico

La desimetrización enzimática del anhídrido 3-metilglutárico, utilizando la lipasa PS Amano[®] y *n*-PrOH siguiendo el procedimiento descrito en la literatura,^{30c,d} proporcionó el ácido carboxílico **14** (enantiómero *R*) con un 95% de rendimiento. La rotación específica de **14**, $[\alpha]^{22}_D +0,1$ (*c* 1,04, CHCl₃), resultó ser idéntica a la descrita en la literatura para el mismo compuesto $\{[\alpha]^{20}_D +0,1$ (*c* 1,04, CHCl₃) $\}$ con un exceso enantiomérico del 92%.^{30c} La posterior reducción de **14** con el complejo dimetilsulfuro-borano rindió el alcohol **15**^{30d} con un 95% de rendimiento.

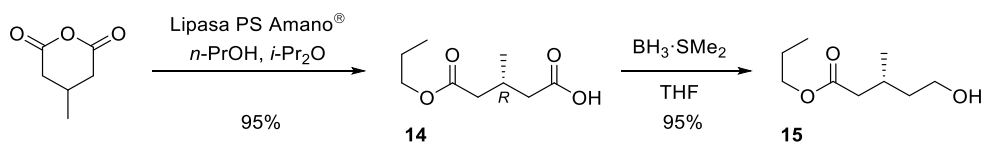


Figura 2.17

La oxidación de Swern del grupo hidroxilo presente en **15**, seguida de protección del aldehído resultante **16** condujo al acetal **17**. La reducción del éster **17** al alcohol **18**,^{30d}

posterior sililación e hidrólisis del acetal proporcionó el aldehído *ent*-2 en 7 etapas de síntesis y un rendimiento global del 32%.

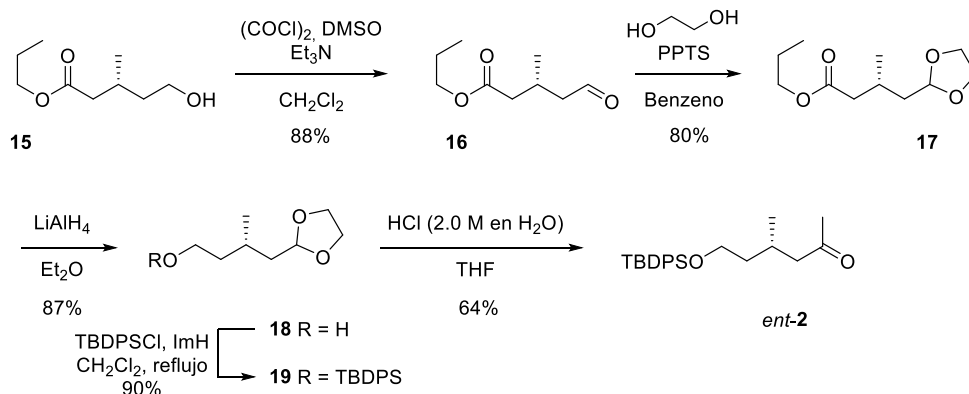


Figura 2.18

Una vez optimizadas las dos alternativas sintéticas para la preparación del aldehído de partida *ent*-2, Z. Xu, T. Ye *et al.* (2016)²³ publicaron la síntesis total de cuatro estereoisómeros de la calispongiolida y establecieron la configuración absoluta de dicho macrólido, representada en la fórmula 1. Decidimos, por tanto, preparar el aldehído 2, de configuración *R*, con el fin de sintetizar el producto natural en su configuración correcta.

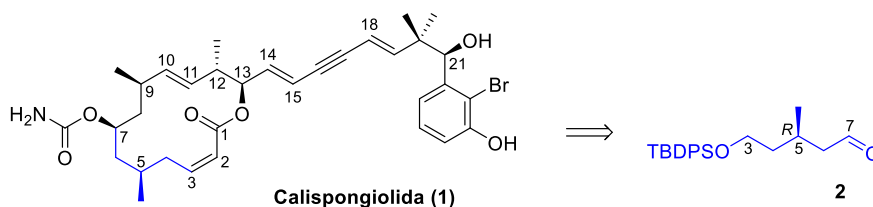


Figura 2.19

La preparación del aldehído 2 la llevamos a cabo a partir del anhídrido 3-metilglutárico, por ser ésta una secuencia con un menor número de etapas.

2.1.2.3 Preparación del aldehído 2 a partir del anhídrido 3-metilglutárico

El aldehído 2 se obtuvo a partir del anhídrido 3-metilglutárico tal como se esquematiza en la siguiente figura. El alcohol 15, procedente de la desimetrización enzimática y posterior reducción, se sililó para dar el compuesto 20. La reducción del éster 20 al alcohol 13^{30c} y posterior oxidación con el periodinano de Dess-Martin condujo al aldehído 2 en tan solo 5 etapas de síntesis y un rendimiento global del 53%.

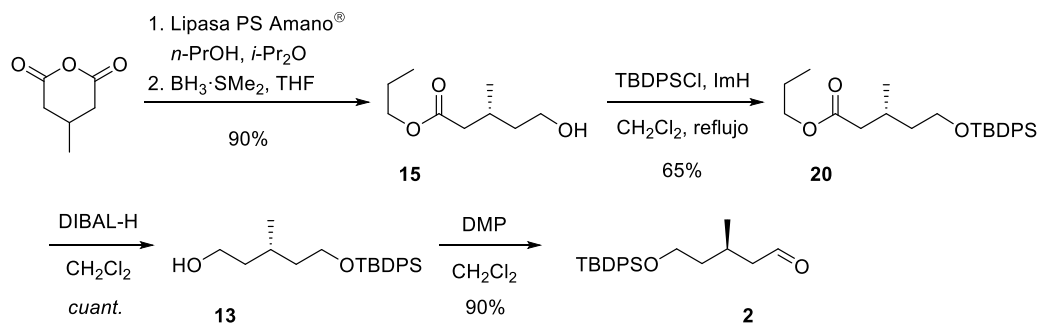


Figura 2.20

La síntesis del fragmento C₃-C₇ de la calispongiolida a partir del anhídrido 3-metilglutárico requiere un menor número de etapas y permite la obtención del aldehído en mayores rendimientos químicos, particularmente en el caso del aldehído **2**, de configuración *R*.

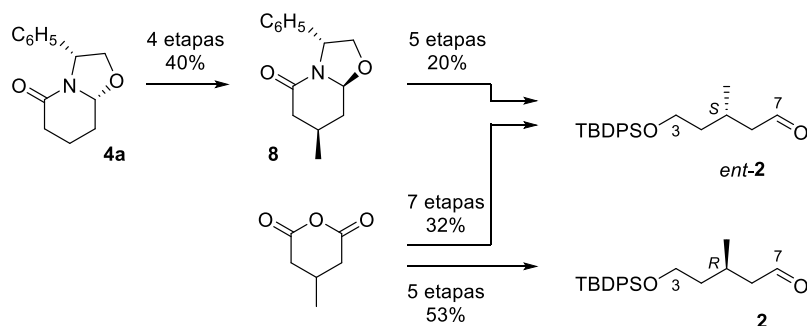


Figura 2.21

No obstante, la primera de las vías podría permitir, en un futuro, la exploración de derivados enantiopuros de la calispongiolida diversamente sustituidos en las posiciones C₄, C₅ y C₆, a partir de lactamas convenientemente sustituidas y del enantiómero adecuado del fenilglicinol.

2.2 Fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida

El compuesto **C**, correspondiente al fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida, es un ácido carboxílico que integra los centros estereogénicos de las posiciones C₅, C₇ y C₉ y el alqueno de configuración *Z* de la posición C₂ de dicho macrólido (Figura 2.22).

La síntesis del ácido carboxílico **C** se planteó a partir del alqueno **H** (fragmento C₃-C₁₀), mediante una olefinación de Still-Gennari. A su vez, el intermedio **H** se sintetizaría a partir del aldehído **2**. Para ello, ensayamos dos rutas sintéticas alternativas: la primera

incluye una alilación enantioselectiva, una epoxidación asimétrica y una apertura estereoselectiva del epóxido como etapas claves inductoras de quiralidad (método A), mientras que la segunda utiliza una homocrotilación enantioselectiva con la misma finalidad (método B).

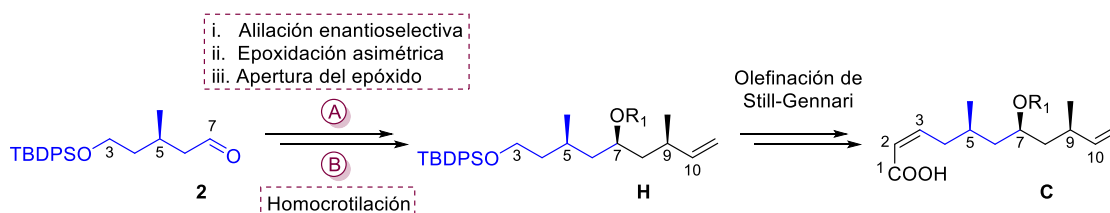


Figura 2.22

2.2.1 Método A: Síntesis enantioselectiva del fragmento C₃-C₁₀

Las etapas clave de esta ruta sintética que nos permitirán introducir la quiralidad adecuada en la molécula a partir del aldehído **2** son: i) una alilación de Leighton; ii) una epoxidación de Sharpless sobre el alcohol alílico resultante de la elongación de la cadena mediante una reacción de *cross-metathesis* y posterior reducción; y iii) la apertura regio- y estereocontrolada del epóxido para la introducción del sustituyente metilo en C₉, con posterior generación del alqueno terminal presente en **H**. El doble enlace en C₁₀ permitiría el cierre del anillo macrocíclico de la calispongiolida en las etapas finales de la síntesis.

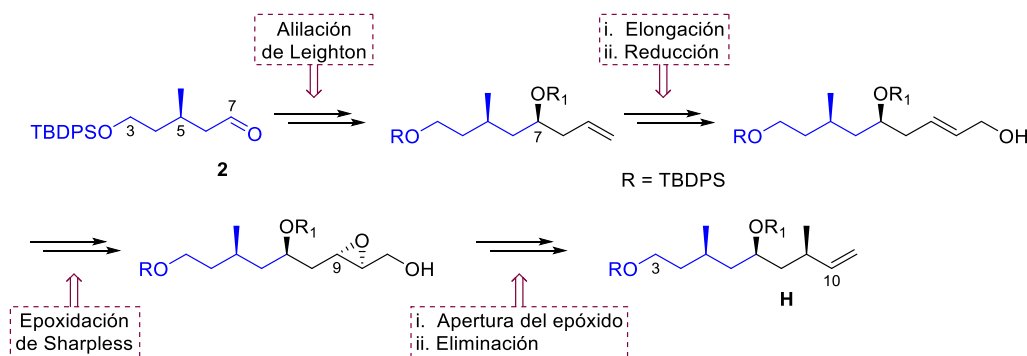


Figura 2.23

2.2.1.1 Alilación enantioselectiva de Leighton

La alilación asimétrica de aldehídos es una de las reacciones de adición a carbonilos más importantes y fundamentales para la síntesis de *building blocks* ópticamente activos ya que permite la creación de enlaces C–C con formación de un nuevo estereocentro de configuración definida. Se han desarrollado diferentes reactivos quirales y sistemas

catalíticos⁵³ que permiten la obtención de alcoholes homoalílicos con elevada enantioselectividad. Los principales reactivos utilizados para la alilación enantioselectiva son compuestos alílicos derivados de boro,⁵⁴ silicio⁵⁵ y estaño,⁵⁶ así como haluros,⁵⁷ alcoholes⁵⁸ y acetatos alílicos.⁵⁹

En este contexto, en 2002, Leighton describió el uso de diferentes reactivos quirales derivados de silicio para la alilación o crotilación enantioselectiva de aldehídos, cetonas e iminas. Las mejores estereoselectividades se obtuvieron con derivados de silicio de la pseudoefedrina o la ciclohexanodiamina (Figura 2.24). La restricción conformacional del silicio en un anillo de 5 miembros le otorga mayor carácter como ácido de Lewis, lo que permite llevar a cabo alilaciones en ausencia de catalizadores.⁶⁰ Además, estos reactivos son sólidos moderadamente estables al aire y las reacciones se pueden realizar a temperaturas moderadas (entre -10 °C y 0 °C), a diferencia de los alilboranos, que son

⁵³ Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.

⁵⁴ a) Herold, T.; Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 768-769. b) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093. c) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190. d) Reetz, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607-1614. e) Short, R. P.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892-1894. f) Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496. g) Burgos, C. H.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044-8049. h) Zhang, P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12550-12551. i) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236-4241. j) Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886.

⁵⁵ a) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628. b) Wadamoto, M.; Ozasa, N.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593-5601. c) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523-1536. d) Wadamoto, M.; Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5132-5134. e) Malkov, A. V.; MacDonald, C.; Kočovský, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1173-1175. f) De Sio, V.; Massa, A.; Scettri, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3055-3059. g) Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová, J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442-9445.

⁵⁶ a) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783-1792. b) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468. c) Huang, J.; Wang, J.; Chen, X.; Wen, Y.; Lui, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 287-294. d) Suzuki, T.; Atsumi, J.-i.; Sengoku, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 128-136.

⁵⁷ a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181. b) Miller, J. J.; Sigman, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 771-774. c) Hargaden, G. C.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 562-566. d) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642-649.

⁵⁸ a) Tamaru, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647-2656. b) Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333-2335. c) Qiao, X.-C.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1254-1261.

⁵⁹ a) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340-6341. b) Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899. c) Kim, I. S.; Hang, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514-2520. d) Wang, W.; Zhang, T.; Shi, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 2640-2642.

⁶⁰ a) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubora, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920-7921. b) Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948. c) Para el término "strain-release Lewis acidity", véase: Denmark, S. E.; Jacobs, R. T.; Dai-Ho, G.; Wilson, S. *Organometallics*, **1990**, *9*, 3015-3019.

compuestos no estables al aire y requieren bajas temperaturas de reacción (entre -100 °C y -78 °C).⁶¹

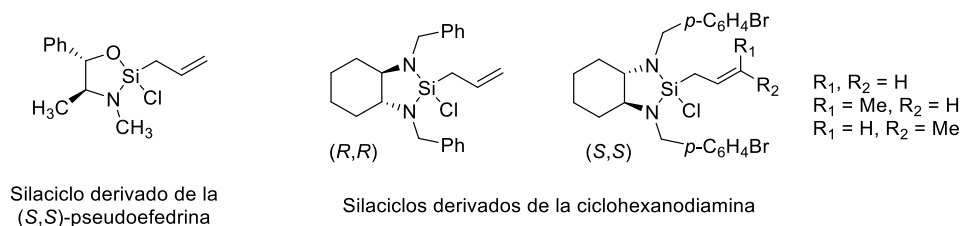


Figura 2.24

El mecanismo y la estereoselectividad de la alilación asimétrica de aldehídos con reactivos de silicio se estableció en base a estudios computacionales.⁶² Utilizando como modelo el acetaldehído y el derivado de silicio representado en la Figura 2.25, el estado de transición sugiere que la elevada estereoselectividad de la reacción viene determinada por: i) el ataque del oxígeno del aldehído a una posición apical del átomo de silicio, *anti* respecto a uno de los nitrógenos; ii) la disposición antiperiplanar de uno de los pares de electrones no enlazantes del oxígeno y el enlace Si-Cl; y iii) la localización de uno de los pares de electrones no enlazantes del átomo de cloro en *anti* al par de electrones no enlazante del nitrógeno apical.

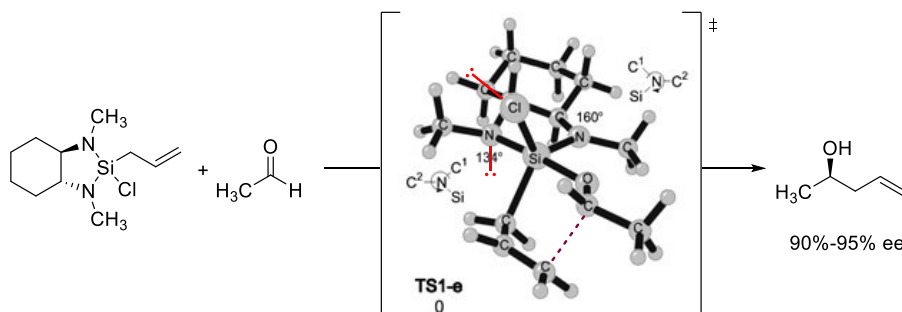


Figura 2.25

Unos años más tarde, en 2011, Leighton y colaboradores describieron que el uso de triflato de escandio como ácido de Lewis mejoraba el rendimiento de las reacciones de alilación y crotilación enantioselectivas en aldehídos aromáticos, insaturados y alifáticos estéricamente impedidos.⁶³

⁶¹ Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401-404.

⁶² Zhang, X.; Houk, K. N.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 938-941.

⁶³ Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6517-6520.

2.2.1.2 Construcción del fragmento C₃-C₁₀ a partir del aldehído *ent*-2: alqueno *ent*-35

Los estudios iniciales dirigidos a la preparación de los fragmentos que nos habían de conducir a la calispongíolida se realizaron a partir del aldehído *ent*-2, de configuración opuesta a la requerida para acceder al producto natural, con la finalidad de optimizar las reacciones ya que se disponía de cierta cantidad del producto.

La alilación enantioselectiva del aldehído *ent*-**2** con el reactivo comercial de (S,S)-Leighton en presencia de cantidades catalíticas de triflato de escandio (0,05 eq) rindió el alcohol alílico *ent*-**21** con excelente rendimiento (87%), formándose el centro estereogénico de configuración *R* en C₇ de la calispongiolida. El espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción mostró la presencia de pequeñas cantidades del aducto *anti* (proporción 95:5).

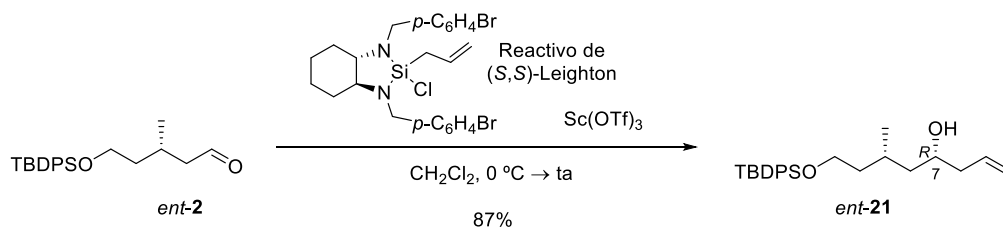


Figura 2.26

Para comprobar la configuración relativa del centro estereogénico formado, la desililación de *ent*-**21** con fluoruro de tetrabutilamonio rindió el diol **22**, cuya rotación específica, $[\alpha]_D^{22} -21,8$ (*c* 0,99, CHCl₃), es concordante con la descrita en la literatura para el mismo compuesto $\{[\alpha]_D^{20} -22,0$ (*c* 1,0, CHCl₃) $\}$.²³

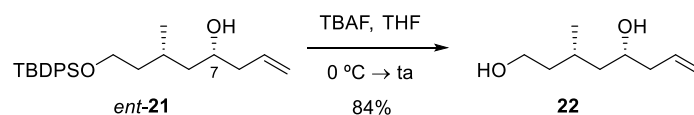


Figura 2.27

Dado que en etapas posteriores de la síntesis se generarán otros grupos hidroxilo, era necesaria la protección del grupo hidroxilo presente en el alcohol secundario *ent*-**21**. Se ensayaron dos grupos protectores diferentes, que posteriormente permitieran la desprotección ortogonal del alcohol primario frente al alcohol secundario. Así, el tratamiento de *ent*-**21** con cloruro de *p*-metoxibencilo o triflato de *terc*-butildimetilsililo

en presencia de una base proporcionó los respectivos alquenos *ent*-23 o *ent*-24. A continuación, la elongación de la cadena se efectuó mediante una reacción de *cross-metathesis* con acrilato de metilo, en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación y yoduro de cobre,⁶⁴ para dar los ésteres *ent*-25 o *ent*-26, que por reducción con DIBAL-H se transformaron en los correspondientes alcoholes alílicos *ent*-27 o *ent*-28 con buenos rendimientos.

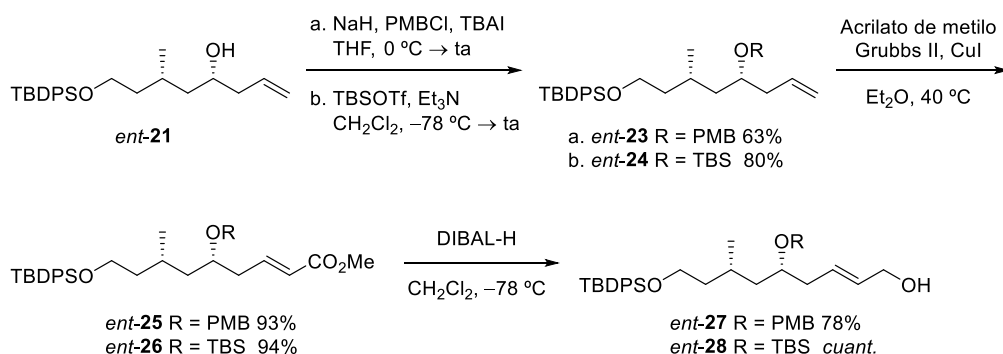


Figura 2.28

Los epóxidos *ent*-29 y *ent*-30, necesarios para la posterior introducción del metilo de la posición C₉, se obtuvieron por epoxidación asimétrica de Sharpless de los alquenos *ent*-27 y *ent*-28, respectivamente, utilizando (–)-tartrato de diisopropilo, hidroperóxido de cumeno y Ti(O-*i*Pr)₄ como catalizador.⁶⁵ Cuando dicha reacción se realizó usando (–)-tartrato de dietilo como ligando asimétrico e hidroperóxido de *tert*-butilo como agente oxidante⁶⁶ no se obtuvieron los epóxidos esperados, recuperándose los sustratos de partida inalterados.

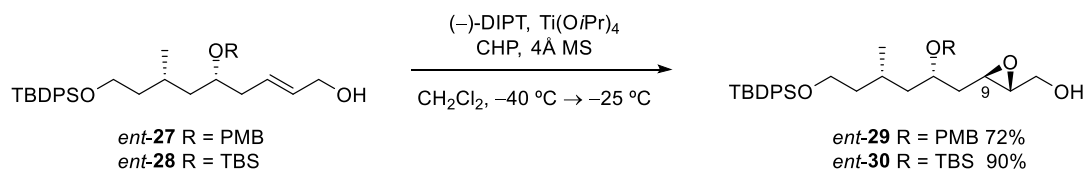


Figura 2.29

La apertura regioselectiva del epóxido *ent*-29 para proporcionar *ent*-31 y posterior desoxigenación de los hidroxilos vecinos nos permitiría completar el fragmento C₃-C₁₀.

⁶⁴ Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4697-4702.

⁶⁵ a) Sharma, G. V. M.; Reddy, S. V.; Ramakrishna, K. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3689-3695. b) Addada, R. R.; Regalla, V. R.; Vajja, M. R.; Vema, V. N.; Anna, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3933-3935.

⁶⁶ a) Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4936-4937. b) Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 3517-3519.

Sin embargo, todos los ensayos realizados para provocar la apertura regioselectiva de *ent*-**29** con Me₃Al en diclorometano⁶⁷ proporcionaron mezclas complejas de difícil separación cromatográfica, de las que, por espectrometría de masas de alta resolución, se identificaron el compuesto esperado *ent*-**31** y los trioles **32** y **33** en proporción prácticamente equimolecular y con bajo rendimiento. La formación de los productos desbenzilados **32** y **33** puede atribuirse a la labilidad del grupo *p*-metoxibencilo en las condiciones de apertura del epóxido, por lo que descartamos el uso de este grupo protector.

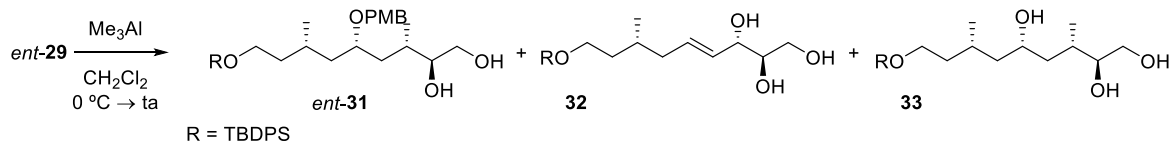


Figura 2.30

En cambio, el tratamiento del epóxido *ent*-**30** con Me₃Al en el seno de hexano anhidro⁶⁸ provocó la apertura regioselectiva del epóxido y la introducción del sustituyente metilo en C₉ con configuración *S*. El diol *ent*-**34**, con configuración definida en los estereocentros de las posiciones C₅, C₇ y C₉ del fragmento C₃-C₁₀ de la *ent*-calispongiolida, se obtuvo con un rendimiento del 66%. Finalmente, el tratamiento de *ent*-**34** con trifenilfosfina en presencia de imidazol y yodo molecular^{65a,69} proporcionó el alqueno *ent*-**35** con excelentes rendimientos (89%).

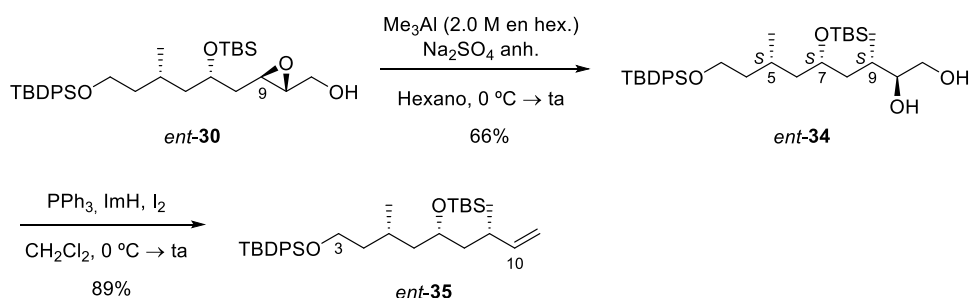


Figura 2.31

La apertura regioselectiva de 2,3-epoxi alcoholes y sus derivados ha sido ampliamente estudiada. A diferencia de los organocupratos, que proporcionan 1,3-dioles a través de un

⁶⁷ a) Hara, A.; Morimoto, R.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4036-4039. b) Nomura, R.; Raju, G.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5976-5978.

⁶⁸ Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597-3600.

⁶⁹ Garegg, J.; Samuelsson, B. *Synthesis* **1979**, 469-470.

ataque en C₂ del epóxido, los derivados de trialquilaluminio conducen a 1,2-dioles vía ataque en C₃.⁷⁰ Esta regioselectividad puede racionalizarse tal como se muestra en la Figura 2.32.^{68,71} El grupo hidroxilo se convierte en un alcóxido de aluminio con una molécula de Me₃Al. La coordinación del oxígeno del epóxido con el aluminio juega un papel importante, debilitando el enlace C₃-O que se escinde por ataque del anión metilo liberado de una segunda molécula de Me₃Al coordinada, posiblemente, a otra molécula de sustrato.

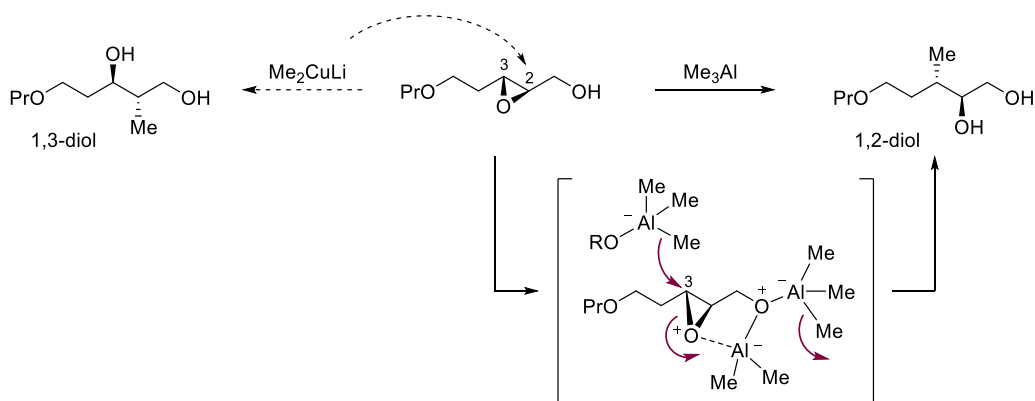


Figura 2.32

2.2.1.3 Construcción del fragmento C₃-C₁₀ con la configuración adecuada para la síntesis de la calispongiolida: alqueno 35

Una vez optimizada la secuencia sintética para la preparación del alqueno *ent*-35, nos planteamos la preparación de su enantiómero (**35**) con la finalidad de obtener el fragmento C₃-C₁₀ con la configuración correcta para la síntesis de la calispongiolida.

De manera análoga a la preparación de *ent*-**21** (Figura 2.26), se llevó a cabo la alilación del aldehído **2** con el reactivo de (*R,R*)-Leighton. Sorprendentemente, a pesar de los diversos ensayos realizados, el mejor rendimiento con el que obtuvimos el compuesto **21** fue del 16%.

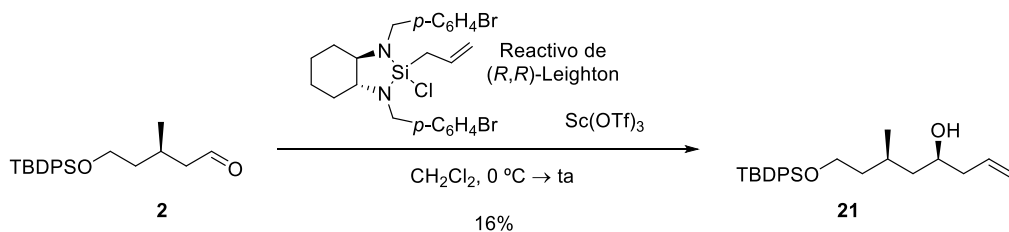


Figura 2.33

⁷⁰ Roush, W. R.; Adam, M. A.; Peseckis, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1377-1380.

⁷¹ Jiang, H.; Xu, L.-P.; Fang, Y.; Zhang, Z.-X.; Yang, Z.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 14340-14344.

Al tratarse de la serie enantiomérica a la estudiada anteriormente, en la que la reacción de *ent*-**2** con el reactivo de (*S,S*)-Leighton había proporcionado *ent*-**21** con un 85% de rendimiento, estos resultados no eran coherentes. La justificación de los bajos rendimientos en la preparación de **21** la encontramos al realizar los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de los reactivos de (*S,S*)-Leighton y (*R,R*)-Leighton comerciales (Sigma-Aldrich) y comprobar que los espectros no coincidían.⁷²

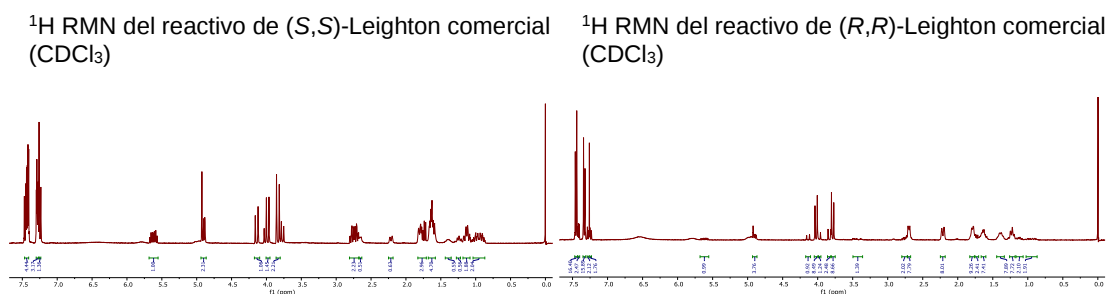


Figura 2.34

Decidimos, pues, sintetizar el reactivo de (*R,R*)-Leighton siguiendo la metodología descrita por el propio autor,^{60b} por el procedimiento que se esquematiza en la siguiente figura.⁷³ De nuevo, el espectro de ^1H RMN del producto sintetizado por nosotros difería del correspondiente al reactivo de (*S,S*)-Leighton comercial, por lo que abandonamos este procedimiento.

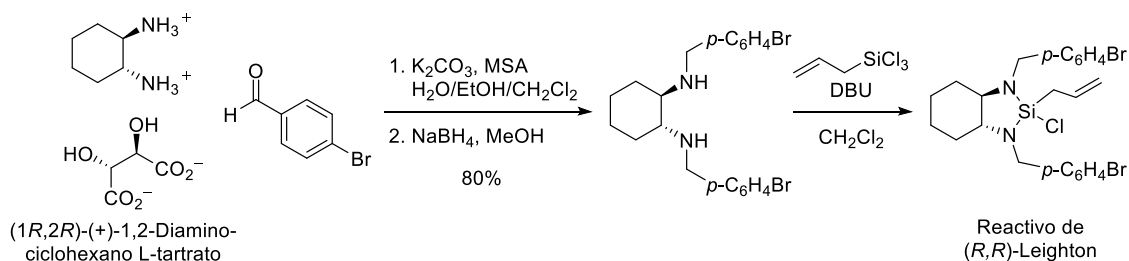


Figura 2.35

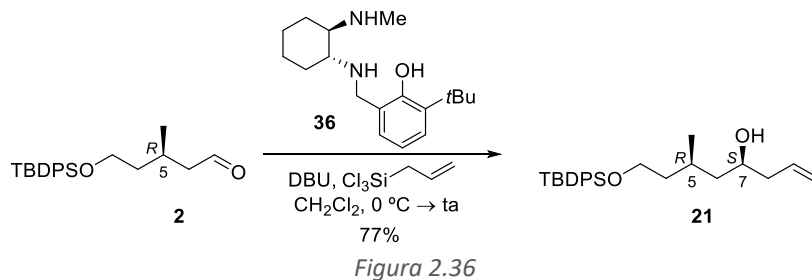
En vista de estos resultados, utilizamos un procedimiento alternativo, descrito también por Leighton, para la alilación estereoselectiva de aldehídos impedidos.⁷⁴ Sobre una disolución del diaminofenol quiral **36**, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) y aliltriclorosilano en diclorometano a 0 °C se añadió el aldehído **2** para obtener el alcohol

⁷² A raíz de nuestra reclamación, Sigma-Aldrich ha descatalogado el reactivo de (*R,R*)-Leighton.

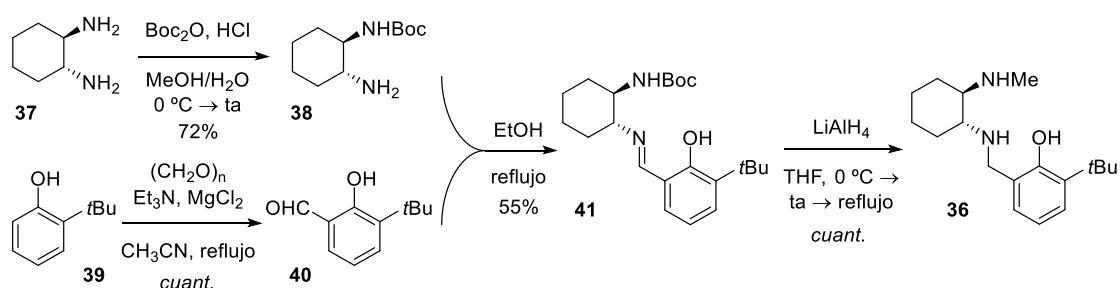
⁷³ Para una ligera modificación experimental en la preparación del reactivo de (*R,R*)-Leighton, véase: Glaus, F.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1937-1940.

⁷⁴ Suen, L. M.; Steigerwald, M. L.; Leighton, J. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2413-2417.

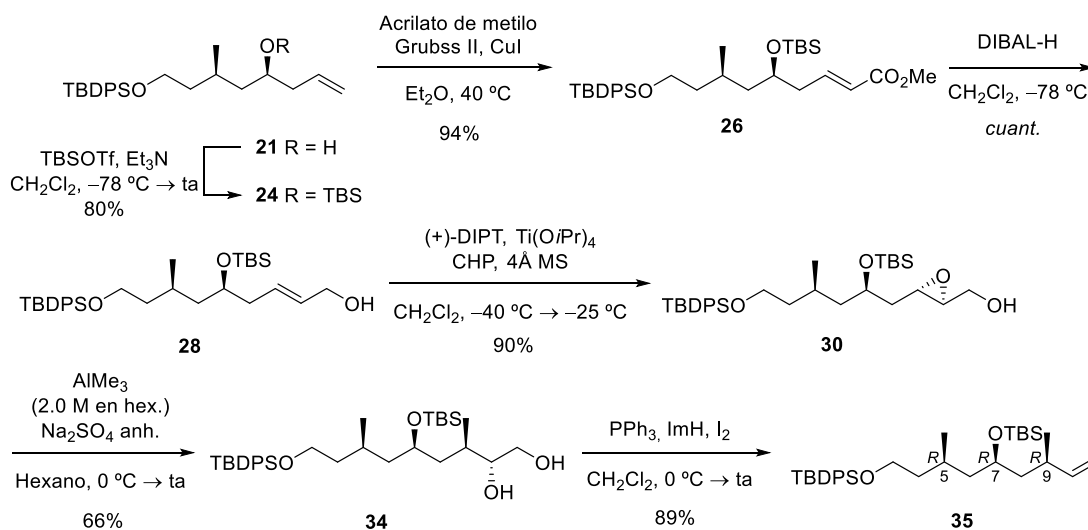
homoalílico **21** con buen rendimiento y con la configuración *S* en el nuevo estereocentro, que corresponde a la posición C₇ de la calispongiolida.



El diaminofenol quiral **36** se sintetizó con un rendimiento global del 55%, siguiendo la metodología descrita en la literatura,⁷⁴ a partir de la diamina quiral **37** y el fenol **39**, según se esquematiza en la Figura 2.37.



Una vez obtenido el alcohol **21**, el alqueno **35**, con la configuración adecuada para la síntesis de la calispongiolida, se preparó siguiendo la misma secuencia sintética que habíamos utilizado con anterioridad para la preparación de *ent*-**35** (Figuras 2.28, 2.29 y 2.31), pero utilizando (+)-tarttrato de diisopropilo en la etapa de epoxidación de Sharpless.



Hemos descrito así la síntesis del alqueno **35**, fragmento C₃-C₁₀ de la calispongiolida, en 7 etapas y con un rendimiento global del 31%.

2.2.2 Método B: Síntesis enantioselectiva del fragmento C₃-C₁₀

La etapa clave de esta alternativa sintética es una homocrotilboración de Krauss, reacción estereoselectiva que permite, en una sola etapa de síntesis, la introducción de cinco átomos de carbono con formación de dos estereocentros de configuración definida.

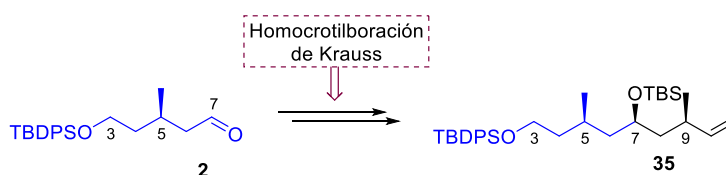


Figura 2.39

2.2.2.1 Homocrotilboración enantioselectiva de Krauss

Tal como se ha comentado anteriormente (apartado 2.2.1.1), las reacciones de alilación y de crotilación estereoselectivas de aldehídos y cetonas han sido ampliamente estudiadas y se han desarrollado numerosas versiones asimétricas de las mismas.⁵³ Sin embargo, en la literatura se encuentran escasos ejemplos de reacciones de homoalilación y homocrotilación estereoselectivas. Los ejemplos más frecuentes de homocrotilación utilizan reactivos derivados de Li o Mg (Figura 2.40, A) que reaccionan con aldehídos para dar mezclas diastereoméricas ~1:1.⁷⁵ Mori y Tamaru describen ejemplos de homocrotilación reductiva utilizando dienos en presencia de níquel como catalizador, siendo posible únicamente la obtención del producto *anti* (Figura 2.40, B).⁷⁶ Otros

⁷⁵ Li, H.; Wu, J.; Luo, J.; Dai, W.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11530-11534.

⁷⁶ a) Sato, Y.; Takimoto, M.; Hayashi, K.; Katsuhara, T.; Takagi, K.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9771-9772. b) Kimura, M.; Ezoe, A.; Shibata, K.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4033-4034. c) Kimura, M.; Fujimatsu, H.; Ezoe, A.; Shibata, K.; Shimizu, M.; Matsumoto, S.; Tamaru, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 397-400. d) Sato, Y.; Takimoto, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1624-1634. e) Kimura, M.; Ezoe, A.; Tanka, S.; Tamaru, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3600-3602. f) Sato, Y.; Sawaki, R.; Saito, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 656-662. g) Kimura, M.; Ezoe, A.; Mori, M.; Iwata, K.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8559-8568. h) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Duan, H.-F.; Zhou, C.-Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248-2249.

autores⁷⁷ describen secuencias largas de síntesis, entre 4 y 11 etapas (Figura 2.40, C), para la obtención de productos de homocrotilación *syn* o *anti*.

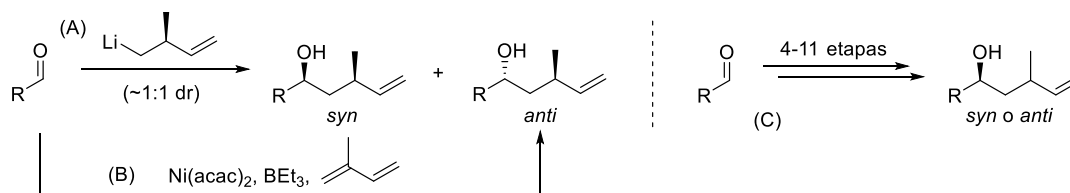


Figura 2.40

Con estos precedentes, Krauss⁷⁸ describió la adición de fragmentos homoalílicos a aldehídos, de manera altamente selectiva en una única etapa sintética, utilizando reactivos de *cis*- o *trans*-crotilborano ciclopropanados en presencia de PhBCl₂ como ácido de Lewis.⁷⁹

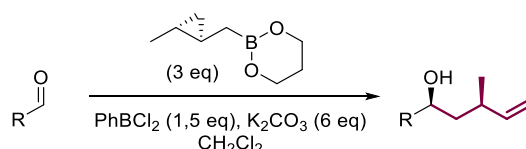


Figura 2.41

La selectividad de la reacción de homocrotilación se explica mediante el modelo de Zimmerman-Traxler de manera análoga a la alilboración, siendo posible obtener los productos *syn* o *anti* utilizando los reactivos *trans*- o *cis*-ciclopropanados, respectivamente (Figura 2.42). La diferencia entre los reactivos necesarios para las reacciones de crotilación y homocrotilación es que éstos últimos contienen centros quirales en el fragmento carbonado B-C que se transfieren durante la reacción; de esta manera, no es necesaria la utilización de un diol quiral auxiliar para realizar la reacción de forma asimétrica.

⁷⁷ a) Ghosh, A. K.; Xu, X. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2055-2058. b) Chen, J.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2148-2152. c) Ferrié, L.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3441-3443. d) Zhu, G.; Negishi, E.-i. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2771-2774. e) Chandrasekhar, S.; Mahipal, B.; Kavitha, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9531-9534. f) Zhu, Y.; Loudet, A.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4392-4395. g) Tannert, R.; Milroy, L.-G.; Ellinger, B.; Hu, T.-S.; Arndt, H.-D.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3063-2077.

⁷⁸ a) Pei, W.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18514-18517. b) Lin, H.; Pei, W.; Wang, H.; Houk, K. N.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 82-85. c) Lin, H.; Tian, L.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13176-13182.

⁷⁹ a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11586-11587. b) Ishiyama, T.; Ahiko, T.-a.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12414-12415.

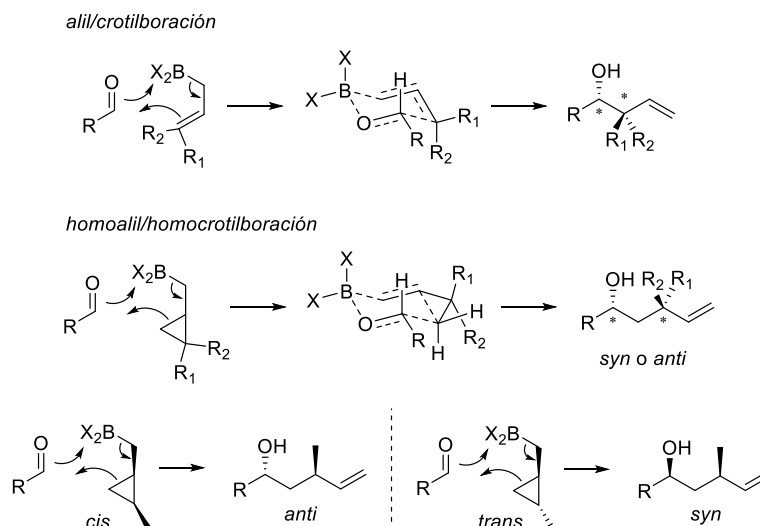


Figura 2.42

A partir de estudios espectroscópicos, se sugirió que la especie “homocrotiladora” activa es un (ciclopropilcarbinidil)dicloroborano generado *in situ* por intercambio de ligando entre el reactivo crotilborano y el PhBCl_2 . Los estudios computacionales apoyaron la participación del cloroborano, especie que transfiere el homocrotilo mediante un estado de transición tipo Zimmerman-Traxler.^{78b} La elevada diastereo- y regioselectividad es consistente con los estados de transición tipo silla. El estado de transición más estable, que conduce al producto de reacción *syn*, es el **TS-2**.

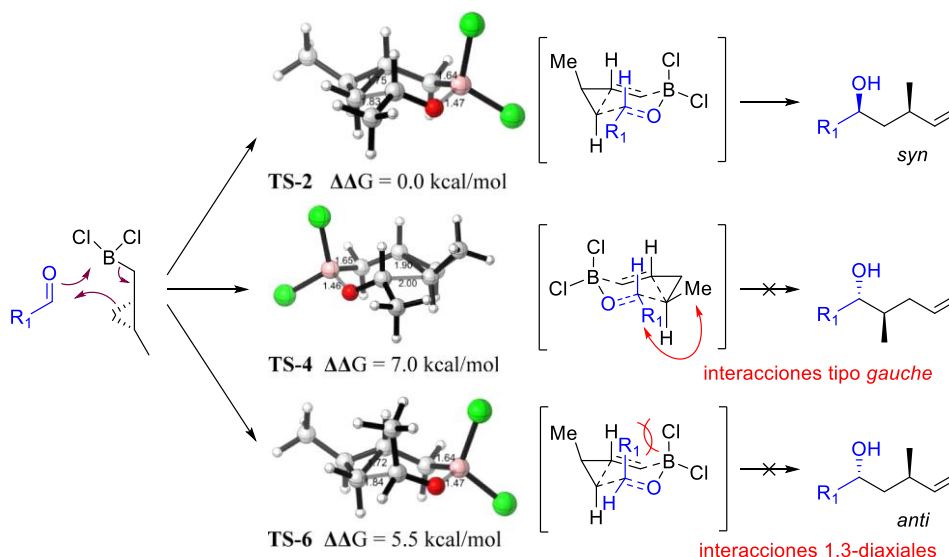


Figura 2.43

Para efectuar la reacción de homocrotilación estereoselectiva, era necesaria la preparación previa de los reactivos de boro **53** o **54**, que incorporan la cadena de cinco

átomos de carbono que se adiciona al aldehído en la homocrotilación de Krauss. Su síntesis se halla descrita en la literatura^{78c} con un rendimiento global del 51% en ambos casos, a través de una secuencia de siete etapas (Figura 2.44), aunque sin detallar los rendimientos de cada una de ellas.

La secuencia empieza con la preparación de los ácidos *trans*- o *cis*-propenilborónico **43** o **45** a partir de propino (**42**) o de *cis*-1-bromopropeno (**44**), respectivamente. La condensación de **43** o **45** con la tartramida **46** rinde los derivados borónicos **47** o **48**, que se transforman en los compuestos **49** o **50** por ciclopropanación de Simmons-Smith. Los mejores resultados se obtienen añadiendo la tartramida **46** como aditivo en la ciclopropanación.⁸⁰ El tratamiento de **49** o **50** con 1,3-propanodiol, acompañado de la precipitación del auxiliar quiral **46**, proporciona los boronatos **51** o **52**. Finalmente, la homologación de un carbono mediante una reacción de litiación-borilación permite la obtención los derivados de boro **53** o **54**.

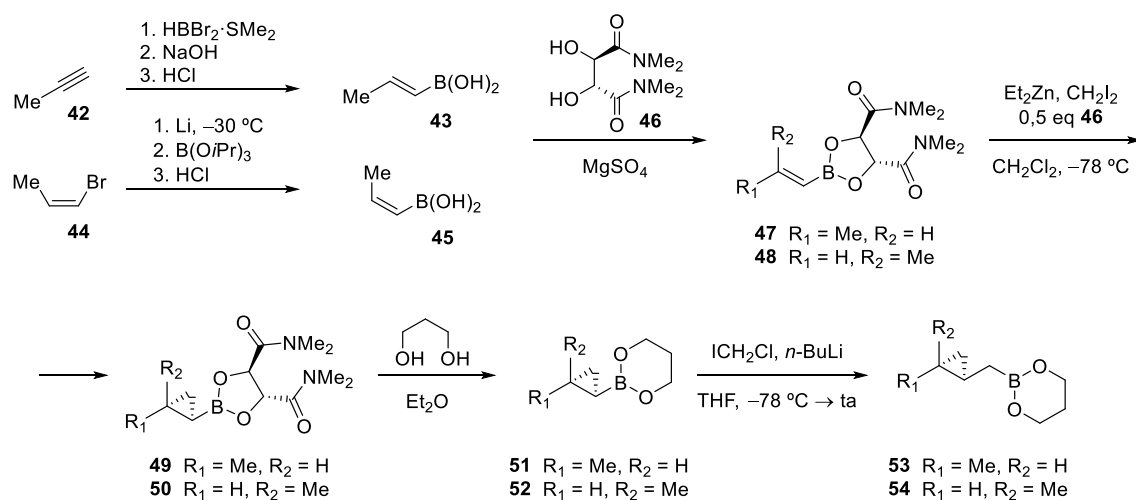


Figura 2.44

La homocrotilboración descrita por Krauss constituye la primera adición sobre aldehídos descrita en la literatura que proporciona productos de homocrotilación *syn* o *anti* en una sola etapa de reacción. Además, tolera una gran variedad de sustratos y grupos funcionales: aldehídos alifáticos que integran funciones éster, sililóxidos, alquinos, sustratos ramificados y aldehídos aromáticos con sustituyentes atrayentes de electrones.

⁸⁰ a) Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2845-2847. b) Chen, H.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1649-1651.

El rendimiento de estas reacciones oscila entre el 50% y el 95% y los excesos enantioméricos son superiores al 95% en todos los casos.

2.2.2.2 Síntesis del alqueno 35 por homocrotilboración enantioselectiva

2.2.2.2.1 Optimización de la preparación del reactivo de Krauss (53)

La síntesis descrita para **53** (Figura 2.44),^{78c} reactivo de configuración adecuada para obtener el producto de homocrotilación *syn* del aldehído **2**, utiliza gas propino (**42**) como producto de partida. Dada la dificultad que implica el trabajo con gases en el laboratorio y el elevado coste económico del ácido borónico **43** (5 g por 1.130 €, Sigma-Aldrich), buscamos una alternativa para la preparación de este último compuesto. De manera satisfactoria, la hidrólisis del trifluoroborato **55** con sílica gel en presencia de agua⁸¹ proporcionó el ácido **43** con rendimiento cuantitativo. En nuestras manos, la posterior condensación del ácido borónico **43** con la tartramida quirál **46**, seguida de ciclopropanación de Simmons-Smith y de tratamiento del compuesto ciclopropanado **49** con 1,3-propanodiol proporcionó el boronato **51** con excelentes rendimientos (Figura 2.45). Los diferentes ensayos realizados con el fin de provocar la homologación de **51**, utilizando las condiciones descritas por Krauss (*n*-BuLi y ICH₂Cl para formar *in situ* el carbenoide reactivo)^{78c} rindieron una mezcla inseparable de los derivados de boro **51** y **53**. Los rendimientos de la reacción variaron desde el 5% hasta el 40%, siendo difícil la reproducibilidad de la reacción y su escalado debido, probablemente, a la dificultad para controlar la temperatura interna de la reacción durante la adición del derivado lítico (−78 °C, factor clave en la formación del carbenoide).

⁸¹ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7364-7369.

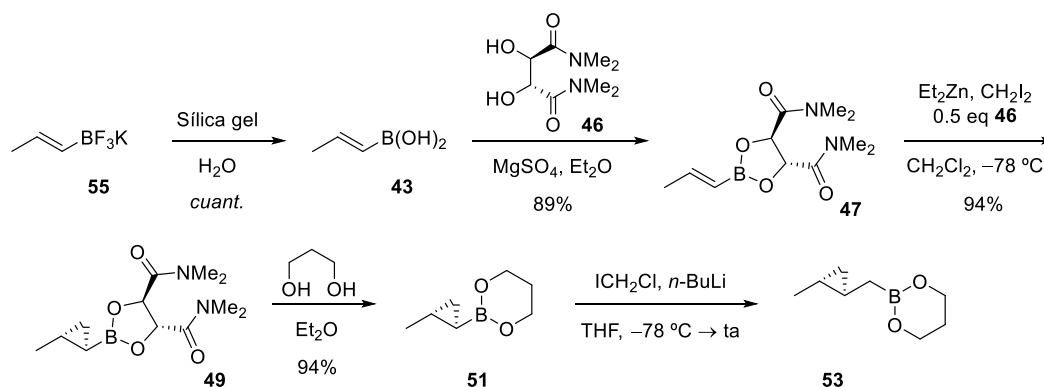


Figura 2.45

La termolabilidad de los carbenoides (por ejemplo, ClCH_2Li)⁸² debido a la α -eliminación metal-halógeno es una propiedad intrínseca típica y característica de estos intermedios, que dificulta la predicción de su estabilidad bajo ciertas condiciones de reacción. El resultado de la α -eliminación (Figura 2.46), desencadenada por la coordinación interna del metal con el halógeno, conduce finalmente a un carbeno libre y un haluro metálico, provocando la degradación del carbenoide.

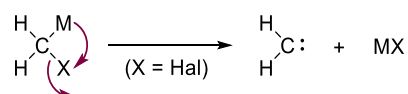


Figura 2.46

La estabilidad del carbenoide metálico y, por tanto, su comportamiento depende de diferentes factores:^{82e} i) la combinación del metal-halógeno, ii) el patrón de sustitución, iii) el disolvente y/o iv) la presencia adicional de bases dadoras o sales metálicas. La influencia de las sales metálicas en la α -eliminación se describió en los años 60,⁸³ y se confirmó posteriormente^{82a} cuando se observaron rendimientos superiores en las reacciones con BrCH_2Li al añadir 1 equivalente de LiBr . Otros grupos^{82b-d,f} han confirmado el efecto de las sales metálicas, subrayando la efectividad del reactivo de metalación mixto $\text{MeLi} \cdot \text{LiBr}$ para la formación de carbenoides. El efecto estabilizador de

⁸² a) Tarhouni, R.; Kirschleger, B.; Rambaud, M.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 835-838. b) Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 795-798. c) Pace, V.; Castodi, L.; Holzer, W. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7764-7770. d) Pace, V.; Holzer, W.; Verniest, G.; Alcántara, A. R.; De Kimpe, N. *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355, 919-926. e) Gessner, V. H. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12011-12023. f) Castoldi, L.; Monticelli, S.; Senatore, R.; Ielo, L.; Pace, V. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6692-6704.

⁸³ Magid, R. M.; Welch, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 27, 2691-2624.

la sal metálica se origina a partir de la co-agregación del carbenoide con LiX (Figura 2.47), que debilita o interrumpe la coordinación interna metal-halógeno del carbenoide.^{82e}

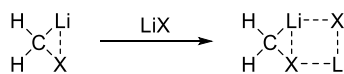


Figura 2.47

Teniendo en cuenta lo anterior, modificamos las condiciones de homologación descritas^{78c} para la preparación del reactivo **53**. El carbenoide reactivo (ClCH_2Li) se generó *in situ* adicionando el complejo $\text{MeLi} \cdot \text{LiBr}$ (2,8 eq) a una disolución de ICH_2Cl (3,0 eq)⁸⁴ y el boronato de partida **51** (1,0 eq) en THF. Las reacciones con carbenoides necesitan un exceso del precursor halometílico y de la fuente de Li, con el fin de superar su inestabilidad después de su formación a -78°C . En estas condiciones, el compuesto **53** se obtuvo con un 75% de rendimiento. La utilización de una mezcla de THF: Et_2O 1:1 como disolvente de la reacción proporcionó rendimientos no tan satisfactorios (60%).⁸⁵

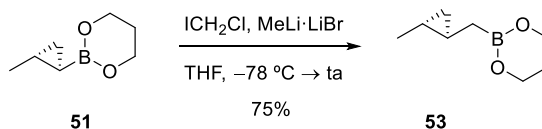


Figura 2.48

La optimización de la etapa de homologación nos permitió obtener el compuesto borónico **53** de manera reproducible, en 5 etapas de síntesis con un rendimiento global de 59% a partir del trifluoroborato **55**.

2.2.2.2.2 Reacciones de homocrotilboración y protección

La reacción de homocrotilboración del aldehído **2** con el derivado de boro **53** rindió el alcohol **56** con un elevado rendimiento (76%). En una sola etapa de síntesis se han introducido 5 átomos de carbono y se ha establecido la configuración absoluta adecuada de los estereocentros de las posiciones C_7 y C_9 de la calispongiolida. La posterior

⁸⁴ Monticelli, S.; Rui, M.; Castoldi, L.; Missere, G.; Pace, V. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 1285-1291.

⁸⁵ Los disolventes etéreos, como el THF y el Et_2O , han demostrado estabilizar el carbenoide y aumentar sus propiedades nucleófilas, debido a la interrupción de la coordinación interna responsable de la α -eliminación. Para más información, véase ref. 82a,d,f.

protección del alcohol *syn* **56** con TBSOTf utilizando Et₃N como base rindió el alqueno **35** con un 80% de rendimiento.

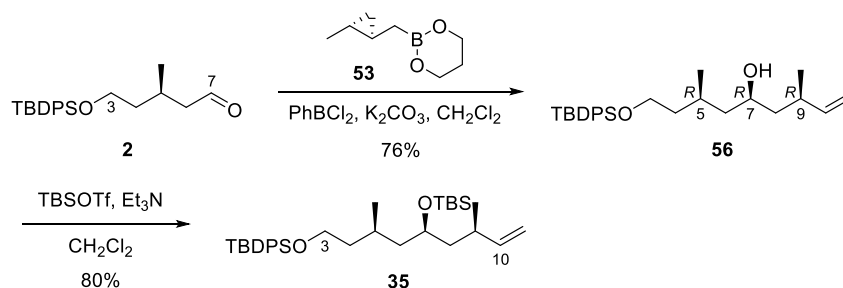


Figura 2.49

La preparación del compuesto **35** por homocrotilboración implica únicamente dos etapas de síntesis y se obtiene con un rendimiento global del 61%, aunque en este caso es preciso sintetizar previamente el reactivo de Krauss **53** (5 etapas de síntesis, 59%).

2.2.3 Comparación de los métodos A y B para la síntesis del alqueno **35**

En la Figura 2.50 se resumen las dos rutas sintéticas alternativas que se han desarrollado para la síntesis enantioselectiva del compuesto **35** (fragmento C₃-C₁₀ de la calispongiolida) a partir del aldehído **2** (fragmento C₃-C₇), poniéndose de manifiesto que el método B, que utiliza la reacción de homocrotilación, permite la síntesis del alqueno **35** de manera más eficiente, en menos etapas y con un mayor rendimiento químico.

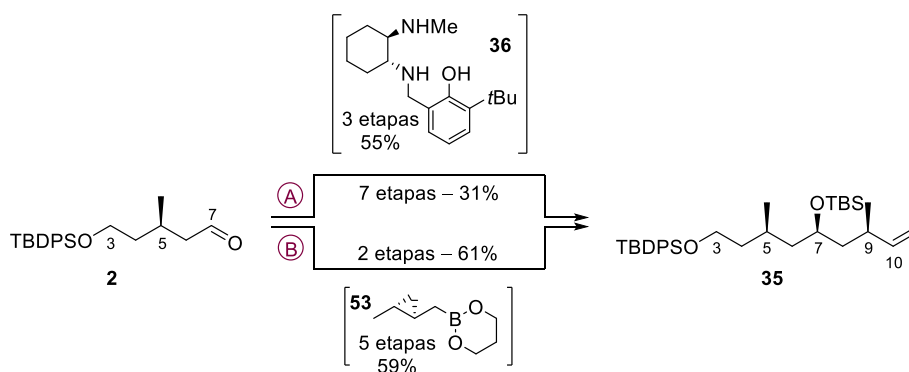


Figura 2.50

2.2.4 Síntesis del fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida a partir del alqueno **35**

La síntesis del fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida, que incorpora los centros estereogénicos en C₅, C₇ y C₉ y la insaturación de configuración *Z* en la posición C₂, se

abordó a partir de la olefina **35** mediante una desprotección selectiva del hidroxilo primario y posterior formación del alqueno de configuración *Z* por olefinación de Still-Gennari.

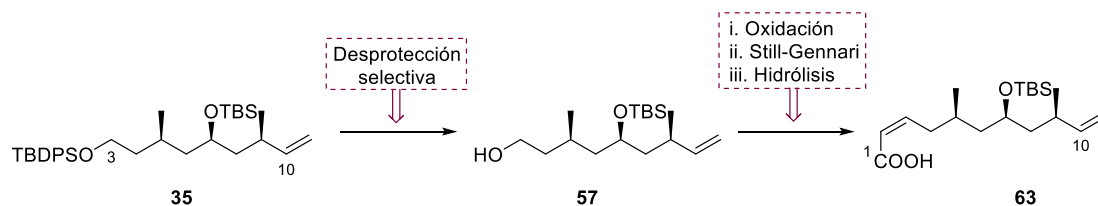


Figura 2.51

2.2.4.1 Desprotección selectiva de 35

La desilación selectiva del grupo *terc*-butildifenilsililo en presencia del grupo *terc*-butildimetilsililo del compuesto **35** se realizó, en un primer ensayo y a pequeña escala (77 mg de **35**), con KOH en presencia del éter 18-corona-6 en el seno de THF:H₂O (10:1),⁸⁶ obteniéndose el alcohol **57** con un rendimiento del 63%. No obstante, al escalar la reacción, el rendimiento de **57** disminuyó al 36%, rindiendo de forma mayoritaria el diol **58** (55%).

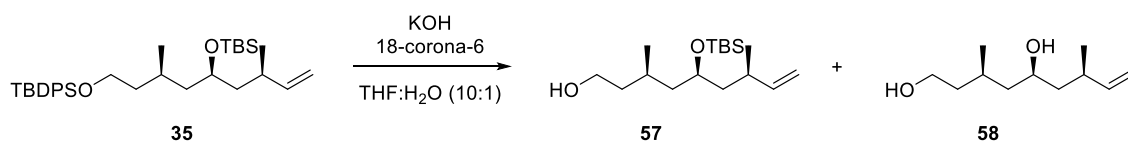


Figura 2.52

Este inconveniente pudo superarse efectuando la desprotección con una disolución de hidróxido sódico al 10% en metanol a reflujo.⁸⁷ En estas condiciones se produjo la desprotección selectiva del grupo TBDPS, obteniéndose como único producto el alcohol **57** en excelentes rendimientos (90%).

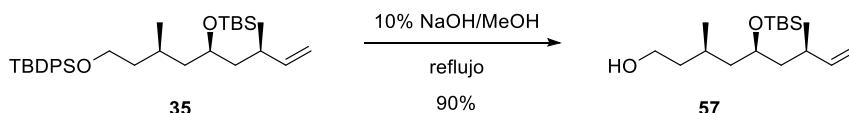


Figura 2.53

⁸⁶ Smith III, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10942-10953.

⁸⁷ Hatakeyama, S.; Irie, H.; Shintani, T.; Noguchi, Y.; Yamada, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13369-13376.

2.2.4.2 Introducción del alqueno de configuración Z

2.2.4.2.1 Formación de alquenos de configuración Z

La reacción de Wittig es uno de los métodos más importantes para la síntesis de alquenos. En esta transformación, el compuesto carbonílico reacciona con un iluro de fósforo para proporcionar el alqueno.⁸⁸ La estereoselectividad de esta reacción depende de diferentes factores como el tipo de iluro y el compuesto carbonílico, la naturaleza del disolvente e, incluso, el contraión para la formación del iluro. En general, se puede esperar una Z-selectividad de buena a elevada (~9:1) cuando iluros “no estabilizados” (con sustituyentes dadores de electrones) reaccionan con aldehídos en condiciones libres de sales y disolventes apróticos, mientras que se obtienen E-alquenos cuando se utilizan iluros estabilizados (con sustituyentes atractores de electrones). El Z-alqueno tiende a predominar bajo condiciones cinéticas, indicando una preferencia intrínseca para el *cis*-oxafosfetano; sin embargo, bajo condiciones termodinámicas, el equilibrio de los dos oxafosfetanos con los reactivos permite la formación predominante del *trans*-oxafosfetano, más estable, y, por tanto, del E-alqueno.

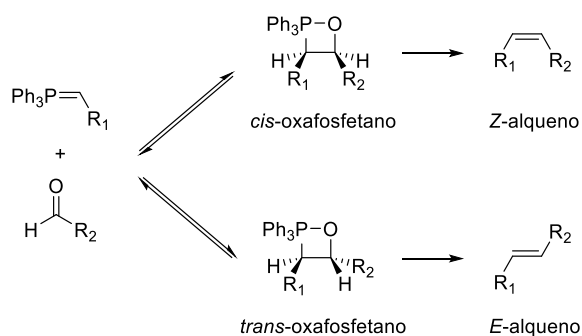


Figura 2.54

Una importante modificación de la reacción de Wittig es la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE),⁸⁹ que permite la obtención de cetonas y ésteres α,β -insaturados utilizando un fosfonato estabilizado y que presenta ciertas ventajas respecto a la reacción de Wittig, tales como una mayor facilidad en la preparación de los reactivos,

⁸⁸ a) Edmons, M.; Abell, A. The Wittig Reaction. En *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 1-17. b) Siau, W.-Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. Stereoselective Synthesis of Z Alkenes. En *Stereoselective Alkene Synthesis. Topics in Current Chemistry*; Wang, J., Ed.; Springer: Berlin, 2012; Vol. 327, pp 33-58.

⁸⁹ a) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738. b) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.

una mayor variedad de sustratos y una más fácil separación de los subproductos. Sin embargo, la reacción de HWE procede exclusivamente de manera *E*-selectiva.

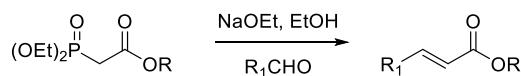


Figura 2.55

En 1983, Still y Gennari describieron la primera metodología para la preparación de *Z*-alquenos por acoplamiento de fosfonatos de bis(trifluoroalquilo) con aldehídos en presencia de bases fuertes⁹⁰ y 18-corona-6 como aditivo. El fosfonato requiere la presencia de un grupo atractor de electrones en su posición α para estabilizar el carbanión, quedando limitada la metodología, por tanto, a la obtención de cetonas, ésteres o nitrilos α,β -insaturados.

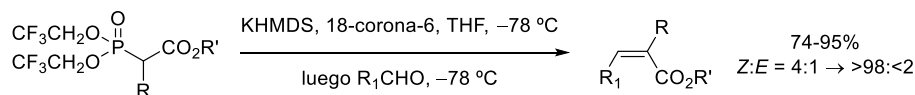


Figura 2.56

Se postula que la olefinación de HWE es reversible, hecho que justificaría que el *E*-alqueno, de menor energía, se forme selectivamente en prácticamente todos los casos. En la modificación de Still-Gennari, sin embargo, debido al efecto atractor de electrones de los grupos trifluoroalcoxi unidos al fósforo, la formación del *cis*-oxafosfetano a partir del aducto quelado está más favorecida que en la reacción de HWE, dando una etapa de eliminación más rápida que la adición inicial. Al ser el proceso irreversible, se mantiene la selectividad cinética en la etapa de adición inicial como consecuencia de las interacciones estéricas, favoreciendo la adición *anti* que conduce al *Z*-alqueno (Figura 2.57).^{88b}

⁹⁰ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.

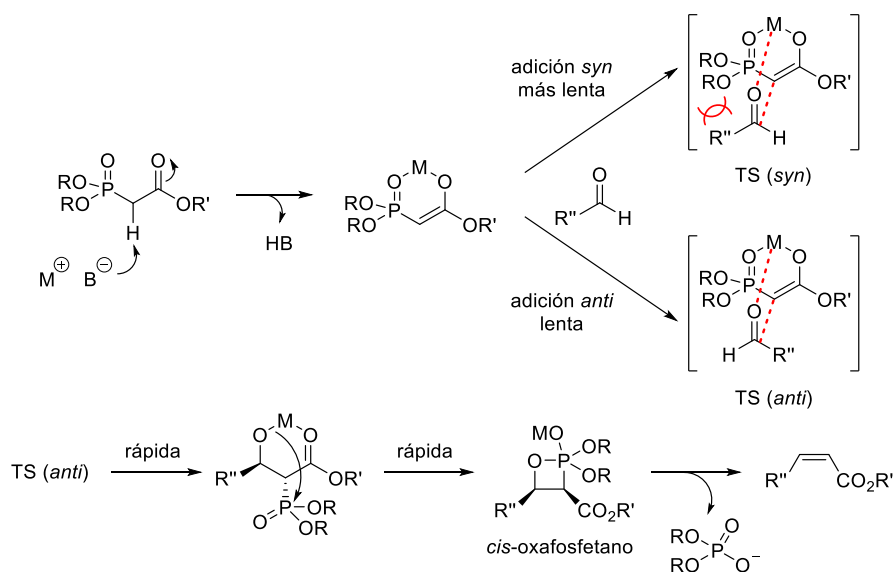


Figura 2.57

2.2.4.2.2 Generación del Z-alkeno **63** por olefinación de Still-Gennari

Para poder introducir el doble enlace Z presente en la posición C₂ de la calispongiolida, se realizó la oxidación del alcohol primario **57** con periodinano de Dess-Martin para obtener el aldehído **61** con un 92% de rendimiento. La olefinación Z-selectiva de **61** por el procedimiento de Still-Gennari utilizando (metoxycarbonilmetil)fosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) rindió el éster metílico α,β -insaturado **62** con excelente rendimiento y completa estereoselectividad. Finalmente, por hidrólisis básica del éster metílico se obtuvo el ácido carboxílico **63**, que corresponde al fragmento C₁-C₁₀ de la calispongiolida.

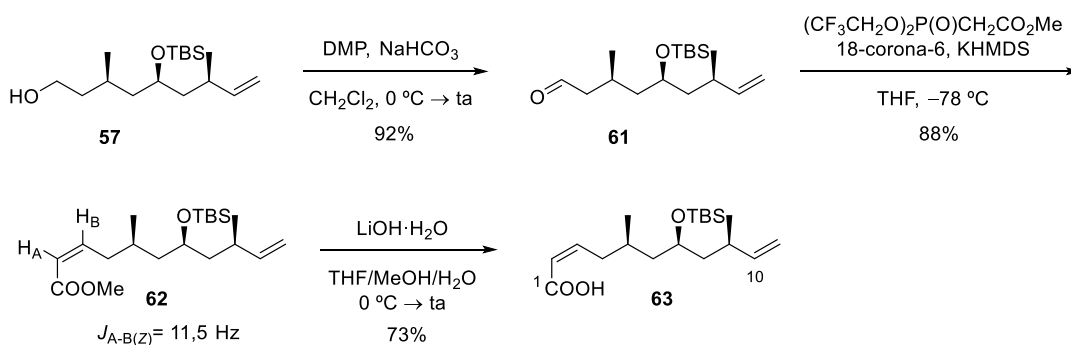


Figura 2.58

La síntesis del ácido carboxílico **63**, siguiendo el método B para la preparación del intermedio **35**, se ha llevado a cabo de manera enantioselectiva en seis etapas de síntesis, como se muestra en la siguiente figura, a partir del aldehído **2** con un rendimiento global del 32%.

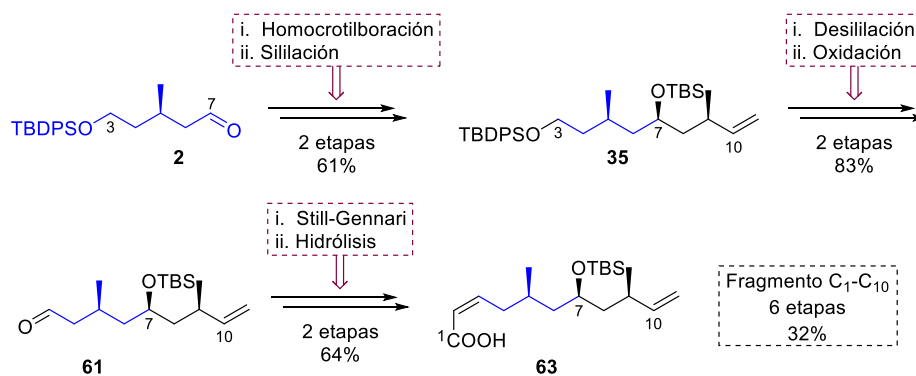


Figura 2.59

Capítulo III

Construcción del anillo macrocíclico de la calispongiolida

La segunda parte de la presente Tesis Doctoral se centra en la obtención del macrociclo de 14 eslabones de la calispongiolida por reacción de *ring-closing metathesis* entre los dobles enlaces terminales presentes en el éster α,β -insaturado **I**. Dicho éster se obtendría por esterificación entre el ácido carboxílico **63** y un alcohol γ,δ -insaturado (**64** ó **65**) que incorporaría los estereocentros de las posiciones C₁₂ y C₁₃ de la calispongiolida.

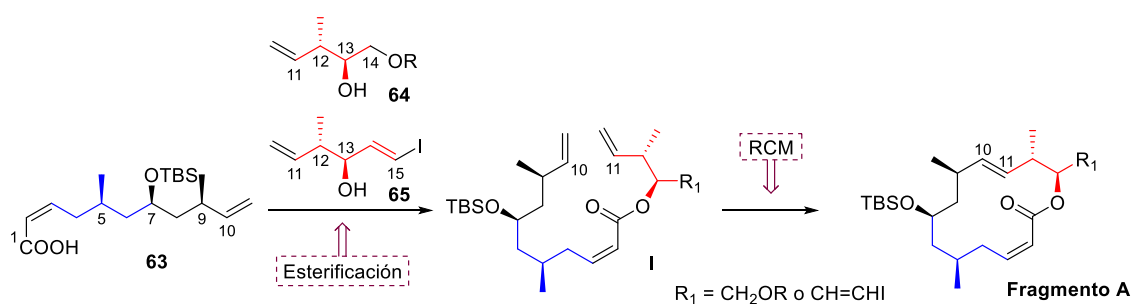


Figura 3.1

3.1 Preparación del dieno **I** precursor del Fragmento A

La síntesis del dieno **I** requería la preparación previa del alcohol γ,δ -insaturado. En función de si se utiliza el alcohol **64** o el alcohol **65** en la reacción de esterificación, el

éster **I** incorporará el fragmento C₁₁-C₁₄ o el fragmento C₁₁-C₁₅ de la calispongiolida, respectivamente.

3.1.1 Fragmento C₁₁-C₁₄ de la calispongiolida

Inicialmente, nos propusimos abordar la síntesis del éster **I** a partir del alcohol crotilico **64**. En etapas más avanzadas, se incorporaría el yoduro vinílico (carbono C₁₅) mediante una olefinación de Takai, tal como se esquematiza en la siguiente figura. La síntesis de **64** planteamos efectuarla por ozonólisis reductiva del alcohol alílico convenientemente protegido y posterior reacción de crotilación enantioselectiva de Leighton, para introducir los dos estereocentros con configuración definida.

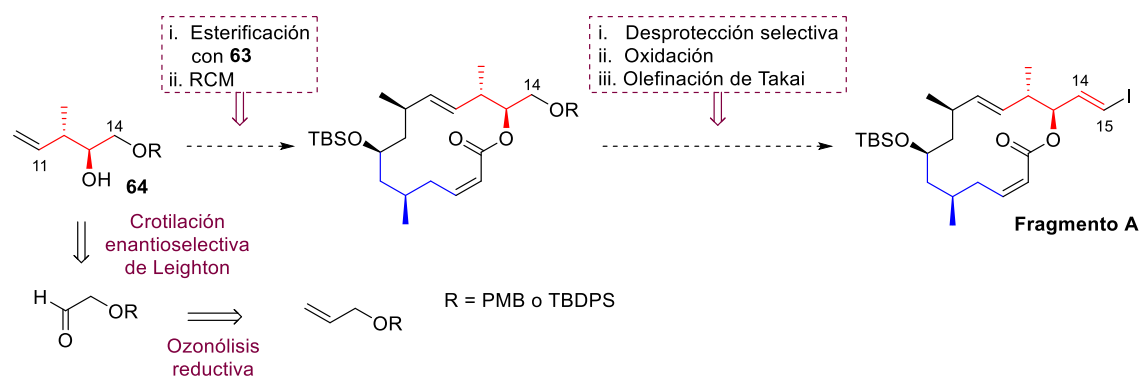


Figura 3.2

3.1.1.1 Crotilación enantioselectiva de Leighton

En las últimas décadas, las reacciones de crotilación enantioselectiva, al igual que las alilaciones (apartado 2.2.1.1 de esta Memoria), han sido ampliamente estudiadas en el campo de la síntesis de productos naturales policétidos.⁵³ Los inicios de esta química se remontan a finales de los años 70, con la adición regio- y diastereoespecífica de los isómeros del crotilboronato de Hoffmann a aldehídos.^{54a,91}

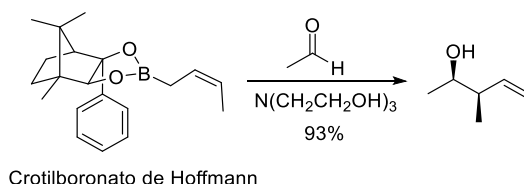


Figura 3.3

⁹¹ Hoffmann, R. W.; Ladner, W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4653-4656.

Posteriormente, aparecieron otros métodos altamente eficientes para el control absoluto de la estereoselectividad, la mayoría de los cuales utilizan reactivos quirales modificados de crotilmetales (desarrollados por Brown,⁹² Roush,⁹³ Masamune,⁹⁴ Soderquist,^{54g} Duthaler,⁹⁵ Panek⁹⁶ o Leighton,^{63,74,97} entre otros), que pueden estar catalizados por ácidos o bases de Lewis (como los publicados por Hall^{54i,98} o Denmark,^{55c,99} respectivamente), o por sistemas catalíticos utilizando reactivos alílicos (como el desarrollado por Krische).¹⁰⁰

A pesar de los importantes avances tanto conceptuales como prácticos (de trabajo experimental), los reactivos más utilizados en las reacciones de crotilación enantioselectiva siguen siendo los crotilboranos desarrollados por Brown y los crotilboronatos desarrollados por Roush.¹⁰¹ En ambos casos, los reactivos de (*E*)-crotilo conducen a productos de adición *anti*, mientras que los reactivos de (*Z*)-crotilo proporcionan productos *syn* (Figura 3.4). La preparación de estos reactivos requiere la metalación del 2-butenio en condiciones criogénicas y el posterior tratamiento con *B*-metoxidiisopinocampfenilborano [derivado del (+)- o (–)- α -pineno, en el caso del reactivo de Brown]^{92b} o la posterior formación del éster borónico y reacción con (+)- o (–)-tartrato de diisopropilo, en el caso del reactivo de Roush.^{93b} Además, como se ha comentado anteriormente (apartado 2.2.1.1), estos reactivos requieren bajas temperaturas de reacción y no son estables al aire ni a la humedad, hecho que requiere la preparación *in situ* del reactivo de Brown o el almacenaje bajo atmósfera inerte a –20 °C del reactivo de Roush.

⁹² a) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294. b) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923. c) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576.

⁹³ a) Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294-296. b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339-6348. c) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359. d) Roush, W. R.; Grover, P. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3806-3813.

⁹⁴ Garcia, J.; Kim, B.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4831-4832.

⁹⁵ a) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495. b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

⁹⁶ a) Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476. b) Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.

⁹⁷ Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375-4377.

⁹⁸ a) Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160-10161. b) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2426-2428. c) Rauniyar, V.; Zhai, H.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481-8490.

⁹⁹ a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163. b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488-9489.

¹⁰⁰ a) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514-2520. b) Gao, X.; Townsend, I. A.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2350-2354.

¹⁰¹ Los artículos publicados por Brown y Roush en el contexto de las crotilaciones son, con diferencia, los más citados (búsqueda en la base de datos SciFinder).

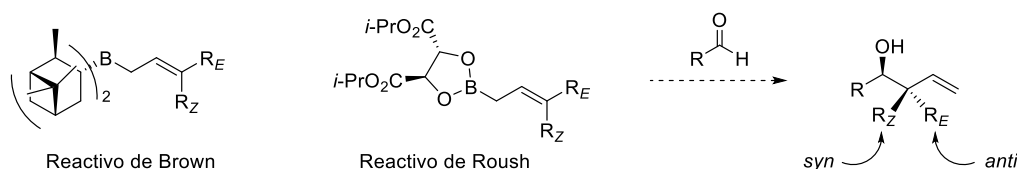


Figura 3.4

Con la finalidad de solventar los inconvenientes que presentan de los reactivos de *B*-crotilo comentados anteriormente, Leighton extendió el uso de los reactivos derivados de silicio descritos para la alilación enantioselectiva de aldehídos^{60a,b} a la crotilación enantioselectiva de aldehídos, utilizando reactivos sólidos cristalinos derivados del *cis*- o *trans*-crotiltriclorsilano⁹⁷ fáciles de preparar y de almacenar. La crotilación de aldehídos con los reactivos de *cis*- o *trans*-crotilsilano, bajo atmósfera inerte (los reactivos son sensibles a la humedad), en ausencia de catalizador a 0 °C, proporciona los productos homoalílicos *syn* o *anti* respectivamente, con buenos rendimientos y excelente enantioselectividad (93-99% ee).¹⁰²

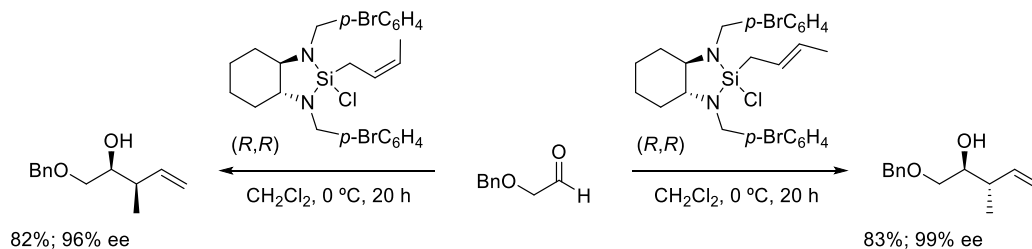


Figura 3.5

La principal limitación de esta metodología reside en la crotilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos, insaturados y alifáticos estéricamente impedidos, con los que se observa una baja reactividad. Estudios iniciales realizados por el grupo de Leighton revelaron que los ácidos de Brønsted o de Lewis podían catalizar de manera efectiva las reacciones de los crotilsilanos con aldehídos impedidos, aumentando el rendimiento, aunque las reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted transcurrían con menor enantioselectividad. Un amplio cribado de ácidos de Lewis reveló que el uso de Sc(OTf)₃ como catalizador aumentaba tanto el rendimiento como la enantioselectividad de la reacción de crotilación (91-99% ee).⁶³ Posteriormente, Leighton incorporó el uso de

¹⁰² Para ver aplicaciones de esta reacción, véase: a) Bolshakov, S.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3809-3812. b) Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2796-2797. c) Dai, W.-M.; Chen, Y.; Jin, J.; Wu, J.; Lou, J.; He, Q. *Synlett* **2008**, 1737-1741. d) Vuong, S.; Brondel, N.; Len, C.; Papot, S.; Renoux, B. *Tetrahedron* **2012**, 68, 433-439.

Sc(OTf)₃ en las reacciones de alilación de aldehídos complejos y estéricamente impedidos, observando asimismo un aumento de la reactividad y la enantioselectividad.

Estos estudios ampliaron en gran manera el alcance de la crotilación de Leighton.¹⁰³ Durante un tiempo, Sigma-Aldrich comercializó una mezcla de los reactivos de Leighton [(*S,S*)-*cis* o *trans*; (*R,R*)-*cis* o *trans*] con triflato de escandio (ratio molar de 25:1) bajo el nombre de EZ-CrotylMix. Actualmente estos reactivos están descatalogados, probablemente debido a su coste, que junto a su elevado peso molecular (PM = 569 g/mol) dificulta el escalado de las reacciones, o a su escasa utilización comercial.¹⁰⁴

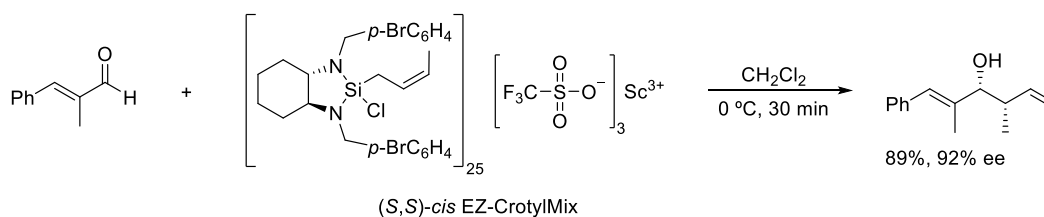


Figura 3.6

Finalmente, en el año 2013,⁷⁴ Leighton y colaboradores describieron la reacción de crotilación de aldehídos impedidos utilizando un procedimiento “one-pot” a partir del ligando quiral **36** y el crotiltriclorosilano (Figura 3.7). Esta reacción transcurre de manera más rápida (puede completarse en una hora a 0 °C) que las descritas anteriormente, con mayor enantioselectividad y en ausencia de un ácido de Lewis. Como ya se ha indicado en el apartado 2.2.1.3 (Figura 2.36) de la presente Memoria, esta metodología “one-pot” es también eficiente para las alilaciones enantioselectivas de aldehídos (utilizando aliltriclorosilano en lugar de crotiltriclorosilano).

¹⁰³ Para ver aplicaciones de esta reacción, véase: a) McCubbin, J. A.; Maddess, M. L.; Lautens, M. *Synlett* **2011**, 2857-2861. b) Harrison, T. J.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7308-7311. c) Brewitz, L.; Laveria, J.; Yada, A.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4532-4537. d) Ho, S.; Bucher, C.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6757-6761. e) Kin, D.; Reddy, S.; Singh, O. V.; Lee, J. S.; Kong, S. B.; Han, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 512-515. f) Chen, Q.-Y.; Liu, Y.; Cai, W.; Luesch, H. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3011-3029. g) Willwacher, J.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4217-4221. h) Willwacher, J.; Heggen, B.; Wirtz, C.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10416-10430. i) Foley, C. N.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5858-5861.

¹⁰⁴ a) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3925-3931. b) Hallside, M. S.; Brzozowski, R. S.; Wuest, W. M.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1148-1151. c) Koukal, P.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 7408-7412.

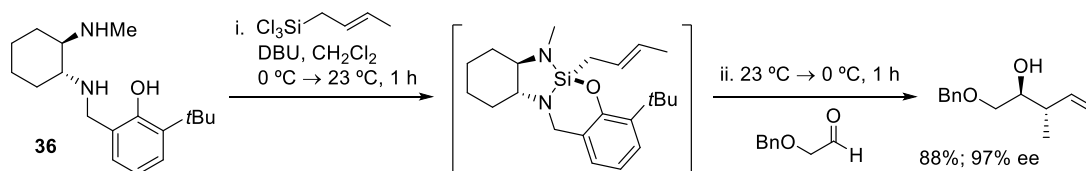


Figura 3.7

3.1.1.2 Síntesis enantioselectiva del alcohol crotilico 64

La preparación de los alcoholes crotilicos **64a** y **64b**, que corresponden al fragmento C₁₁-C₁₄ de la calispongíolida, se encuentra descrita en la literatura a partir del 2-[(*p*-metoxibencil)oxi]etanal (**68a**), por crotilación siguiendo el método de Roush^{105b} o a partir del 2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]etanal (**68b**), por crotilación siguiendo el método de Brown.^{105a}

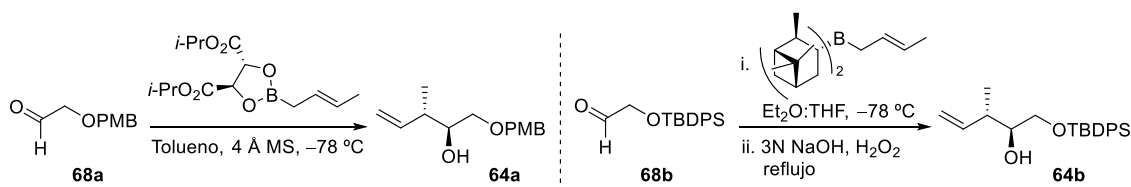


Figura 3.8

Con el fin de evitar la metalación del 2-buteno, requerida en los procedimientos mencionados, nos planteamos una síntesis alternativa de **64** mediante una crotilación enantioselectiva de Leighton. Inicialmente, abordamos la preparación del aldehído **68a**. La protección del alcohol alílico **66** en forma de *p*-metoxibenciléter¹⁰⁶ seguida de una ozonólisis reductiva de **67a** y posterior tratamiento con DMS, rindió una mezcla de aldehídos de difícil separación. El cambio de DMS por PPh₃ no mejoró los resultados. Por este motivo, utilizamos el cloruro de *tert*-butildifenilsililo para la protección del alcohol alílico **66**.¹⁰⁷ La posterior ozonólisis reductiva del alcohol sililado **67b** con PPh₃ proporcionó el aldehído **68b** con buenos rendimientos (Figura 3.9).

¹⁰⁵ a) Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068. b) Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946-7968.

¹⁰⁶ England, P.; Chun, K. H.; Moran, E. J.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2669-2672.

¹⁰⁷ Toneto Novaes, L. F.; Martins Avila, C.; Pelizzaro-Rocha, K. J.; Vendramini-Costa, D. B.; Pereira Dias, M.; Barbosa Trivella, D. B.; Ernesto de Carvalho, J.; Ferreira-Halder, C. V.; Pili, R. A. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1687-1699.

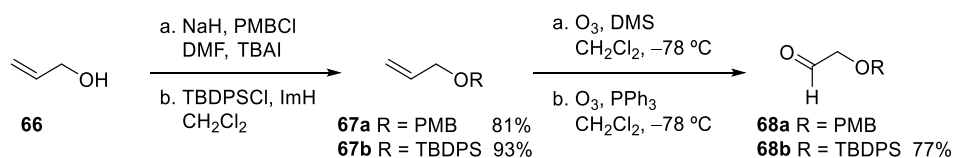


Figura 3.9

La crotilación enantioselectiva de Leighton se realizó únicamente sobre **68b**, ya que el aldehído **68a** no se obtuvo de forma pura. Sobre una disolución del diaminofenol quiral **36**, DBU y el crotiltriclorosilano **69** en diclorometano a 0 °C se añadió el aldehído **68b**, obteniéndose una mezcla del alcohol homoalílico **64b** y el aldehído de partida **68b**, en proporción 7:3, que no pudo separarse por cromatografía en columna.

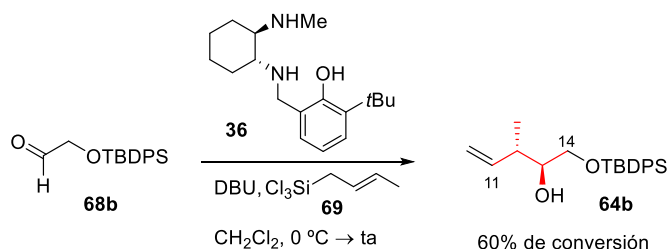


Figura 3.10

El diaminofenol quiral **36** se sintetizó siguiendo la metodología descrita en la literatura⁷⁴ y esquematizada anteriormente en la Figura 2.37. A su vez, el crotiltriclorosilano **69** se preparó en dos etapas de síntesis¹⁰⁸ siguiendo la secuencia sintética que se muestra a continuación.

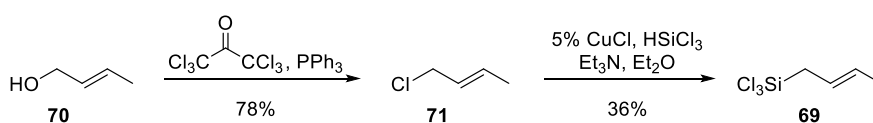


Figura 3.11

3.1.2 Esterificación de Yamaguchi del ácido carboxílico **63** con el alcohol **64b**

La esterificación de Yamaguchi, desarrollada en el año 1979,¹⁰⁹ se basa en la formación de un éster por alcoholísis del anhídrido mixto resultante de la reacción del cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (TCBC) con el ácido carboxílico de interés. En el procedimiento

¹⁰⁸ O'Hara, P. S.; Incerti-Pradillos, C. A.; Kabeshov, M. A.; Shipilovakikh, S. A.; Rubtsou, A. E.; Elsegood, M. R. J.; Malkov, A. V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4551-4555.

¹⁰⁹ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

original, de dos etapas, el anhídrido mixto se formaba utilizando Et₃N en THF y se aislaba por filtración. Seguidamente, se disolvía en benceno o tolueno y reaccionaba con el alcohol en presencia de DMAP para formar el éster con elevado rendimiento y cortos tiempos de reacción (Figura 3.12). Posteriormente, en el año 1990, Yonemitsu¹¹⁰ modificó este procedimiento consiguiendo la esterificación “one-pot” sin necesidad de aislar el anhídrido mixto.

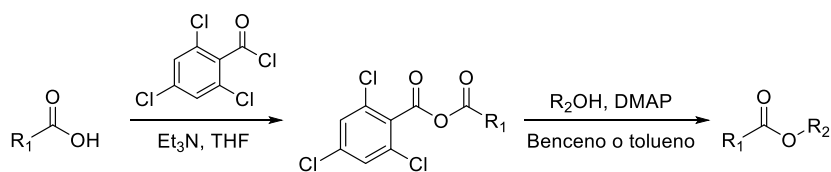


Figura 3.12

Según Yamaguchi, la reacción se basa en la formación inicial de un anhídrido mixto **K** por desprotonación del ácido carboxílico y posterior ataque al cloruro de ácido. El DMAP, que actúa como agente acilante, se adiciona y reacciona con **K** para formar una sal de acilpiridinio con eliminación del arilcarboxilato. Finalmente, el alcohol reacciona con la sal de acilpiridinio para dar el éster deseado.¹¹¹ Sin embargo, Dhimitruka y SantaLucia¹¹² postularon un mecanismo diferente (en azul, Figura 3.13), en el cual el anhídrido mixto **K** reacciona con otro equivalente del carboxilato para formar el anhídrido simétrico **L** y el arilcarboxilato. El ataque nucleófilo del alcohol sobre **L** proporciona el éster deseado y regenera el carboxilato. Según este mecanismo, el procedimiento original en dos etapas no sería necesario, así como tampoco se requeriría la utilización de un exceso de DMAP. De hecho, el DMAP puede actuar como catalizador nucleófilo, acelerando la reacción mediante la formación de la sal de acilpiridino.¹¹³

¹¹⁰ Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6367-6370.

¹¹¹ Li, J.; Holsworth, D. D.; Brewer, A. R. E.; Galatsis, P.; Balasubramanian, M.; Ahmad, N. M. *Carboxylic Acid Derivatives Synthesis*. En *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J.; Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, 2007; pp 457-550.

¹¹² Dhimitruka, I.; SantaLucia, J., Jr. *Org. Lett.* **2006**, 8, 47-50.

¹¹³ Tsakos, M.; Schaffert, E. S.; Clement, L. L.; Villadsen, N. L.; Poulsen, T. B. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 605-632.

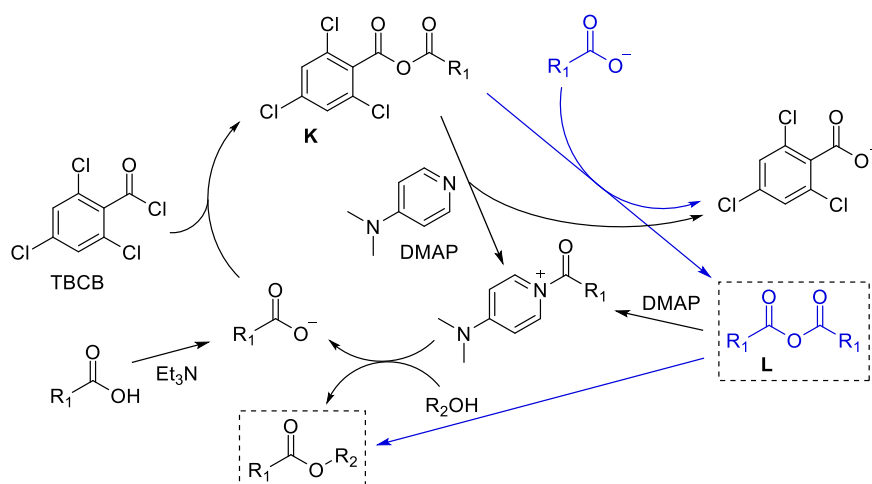


Figura 3.13

En nuestro caso, en un primer ensayo, la esterificación entre el ácido carboxílico **63** y el alcohol **64b** siguiendo el protocolo de Yamaguchi¹¹⁴ rindió únicamente trazas del éster **72** (identificado por espectroscopia de ¹H RMN), recuperándose gran parte de los productos de partida.

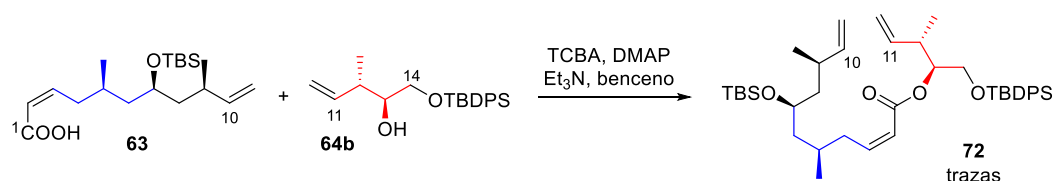


Figura 3.14

Teniendo en cuenta la dificultad en la purificación de **64b** y la necesidad de tener que afrontar en etapas posteriores la desprotección selectiva del alcohol primario de **72** para llevar a cabo la olefinación de Takai (véase Figura 3.2), decidimos no insistir en esta reacción y replantear la estrategia sintética.

3.1.3 Fragmento C₁₁-C₁₅ de la calispongiolida

La esterificación del ácido **63** con el alcohol **65** supone una estrategia sintética más convergente, en la que se reduce el número de etapas. El alcohol crotilico **65**, que corresponde al fragmento C₁₁-C₁₅ de la calispongiolida, incorpora ya la agrupación yodovinilo en su estructura así como los estereocentros de las posiciones C₁₂ y C₁₃ con la configuración adecuada para la síntesis de la calispongiolida. Estos carbonos quirales se

¹¹⁴ Dias, L. C.; Polo, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4072-4112.

generarían mediante una crotilación enantioselectiva de Leighton del aldehído **74**, sintetizado a partir del *cis*-yodoacrilato de etilo (**73**).

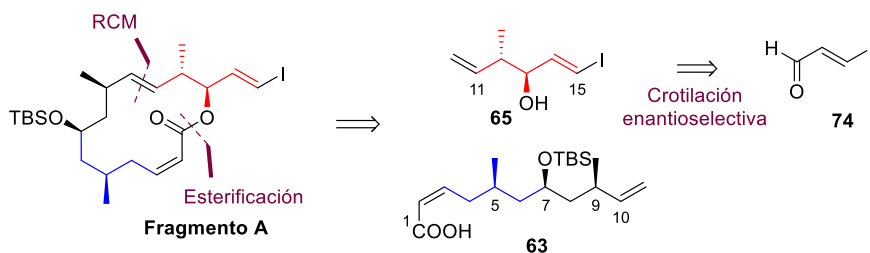


Figura 3.15

La reducción e isomerización del *cis*-yodoacrilato **73** comercial rindió el aldehído **74**, un compuesto inestable y explosivo, por lo que solo se puede almacenar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de argón por cortos períodos de tiempo (horas).¹¹⁵ Sin previa purificación y realizando únicamente un control por ^1H RMN, el aldehído **74** se sometió inmediatamente a la crotilación enantioselectiva de Leighton con el ligando **36** y el crotiltriclorosilano **69**, previamente preparados siguiendo las metodologías descritas anteriormente (véase Figuras 2.37 y 3.11). El alcohol **65** se obtuvo con un rendimiento global del 60%.

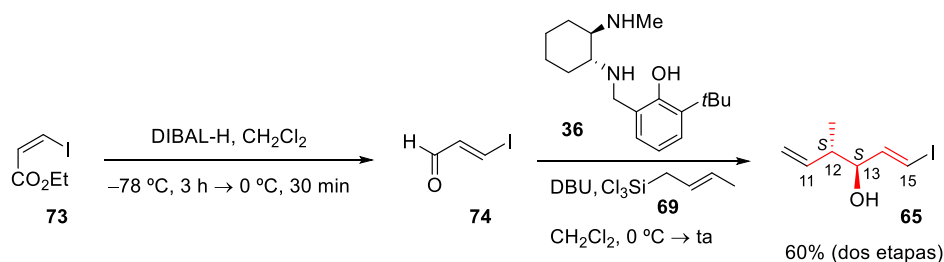


Figura 3.16

3.1.4 Esterificación de Yamaguchi del ácido carboxílico **63** con el alcohol **65**

De manera inesperada, el acoplamiento mediante una esterificación de Yamaguchi del ácido carboxílico **63** con el alcohol **65** condujo a una mezcla de los ésteres *Z*-**75** y *E*-**75**, isómeros en el doble enlace en α del carbonilo (Figura 3.17). La isomerización del alqueno conjugado puede atribuirse a un proceso de 1,4-adición-eliminación del DMAP, que provoca la pérdida de la configuración del doble enlace.^{88b,116}

¹¹⁵ Fuwa, H.; Suzuki, T.; Hubo, H.; Yamori, T.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2678-2688.

¹¹⁶ a) Roush, V. R.; Blizzard, A. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332-4339. b) Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973-8982. c) Schmidt, C.; Kazmaier, U. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4643-4648.

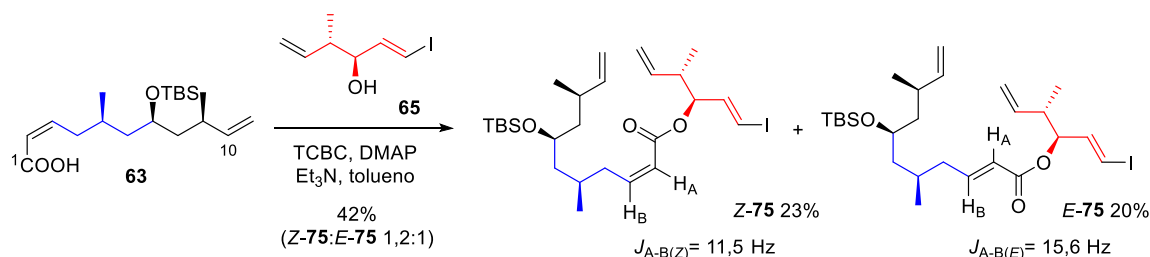


Figura 3.17

En vista de estos resultados, decidimos efectuar la esterificación por un procedimiento que no utilizase DMAP.

3.1.5 Esterificación de Mitsunobu del ácido carboxílico 63 con el alcohol epi-65

Para evitar la isomerización del doble enlace en α del carbonilo del éster, nos planteamos llevar a cabo una esterificación de Mitsunobu. Esta reacción, desarrollada por Mitsunobu y Yamada en 1967,¹¹⁷ no solo permite la esterificación de alcoholes sino también la conversión de alcoholes a otros grupos funcionales. A diferencia de otros reactivos de acoplamiento más utilizados, que actúan activando el ácido carboxílico para el ataque nucleófilo del alcohol, en la reacción de Mitsunobu es el alcohol el que se activa para ser atacado por el ácido carboxílico.¹¹³ Se trata de un método versátil y ampliamente utilizado para el acoplamiento deshidratante de un alcohol con un ácido/pronucleófilo mediante la utilización de una combinación de un azodicarboxilato oxidante (DIAD o DEAD principalmente) y una fosfina reductiva (típicamente PPh_3), bajo condiciones de reacción suaves y un medio neutro, que transcurre con inversión de la configuración del alcohol.^{118,119}

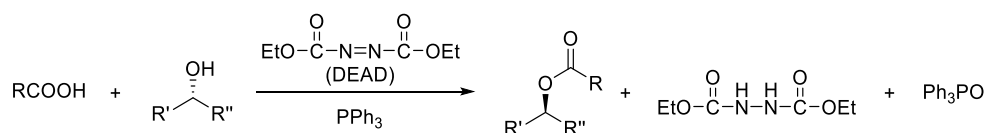


Figura 3.18

¹¹⁷ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.

¹¹⁸ a) But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-1355. b) Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. c) Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739-752.

¹¹⁹ Para una discusión del mecanismo de la reacción de Mitsunobu, véase: Schenk, S.; Weston, J.; Anders, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566-12576.

Por este motivo, abordamos la síntesis del alcohol epi-**65**, de configuración *R* en el centro estereogénico en C₁₃.

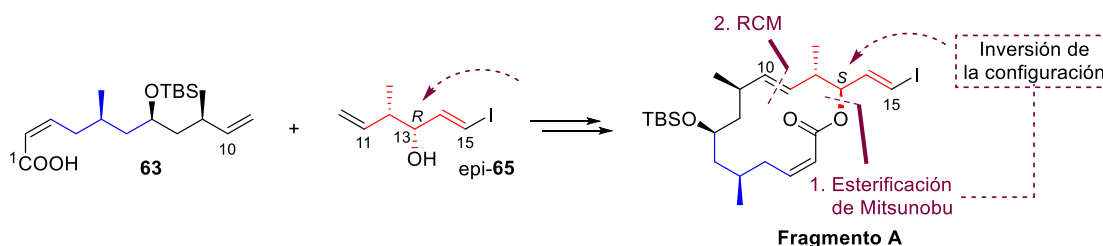


Figura 3.19

El alcohol epi-**65** se sintetizó a partir del *cis*-yodoacrilato **73** siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.¹¹⁵ La reducción e isomerización de **73**, seguida de la reacción del aldehído resultante **74** con la oxazolidinona de Evans **76** y posterior protección del alcohol secundario con TBS proporcionó **77** con buenos rendimientos. El tratamiento de **77** con NaBH₄ condujo al alcohol **78** que, tras oxidación con el reactivo de Dess-Martin, metilación de Wittig y eliminación del grupo TBS, rindió el alcohol deseado de configuración *R* en la posición C₁₃.

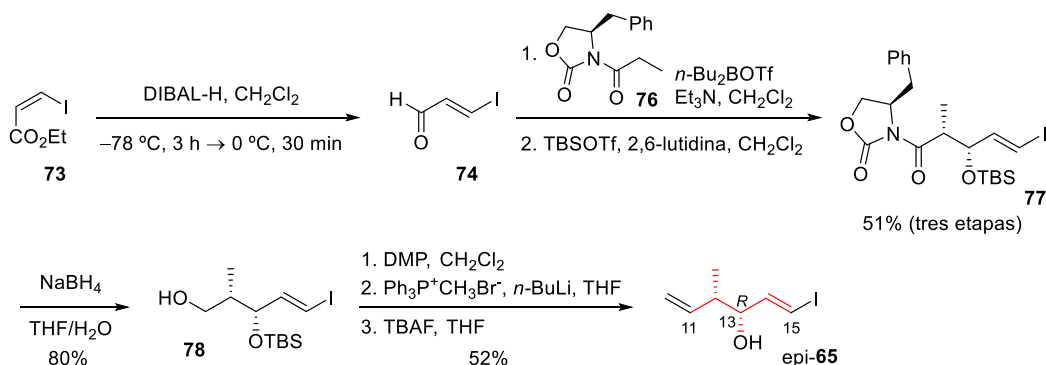


Figura 3.20

Tal como habíamos previsto, la esterificación de Mitsunobu entre el ácido carboxílico **63** y el alcohol epi-**65**, utilizando trifenilfosfina y DIAD,¹²⁰ transcurrió con inversión de la configuración para dar el éster *Z*-**75**, que mantiene la configuración *Z* del doble enlace de la agrupación enoato (Figura 3.21). No se observó por ¹H RMN del crudo de reacción la formación del éster *E*-**75**.

¹²⁰ Thiraporn, A.; Rukachaisirikul, V.; lawsipo, P.; Somwang, T.; Tadpetch, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7133-7147.

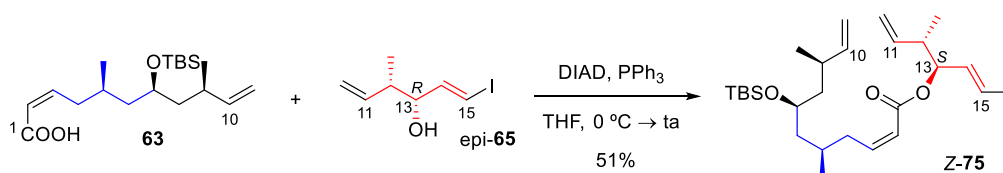


Figura 3.21

3.2 Reacción de RCM: cierre del anillo macrocíclico de la calispongiolida

Para realizar el cierre del macrociclo de la calispongiolida (Fragmento A) a partir del éster Z-75, planteamos una reacción de RCM entre los carbonos C₁₀-C₁₁, una estrategia distinta de las utilizadas con anterioridad para la construcción del macrociclo de la calispongiolida (véase Figura 1.39 de la presente Memoria).

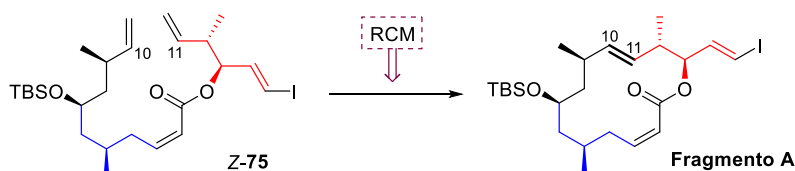


Figura 3.22

La metátesis olefínica catalizada por complejos de metal de transición-carbeno es una de las reacciones de formación de enlaces C-C más importantes en la química orgánica moderna. Las transformaciones de metátesis, incluyendo *cross-metathesis* (CM), *ring-closing metathesis* (RCM), metátesis de eninos, metátesis de alquinos y *ring-opening metathesis polymerization* (ROMP), se utilizan cada vez más en química sintética debido a la elevada reactividad y estabilidad térmica de los catalizadores desarrollados en las últimas décadas y, también, a su excelente compatibilidad con diferentes grupos funcionales. En la Figura 3.23 se representan algunos de estos catalizadores.¹²¹

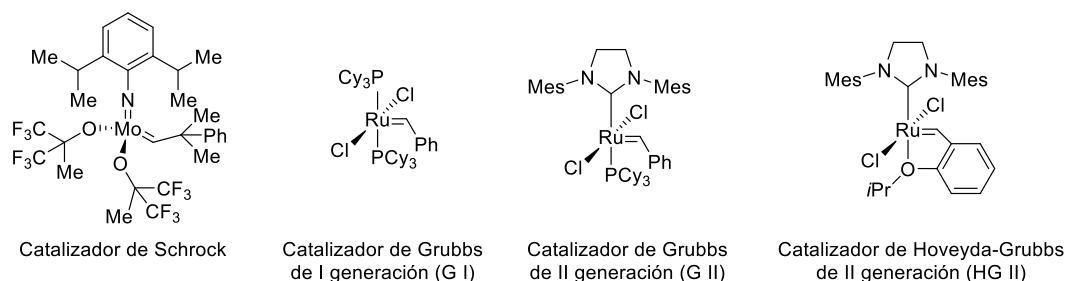


Figura 3.23

¹²¹ Hanson, P. R.; Maitra, S.; Chegondi, R.; Markley, J. L. General Ring-Closing Metathesis. En *Handbook of Metathesis. Applications in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Grubbs, R. H.; O'Leary, D. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2015; Vol. 2, pp 1-170.

La reacción de *ring-closing metathesis* (RCM) es una de las metodologías más utilizadas para construir sistemas cíclicos insaturados a partir de dos alquenos terminales. Desde su primera publicación por el grupo de Villemín,¹²² se ha utilizado muy frecuentemente para acceder a una gran variedad de sistemas carbocíclicos o heterocíclicos, incluyendo anillos de tamaño pequeño, mediano y grande.¹²³ En 1970, Chauvin y colaboradores¹²⁴ propusieron un mecanismo que consiste en una secuencia de [2+2] cicloadiciones/cicloversiones formales involucrando alquenos, metalcarbenos e intermedios metalaciclobutano. Así, el dieno **M** reacciona inicialmente con la especie metalcarbeno activa $[M]=CH_2$ para generar el metalaciclobutano **O** vía un proceso de cicloadición [2+2], que lleva a la formación del alquildieno **P**. Posteriormente, **P** experimenta una nueva cicloadición [2+2] para generar el metalaciclobutano **Q**, que a través de cicloversión conduce al alqueno cíclico **N** y regenera el metalcarbeno. La fuerza conductora de esta reacción es la formación de etileno, altamente volátil, que desplaza el ciclo hacia el producto final.¹²⁵

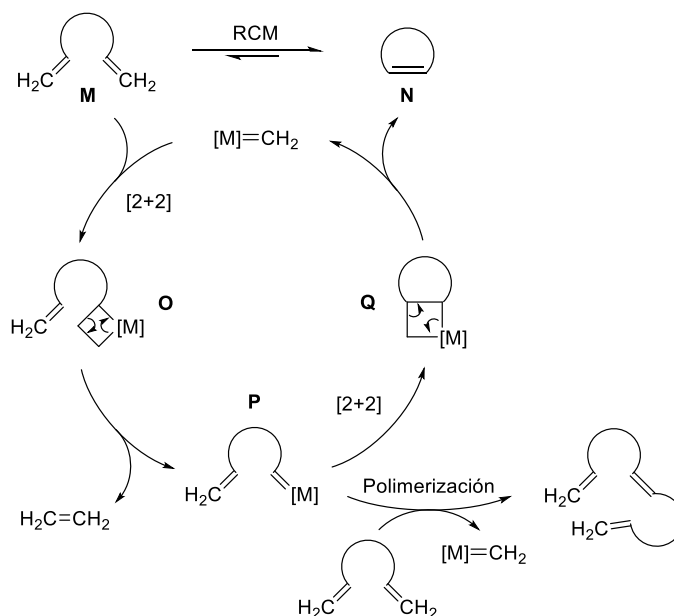


Figura 3.24

La polimerización (Figura 3.24) es una reacción competitiva a la reacción de cierre de anillo que cobra importancia en el caso de la formación de macrociclos. Se favorece

¹²² Villemín, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1715-1718.

¹²³ Cheng-Sánchez, I.; Sarabia, F. *Synthesis* **2018**, 50, A-AL.

¹²⁴ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161-176.

¹²⁵ a) Yet, L. Olefin Ring-Closing Metathesis. En *Organic Reactions*; Denmark, S. E., Ed.; Wiley: Hoboken, 2015; Vol 87, pp 1-1342. b) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043. c) Ghosh, S.; Sarkar, N. *J. Chem. Sci.* **2006**, 118, 223-235.

cuando existen restricciones conformationales en el sustrato de partida y puede disminuirse aumentando la dilución de la mezcla de reacción y con la adición lenta del sustrato sobre una suspensión del catalizador en el disolvente de la reacción. Las temperaturas elevadas (reflujo de tolueno) también favorecen la reacción de RCM a expensas de provocar, en parte, la descomposición del catalizador. En consecuencia, el cierre de macrociclos a temperaturas elevadas requiere más carga de catalizador.^{125c,126}

Dado que en la literatura¹²⁷ se han descrito diversos ejemplos de cierre de anillos de 14 eslabones por reacción de RCM (Figura 3.25), algunos de ellos de nuestro grupo de investigación,^{48,49} nos propusimos utilizar esta reacción para la formación del Fragmento A de la calispongiolida.

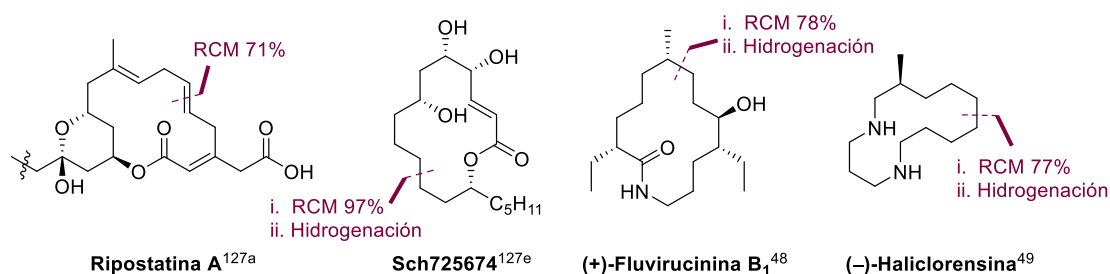


Figura 3.25

3.2.1 Ensayos de reacción de RCM del éster Z-75

De manera inesperada, la reacción de RCM del éster Z-75 para formar el enlace C₁₀-C₁₁ del compuesto **79** (Fragmento A) rindió de forma mayoritaria el cicloocteno **80** por reacción de RCM competitiva de los alquenos de las posiciones C₂ y C₁₀.

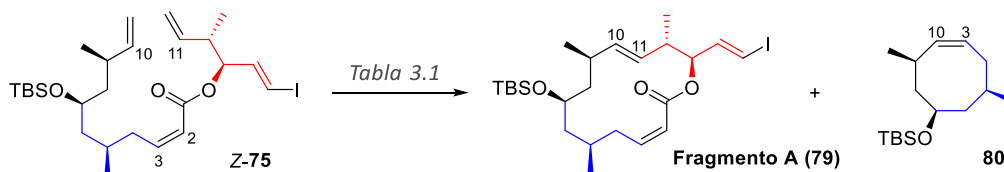


Figura 3.26

¹²⁶ a) Han, S.-Y.; Chang, S. General Ring-Closing Metathesis. En *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VHC: Weinheim, 2003; Vol. 2, pp 5-127. b) Hyeok Hong, S.; Sanders, D. P.; Woo Lee, C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17160-17161.

¹²⁷ a) Tang, W.; Prusov, E. V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4690-4693. b) Oh, H.-S.; Kang, H.-Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1125-1130. c) Pawar, A. B.; Prasad, K. R. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15202-15206. d) Moretti, J. D.; Wang, X.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7963-7970. e) Sunnam, S. K.; Prasad, K. R. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2096-2101.

Todos los ensayos realizados con el fin de evitar o minimizar la formación del compuesto **80** resultaron infructuosos. En la Tabla 3.1 se recogen los resultados obtenidos en los múltiples ensayos realizados, modificando el catalizador y la carga molar de éste, modificando el disolvente y la dilución de la reacción, la temperatura y el tiempo de reacción, e incluso añadiendo $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$.¹²⁸

Entrada	Z-75 (mg)	Catalizador	Disolvente [mM] (°C)	Tiempo (h)	Resultados		
					79	80	Z-75
1	46	G II 30 mol%	CH_2Cl_2 [5,0] (42)	28	-	3,3 mg (15%)	13,7 mg
2	18	G I 20 mol% $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ 0.3eq.	CH_2Cl_2 [2,5] (42)	17	-	0,7 mg (8%)	13,3 mg
3	66	G II 20 mol%	CH_2Cl_2 [2,5] (42)	3	-	10,7 mg (34%)	23 mg
4	13.7	HG II 30 mol%	Tolueno [5,0] (80)	21	1,2 mg (9%)	3 mg (46%)	2,7 mg
5	70	HG II 30 mol%	Tolueno [5,0] (80)	22	3 mg (5%)	10 mg (30%)	18 mg
6	13	HG II 60 mol% $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ 1 eq.	CH_2Cl_2 [2,5] (42)	19	1,5 mg (12%)	3 mg (48%)	5 mg
7	23	HG II 30 mol%	Tolueno [2,5] (80)	3	3,4 mg (16%/21%) ^a	2,7 mg (25%)	6 mg
8	7	Schrock 20 mol%	Benceno [2,5] (60)	4	-	-	-

Tabla 3.1. a) Se describen los rendimientos de la reacción y los rendimientos en base al producto de partida recuperado (%/brsm).

Tal como se observa en la tabla, el macrociclo de 14 eslabones no se forma cuando se utiliza el catalizador de Grubbs de primera o segunda generación, independientemente de los tiempos de reacción (entradas 1, 2 y 3). El ensayo realizado con el catalizador de Schrock (entrada 8) también resultó infructuoso. En todos los ensayos realizados con catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación se obtuvo el macrociclo **79**, observándose que el cicloocteno **80** se formaba en mayor cantidad al aumentar los tiempos de reacción.

Los mejores resultados se obtuvieron con la calefacción a la temperatura de reflujo, durante cortos tiempos de reacción, de una disolución del éster Z-75 en tolueno, en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (entrada 7). Estas condiciones proporcionaron el mejor rendimiento del macrociclo **79** (16%; 21%

¹²⁸ El $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ actúa como co-catalizador, reduciendo el efecto inhibitorio provocado por la coordinación del carbonilo con el rutenio del catalizador HG II. Véase: a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136. b) Bassetti, M.; D'Annibale, A. Metathetic Synthesis of Common and Medium-Sized Lactones: The State of Art. En *Synthesis of Heterocycles by Metathesis Reactions. Topics in Heterocyclic Chemistry*; Prunet, J., Ed.; Springer: Glasgow, 2017; Vol 47, pp 57-110.

basándonos en el producto de partida recuperado), aunque sin obviar la formación del cicloocteno **80** como producto mayoritario (25%).

La síntesis del macrociclo **79** (Fragmento **A**) constituye una síntesis formal enantioselectiva del macrólido calispongiolida, en ocho etapas de síntesis a partir del aldehído **2**, con un rendimiento global del 2,6%. Los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto **79** fueron totalmente concordantes con los descritos en la literatura^{26c} para este mismo compuesto. Sin embargo, la rotación específica de **79**, $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -60,8$ (c 0,51, CHCl_3), resultó tener el mismo signo pero un valor inferior al descrito en la literatura $\{[\alpha]^{31}_{\text{D}} -131,4$ (c 0,9, CHCl_3)}.^{26c}

La secuencia que hemos desarrollado para la síntesis de **79**, en trece etapas y un 1,5% de rendimiento global desde el anhídrido 3-metilglutárico comercial, conlleva un menor número de etapas que las síntesis del mismo compuesto descritas con anterioridad por otros autores: 25 etapas, con un rendimiento del 3%, en la síntesis de Z. Xu y T. Ye;²³ 27 etapas, con un rendimiento global del 1,1%, en la de S. Ghosh;^{26c} y 19 etapas, con un rendimiento del 6%, en la de A. Fürstner para *ent*-**79**.^{26d}

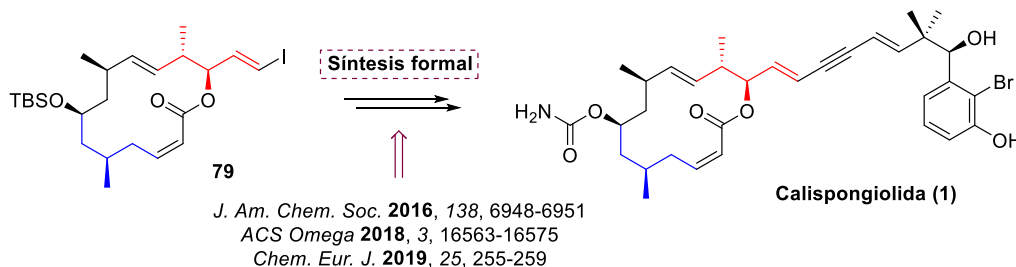


Figura 3.27

La síntesis de la calispongiolida a partir de **79** se halla descrita en la literatura^{23,26c,d} con excelente rendimiento en cuatro etapas, por reacción de Sonogashira con el enino correspondiente, una vez introducida la agrupación carbamato en la posición C_7 (Figuras 1.8–1.9, 1.16–1.17, 1.38).

3.2.2 Estudio de la influencia del sustituyente de la posición C_{13} en la reacción de RCM

En vista de los resultados obtenidos en la reacción de RCM, nos planteamos estudiar si el sustituyente yodovinilo en la posición C_{13} ejercía alguna influencia en el curso o rendimiento de la reacción.^{120,128a}

Inicialmente, decidimos eliminar el sustituyente de la posición C₁₃. Por ello, realizamos una esterificación de Mitsunobu entre el ácido carboxílico **63** y el alcohol racémico comercial **81**. El tratamiento de la mezcla de epímeros resultante **82** con el catalizador de Grubbs de segunda generación, en el seno de diclorometano a reflujo bajo atmósfera de argón, proporcionó el macrociclo **83**, como una mezcla de diastereómeros, con un 38% de rendimiento y el cicloocteno **80** con un 50% de rendimiento. De nuevo, el ciclo de ocho eslabones fue el producto mayoritario de la reacción.

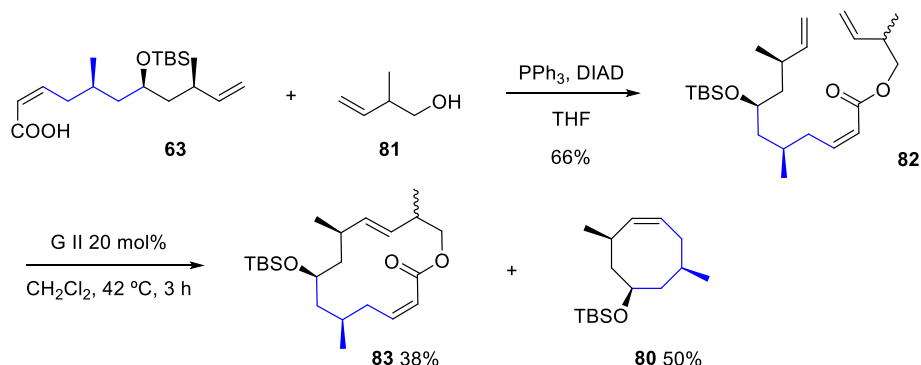


Figura 3.28

Paralelamente, ensayamos la reacción de RCM del dieno **85**, obtenido por esterificación de Mitsunobu entre el ácido carboxílico **63** y el alcohol **84**. La reacción de RCM de **85** en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación proporcionó únicamente el ciclo de ocho eslabones **80**. A la vista de este resultado, no se optimizó la reacción de esterificación conducente a **85**.

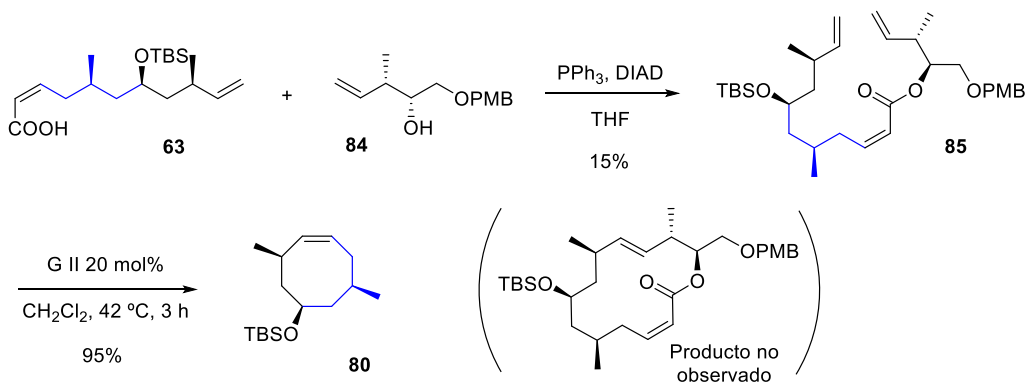


Figura 3.29

El alcohol **84** se preparó a partir del alcohol crotilico **70**, como se muestra en la siguiente figura, siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.¹²⁹

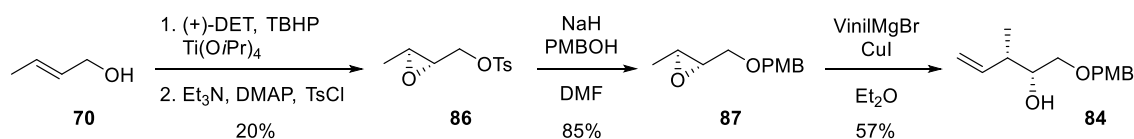


Figura 3.30

Estos resultados evidenciaron que el sustituyente presente en la posición C₁₃ ejerce una cierta influencia en el curso de la reacción. No obstante, es obvio que la presencia del doble enlace en la posición C₂ del éster es el principal inconveniente de esta etapa sintética.

3.2.3 Ensayos de reacción de RCM a partir del *tether* 89

Con la finalidad de evitar la reacción competitiva de RCM entre la olefina de la posición C₁₀ y la α,β -insaturación del éster (Figura 3.26), decidimos eliminar este último alqueno y sustituirlo por un *tether* temporal, forzando así la formación de un macrociclo de catorce eslabones (única reacción de RCM posible).

Los *tether* temporales se desarrollaron para transformar una reacción intermolecular en la correspondiente variante intramolecular a través de un acoplamiento secuencial de los reactivos (Figura 3.31).¹³⁰ Un *tether* óptimo permite su introducción de manera fácil a los reactivos de acoplamiento, presenta buena estabilidad a las condiciones de reacción y puede ser eliminado fácilmente o funcionalizado para proporcionar los productos, que normalmente no se podrían obtener a través de la versión intermolecular de la reacción.

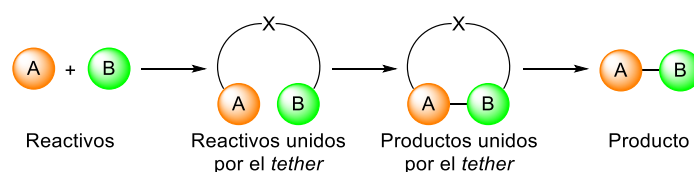


Figura 3.31

¹²⁹ Zhu, L.; Tong, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1966-1969.

¹³⁰ Čusak, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800-5824.

En el contexto de la síntesis de la *ent*-calispongiolida, Fürstner¹³¹ utilizó un carbonato como *tether*, por ser un grupo funcional estable y de fácil eliminación. A partir de dicho carbonato describe una reacción de *ring-closing alkyne metathesis* (RCAM) para formar el triple enlace C₁₀-C₁₁ y tras hidrolizar el *tether* prosigue con la síntesis.

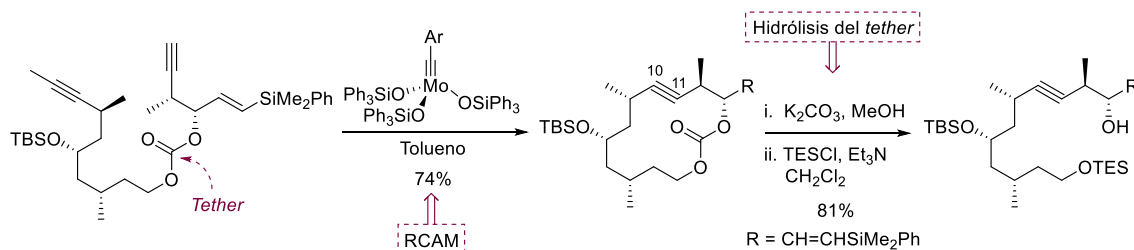


Figura 3.32

Con estos precedentes, nos propusimos sintetizar el carbonato temporal **89** a partir del alcohol **57** (intermedio de la síntesis del ácido carboxílico **63**, cuya preparación se ha descrito en el apartado 2.2.4.1 de la presente Memoria) y del alcohol crotilico **65** (correspondiente al fragmento C₁₁-C₁₅ de la calispongiolida) para ensayar la reacción de RCM entre las posiciones C₁₀ y C₁₁.

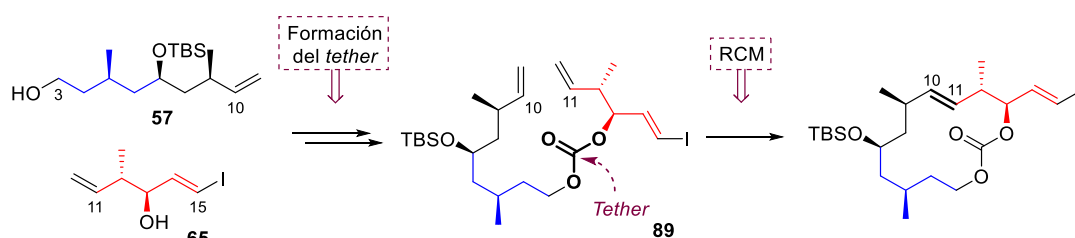


Figura 3.33

El carbonato **89** se preparó con buenos rendimientos por reacción del alcohol crotilico **65** con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) seguida de reacción del carbamato resultante **88** con el alcohol **57**.

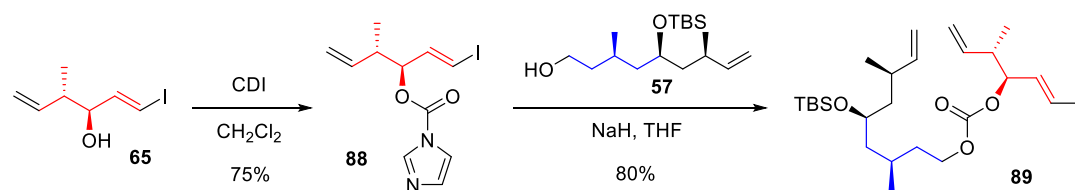


Figura 3.34

¹³¹ Mata, G.; Wölf, B.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 246-254.

El compuesto **89** se sometió a diferentes condiciones de RCM, modificando el catalizador y su carga molar, el disolvente y la dilución, la temperatura y el tiempo de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.



Figura 3.35

Entrada	89 (mg)	Catalizador	Disolvente [mM] (°C)	Tiempo (h)	Resultados		
					90	Posible polimeriz.	89
1	30	G II 20 mol%	CH ₂ Cl ₂ [2,5] (45)	24	-	-	20 mg
2	30	G II 30 mol%	Tolueno [2,5] (80)	15	1,3 mg (5%)	5,2 mg	15 mg
3	29	HG II 20 mol%	Tolueno [0,42] (80)	24	6 mg (22%)	2 mg	11 mg
4	25	HG II 30 mol%	Tolueno [0,42] (110)	48	6 mg (25%)	1,9 mg	5,6 mg
5	32	HG II 40 mol% ^a	Tolueno [0,25] (110)	96	-	-	-
6	29	HG II 30 mol%	Tolueno [2,5] (80)	15	5,4 mg (20%)	2 mg	10 mg
7	30	HG II 30 mol%	Tolueno [0,88] ^b (80)	21	5 mg (20%)	-	15 mg
8	130	HG II 30 mol%	Tolueno [0,88] ^c (80)	22	16 mg (13%)	-	63 mg
9	60	HG II 30 mol%	Tolueno [0,88] ^c (80)	70	10 mg (18%)	-	25 mg
10	25	HG II 50 mol%	Tolueno [0,88] ^d (80)	70	7 mg (30%/37%) ^e	-	5 mg

Tabla 3.2. a) 10 mol% de HG II adicionado transcurridas 72 h. b) Dilución inicial: 2.5 mM; adición HG II 30 mol% disuelto en 20 mL de tolueno durante 7 h (3 mL/h syringe pump). c) Dilución inicial: 1 mM; adición de HG II 30 mol% disuelto en 20 mL de tolueno durante 10 h (2 mL/h). d) Dilución inicial: 1 mM; adición de HG II 30 mol% disuelto en 10 mL de tolueno durante 10 h (2 mL/h); transcurridas 12 y 22 h: adición de HG II 10 mol% disuelto en 5 mL de tolueno durante 2.5 h (2 mL/h). e) Se describen los rendimientos de reacción y los rendimientos en base al producto de partida recuperado (%/brsm).

Tal como se puede observar, los peores resultados se obtuvieron utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación, ya sea a reflujo de CH₂Cl₂ o de tolueno (entradas 1 y 2). El uso del catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación rindió en todos los casos el macrociclo esperado **90**, obteniéndose en algunos casos pequeñas cantidades de mezclas de productos resultantes de posibles procesos de polimerización (entradas 3, 4 y 6). Un estudio detallado de las condiciones empleadas en los ensayos de las entradas 3–9

nos permitió establecer un balance óptimo entre la carga del catalizador, la temperatura y el tiempo de reacción. Así, tiempos largos de reacción (superiores a 48 h) a la temperatura de 110 °C provocan descomposición del producto (entrada 5) y posiblemente la degradación del catalizador.¹³² Tiempos de reacción que oscilan entre 15 y 24 h a una temperatura de 80 °C rinden el macrociclo **90** con rendimientos similares (20-25%, entradas 3, 6 y 7), no observándose que la adición lenta del catalizador mejore la reacción (entrada 7). El escalado de la reacción en estas condiciones disminuye el rendimiento (entrada 8). Tiempos largos de reacción (70 h) a 80 °C, manteniendo la carga del catalizador (30% mol) y la adición lenta proporcionaron resultados similares (entrada 9). Los cambios realizados en la dilución de la mezcla (de 0,42 mM a 2,5 mM) no repercuten en el resultado de la reacción.

Los mejores resultados en la formación del carbonato **90** (30% de rendimiento, entrada 10) se obtuvieron con la adición lenta (*syringe pump*) del catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (50 mol% total) a diferentes intervalos de tiempo, a la temperatura de 80 °C durante 70 h a una dilución de 0,88 mM.

Paralelamente a estos estudios, se desililó el *terc*-butildimetilsilil éter presente en el carbonato **89** (Figura 3.36) por si se producía un cambio conformacional que facilitara la macrociclación, ya que existen precedentes de RCM en que grupos protectores voluminosos disminuyen o impiden la reacción de cierre de anillo debido al impedimento estérico.¹³³ El compuesto desililado **91** se sometió a las condiciones de RCM descritas en la entrada 3 de la Tabla 3.2, no observándose la formación del macrociclo **92**.

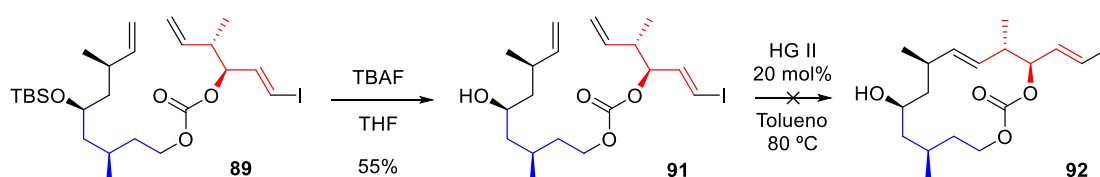


Figura 3.36

¹³² Hill-Cousins, J. T.; Salim, S. S.; Bakar, Y. M.; Bellingham, R. K.; Light, M. E.; Brown, R. C. D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3700-3706.

¹³³ a) Clive, D. L. J.; Yu, M.; Sannigrahi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4116-4125. b) Sharma, B. M.; Gontala, A.; Kumar, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 1215-1226.

3.3 Resumen

En la presente Tesis Doctoral, con la síntesis del macrólido **79** (Fragmento A), hemos desarrollado una síntesis formal enantioselectiva de la calispongiolida. Se trata de la síntesis más corta descrita para este intermedio, con 13 etapas y un rendimiento global del 1,5% a partir del anhídrido 3-metilglutárico comercial.

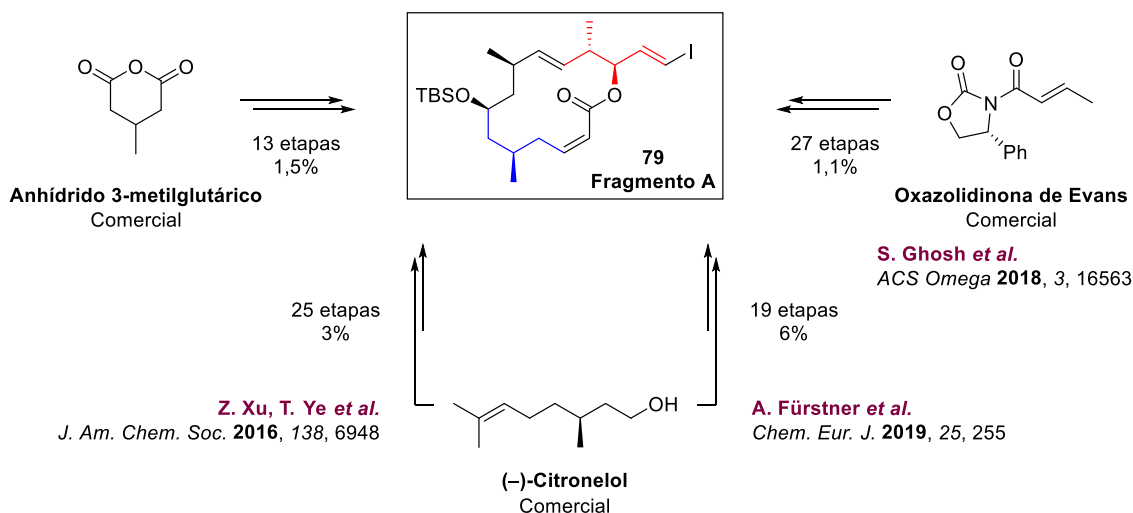


Figura 3.37

En la siguiente figura se esquematizan las secuencias sintéticas que hemos desarrollado. Con el objeto de superar los bajos rendimientos observados en la etapa de *ring-closing metathesis* de **Z-75**, hemos iniciado una nueva ruta sintética vía el carbonato cíclico **90**, que implica una reacción de RCM a partir del carbonato **89**. En un futuro inmediato, abordaremos la optimización de esta reacción y la transformación de **90** en la macrolactona **79**, con el fin de completar una síntesis más eficiente de este macrólido.

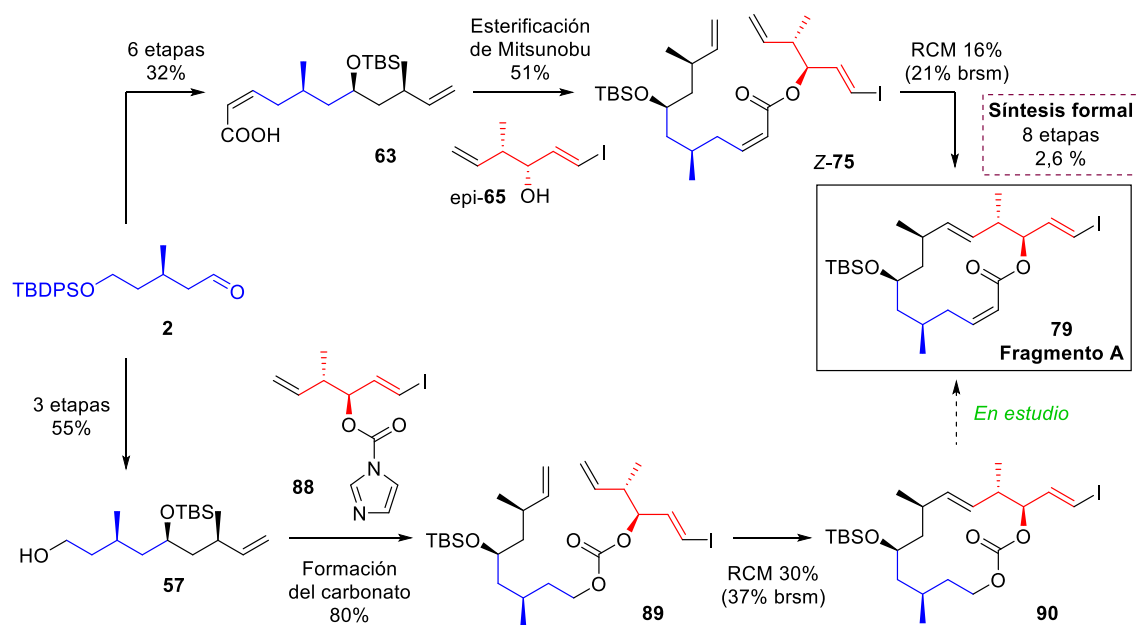
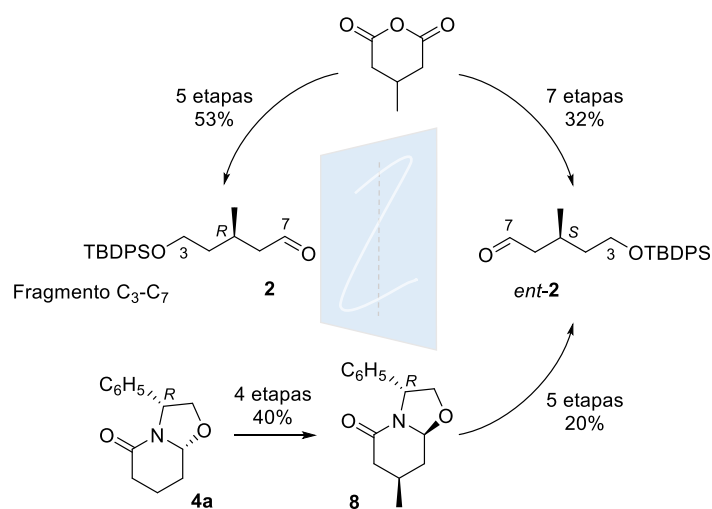


Figura 3.38

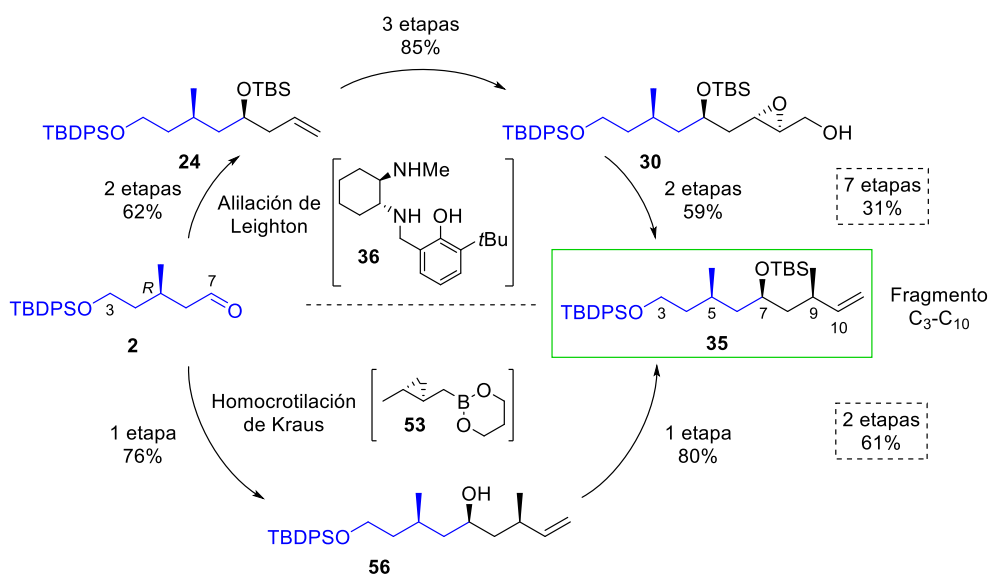
Capítulo IV

Conclusiones

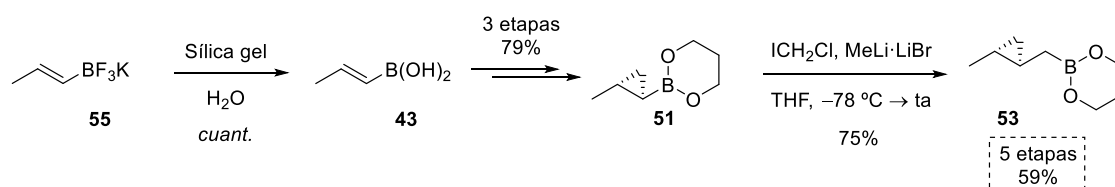
1. Se han desarrollado dos metodologías para la preparación del aldehído correspondiente al fragmento C₃-C₇ de la calispongíolida. La síntesis enantioselectiva del aldehído **2** y su enantiómero *ent*-**2** basada en la desimetrización enzimática del anhídrido 3-metilglutárico es la vía de elección, ya que conlleva un menor número de etapas y un mayor rendimiento químico. La preparación de *ent*-**2** a partir de la oxazolopiperidona **8** derivada del (*R*)-fenilglicinol consta de un número superior de etapas y transcurre con un rendimiento más bajo.



2. Para la preparación del fragmento C₃-C₁₀ de la calispongíolida, se han desarrollado dos rutas sintéticas alternativas a partir del aldehído **2**. La metodología que se basa en la utilización de la homocrotilboración de Krauss permite la introducción de cinco átomos de carbono y dos centros estereogénicos en una sola etapa. Se trata de una secuencia sintética más eficiente para la preparación del alqueno **35** de forma enantioselectiva que la que se inicia con la alilación de Leighton (2 etapas y 61% de rendimiento frente a 7 etapas y 31%).

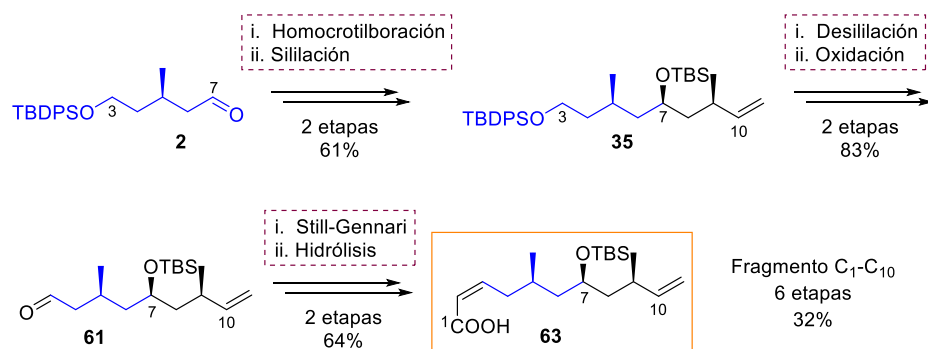


3. Se ha optimizado la preparación del reactivo de Krauss **53**, necesario para la reacción de homocrotilboración del aldehído **2**. La utilización del trifluoroborato **55** como material de partida permite la obtención del ácido borónico **43** de manera cuantitativa en una sola etapa. A su vez, el complejo MeLi·LiBr estabiliza el carbenoide que se forma en la última etapa de homologación, mejorando el rendimiento. De este modo, se ha sintetizado **53** en únicamente 5 etapas de síntesis con un rendimiento del 59%.

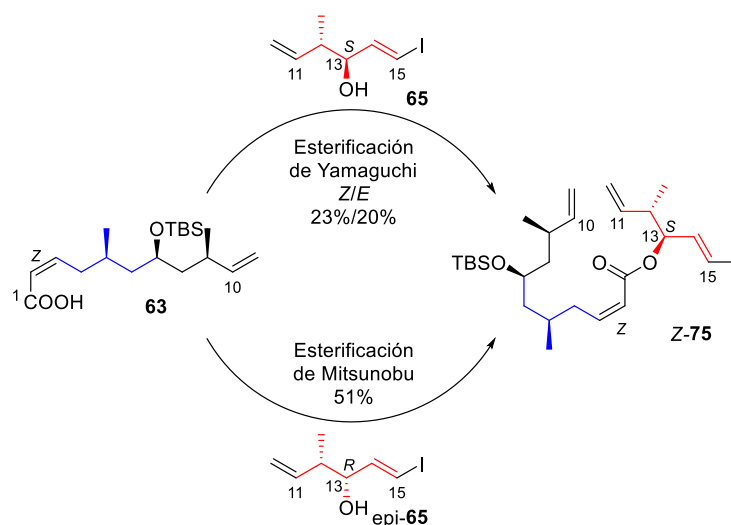


4. Se ha descrito un procedimiento eficaz para la preparación enantioselectiva del ácido carboxílico **63**, que corresponde al fragmento C₁-C₁₀ de la calispongíolida, mediante una secuencia de 6 etapas a partir del aldehído **2**, con un rendimiento global del 32%,

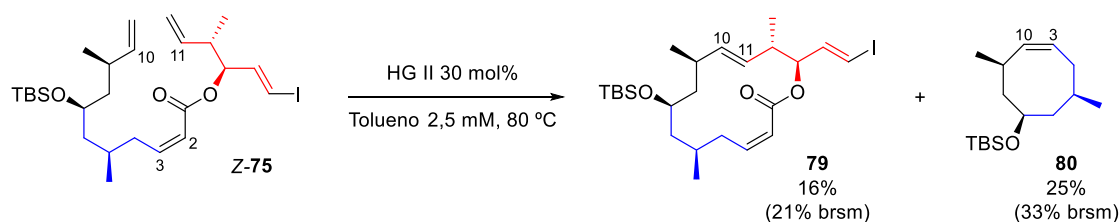
que utiliza una reacción de homocrotilboración enantioselectiva y una olefinación de Still-Gennari estereoselectiva como etapas clave.



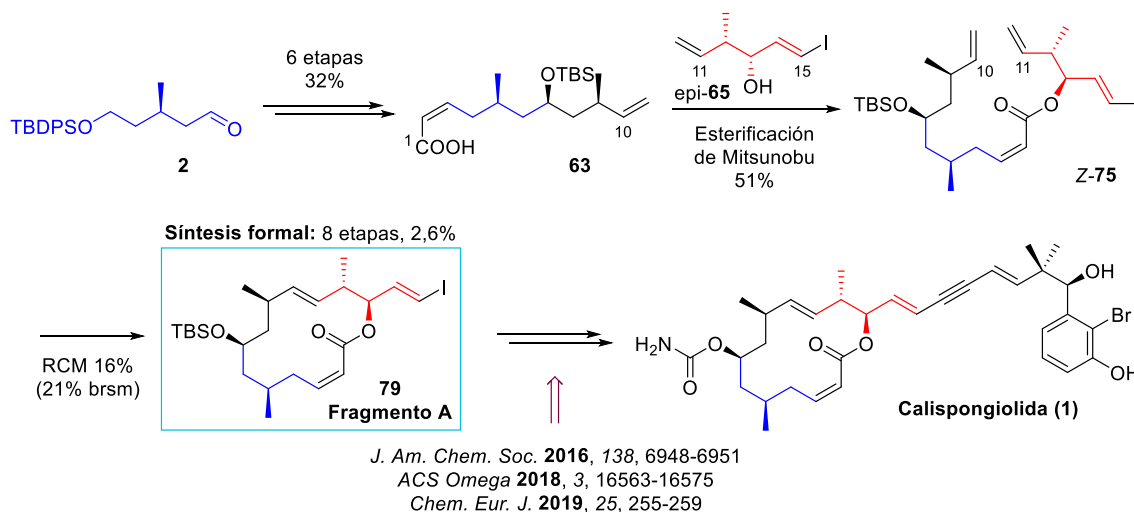
5. La esterificación de Mitsunobu del ácido carboxílico **63** con el alcohol epi-**65** es el procedimiento de elección para la preparación del éster **Z-75**, en comparación con la esterificación de Yamaguchi del mismo ácido con el alcohol **65**, en la que se produce isomerización parcial del doble enlace conjugado con el carbonilo.



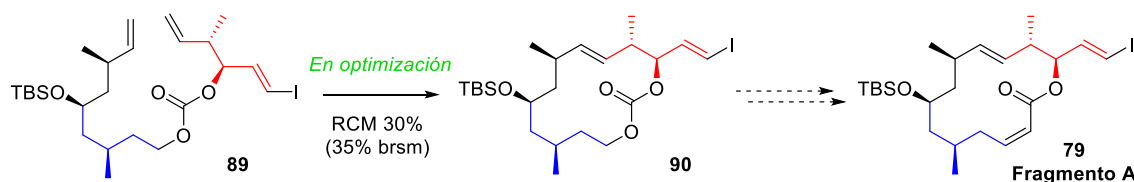
6. La presencia del doble enlace en la posición C₂ del éster **Z-75** representa un inconveniente en la reacción de *ring-closing metathesis* conducente al macrociclo **79**, ya que se produce un proceso de RCM competitivo que genera el cicloocteno **80** como producto mayoritario.



7. La síntesis del macrociclo de catorce eslabones **79** (Fragmento **A**) desarrollada en la presente Tesis Doctoral a partir del aldehído **2** constituye una síntesis formal enantioselectiva del macrólido calispongiolida. Consta de solo ocho etapas, lo que representa un menor número de etapas en relación a las síntesis descritas anteriormente para este compuesto, y transcurre con un rendimiento global del 2,6%.



8. La secuencia sintética basada en la reacción de *ring-closing metathesis* del carbonato **89**, un análogo del éster **Z-75**, conducente al macrociclo **90** podría constituir una alternativa más eficiente para la síntesis de la calispongiolida.



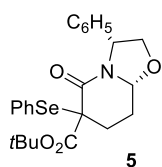
Capítulo V

Experimental Part

General Experimental Information

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon or nitrogen atmosphere, with dry solvents. Solvents and reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or Carlo Erba, and were used without further purification. Drying of organic extracts during work-up of reactions was performed with anhydrous MgSO_4 or Na_2SO_4 . Evaporation of solvent was accomplished with a rotatory evaporator. Thin-layer chromatography was done on SiO_2 (silica gel 60 F₂₅₄), and the spots were located by UV and either a 1% KMnO_4 solution or 3% ethanolic *p*-anisaldehyde. Chromatography refers to flash column chromatography and was carried out on SiO_2 (silica gel 60, 230-400 mesh). NMR spectra were recorded at 400 MHz (^1H) and 100.6 MHz (^{13}C), and chemical shifts are reported in δ values, in parts per million (ppm) relative to Me_4Si (0 ppm) or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm) or acetone (2.05 ppm) as internal standards, at 25 °C. Data are reported in the following manner: chemical shift, multiplicity, coupling constant (*J*) in Hertz (Hz), integrated intensity, and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments (*g*-HSQC-COSY). IR spectra were performed in a Nicolet Avatar 320 FT-IR spectrophotometer, and only noteworthy IR absorptions (cm^{-1}) are listed. Optical rotations were measured in a Perkin-Elmer 241 polarimeter, using a Na lamp. $[\alpha]_{\text{D}}$ values are given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Melting points were determined in a capillary tube. High-resolution mass spectra (HRMS) and elemental analyses were performed by the *Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona*.

(3*R*,8*aR*)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-6-(phenylselenanyl)-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (5)



Lithium bis(trimethylsilyl)amide (25.8 mL of a 1.0 M solution in THF, 25.8 mmol) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an inert atmosphere to a solution of lactam **4a**⁵¹ (2.49 g, 11.6 mmol) in anhydrous THF (115 mL), and the resulting mixture was stirred for 90 min. Then, di-*tert*-butyldicarbonate (2.54 g, 11.6 mmol) in THF (12 mL) and, after 90 min of continuous stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, phenylselenenyl chloride (2.86 g, 14.9 mmol) in THF (27 mL) were sequentially added to the solution. The resulting mixture was stirred for 1 h and poured into saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 8:2 hexane-EtOAc) of the resulting oil afforded seleno derivative **5** as a mixture of C_6 epimers (4.04 g, 75%) as a brown solid.

Spectroscopic data for minor epimer of compound **5** (lower R_f)

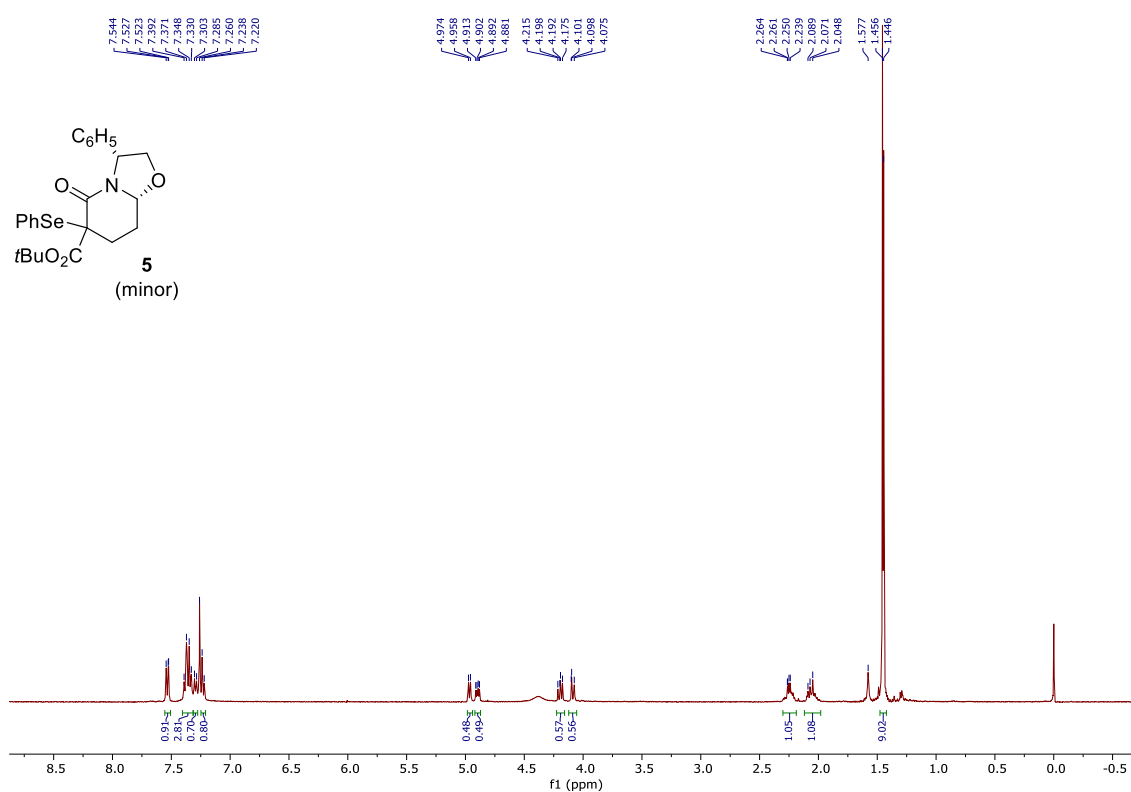
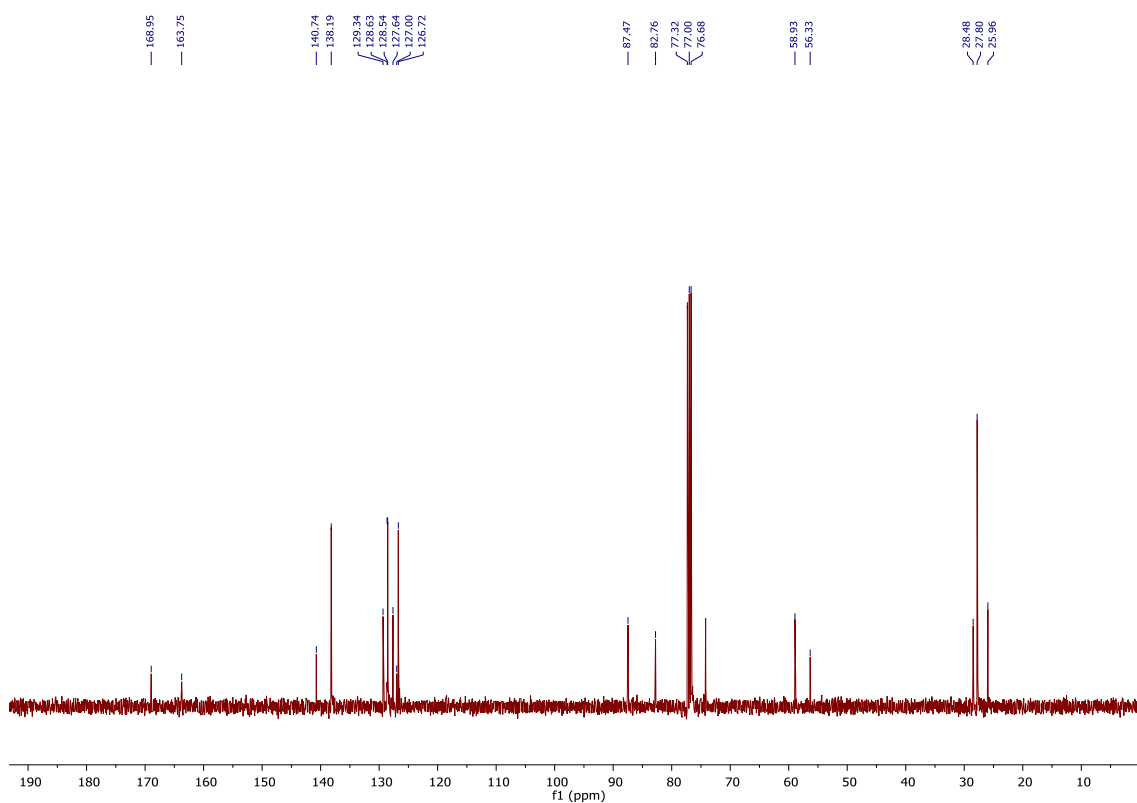
IR (film) 1735, 1657 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 1.44 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 2.07 (m, 2H, H-7), 2.25 (m, 2H, H-8), 4.09 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.19 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.90 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.97 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H, H-8a), 7.22-7.54 (m, 10H, ArH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 26.0 (C-7), 27.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.5 (C-8), 56.3 (C-6), 58.9 (C-3), 74.2 (C-2), 82.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)$], 87.5 (C-8a), 126.7 (CHAr), 127.0 (C-*i*), 127.6 (CHAr), 128.5 (CHAr), 128.6 (CHAr), 129.3 (CHAr), 138.2 (CHAr), 140.7 (C-*i*), 163.7 (CO), 168.9 (CO_2).

mp 112-114 $^{\circ}\text{C}$

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Se}$ 474.1178; found 474.1176.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

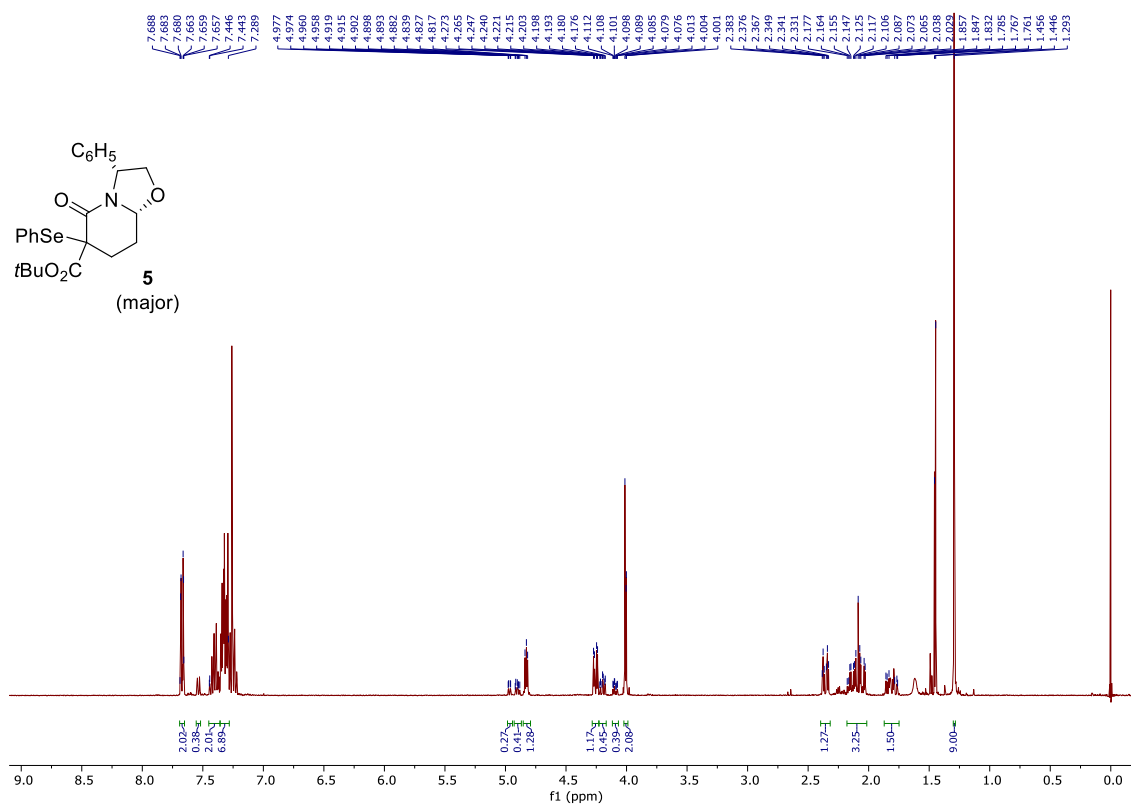
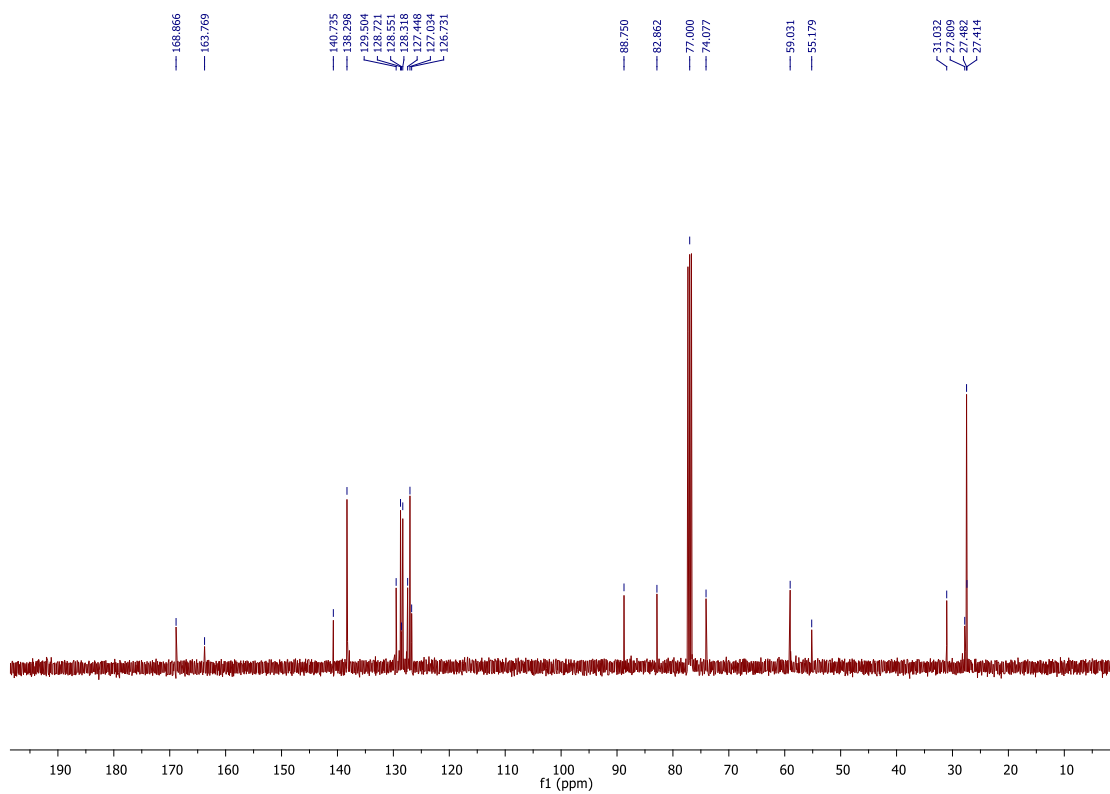
Spectroscopic data for major epimer of compound 5 (higher R_f)

IR (film) 1735, 1657 cm⁻¹.

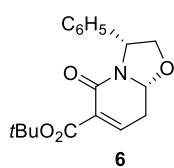
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.30 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.80 (m, 1H, H-7), 2.10 (m, 2H, H-8), 2.35 (dt, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H, H-7), 4.00 (m, 2H, H-2), 4.25 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H, H-8a), 4.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3), 7.30-7.60 (m, 10H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 27.3 [C(CH₃)₃], 27.4 (C-7), 31.0 (C-8), 55.2 (C-6), 59.0 (C-3), 74.1 (C-2), 82.8 [C(CH₃)], 88.7 (C-8a), 126.7 (CHAr), 126.9 (C-*i*), 127.4 (CHAr), 128.2 (CHAr), 128.7 (CHAr), 129.5 (CHAr), 138.0 (C-*i*), 138.2 (CHAr), 140.7 (C-*i*), 163.7 (CO), 168.8 (CO₂).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₈NO₄Se 474.1178; found 474.1177.

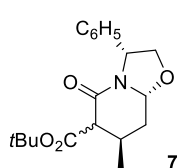
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(3*R*,8*aR*)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,8,8*a*-tetrahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (6)



Aqueous H₂O₂ (30%, 3.77 mL, 33.3 mmol) and pyridine (0.44 mL, 5.20 mmol) were added to a solution of the above selenides (2.25 g, 4.76 mmol) in CH₂Cl₂ (378 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h and poured into distilled water. The two phases were separated and the organic layer was washed with water, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude unsaturated lactam **6** (1.5 g) was used in the next reaction without further purification.

(3*R*,7*R*,8*aR*)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-7-methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (7)



LiCl (826 mg, 19.04 mmol) was dried at 80 °C for 1 h under vacuum (10-15 mmHg) in a two-necked, 250 mL round-bottomed flask. Then, CuI (3.63 g, 19.04 mmol) and anhydrous THF (51 mL) were added under an inert atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. The suspension was cooled at –78 °C, and methylmagnesium bromide (6.35 mL of a 3.0 M solution in Et₂O, 19.04 mmol), TMSCl (2.42 mL, 19.04 mmol), and the crude unsaturated lactam **6** (1.5 g, 4.76 mmol) in anhydrous THF (20 mL) were successively added. The resulting mixture was stirred at –78 °C for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) gave lactam **7** (1.18 g, 75% overall yield from **5**) as a mixture of C-6 epimers.

Spectroscopic data for major epimer of **7** (from a mixture of C-6 epimers)

IR (film) 1732, 1655, 1654, 1458 cm^{–1}.

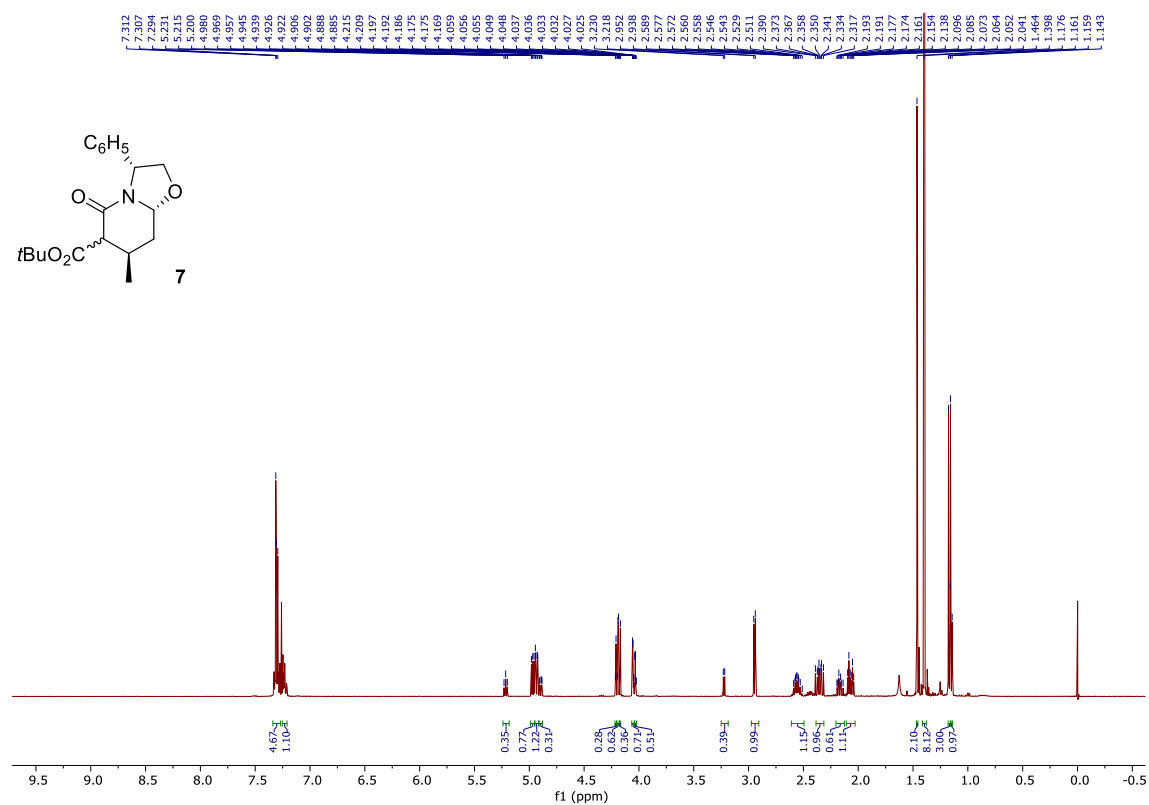
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *g*-HSQC) δ 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.40 [s, 9H, (CH₃)₃], 2.04-2.09 (dt, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H, H-8), 2.32-2.39 (ddd, *J* = 13.0, 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-8), 2.55-2.57 (m, 1H, H-7), 2.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-6), 4.04 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.19 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.93 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.97 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 7.26-7.31 (m, 10H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 20.5 (CH₃), 27.6 [C(CH₃)₃], 28.2 (C-7), 32.5 (C-8), 55.7 (C-6), 58.4 (C-3), 74.1 (C-2), 81.4 [C(CH₃)], 85.7 (C-8*a*), 126.1 (CHAr), 127.2 (CHAr), 128.2 (CHAr), 140.6 (C-*i*), 163.6 (CO), 168.4 (CO₂).

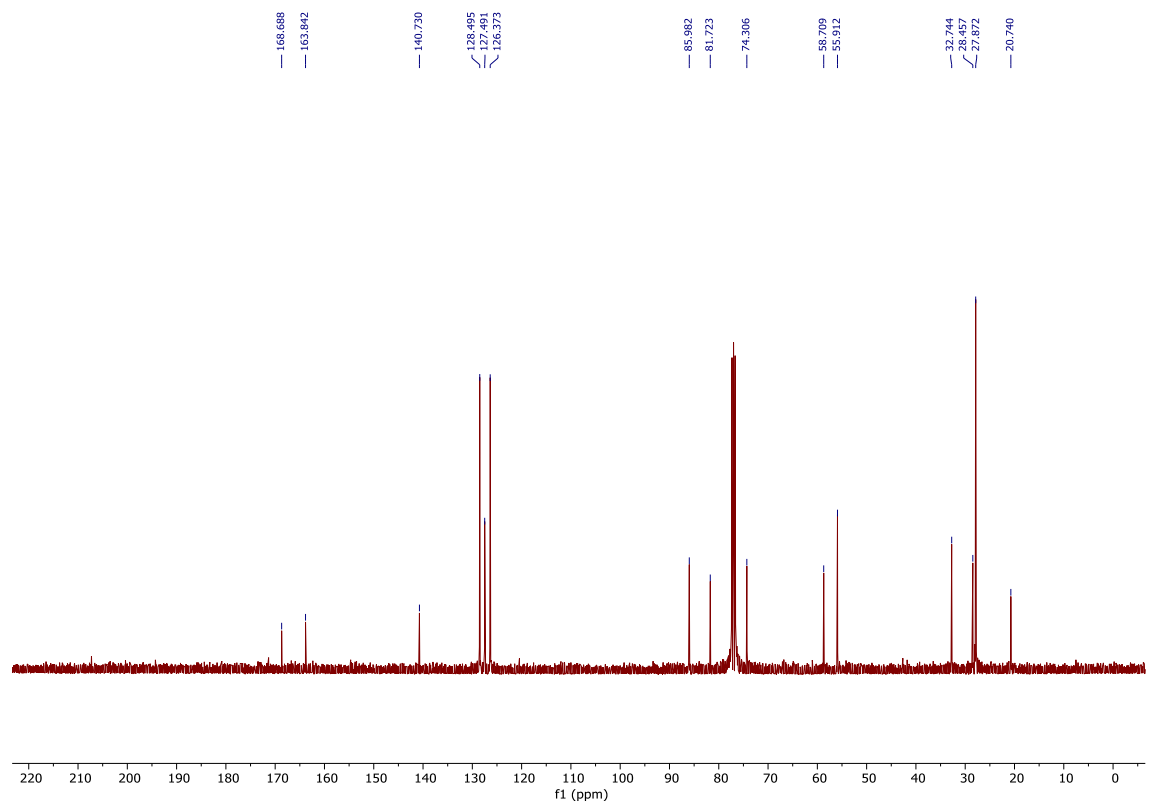
mp 94-96 °C

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₆NO₄ 332.1856; found 332.1857.

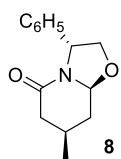
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(3*R*,7*R*,8*aS*)-7-Methyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (8**)**



TFA (5.76 mL, 72.01 mmol) was added to a solution of lactam **7** (2.51 g, 7.57 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (171 mL) at room temperature under an inert atmosphere and the resulting mixture was stirred for 48 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na₂CO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude was then redissolved in anhydrous toluene (125 mL), and the solution was heated at reflux for 18 h. The resulting solution was cooled and poured into brine and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) afforded pure compound **8** as a colorless solid (1.24 g, 71%).

Spectroscopic data for **8**

[α]_D²² −121.7 (*c* 1.02, CHCl₃).

IR (film) 1649, 1448 cm^{−1}.

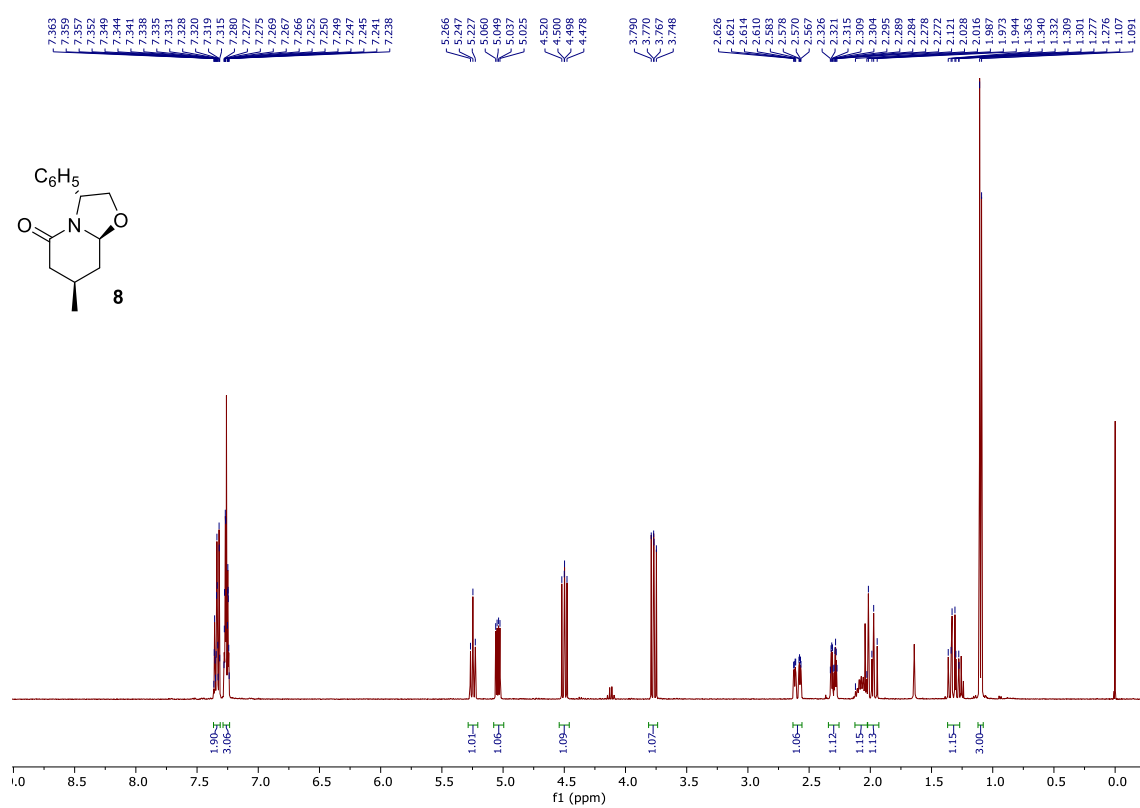
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.26–1.36 (m, 1H, H-8), 1.94–2.01 (m, 1H, H-6), 2.04 (m, 1H, H-7), 2.27–2.32 (dm, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-8), 2.56–2.61 (dm, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-2), 5.04 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H-8*a*), 5.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.25–7.36 (m, 5H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (CH₃), 24.9 (C-7), 36.8 (C-8), 40.1 (C-6), 58.1 (C-3), 72.8 (C-2), 88.5 (C-8*a*), 126.2 (CHAr), 127.7 (CHAr), 128.9 (CHAr), 139.7 (C-*i*), 168.8 (CO).

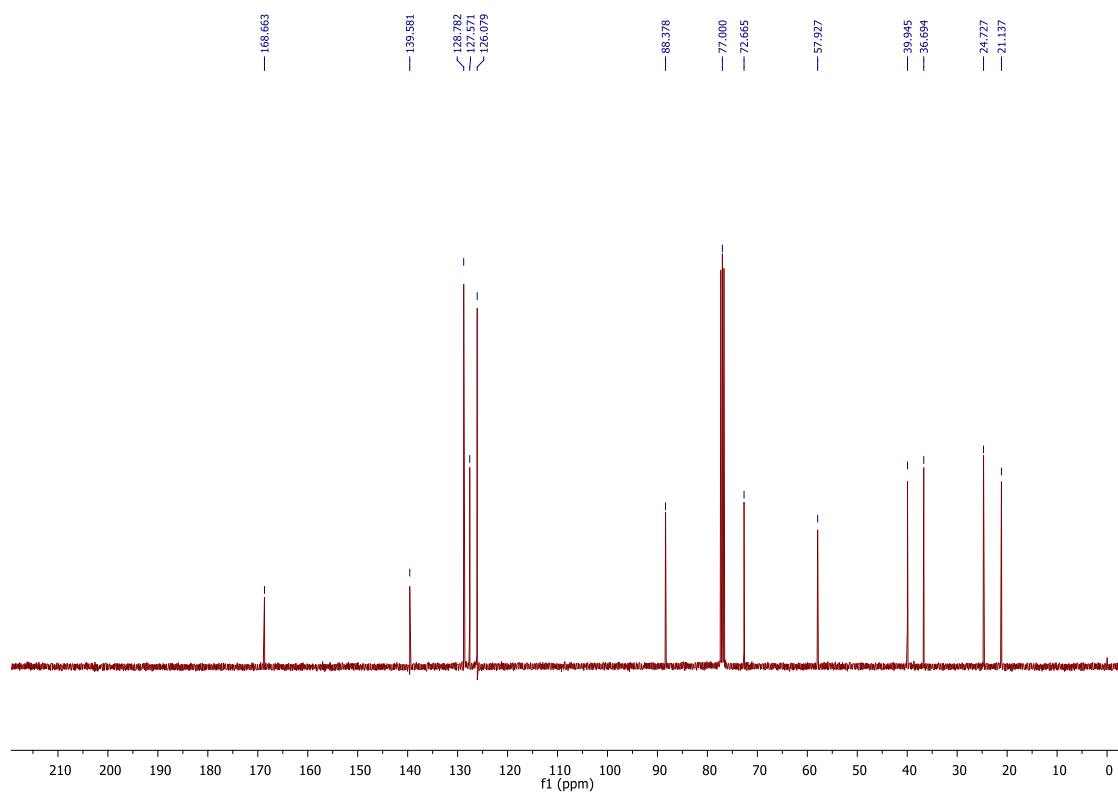
mp 118–120 °C

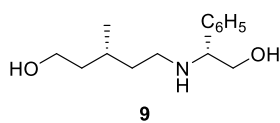
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₈NO₂ 232.1332; found 232.1330.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(R)-5-[[[(1R)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]amino]-3-methyl-1-pentanol (9)

n-BuLi (4.3 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 10.64 mmol) was added to a solution of $\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$ (338.6 mg, 10.64 mmol) in anhydrous THF (11 mL) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at this temperature for 10 min and at room temperature for 15 min. Then, the mixture was added to a solution of lactam **8** (572 mg, 2.47 mmol) in anhydrous THF (6 mL) and the mixture was stirred at 42 °C for 2 h. The reaction mixture was quenched with H_2O , and the resulting solution was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc to 8:2 EtOAc-EtOH) give aminoalcohol **9** (410 mg, 70%) and piperidine **10** (80 mg, 14 %).

Spectroscopic data for **9**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -51.9$ (*c* 0.84, CHCl_3).

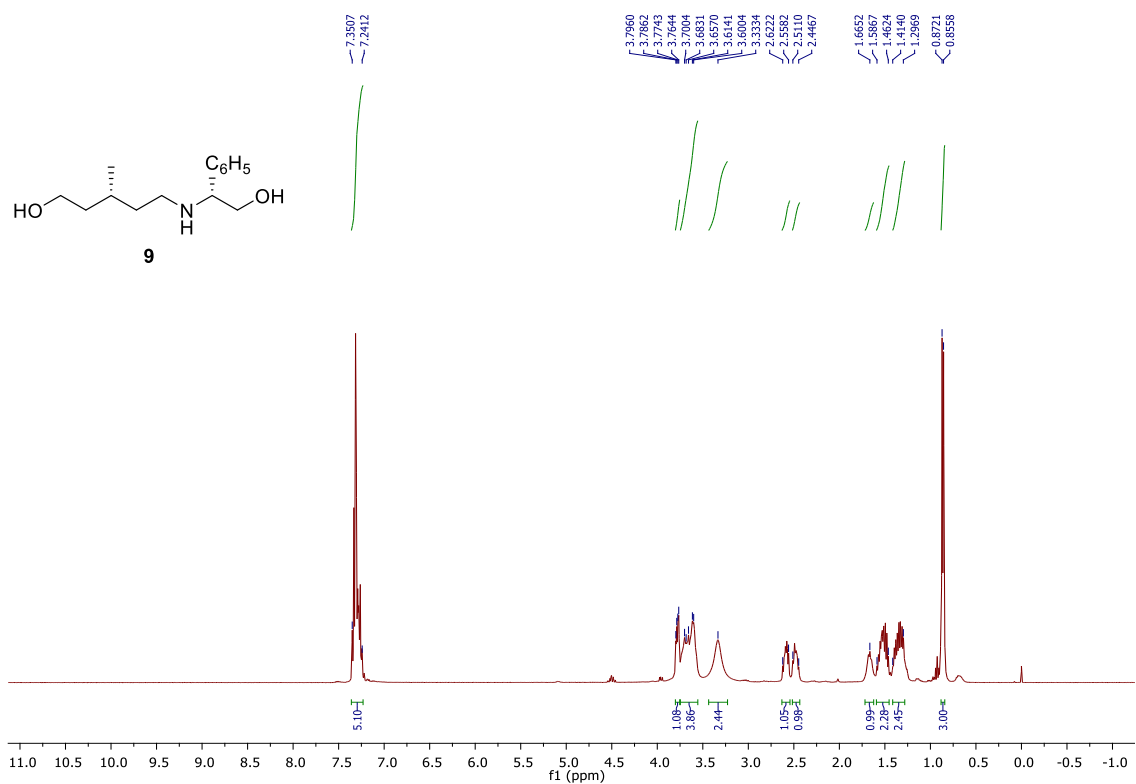
IR (film) 3320, 1454 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.28-1.42 (m, 2H, H-2, H-4), 1.46-1.59 (m, 2H, H-2, H-4), 1.64-1.72 (m, 1H, H-3), 2.44-2.51 (m, 1H, H-5), 2.56-2.63 (m, 1H, H-5), 3.48 (br.s, 3H, NH, OH), 3.57-3.63 (m, 2H, H-1, CH_2O), 3.65-3.72 (m, 2H, H-1, CH_2O), 3.78 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H, CHN), 7.24-7.35 (m, 5H, ArH).

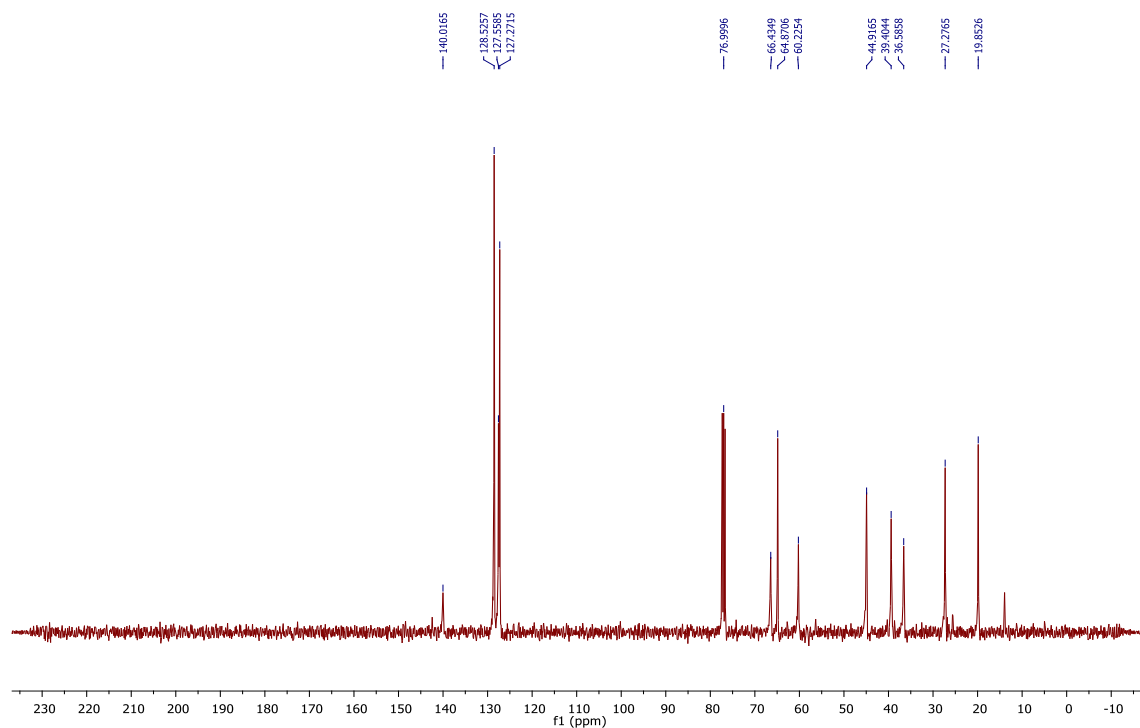
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.8 (CH_3), 27.2 (C-3), 36.5 (C-4), 39.4 (C-2), 44.8 (C-5), 60.1 (C-1), 64.9 (CHN), 66.3 (CH_2O), 127.2 (CHAr), 127.6 (CHAr), 128.5 (CHAr), 139.9 (C-*i*).

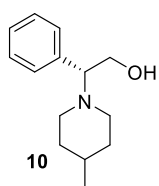
HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 238.1802; found 238.1802.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)





Spectroscopic data for **[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-4-methylpiperidine (10)**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -18.5$ (c 2.4, CHCl_3).

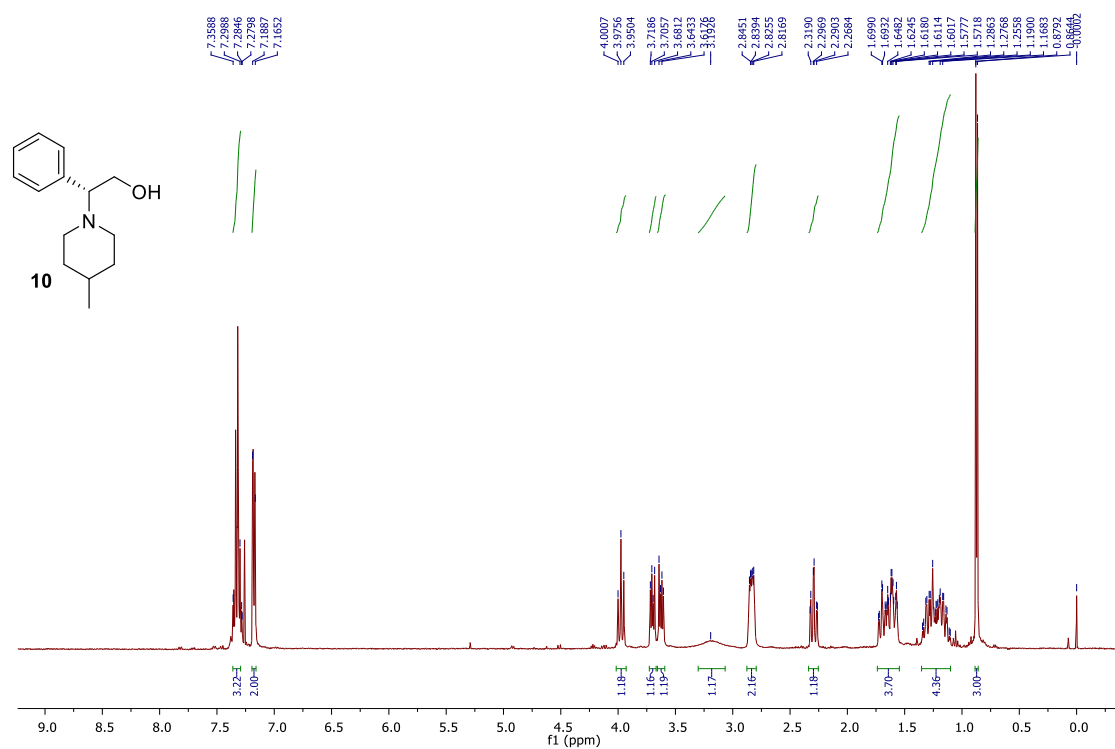
IR (film) 3414 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.10-1.23 (m, 1H, H-4), 1.25-1.34 (m, 2H, H-3 and H-5), 1.55-1.72 (m, 3H, H-3, H-5 and H-2 or H-6), 2.29 (ddd, $J = 11.3, 11.3, 2.5$ Hz, 1H, H-2 or H-6), 2.83 (m, 2H, H-2 and H-6), 3.20 (br. s, 1H, OH), 3.62 (dd, $J = 10.1, 5.2$ Hz, 1H, CH_2O), 3.70 (dd, $J = 10.1, 5.2$ Hz, 1H, CHN), 3.97 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH_2O), 7.17 (m, 2H, ArH), 7.28-7.36 (m, 3H, ArH).

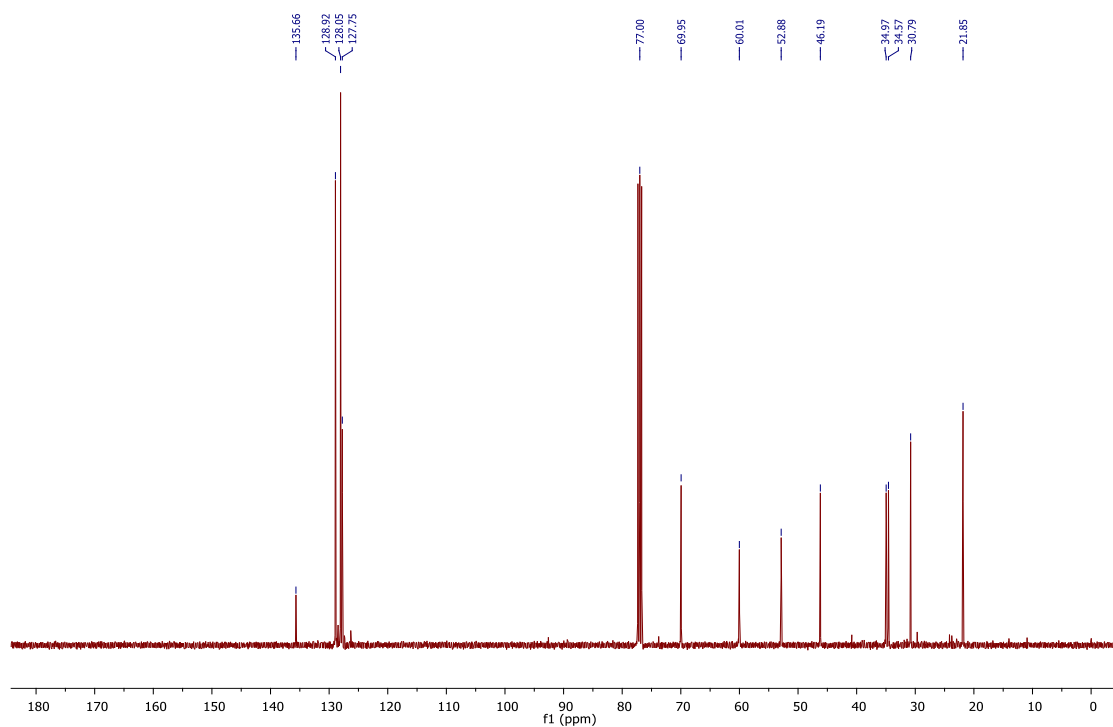
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 21.8 (CH_3), 30.8 (C-4), 34.6 and 34.9 (C-3 and C-5), 46.2 (C-2 or C-6), 52.8 (C-2 or C-6), 60.0 (CH_2O), 69.9 (CHN), 127.7 (CHAr), 128.0 (CHAr), 128.9 (CHAr), 135.6 (C-*i*).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}$ 220.1696; found 220.1700.

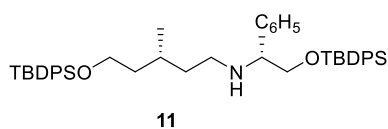
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(*R*)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-*N*-{(*R*)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylethyl}-3-methyl-1-pentanamine (11**)**



tert-Butyldiphenylsilyl chloride (1.18 mL, 4.54 mmol) and imidazole (309 mg, 4.54 mmol) were added to a solution of aminodiol **9** (490 mg, 2.07 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (18 mL) under an inert atmosphere, and the mixture was stirred at reflux temperature for 14 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-Et₂O) afforded compound **11** as colorless oil (1.26 g, 85%).

Spectroscopic data for **11**

[α]²²_D −14.7 (*c* 1.03, CHCl₃).

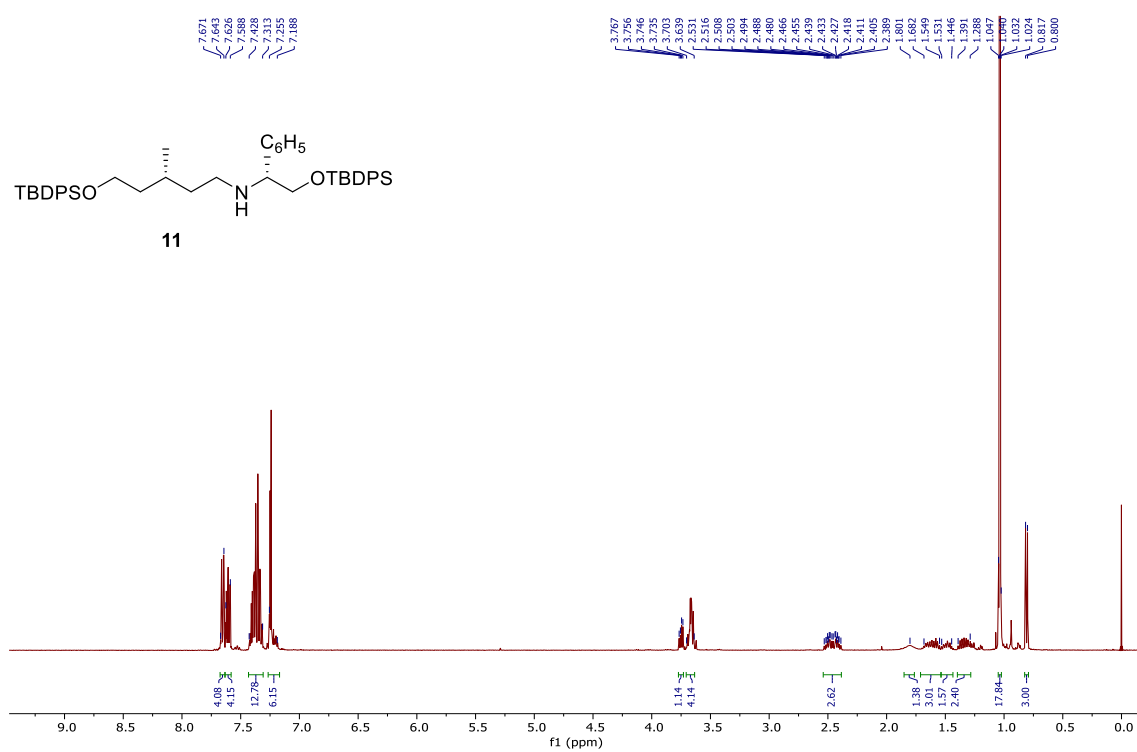
IR (film) 2930, 1470 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.12 [s, 18H, (CH₃)₃], 1.25-1.40 (m, 2H, H-2, H-4), 1.45-1.54 (m, 1H, H-4), 1.55-1.68 (m, 2H, H-2, H-3), 2.39-2.53 (m, 2H, H-1), 3.60-3.70 (m, 4H, H-5, CH₂O), 3.74 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, CHN), 7.24-7.25 (m, 5H, ArH), 7.31-7.42 (m, 12H, ArH), 7.60-7.66 (m, 8H, ArH).

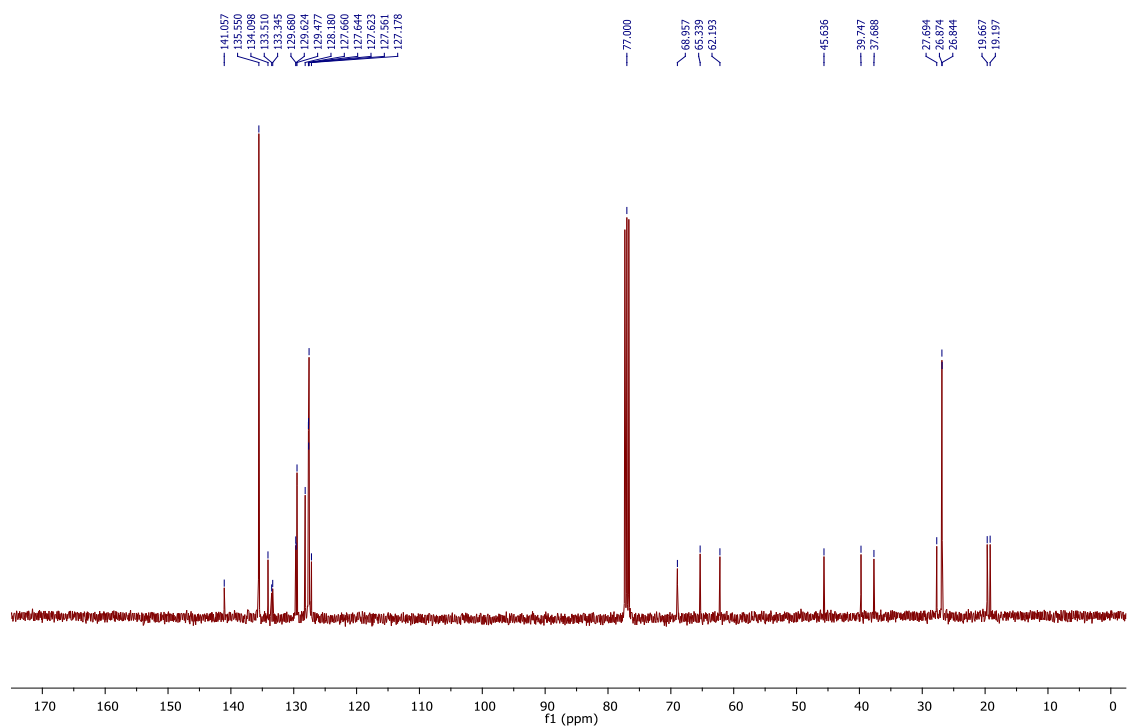
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 (CH₃), 19.7 [C(CH₃)₃], 26.9 [C(CH₃)₃], 27.6 (C-3), 37.7 (C-4), 39.7 (C-2), 45.6 (C-1), 62.2 (C-5), 65.3 (CHN), 68.9 (CH₂O), 127.1 (CHAr), 127.5 (CHAr), 127.6 (CHAr), 128.1 (CHAr), 129.4 (CHAr), 129.5 (CHAr), 129.6 (CHAr), 133.3 (C-*i*), 133.4 (C-*i*), 134.1 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 141.0 (C-*i*).

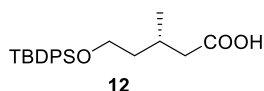
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₄₆H₆₀NO₂Si₂ 714.4157; found 714.4148.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylpentanoic acid (12**)**

A solution of amine **11** (1 g, 1.4 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added to a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (70% of purity, 1.45 g, 5.88 mmol) in CH₂Cl₂ (13.5 mL) at reflux temperature, and the resulting mixture was stirred at this temperature for 3 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the residue (1:1 to 1:9 hexane-CH₂Cl₂) afforded carboxylic acid **12** (360 mg, 69%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **12**

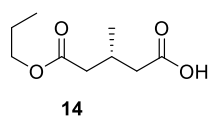
[α]²²_D −4.05 (*c* 0.84, CHCl₃).

IR (film) 3071, 2932, 1708 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.42–1.51 (m, 1H, H-4), 1.60–1.68 (m, 1H, H-4), 2.15 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H, H-2); 2.20 (m, 1H, H-3), 2.38 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5), 7.35–7.43 (m, 6H, ArH), 7.65–7.68 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 (CH₃), 19.7 [C(CH₃)₃], 26.8 [C(CH₃)₃], 27.1 (C-3), 39.0 (C-4), 41.4 (C-2), 61.7 (C-5), 127.6 (CHAr), 129.6 (CHAr), 133.8 (C-*i*), 134.0 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 179.5 (CO).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M − H][−] Calcd for C₂₂H₂₉O₃Si 369.1891; found 369.1896.

(R)-3-Methyl-5-oxo-5-propoxypentanoic acid (14)^{30c,d}

Lipase PS Amano[®] (11.1 g) and *n*-PrOH (8.25 ml, 110.4 mmol) were added to a solution of 3-methylglutaric anhydride (7.10 g, 55.4 mmol) in *i*-Pr₂O (550 ml) at room temperature. After stirring for 64 h, the mixture was filtered on Celite[®] and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in saturated aqueous NaHCO₃, and the aqueous solution was extracted with Et₂O and made acidic with 5N HCl. The resulting mixture was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under vacuum to give mono ester **14** (9.78 g, 95%) as a colorless oil.

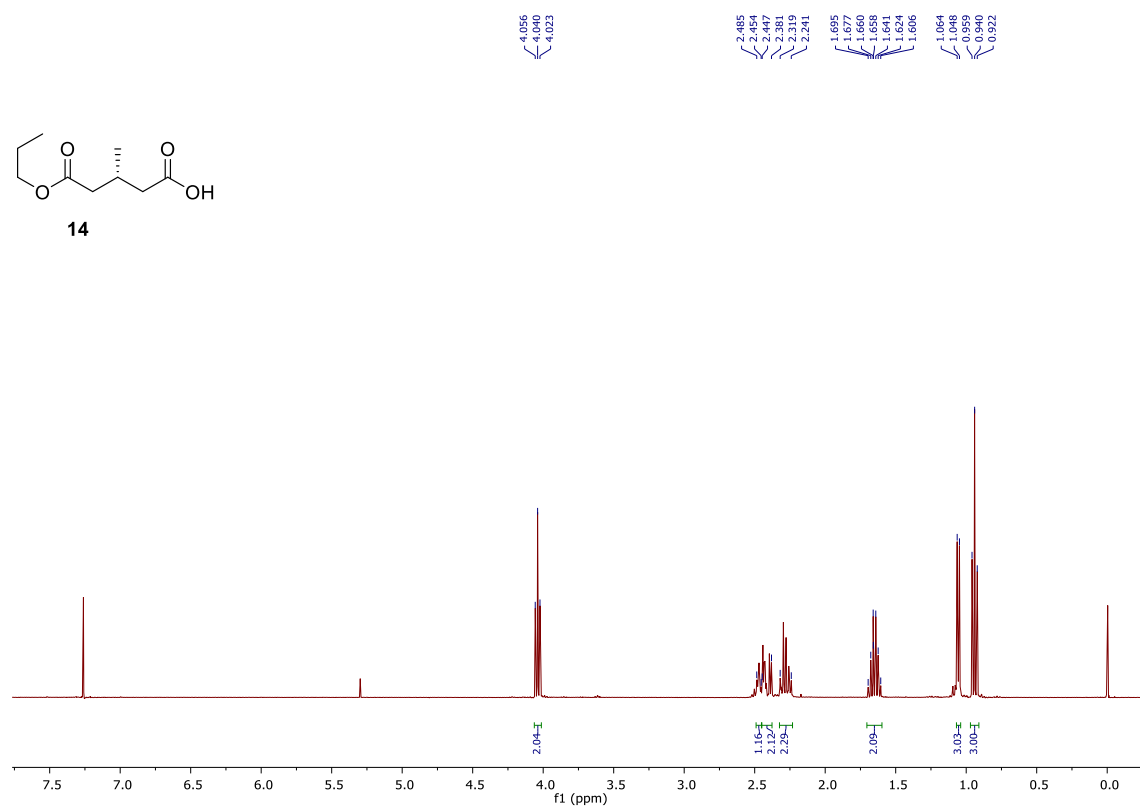
Spectroscopic data for **14**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.1$ (*c* 1.04, CHCl₃); lit.^{30c} $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.1$ (*c* 1.04, CHCl₃).

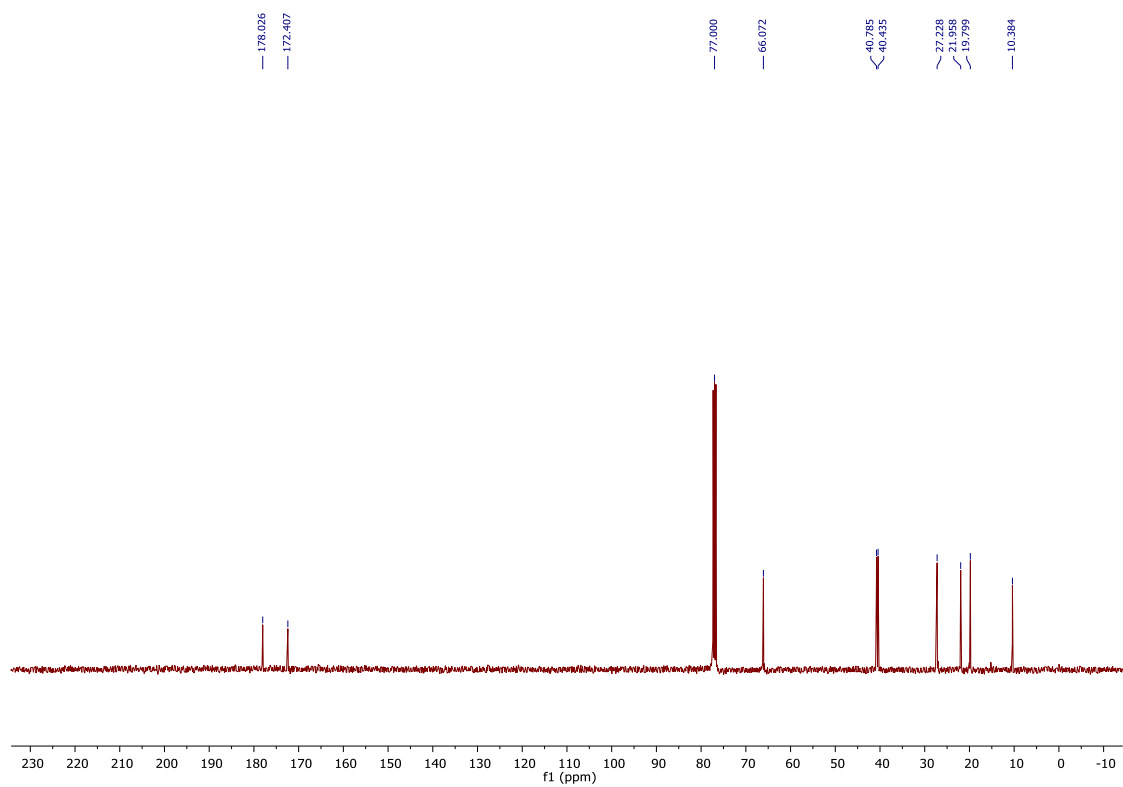
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.70-1.61 (m, 2H, CH₃CH₂), 2.24-2.32 (m, 2H, H-2 or H-4), 2.38-2.45 (m, 2H, H-2 or H-4), 2.46-2.49 (m, 1H, H-3), 4.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, OCH₂).

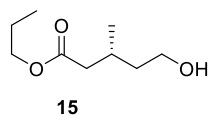
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (CH₃), 19.8 (CH₃), 21.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 40.4 (CH₂), 40.8 (CH), 66.0 (CH₂), 172.4 (CO), 178.0 (CO).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(R)-Propyl 5-Hydroxy-3-methylpentanoate (15)^{30d}

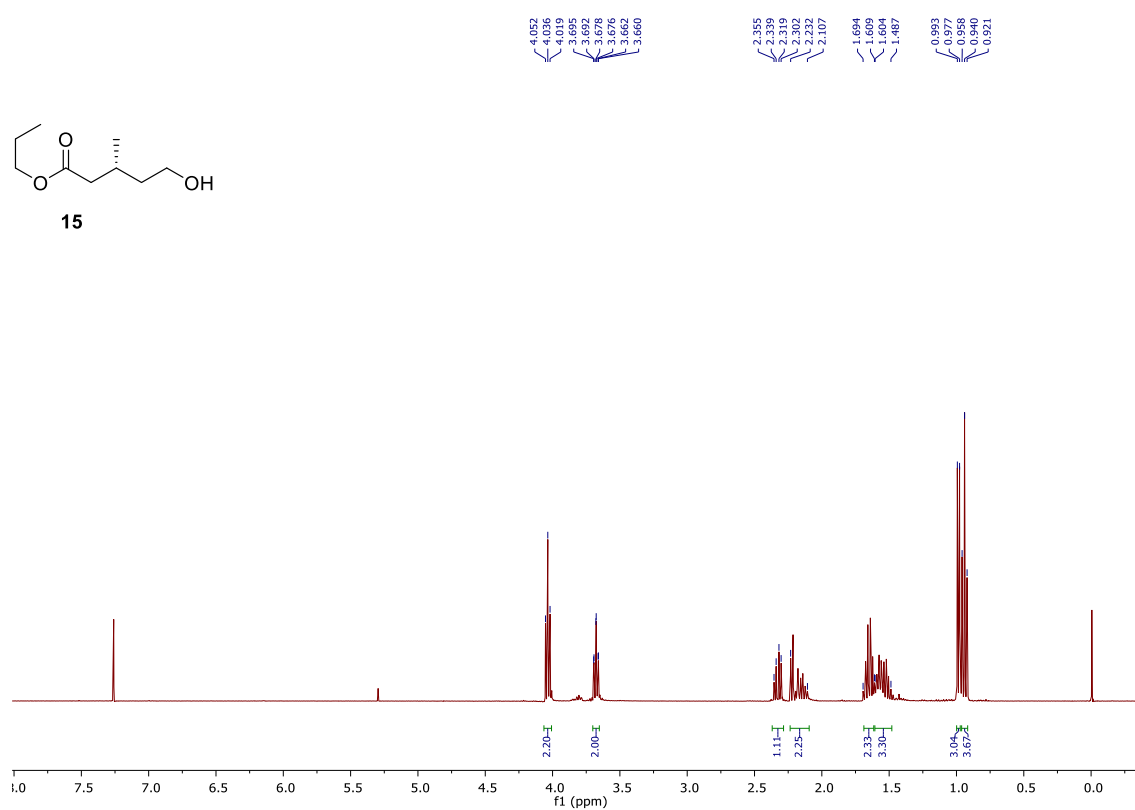
$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (25.95 ml, 51.9 mmol) was added dropwise to a solution of the carboxylic acid **14** (9.75 g, 51.9 mmol) in anhydrous THF (52 ml) under an inert atmosphere at 0°C. The solution was stirred at 0°C for 1.5 h and then warmed to room temperature and stirred for a further 5 h. After cooling the reaction mixture to 0 °C, water was carefully added and the solution was warmed to room temperature. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated under vacuum to give alcohol **15** (8.55 g, 95%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **15**

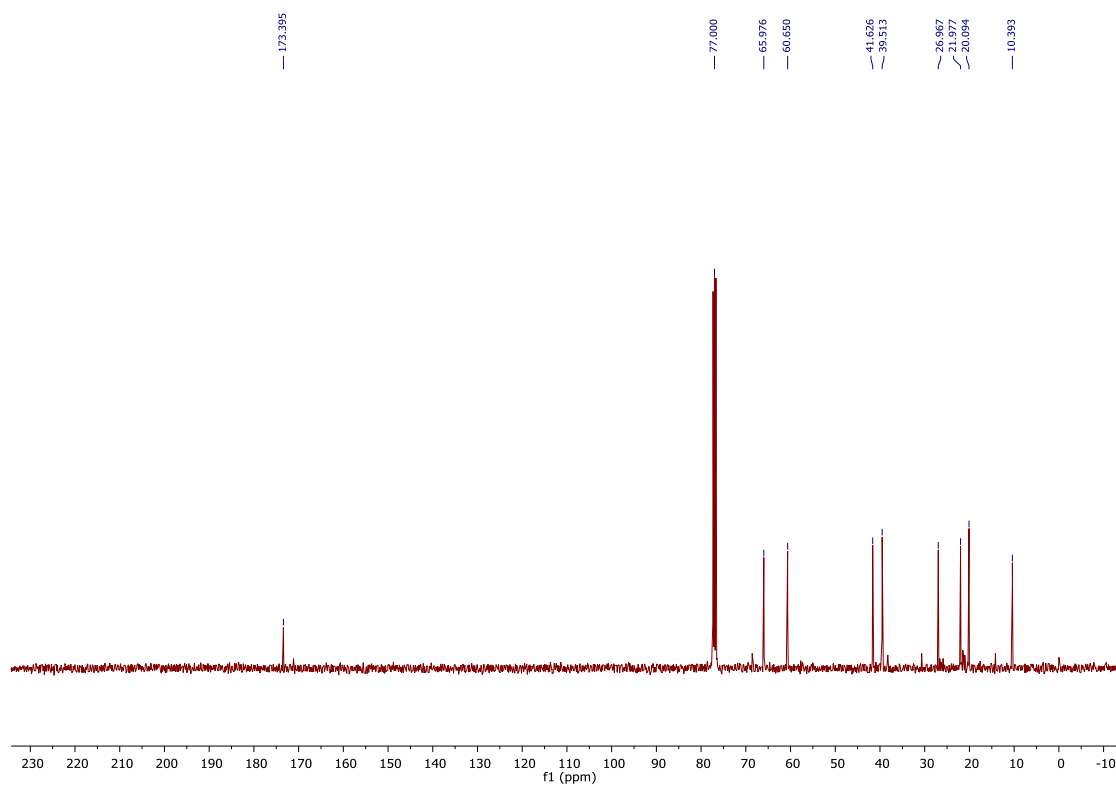
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.49-1.61 (m, 2H, H-4), 1.62-1.70 (m, 2H, CH_3CH_2), 2.11-2.24 (m, 2H, H-2), 2.30-2.36 (m, 1H, H-3), 3.68 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H, H-5), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH_2O).

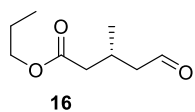
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (CH_3CH_2), 20.1 (CH_3), 22.0 (CH_3CH_2), 27.0 (C-3), 39.5 (C-4), 41.6 (C-2), 60.6 (C-5), 66.0 (CH_2O), 173.4 (CO).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

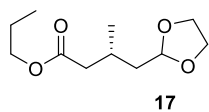


(R)-Propyl 3-Methyl-5-oxopentanoate (16)^{30d}

DMSO (2.45 mL, 34.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of oxalyl chloride (8.7 mL, 17.4 mmol) in CH₂Cl₂ (27 mL) at -78°C under an inert atmosphere. After stirring at -78°C for 45 min, a solution of alcohol **15** (1.50 g, 8.6 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) was added *via* cannula over 8 min. The mixture was stirred at -78°C for 5 h and then Et₃N (7.19 mL, 51.59 mmol) was added. The solution was warmed to room temperature and stirred overnight. Water was added, the mixture was stirred for 30 min, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give aldehyde **16** (1.30 g, 88%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **16**

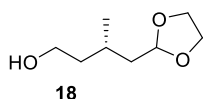
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.61-1.70 (sxt, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.22-2.39 (m, 3H), 2.50-2.62 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂O), 9.76 (s, 1H, CHO).

(R)-Propyl 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3-methylbutanoate (17)^{30d}

Ethylene glycol (12.1 mL, 216 mmol) and PPTS (3.26 g, 12.96 mmol) were added to a solution of aldehyde **16** (7.44 g, 43.2 mmol) in benzene (315 mL). The mixture was heated at reflux with azeotropic elimination of water by a Dean-Stark system. After 12 h, the mixture was cooled and concentrated. Cold saturated aqueous NaHCO₃ was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous CuSO₄ and with brine, dried, filtered, and concentrated to give acetal **17** (7.5 g, 80%) as clear oil.

Spectroscopic data for **17**

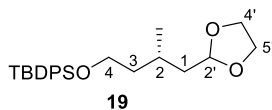
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.57-1.72 (m, 4H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 1H, H-3), 3.79-3.88 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.92-4.00 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂O), 4.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H, H-5).

(S)-4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3-methyl-1-butanol (18**)**^{30d}

A solution of LiAlH_4 (10.4 mL of a 1.0 M solution in THF, 10.4 mmol) was added dropwise to a solution of acetal **17** (1.80 g, 8.34 mmol) in Et_2O (60 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3.5 h and quenched with 10 mL of MeOH and 60 mL of aqueous sodium potassium tartrate solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were washed with H_2O and brine, dried, filtered, and concentrated to give alcohol **18** (1.16 g, 87%) as a clear oil.

Spectroscopic data for **18**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.45-1.62 (m, 3H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 1H).

(S)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-methylbutane (19)

tert-Butyldiphenylsilyl chloride (7.1 mL, 27.3 mmol) and imidazole (2.04 g, 29.96 mmol) were added to a solution of alcohol **18** (4.35 g, 27.13 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (230 mL), and the mixture was heated at reflux for 15 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (hexane to 98:2 hexane-Et₂O) to afford pure silyl ether **19** (9.72 g, 90%) as an oil.

Spectroscopic data for **19**

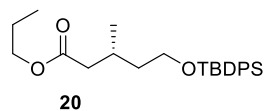
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -6.32$ (*c* 1.02, CHCl₃)

IR (film) 2930, 1428, 1112 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.38-1.52 (m, 2H, H-1 or H-3), 1.62-1.72 (m, 2H, H-1 or H-3), 1.83-1.92 (m, 1H, H-2), 3.65-3.73 (m, 2H, H-4), 3.79-3.89 (m, 2H, H-4' or H-5'), 3.90-3.99 (m, 2H, H-4' or H-5'), 4.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2'), 7.35-7.42 (m, 6H, ArH), 7.66-7.68 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 20.0 (CH₃), 26.2 (C-2), 26.8 [C(CH₃)₃], 39.8 (C-1 or C-3), 40.2 (C-1 or C-3), 61.9 (C-4), 64.6 (C-4' or C-5'), 64.7 (C-4' or C-5'), 103.7 (C-2'), 127.5 (CHAr), 130.0 (CHAr), 134.0 (C-*i*), 135.5 (CHAr).

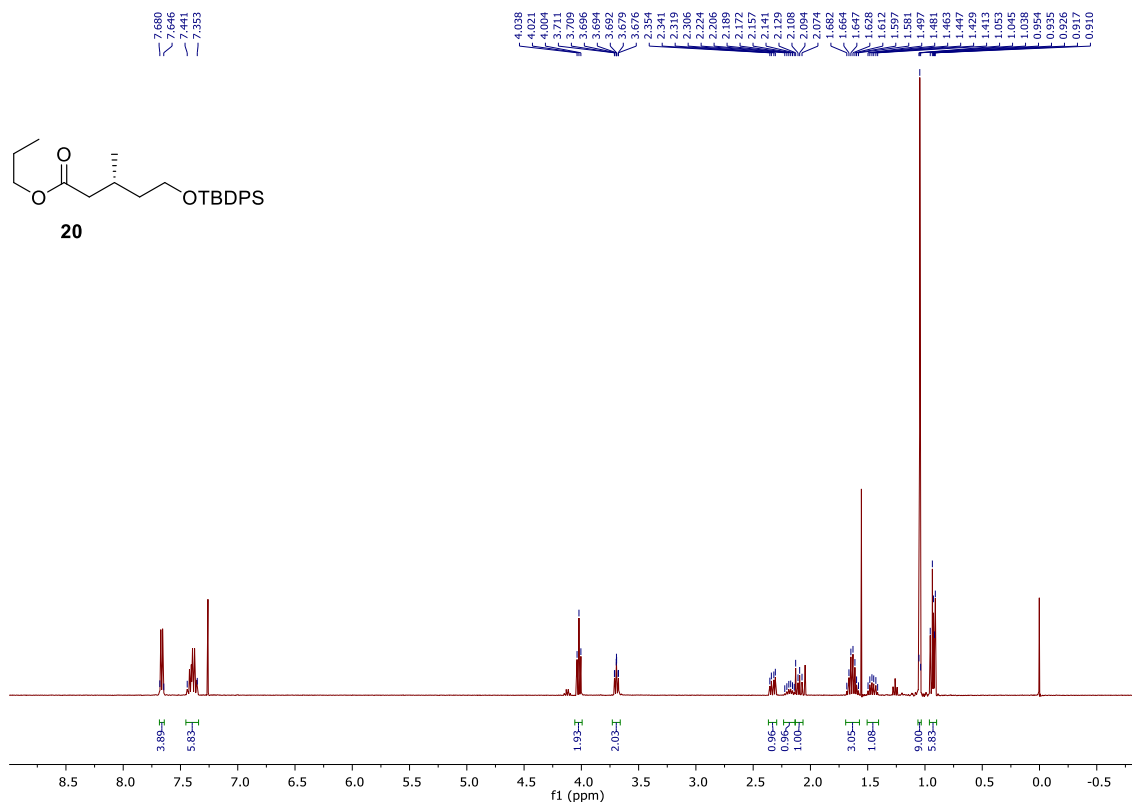
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₄H₃₅O₃Si 399.235; found 399.2348.

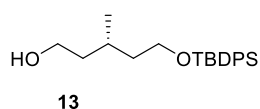
(R)-Propyl 5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylpentanoate (20**)**^{30c}

tert-Butyldiphenylsilyl chloride (4.48 mL, 17.2 mmol) and imidazole (1.29 mg, 18.9 mmol) were added to a solution of alcohol **15** (3.0 g, 17.2 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (144 mL), and the mixture was heated at reflux for 19 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (97:3 hexane-EtOAc) to afford pure silyl ether **20** (4.61 g, 65%) as an oil.

Spectroscopic data for **20**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.41-1.49 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 3H), 2.12 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H-2), 2.15-2.22 (m, 1H, H-3), 2.32 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.69 (ddd, *J* = 6.2, 6.2, 1.0 Hz, 2H, H-5), 4.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.35-7.44 (m, 6H, ArH), 7.64-7.68 (m, 4H, ArH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

(S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methyl-1-pentanol (13**)^{30c}**

DIBAL-H (37 mL of a 1.2 M solution in toluene, 44.4 mmol) was added to a solution of compound **20** (8.30 g, 20.1 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (160 mL) at -20 °C under an argon atmosphere. The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 2 h. Saturated Rochelle salt was added, and the mixture was stirred for 2 h and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated under vacuum to afford alcohol **13** (7.18 g, quantitative), which was used in the next step without further purification.

Spectroscopic data for **13**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 4.09$ (*c* 0.75, CHCl₃); lit.^{30c} $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 4.6$ (*c* 0.75, CHCl₃).

IR (film) 3314, 1112 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.35-1.42 (m, 2H, H-2 and H-4), 1.51-1.65 (m, 2H, H-2 and H-4), 1.71-1.82 (m, 1H, H-3), 3.63-3.73 (m, 4H, H-1 and H-5), 7.36-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.69 (m, 4H, ArH).

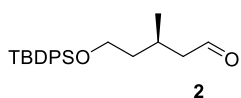
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 19.8 (CH₃), 26.3 (C-3), 26.9 [C(CH₃)₃], 39.6 (C-2), 39.8 (C-4), 61.1 (C-1), 62.0 (C-5), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 134.0 (C-*i*), 135.6 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₂H₃₃O₂Si 357.2244; found 357.2248.

(R)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methyl-1-pentanol (*ent*-13)

A solution of carboxylic acid **12** (130 mg, 0.351 mmol) in anhydrous Et₂O (1.0 mL) was slowly added to a cooled (0 °C) solution of LiAlH₄ (0.6 mL of a 1 M solution in THF, 0.6 mL) in anhydrous Et₂O (1.0 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. After cooling to 0 °C, H₂O (0.14 mL) and 10% aqueous NaOH (0.07 mL) were successively added. The insoluble white precipitate was removed by filtration and washed with Et₂O, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under vacuum to give a yellow oil. The residue was chromatographed (8:2 hexane-CH₂Cl₂) to afford alcohol *ent*-**13** (70 mg, 56%) as a yellowish oil.

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -3.09$ (*c* 0.97, MeOH).

(R)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methyl-1-pentanal (2)

Dess-Martin periodinane (1.66 g, 3.91 mmol) was added at room temperature to a solution of alcohol **13** (696 mg, 1.95 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (19 mL), and the resulting mixture was stirred for 1 h 30 min. The solution was poured into saturated aqueous solutions of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (7.5 mL) and NaHCO_3 (7.5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (97:3 hexane- Et_2O) of the residue gave aldehyde **2** (623 mg, 90%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for 2

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +6.21$ (c 0.97, CHCl_3).

IR (film) 2859, 2713, 1726 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.05 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.44-1.63 (m, 2H, H-4), 2.20 (ddd, J = 15.4, 7.8, 2.6 Hz, 1H, H-2), 2.25-2.33 (m, 1H, H-3), 2.39 (ddd, J = 15.4, 5.2, 2.0 Hz, 1H, H-2), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-5), 7.36-7.42 (m, 6H, ArH), 7.65-7.68 (m, 4H, ArH), 9.71 (m, 1H, CHO).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.0 (CH_3), 25.0 (C-3), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39.6 (C-4), 50.8 (C-2), 61.5 (C-5), 127.6 (CHAr), 129.6 (CHAr), 133.8 (C-i), 135.5 (CHAr), 200.8 (CHO).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$ 355.2088; found 355.2093.

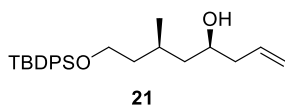
(S)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methyl-1-pentanal (*ent*-2)Method A:

DMSO (0.6 mL, 8.45 mmol) was added to a cooled (−78 °C) solution of oxalyl chloride (2 mL, 4 mmol) in CH₂Cl₂ (5.5 mL), and the mixture was stirred at this temperature for 45 min. Then, a solution of alcohol *ent*-13 (709 mg, 1.99 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was slowly added, and the yellow mixture was stirred at −78 °C for 5 h. Triethylamine (1.7 mL, 12.2 mmol) was added, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The reaction was quenched by addition of water and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (97:3 hexane-Et₂O) to afford aldehyde *ent*-2 (598 mg, 85%) as colorless oil.

Method B:

HCl (2.41 mL of a 2.0 M solution in water, 4.82 mmol) was added to a solution of acetal **19** (96 mg, 0.24 mmol) in THF (10 mL), and the solution was heated at 50 °C for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the THF was removed under vacuum. The aqueous layer was then extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (hexane to 97:3 hexane-Et₂O) to afford pure aldehyde *ent*-2 (55 mg, 64 %) as a colorless oil

[α]^{22D} −5.12 (*c* 0.95, CHCl₃).

(4*S*,6*R*)-8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyl-1-octen-4-ol (21)

DBU (1.5 mL, 10.03 mmol) and allyltrimethylchlorosilane (0.53 mL, 3.64 mmol) were successively added to a cooled (0 °C) solution of amine **36**⁷⁴ (976 mg, 3.34 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (11 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was recooled to 0 °C, aldehyde **2** (1.08 g, 3.04 mmol) was added, and the solution was stirred at room temperature for 15 h. After cooling the mixture to 0 °C, *n*-Bu₄NF (3.04 mL of a 1.0 M solution in THF, 3.04 mmol) was added, and the stirring was continued at room temperature for 30 min. The solution was concentrated, and the resulting residue was chromatographed (6:4 to 1:1 hexane-CH₂Cl₂) to afford alcohol **21** (925 mg, 77%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for 21

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +8.26$ (*c* 1.02, CHCl₃).

IR (film) 3369, 2929, 1428 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.32-1.38 (m, 3H, H-5 and H-7), 1.70-1.77 (m, 1H, H-7), 1.77-1.85 (m, 1H, H-6), 2.06-2.14 (m, 1H, H-3), 2.24-2.30 (m, 1H, H-3), 3.65-3.76 (m, 3H, H-4 and H-8), 5.10-5.15 (m, 2H, H-1), 5.77-5.87 (m, 1H, H-2), 7.36-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.68 (m, 4H, ArH).

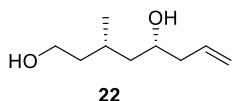
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 20.5 (CH₃), 26.4 (C-6), 26.8 [C(CH₃)₃], 39.1 (C-7), 42.1 (C-3), 44.3 (C-5), 62.0 (C-8), 68.6 (C-4), 118.0 (C-1), 127.5 (CHAr), 129.5 (CHAr), 133.8 (C-*i*), 135.5 (C-2), 135.6 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₅H₃₇O₂Si 397.2557; found 397.2550.

(4*R*,6*S*)-8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyl-1-octen-4-ol (*ent*-21)

(*S,S*)-2-Allyl-1,3-bis-(4-bromobenzyl)-chlorooctahydro-2-1*H*-1,3,2-benzodiazasilole (Leighton reagent; 1.13 g, 2.03 mmol) and scandium triflate (41.7 mg, 85 μ mol) were added to a solution of aldehyde *ent*-2 (603 mg, 1.7 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (17 mL). After stirring at 0 °C for 5 h and at room temperature for 15 h, a TLC still showed starting material. More scandium triflate (40 mg, 81 μ mol) was added and the mixture was stirred for an additional 5 h. Then, tetrabutylammonium fluoride (1.69 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.69 mmol) was added, the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, and the solvent was evaporated. Flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-CH₂Cl₂) of the residue gave alcohol *ent*-21 (583 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -7.15$ (*c* 1.02, CHCl₃).

(3S,5R)-3-Methyl-7-octen-1,5-diol (22)

Tetrabutylammonium fluoride (1.76 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.76 mmol) was added to a solution of compound *ent*-**21** (177 mg, 0.45 mmol) in anhydrous THF (3 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. The solvent was eliminated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-EtOAc) to give diol **22** (59 mg, 84%) as a colorless oil.

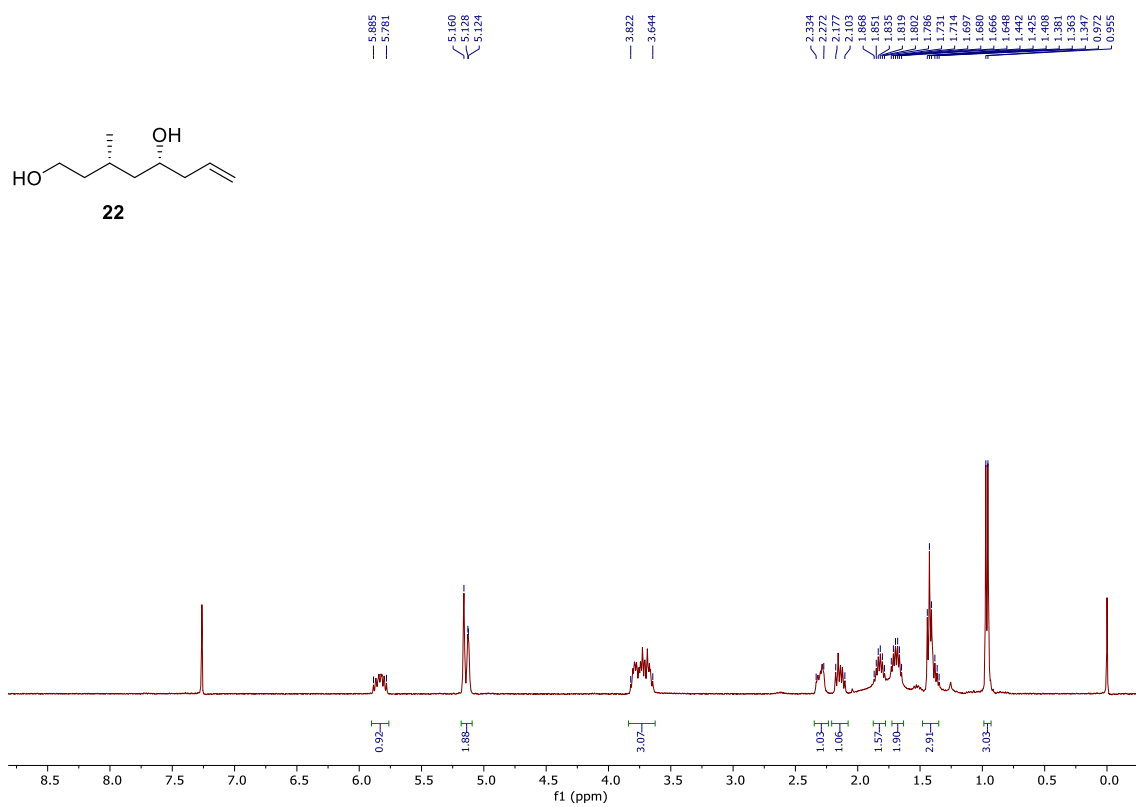
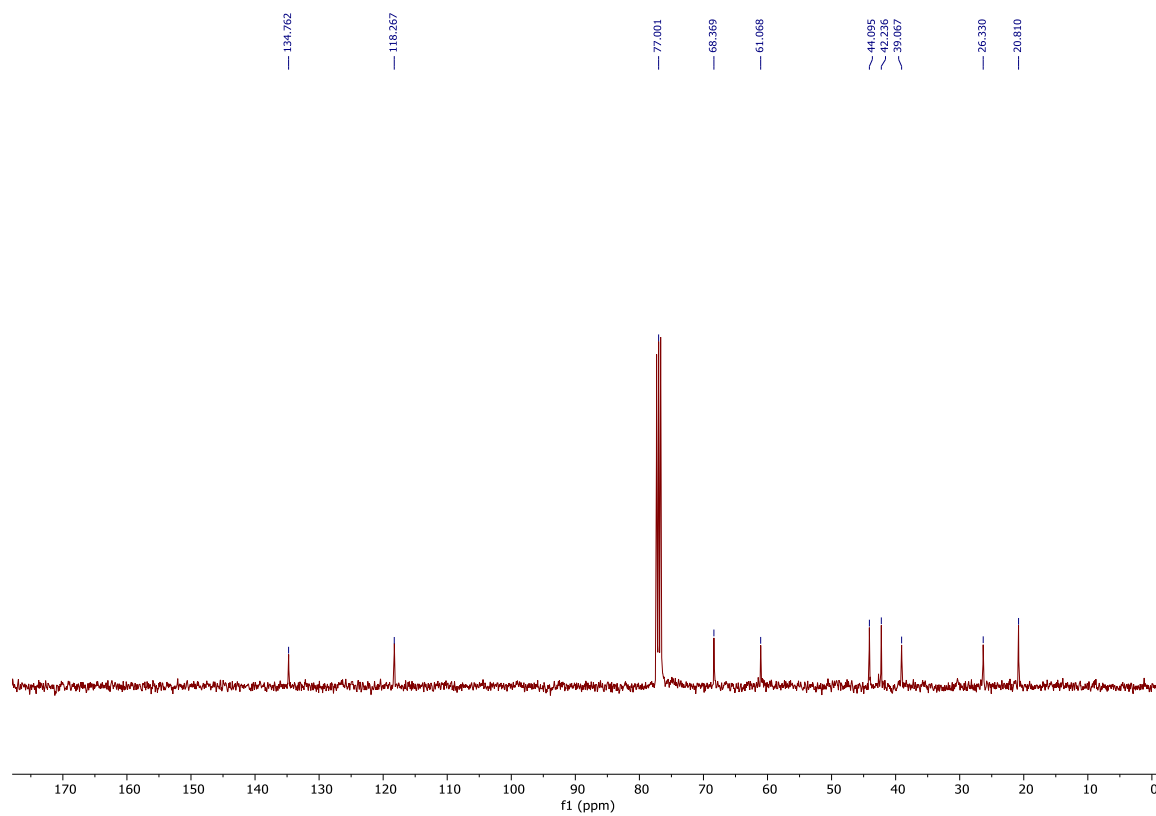
Spectroscopic data for **22**²³

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -21.8$ (*c* 0.99, CHCl₃); lit.²³ $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -22.0$ (*c* 1.0, CHCl₃).

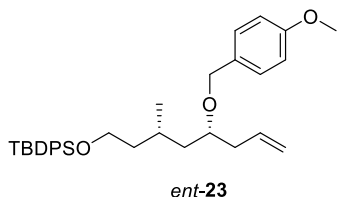
IR (film) 3259, 3074, 2907 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.44 (m, 2H, H-2 or H-4), 1.64-1.73 (m, 2H, H-2 or H-4), 1.80 (m, 1H, H-3), 2.10-2.17 (m, 1H, H-6), 2.27-2.33 (m, 1H, H-6), 3.64-3.82 (m, 3H, H-1 and H-5), 5.12-5.16 (m, 2H, H-8), 5.78-5.88 (m, 1H, H-7).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 20.8 (CH₃), 26.3 (C-3), 39.1 (C-2), 42.2 (C-6), 44.1 (C-4), 61.1 (C-1), 68.4 (C-5), 118.3 (C-8), 134.7 (C-7).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(4*R*,6*S*)-8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-1-octene (*ent*-23)



A suspension of alcohol *ent*-21 (225 mg, 0.57 mmol) and NaH (41 mg, 1.71 mmol, dry 95%) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C was stirred for 20 min. Then, 4-methoxybenzyl chloride (160 μ L, 1.18 mmol) and Bu₄NI (105 mg, 0.28 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 22 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was chromatographed (8:2 to 1:1 hexane-CH₂Cl₂) to give compound *ent*-23 (185 mg, 63%) as a colorless oil.

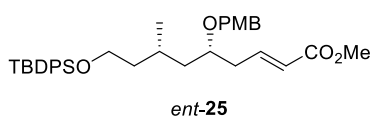
Spectroscopic data for *ent*-23

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -11.2$ (*c* 1.01, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.27-1.46 (m, 3H, H-5 and H-7), 1.61-1.66 (m, 1H, H-7), 1.75-1.80 (m, 1H, H-6), 2.24-2.33 (m, 2H, H-3), 3.44-3.50 (m, 1H, H-4), 3.62-3.70 (m, 2H, H-8), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂), 5.02-5.09 (m, 2H, H-1), 5.77-5.88 (m, 1H, H-2), 6.83 (m, 2H, ArH), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.35-7.41 (m, 6H, ArH), 7.65-7.67 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 20.3 (CH₃), 26.3 (C-6), 26.8 [C(CH₃)₃], 38.4 (C-3), 39.5 (C-7), 41.7 (C-5), 62.0 (C-8), 70.5 (CH₂O), 76.4 (C-4), 113.7 (CHAr-*p*MeOBn), 116.8 (C-1), 127.6 (CHAr), 129.3 (CHAr), 129.5 (CHAr), 130.9 (C-*i*), 134.0 (C-2), 134.9 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 159.6 (C-*i* *p*MeOBn).

(5*S*,7*S*,*E*) Methyl 9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-5-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-7-methyl-2-nonenoate (*ent*-25)



Methyl acrylate (150 μ L, 1.66 mmol), second-generation Grubbs catalyst (8.3 mg, 9.77 μ mol) and CuI (3 mg, 15.7 μ mol) were added to a solution of alkene *ent*-23 (249 mg, 0.48 mmol) in anhydrous ethyl ether (5 mL). The mixture was heated at 42 $^{\circ}$ C for 3 h, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane to 95:5 hexane-EtOAc) to give unsaturated ester *ent*-25 (258 mg, 93%) as a yellowish oil.

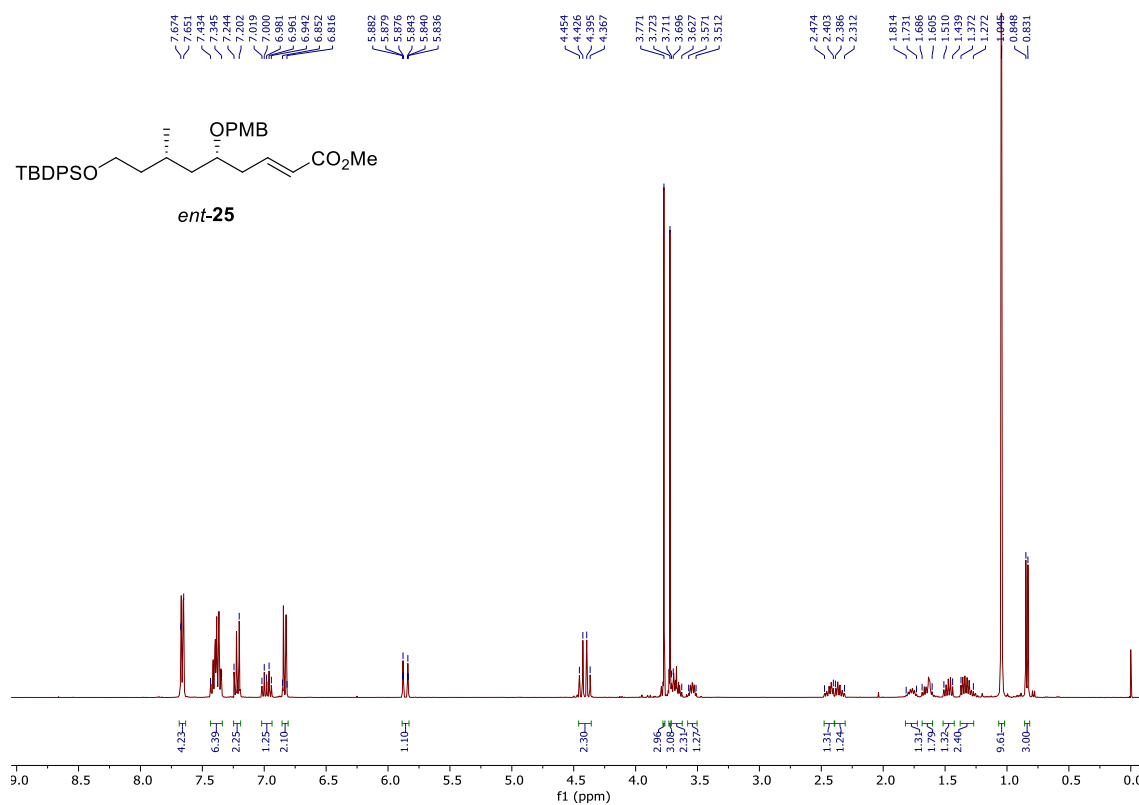
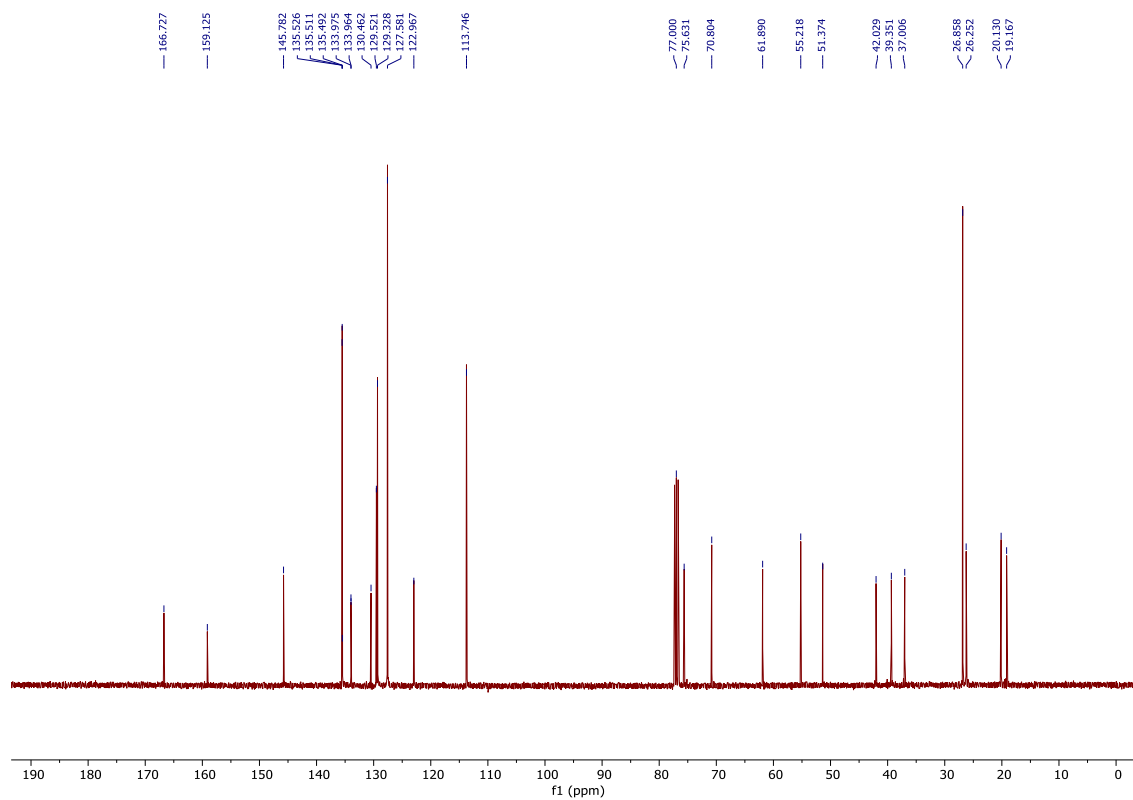
Spectroscopic data for *ent*-25

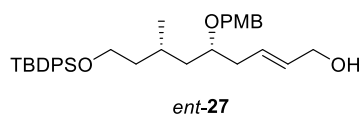
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -6.16$ (*c* 1.01, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.05 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.27-1.37 (m, 2H, H-6, H-8), 1.44-1.51 (m, 1H, H-6), 1.60-1.69 (m, 1H, H-8), 1.73-1.81 (m, 1H, H-7), 2.31-2.47 (m, 2H, H-4), 3.51-3.57 (m, 1H, H-5), 3.63-3.70 (m, 2H, H-9), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.38 (d, 1H, J = 11.2 Hz, OCH_2), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz, OCH_2), 5.83-5.88 (dt, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H, H-2), 6.83 (m, 2H, ArH), 6.94-7.02 (m, 1H, H-3), 7.22 (m, 2H, ArH), 7.34-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.67 (m, 4H, ArH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.1 (CH_3), 26.2 (C-7), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 37.0 (C-4), 39.3 (C-8), 42.0 (C-6), 51.4 (CO_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 61.9 (C-9), 70.8 (CH_2O), 75.6 (C-5), 113.7 ($\text{CHAr-}p\text{MeOBn}$), 122.9 (C-2), 127.6 (C-*o*), 129.3 (CHAr), 129.5 (CHAr), 130.5 (CHAr), 133.9 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 145.8 (C-3), 159.2 (C-*i* $p\text{MeOBn}$), 166.7 (CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NO}_5\text{Si}$ 592.3453; found 592.3455.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

(5*S*,7*S*,*E*)-9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-7-methyl-2-nonen-1-ol (*ent*-27)

DIBAL-H (0.86 mL of a 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 0.86 mmol) was added dropwise under an inert atmosphere to a solution of ester *ent*-25 (224 mg, 0.39 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (12 mL) at −78 °C, and the resulting mixture was stirred for 1.5 h. The temperature was raised to −30 °C, methanol (0.3 mL) was added, and the mixture was allowed to reach 0 °C. Saturated aqueous potassium sodium tartrate (1 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) to give alcohol *ent*-27 (166 mg, 78%) as a colorless oil.

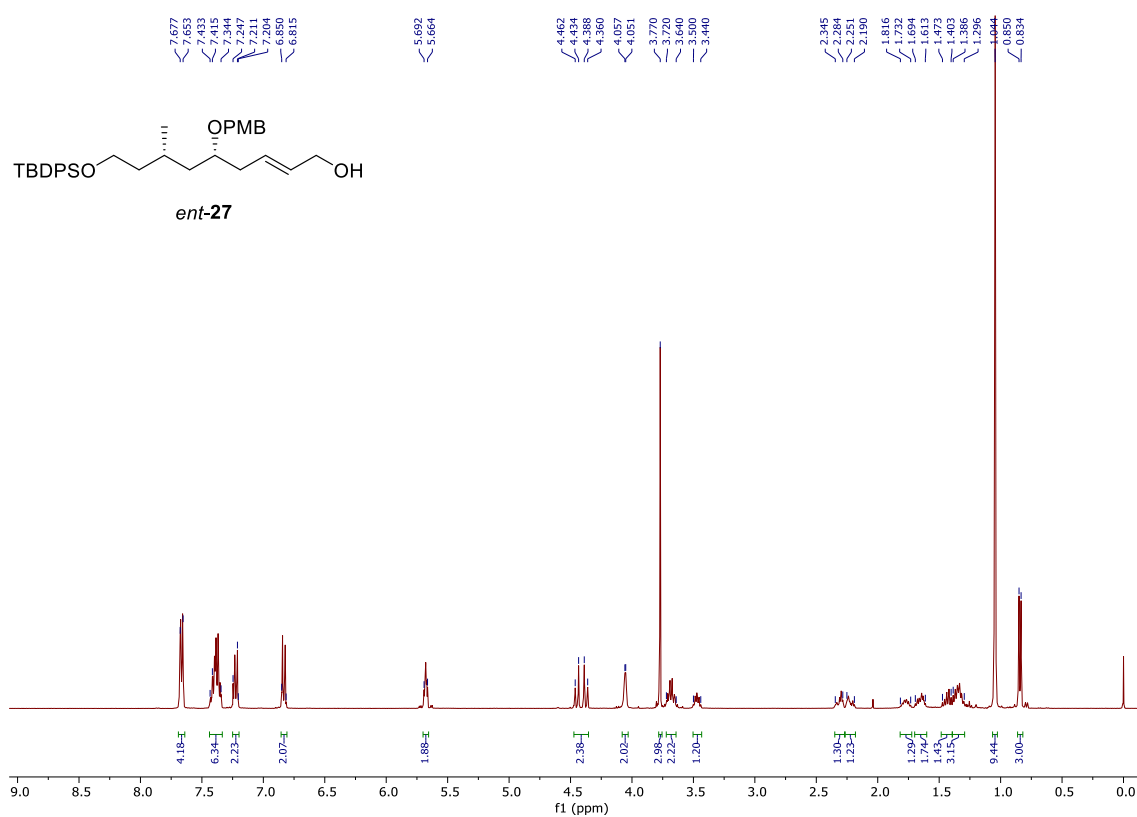
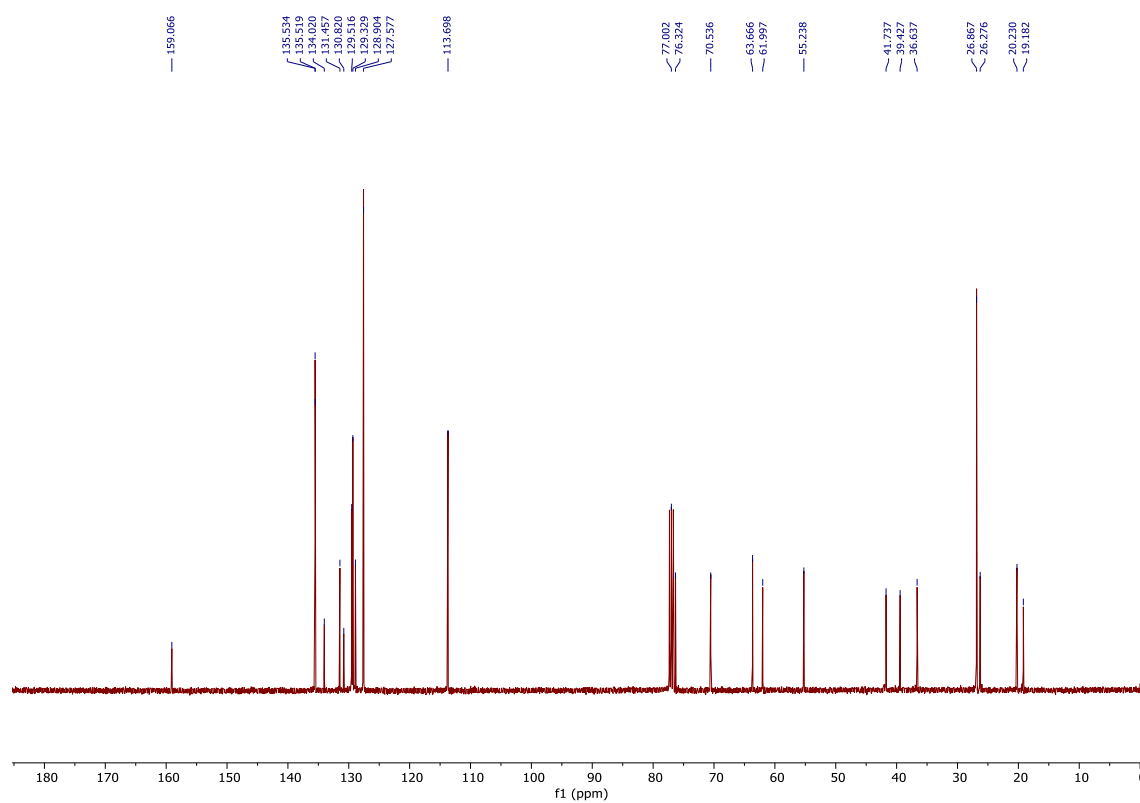
Spectroscopic data for *ent*-27

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -7.66$ (*c* 1.0, CHCl₃)

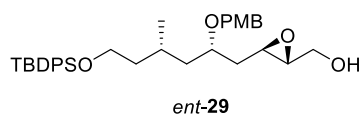
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.30-1.47 (m, 3H, H-4 and H-8), 1.61-1.70 (m, 1H, H-8), 1.73-1.82 (m, 1H, H-7), 2.19-2.25 (m, 1H, H-6), 2.28-2.34 (m, 1H, H-6), 3.44-3.50 (m, 1H, H-5), 3.64-3.72 (m, 2H, H-9), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (sa, 2H, H-1), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, OCH₂), 5.67 (m, 2H, H-2 and H-3), 6.83 (m, 2H, ArH), 7.23 (m, 2H, ArH), 7.42 (m, 6H, ArH), 7.66 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 20.3 (CH₃), 26.3 (C-7), 26.9 [C(CH₃)₃], 36.6 (C-6), 39.4 (C-8), 41.7 (C-4), 55.2 (OCH₃), 61.9 (C-9), 63.7 (C-1), 70.5 (CH₂O), 76.3 (C-5), 113.7 (CHAr-*p*MeOBn), 127.6 (CHAr), 128.9 (CHAr), 129.3 (C-2), 129.5 (CHAr), 130.8 (C-3), 131.5 (C-*i*), 134.0 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 159.1 (C-*i*).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + NH₄]⁺ Calcd for C₃₄H₅₀NO₄Si 564.3504; found 564.3503.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(2*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-epoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-7-methyl-1-nonanol (*ent*-29)



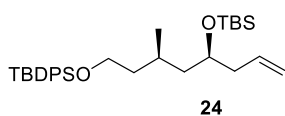
Titanium isopropoxide (80 μ L, 0.27 mmol) was added dropwise to a solution of diisopropyl (–)-tartrate (79 mg, 0.34 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2.2 mL) containing 4Å molecular sieves (54 mg) at -40°C , and the mixture was stirred for 40 min. Cumene hydroperoxide (165 μ L, 0.89 mmol) and, after an additional 30 min, a solution of alcohol *ent*-27 (122 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) were added dropwise. The mixture was stirred at -25°C overnight. 10% Aqueous tartaric acid (11 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Et_2O (5 mL) and H_2O (5 mL) were added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (9:1 to 7:3 hexane-EtOAc) to give epoxide *ent*-29 (90 mg, 72%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for *ent*-29

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.04 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.33–1.43 (m, 2H, H-4 and H-8), 1.50–1.57 (m, 1H, H-4), 1.62–1.68 (m, 1H, H-8), 1.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H-6), 1.74–1.79 (m, 1H, H-7), 1.94 (sa, 1H, OH), 2.90 (ddd, J = 4.8, 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-2), 3.07 (ddd, J = 5.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.55–3.72 (m, 4H, H-1, H-5 and H-9), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.83–3.86 (m, 1H, H-1 or H-9), 4.52 (s, 2H, OCH_2), 6.84 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 2H, ArH), 7.34–7.43 (m, 6H, ArH), 7.65–7.68 (m, 4H, ArH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.0 (CH_3), 26.2 (C-7), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 36.8 (C-6), 39.6 (C-8), 42.1 (C-4), 53.4 (C-3), 55.2 (OCH_3), 58.9 (C-2), 61.7 (C-1 or C-9), 61.8 (C-1 or C-9), 70.9 (CH_2O), 74.8 (C-5), 113.7 ($\text{CHAr-}p\text{MeOBn}$), 127.6 (CHAr), 129.3 (CHAr), 124.5 (CHAr), 130.6 (C-*i*), 133.9 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 159.1 (C-*i*).

HRMS (ESI-TOF) m/z : [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{NO}_5\text{Si}$ 580.3453; found 580.3448.

(4*S*,6*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyl-1-octene (24)

Et₃N (0.46 mL, 3.28 mmol) and TBSOTf (0.47 mL, 2.05 mmol) were added to a solution of alcohol **21** (348 mg, 0.82 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (6.8 mL) at −78 °C. The mixture was stirred at −30 °C for 2 h and at room temperature for 18 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (9:1 to 8:2 hexane-CH₂Cl₂) to give silyl ether **24** (338 mg, 80%).

Spectroscopic data for 24

[α]²²_D +5.7 (*c* 1.04, CHCl₃).

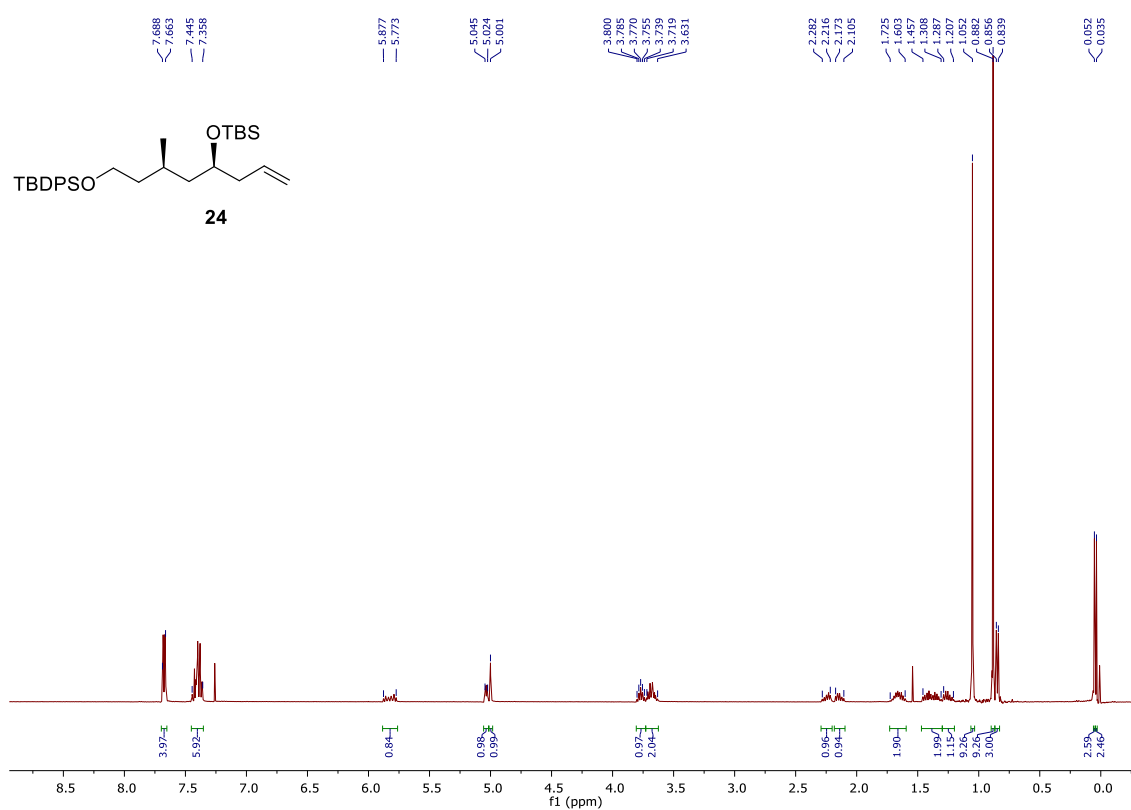
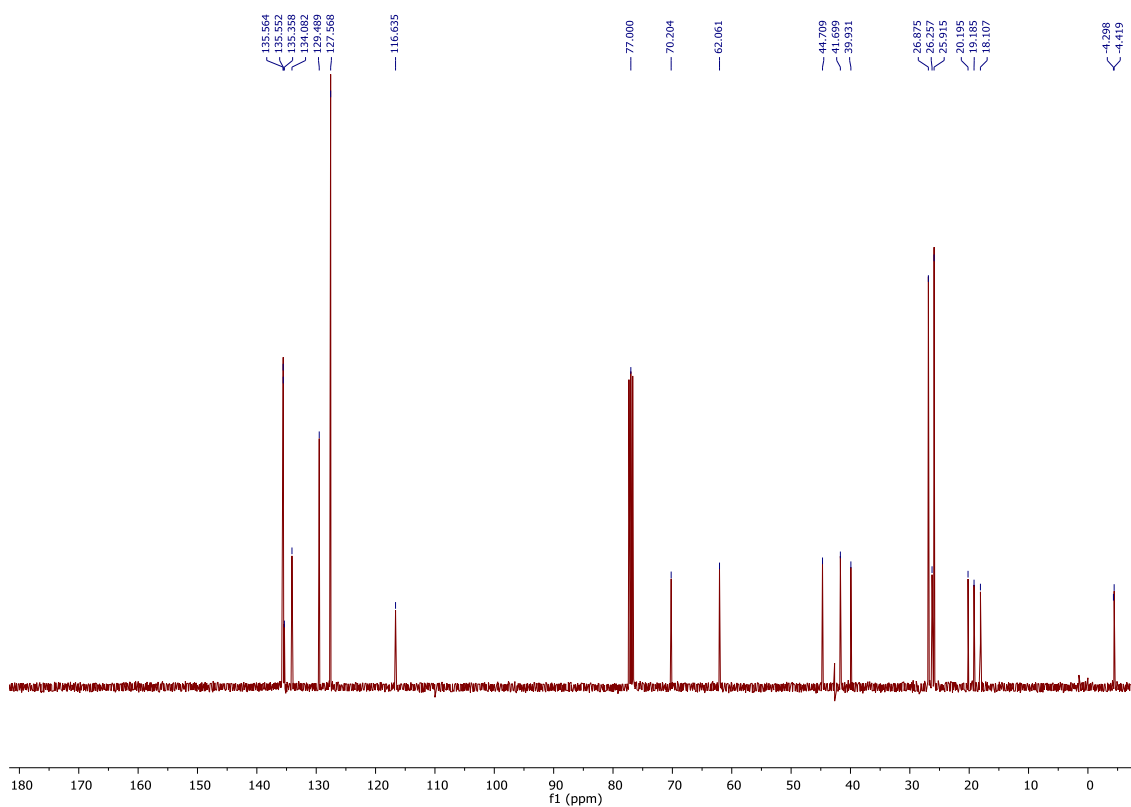
IR (film) 1640, 1472, 1428 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, CH₃Si), 0.05 (s, 3H, CH₃Si), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.21-1.29 (m, 1H, H-5), 1.31-1.46 (m, 2H, H-7, H-5), 1.60-1.73 (m, 2H, H-6, H-7), 2.11-2.17 (m, 1H, H-3), 2.22-2.28 (m, 1H, H-3), 3.63-3.72 (m, 2H, H-8), 3.74-3.80 (m, 1H, H-4), 5.00 (m, 1H, H-1), 5.02-5.05 (m, 1H, H-1), 5.77-5.88 (m, 1H, H-2), 7.36-7.45 (m, 6H, ArH), 7.66-7.69 (m, 4H, ArH).

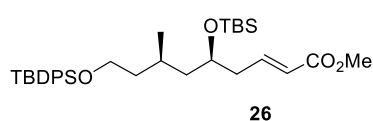
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ −4.4 (CH₃Si), −4.3 (CH₃Si), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.2 [C(CH₃)₃], 20.2 (CH₃), 25.9 [C(CH₃)₃], 26.3 (C-6), 26.9 [C(CH₃)₃], 39.9 (C-7), 41.7 (C-3), 44.7 (C-5), 62.1 (C-8), 70.2 (C-4), 116.6 (C-1), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 134.0 (C-*i*), 135.4 (C-2), 135.6 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₃₁H₅₁O₂Si₂ 511.3422; found 511.3440.

(4*R*,6*S*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyl-1-octene (*ent*-24) was prepared from alcohol *ent*-**21** operating as in the above preparation of **24**. *Ent*-**24**: [α]²²_D −6.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(5*R*,7*R*,*E*) Methyl 5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-7-methyl-2-nonenoate (26**)**



Methyl acrylate (0.82 mL, 9.10 mmol), second-generation Grubbs catalyst (51.4 mg, 60.6 μmol) and CuI (17.3 mg, 91 μmol) were added to a solution of alkene **24** (1.55 g, 3.03 mmol) in anhydrous ethyl ether (32 mL). The mixture was heated at 42 °C for 4 h, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (7:3 to 1:1 hexane-CH₂Cl₂) to give the unsaturated ester **26** (1.61 mg, 94%) as a yellowish oil.

Spectroscopic data for **26**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.10$ (*c* 1.09, CHCl₃).

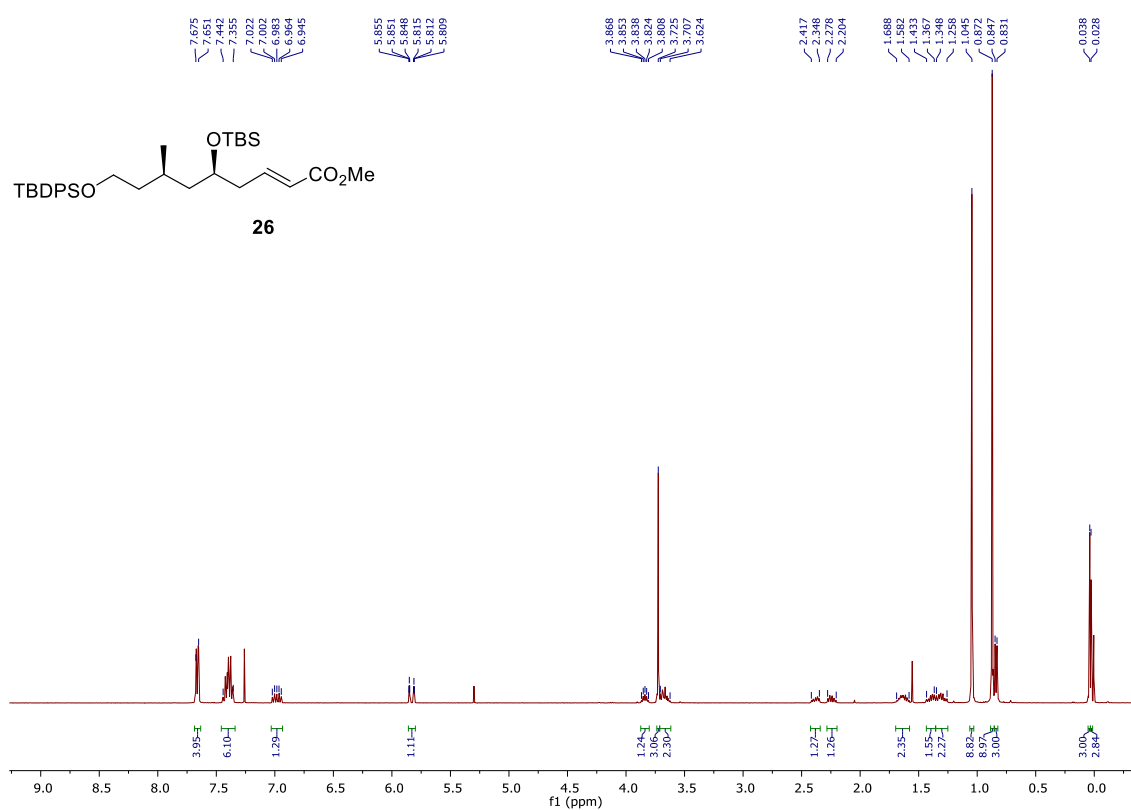
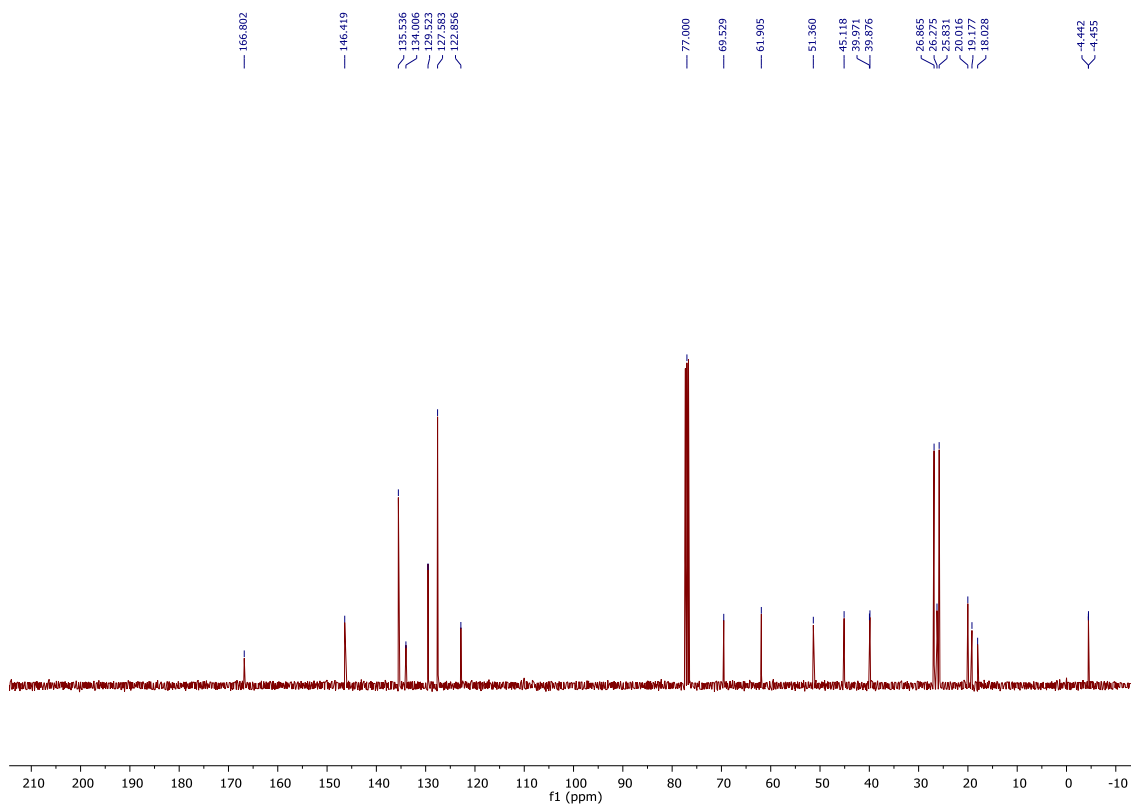
IR (film) 1728, 1658, 1473 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.04 (s, 3H, CH₃Si), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.87 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.26-1.35 (m, 2H, H-6 and H-8), 1.37-1.43 (m, 1H, H-6), 1.58-1.69 (m, 2H, H-7 and H-8), 2.20-2.28 (m, 1H, H-4), 2.35-2.42 (m, 1H, H-4), 3.62-3.71 (m, 2H, H-9), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.81-3.87 (m, 1H, H-5), 5.83 (dt, *J* = 15.6, 1.2 Hz, 1H, H-2), 6.95-7.02 (m, 1H, H-3), 7.36-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.68 (m, 4H, ArH).

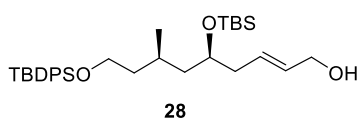
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.5 (CH₃Si), -4.4 (CH₃Si), 18.0 [C(CH₃)₃], 19.2 [C(CH₃)₃], 20.0 (CH₃), 25.8 [C(CH₃)₃], 26.3 (C-7), 26.9 [C(CH₃)₃], 39.9 (C-8), 40.0 (C-4), 45.1 (C-6), 51.4 (OCH₃), 61.9 (C-9), 69.5 (C-5), 122.9 (C-2), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 134.0 (C-1), 135.5 (CHAr), 146.4 (C-3), 166.8 (C-1).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₃₃H₅₂NaO₄Si₂ 591.3296; found 591.3296.

(5*S*,7*S*,*E*) Methyl 5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-7-methyl-2-nonenoate (*ent*-26**)** was prepared from alkene *ent*-**24** operating as in the above preparation of **26**. *Ent*-**26**: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -0.11$ (*c* 2.2, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(5*R*,7*R*,*E*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-7-methyl-2-nonen-1-ol (28**)**



DIBAL-H (6.22 mL of a 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 6.22 mmol) was added dropwise under an argon atmosphere to a solution of ester **26** (1.61 mg, 2.83 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (85 mL) at -78 °C, and the resulting mixture was stirred for 2 h. The temperature was raised to -30 °C, methanol (2.5 mL) was added, and the mixture allowed to reach 0 °C. Saturated aqueous potassium sodium tartrate (12 mL) was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded alcohol **28** (1.53 g, quantitative) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **28**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +3.25$ (*c* 1.0, CHCl₃).

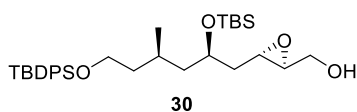
IR (film) 3351, 1589, 1471, 1427, 1112 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.04 (s, 3H, CH₃Si), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.87 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.17-1.23 (m, 1H, H-4), 1.32-1.44 (m, 2H, H-4 and H-8), 1.59-1.71 (m, 2H, H-7 and H-8), 2.08-2.15 (m, 1H, H-6), 2.21-2.27 (m, 1H, H-6), 3.62-3.71 (m, 2H, H-9), 3.73-3.79 (m, 1H, H-5), 4.07 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, H-1), 5.60-5.74 (m, 2H, H-2 and H-3), 7.35-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.68 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.4 (CH₃Si), -4.3 (CH₃Si), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.2 [C(CH₃)₃], 20.2 (CH₃), 25.9 [C(CH₃)₃], 26.3 (C-7), 26.9 [C(CH₃)₃], 40.0 (C-6 and C-8), 44.8 (C-4), 62.0 (C-9), 63.8 (C-1), 70.2 (C-5), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 129.6 (C-2 or C-3), 131.2 (C-2 or C-3), 135.5 (C-*i*), 135.6 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₃₂H₅₃O₃Si₂ 541.3528; found 541.3547.

(5*S*,7*S*,*E*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-7-methyl-2-nonen-1-ol (*ent*-28**)** was prepared from ester *ent*-**26** operating as in the above preparation of **28**. *Ent*-**28**: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -3.39$ (*c* 1.06, CHCl₃).

(2S,3S,5R,7R)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-epoxy-7-methyl-1-nonanol (30)

Titanium isopropoxide (885 μ L, 2.98 mmol) was added dropwise to a solution of diisopropyl (–)-tartrate (790 μ L, 3.74 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL) containing 4Å molecular sieves (500 mg) at -40°C , and the mixture was stirred for 30 min. Cumene hydroperoxide (1.84 mL, 9.94 mmol) and, after an additional 30 min, a solution of alcohol **28** (1.34 g, 2.49 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added dropwise. The mixture was stirred at -25°C overnight. 10% Aqueous tartaric acid (100 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Et_2O (10 mL) and H_2O (10 mL) were added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (9:1 hexane- EtOAc) to give epoxide **30** (1.24 mg, 90%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **30**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +23.6$ (c 0.97, CHCl_3).

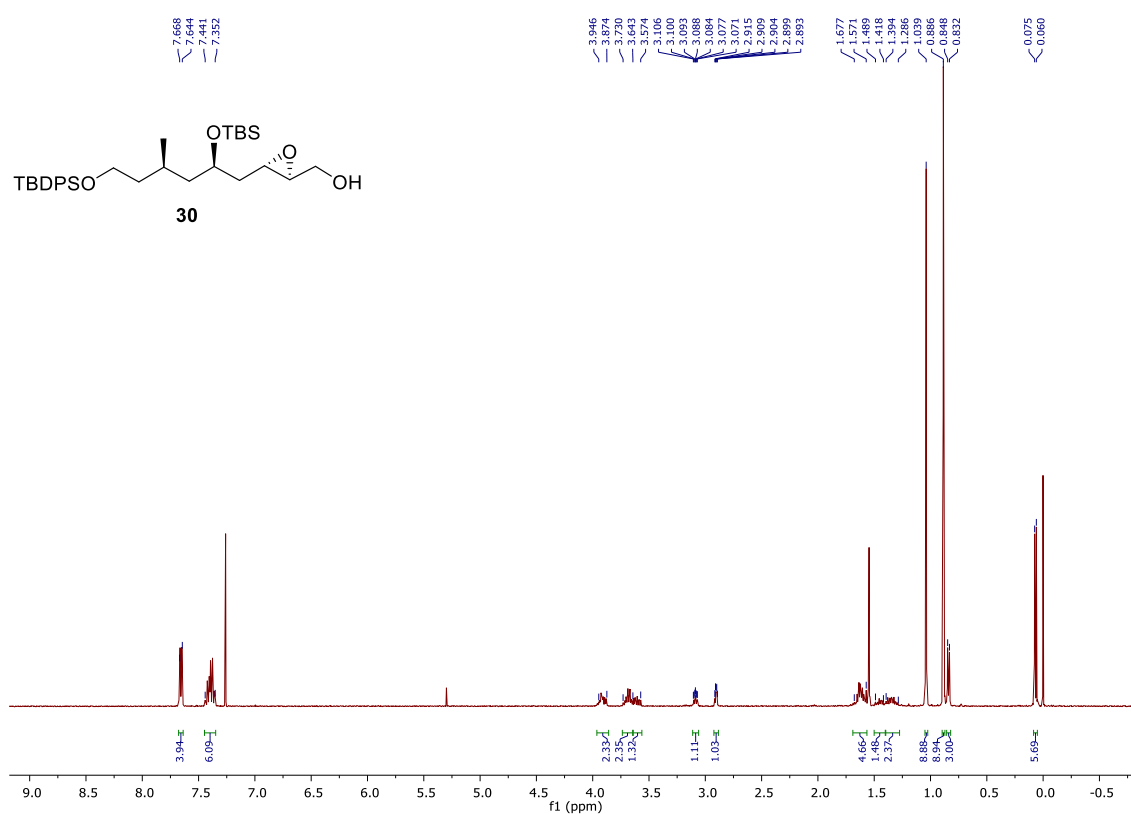
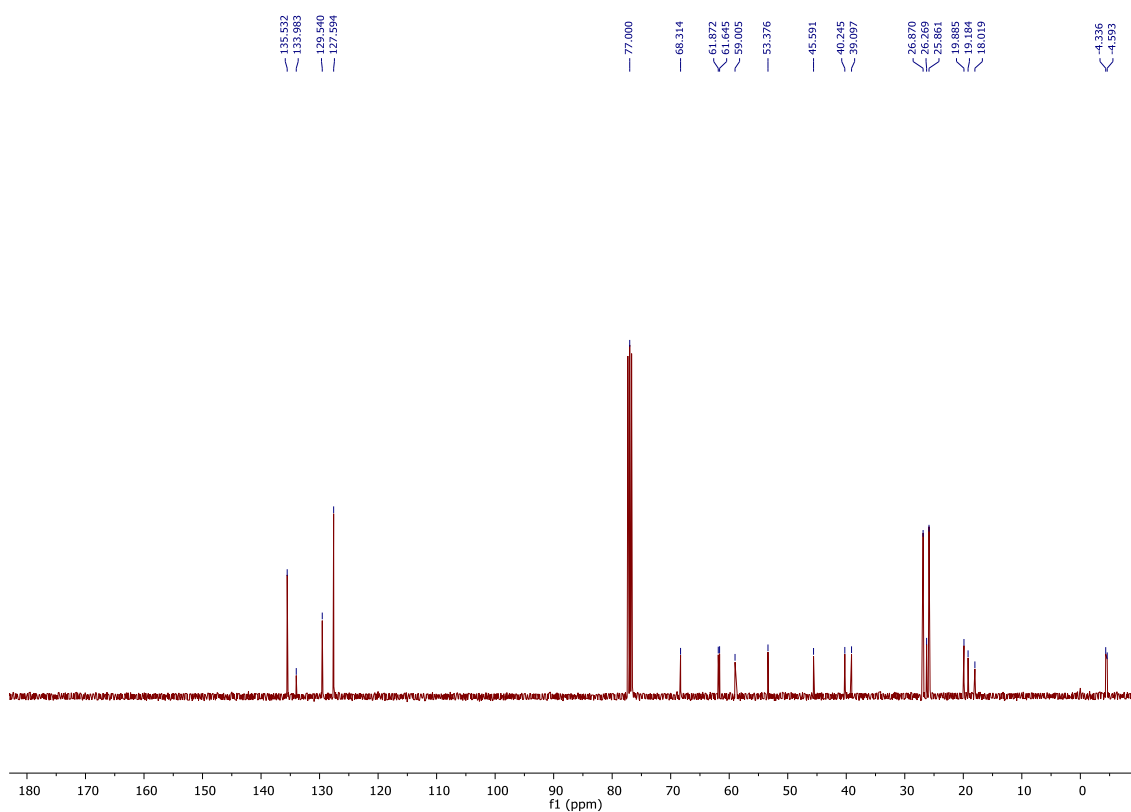
IR (film) 3444, 1589, 1471 cm^{-1} .

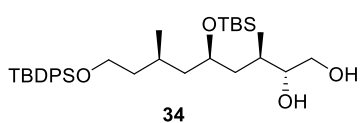
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.06 (s, 3H, CH_3Si), 0.08 (s, 3H, CH_3Si), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.89 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.04 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 1.30–1.40 (m, 2H, H-6 and H-8), 1.43–1.49 (m, 1H, H-6), 1.60–1.66 (m, 4H, H-4, H-7 and H-8), 2.91 (ddd, $J = 4.6, 2.4, 2.4$ Hz, 1H, H-2), 3.09 (ddd, $J = 7.0, 5.2, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 3.57–3.73 (m, 3H, H-1 and H-9), 3.87–3.96 (m, 2H, H-5 and H-1 or H-9), 7.35–7.42 (m, 6H, ArH), 7.65–7.67 (m, 4H, ArH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.6 (CH_3Si), -4.3 (CH_3Si), 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.9 (CH_3), 25.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.3 (C-7), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 39.1 (C-4), 40.2 (C-8), 45.6 (C-6), 53.4 (C-3), 59.0 (C-2), 61.6 (C-1 or C-9), 61.9 (C-1 or C-0), 68.3 (C-5), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 133.9 (C-*i*), 135.5 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}_2$ 557.3477; found 557.3470.

(2R,3R,5S,7S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,3-epoxy-7-methyl-1-nonanol (*ent*-30) was prepared from alcohol *ent*-28 operating as in the above preparation of **30**. *Ent*-30: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -24.6$ (c 0.96, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(2R,3R,5R,7R)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1,2-nonadiol (34**)**

AlMe₃ (540 μ L of a 2.0 M solution in hexanes, 1.08 mmol) was added dropwise to a suspension of epoxide **30** (200 mg, 0.36 mmol) in anhydrous hexane (1.5 mL) containing anhydrous Na₂SO₄ (100 mg) at 0 °C. After stirring for 1 h, the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous potassium sodium tartrate (1:1, 4 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) to give diol **34** (160 mg, 66%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **34**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -2.96$ (*c* 1.06, CHCl₃).

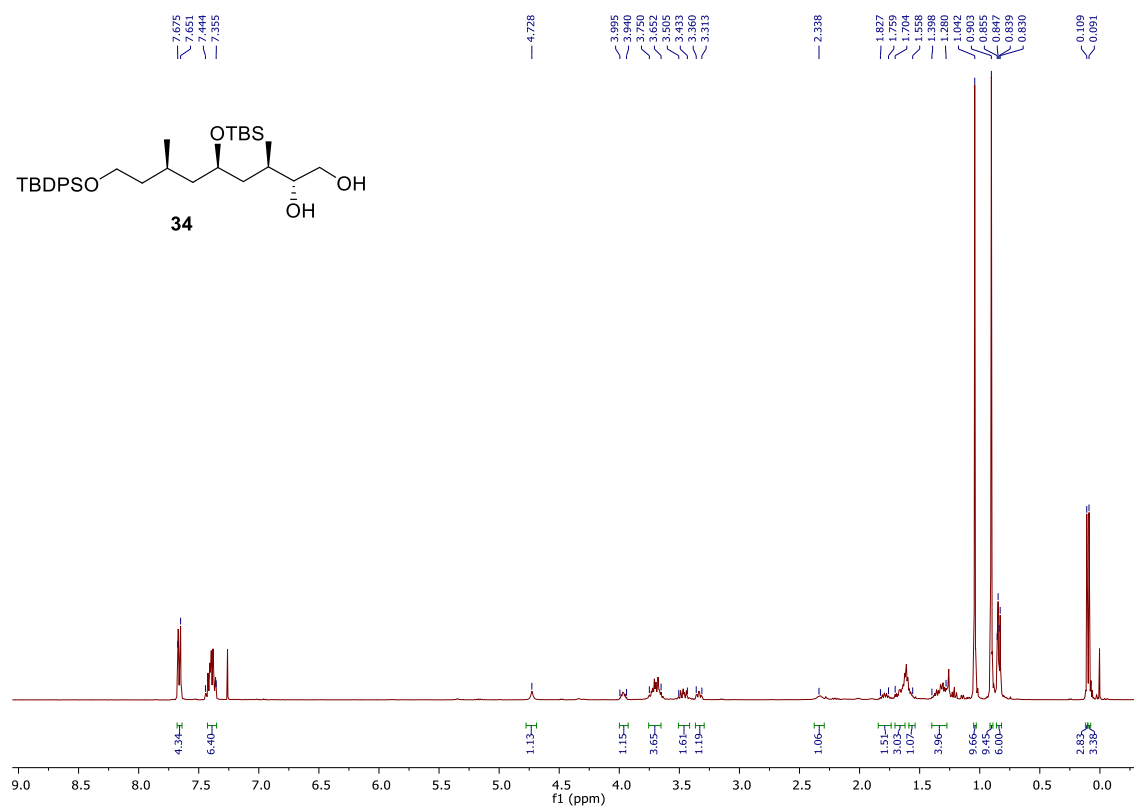
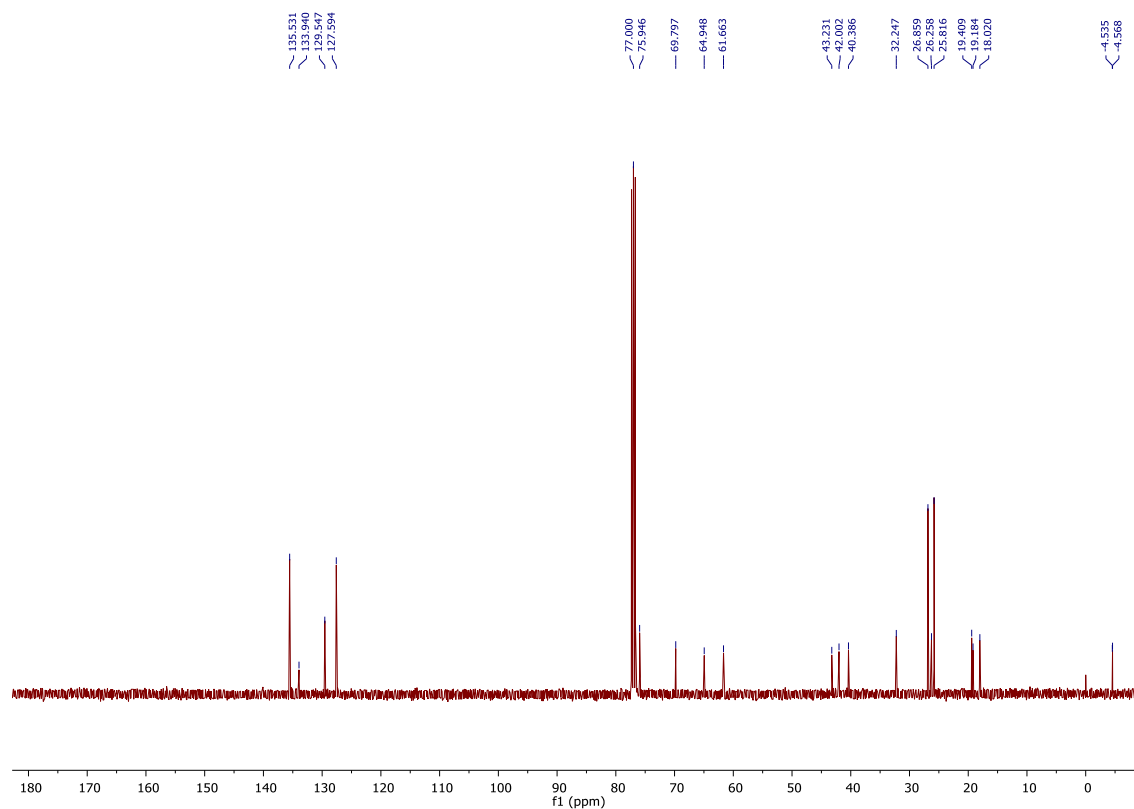
IR (film) 3384, 1447, 1427, 1255, 1112, 1086 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.09 (s, 3H, CH₃Si), 0.11 (s, 3H, CH₃Si), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.90 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.28-1.39 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.56-1.70 (m, 4H, H-4, H-6 and H-8), 1.76-1.83 (m, 1H, H-3), 3.34 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.43-3.51 (m, 1H, H-1 or H-9), 3.65-3.75 (m, 3H, H-1 and H-9), 3.94-3.99 (m, 1H, H-5), 7.36-7.44 (m, 6H, ArH), 7.65-7.68 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.6 (CH₃Si), -4.5 (CH₃Si), 18.0 (CH₃), 18.0 [C(CH₃)₃], 19.2 [C(CH₃)₃], 19.4 (CH₃), 25.8 [C(CH₃)₃], 26.3 (C-7), 26.9 [C(CH₃)₃], 32.2 (C-3), 40.4 (C-4), 42.0 (C-8), 43.2 (C-6), 61.7 (C-1 or C-9), 64.9 (C-1 or C-9), 69.8 (C-5), 75.9 (C-2), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 133.9 (C-*i*), 134.0 (CHAr).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₃₃H₅₇O₄Si₂ 573.3790; found 573.3789.

(2S,3S,5S,7S)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1,2-nonadiol (*ent*-34**)** was prepared from epoxide *ent*-**30** operating as in the above preparation of **34**. *Ent*-**34**: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +2.72$ (*c* 0.96, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

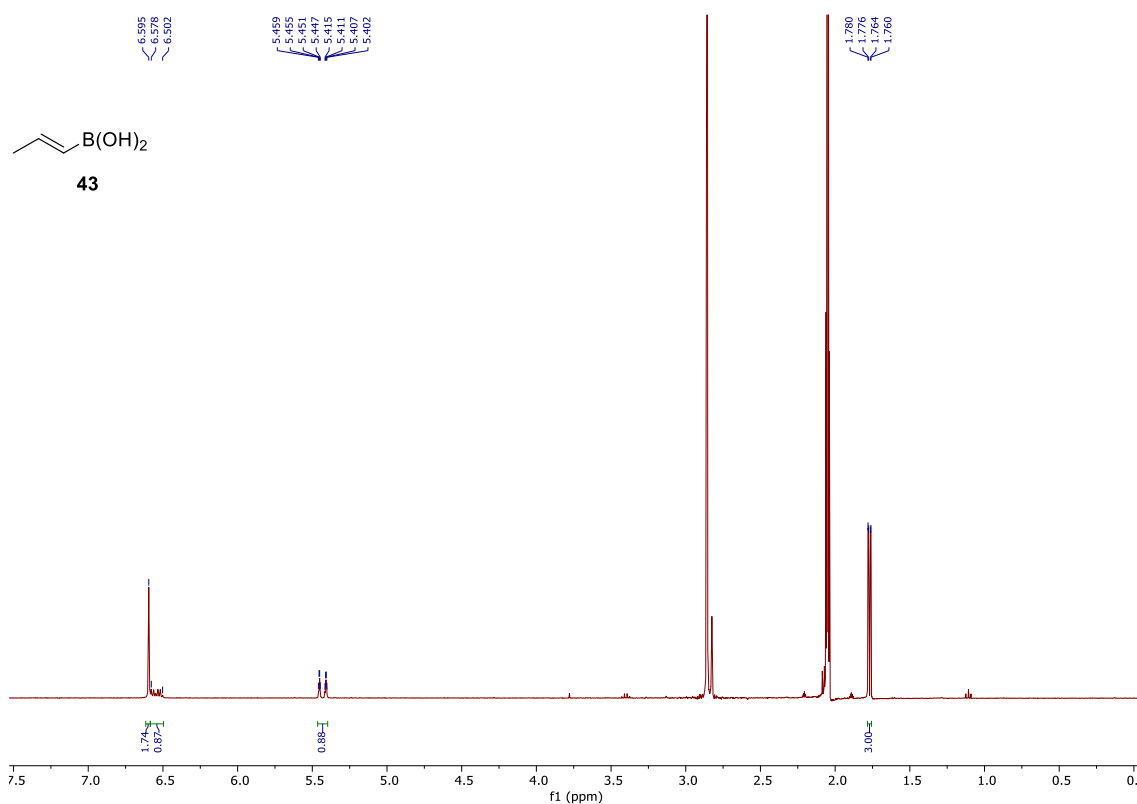
(E)-1-Propen-1-ylboronic acid (43)⁸¹

C=CB(O)O **43** H₂O (72 mL) in one portion was added to a mixture of potassium (*E*)-propenyltrifluoroborate **55** (3.56 g, 24.1 mmol) and SiO₂ (1.446 g, 24.1 mmol) under an argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 55 minutes and filtered to remove silica gel. The filter cake was thoroughly rinsed with ethyl acetate. The two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford boronic acid **43** (2.06 g, quantitative) as a white solid.

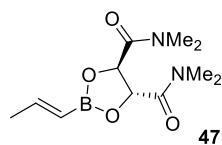
Spectroscopic data for **43**

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 1.77 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, CH₃), 5.43 (ddd, *J* = 17.8, 3.4, 1.8 Hz, 1H, BCH), 6.50-6.58 (m, 1H, CH), 6.59 (s, 2H, OH).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆)



(4*R*,5*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-2-[(*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxamide (47**)**^{78c}

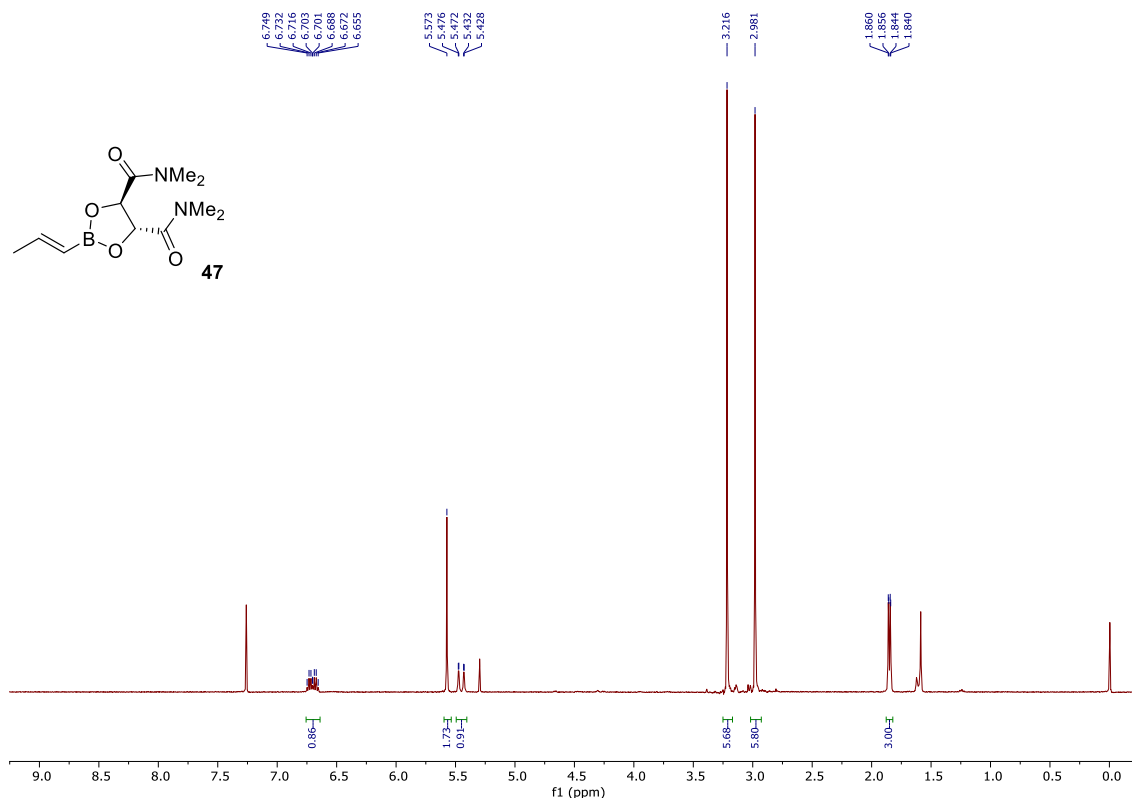


(+)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-*L*-tartramide (**46**, 7.18 g, 35.1 mmol) and MgSO_4 (19 g) were added to a solution of (*E*)-1-propen-1-ylboronic acid **43** (2.49 g, 29.3 mmol) in anhydrous Et_2O (56 mL), and the mixture was stirred under an argon atmosphere overnight. The mixture was then filtered and concentrated under vacuum to afford a mixture of starting material **43** and product **47**. The mixture was redissolved in Et_2O (50 mL) and tartramide **46** (3.56 g, 17.4 mmol) and MgSO_4 (15 g) were added. The mixture was stirred under an argon atmosphere overnight, filtered, and concentrated to afford compound **47** (6.63 g, 89%) as a yellowish oil.

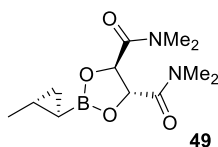
Spectroscopic data for **47**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.98 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.22 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 5.45 (ddd, $J = 17.8, 3.2, 1.6$ Hz, 1H, CHB), 5.57 (s, 2H, OCHO), 6.70 (ddd, $J = 19.4, 13.0, 6.6$ Hz, 1H, CHCH_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



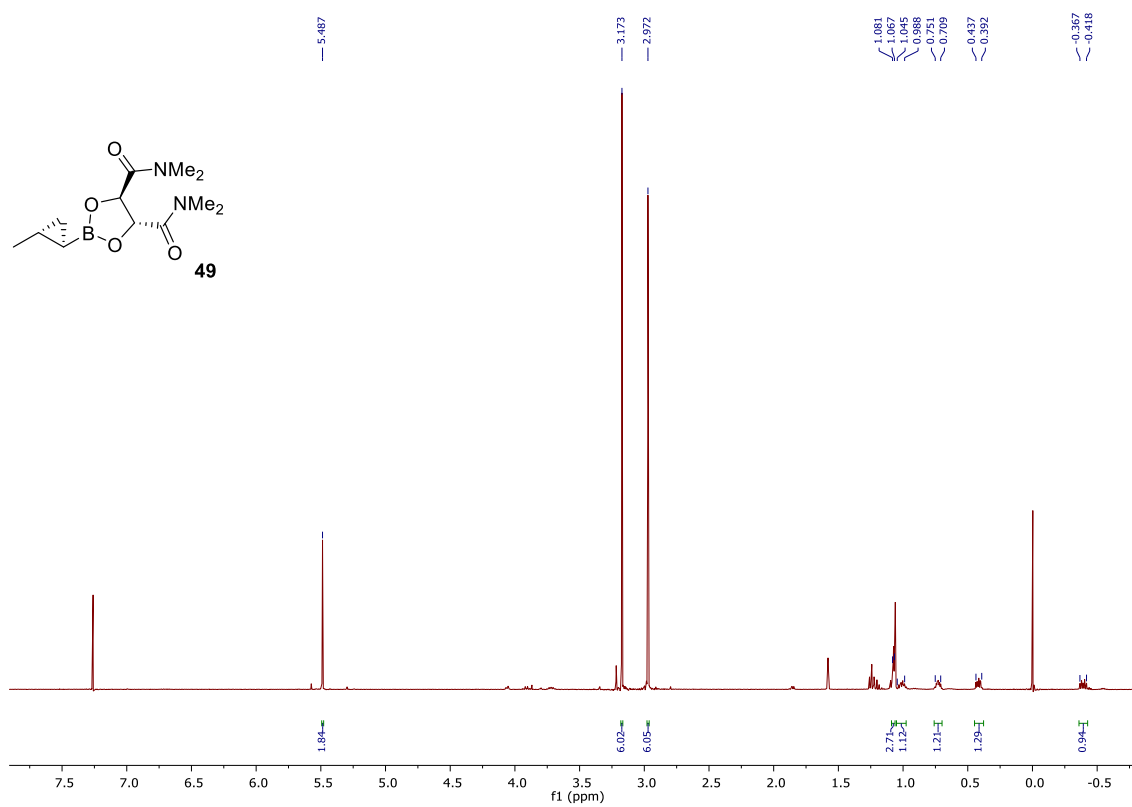
(4*R*,5*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethyl-2-[(1*R*,2*R*)-2-methylcyclopropyl]-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxamide (49**)**^{78c}

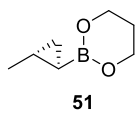


A solution of **47** (5.87 g, 23.1 mmol) and tartramide **46** (2.36 g, 11.6 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (57 mL) was allowed to stand at room temperature for 2 h, and then was cooled to −78 °C. In a separate flask, Et₂Zn (13.7 mL, 69.4 mmol) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (114 mL) at −78 °C. Then, CH₂I₂ (8.4 mL, 104 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred vigorously for 10 min to generate the carbenoid. The pre-chilled (−78 °C) solution of **47** and **46** was added *via cannula* over 10 min to the solution containing the carbenoid, followed by CH₂Cl₂ rinses (2 x 5 mL). The mixture was stirred at −78 °C for 5 h and saturated aqueous NH₄Cl was carefully added to quench the reaction. The mixture was stirred at −78 °C for 5 min, and the cooling bath was removed to warm up to room temperature. Concentrated HCl was added just to dissolve the precipitate in the aqueous phase (pH 1), and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford compound **49** (5.73 g, 94%) as a yellow oil.

Spectroscopic data for **49**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ −0.42 - −0.37 (m, 1H, CH), 0.40-0.44 (m, 1H, CH₂), 0.72-0.75 (m, 1H, CH₂), 0.99-1.04 (m, 1H, CH), 1.07-1.08 (m, 3H, CH₃), 2.97 [s, 6H, N(CH₃)₂], 3.17 [s, 6H, N(CH₃)₂], 5.49 (s, 2H, OCHO).

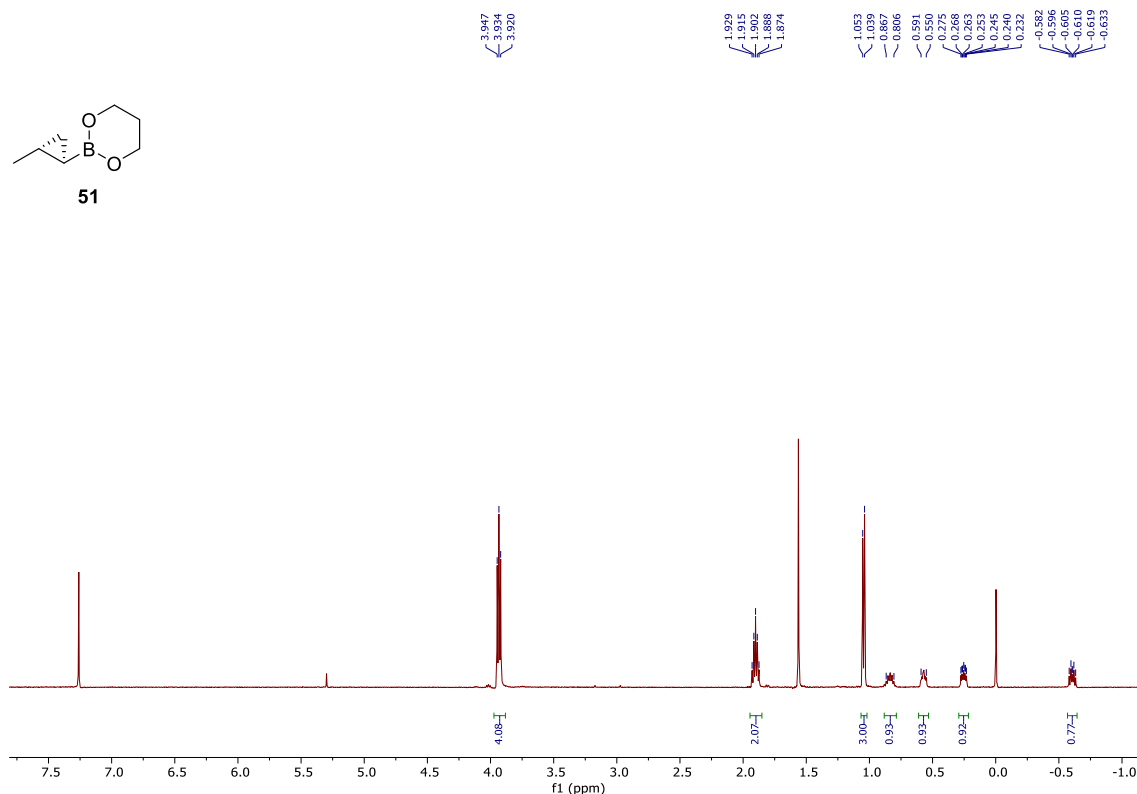
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

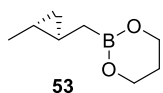
2-[(1*R*,2*R*)-2-methylcyclopropyl]-1,3,2-dioxaborinane (51)^{78c}

1,3-Propanediol (2.1 mL, 28.9 mmol) was added to a solution of **49** (7.05 g, 26.3 mmol) in Et₂O (25 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, the precipitated [(+)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-*L*-tartramide, **46**] was filtered off and thoroughly washed with pentane. The filtrate was concentrated, redissolved in pentane (10 mL) and washed with brine to remove excess of 1,3-propanediol, followed by back extraction of the aqueous phase with pentane. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford boronate **51** (3.47 g, 94%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **51**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.63 - -0.58 (m, 1H), 0.23-0.28 (m, 1H), 0.55-0.59 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

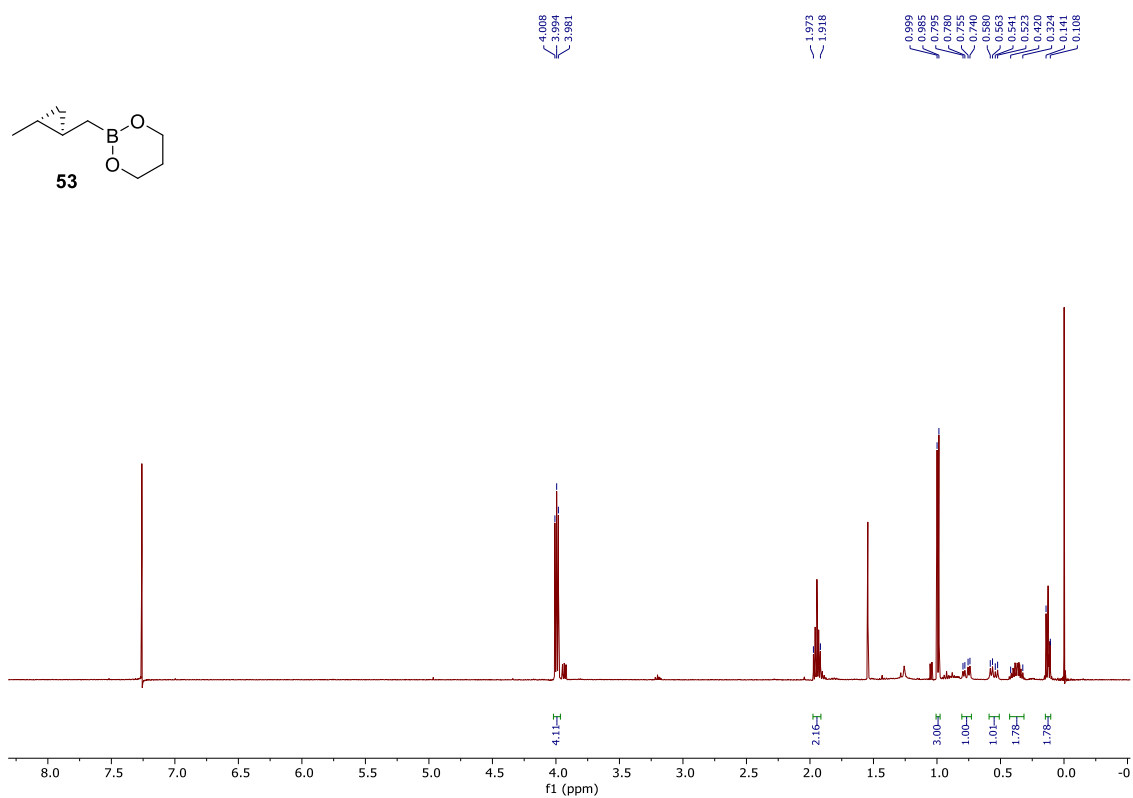
2-[[**(1*R*,2*R*)-2-methylcyclopropyl**]**methyl**]-1,3,2-dioxaborinane (**53**)

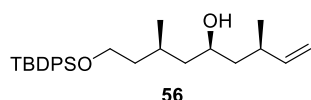
Boronate **51** (307 mg, 2.19 mmol) and ClCH_2I (480 μL , 6.58 mmol) were dissolved in anhydrous THF (6.5 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ (5.5 mL of a 1.2 M solution in Et_2O , 6.13 mmol) was added dropwise for 25 min. The mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for an additional 15 min after complete addition of $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$, and the cooling bath was removed to allow the mixture to warm up to room temperature. The mixture was stirred for 16 h and concentrated to remove the THF. The residue was diluted with 20 mL of pentane, and the solution was washed with 20 mL of water and 15 mL of 3 M aqueous NaOH. The pentane phase was discarded. The combined aqueous phases were acidified to pH 2 with conc. HCl and extracted with Et_2O . The organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. 1,3-Propanediol (1.5 mL, 20.5 mmol) was then added to the combined ethyl ether extracts, and the mixture was stirred for 3 h and concentrated. The residue was redissolved in pentane, and the solution was washed with brine to remove excess of 1,3-propanediol, followed by back extraction of the aqueous phase with pentane. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford the Krauss reagent **53** (254 mg, 75%) as a yellowish oil.

Spectroscopic data for **53**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11-0.14 (m, 2H, CH_2), 0.32-0.43 (m, 2H, CH), 0.55 (dd, $J = 15.8, 7.0\text{ Hz}$, 1H, BCH_2), 0.77 (dd, $J = 15.8, 5.8\text{ Hz}$, 1H, BCH_2), 0.99 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.92-1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.99 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 4H, OCH_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



(3*R*,5*R*,7*R*)-9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1-nonen-5-ol (56)

PhBCl₃ (530 μ L, 4.1 mmol) and K₂CO₃ (2.24 g, 16.2 mmol) were added under an argon atmosphere to a solution of boronate **53** (1.25 mg, 8.2 mmol) in CH₂Cl₂ (23 mL) at room temperature. Then, a solution of aldehyde **2** (959 mg, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The solution was quenched by adding 3M aqueous NaOH (24 mL) and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (3:7 to 1:1 hexane-CH₂Cl₂) to give alcohol **56** (870 mg, 76%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **56**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -2.4$ (*c* 0.99, CHCl₃).

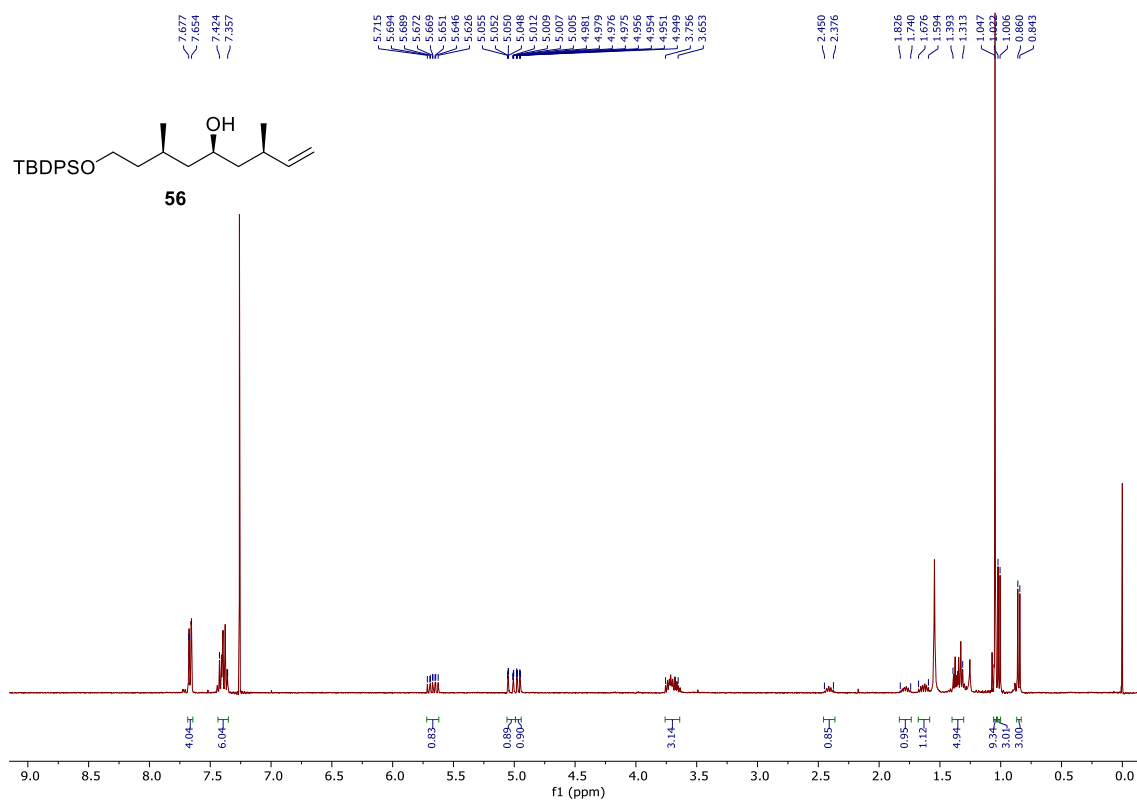
IR (film) 3406, 1428, 1313, 1111 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.05 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.31-1.39 (m, 5H, H-4, H-6 and H-8), 1.60-1.68 (m, 1H, H-4), 1.74-1.83 (m, 1H, H-7), 2.38-2.45 (m, 1H, H-3), 3.65-3.76 (m, 3H, H-5 and H-9), 4.97 (ddd, *J* = 10.2, 1.9, 0.8 Hz, 1H, H-1), 5.03 (ddd, *J* = 17.2, 1.9, 1.0 Hz, 1H, H-1), 5.67 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.4 Hz, 1H, H-2), 7.36-7.43 (m, 6H, ArH), 7.66-7.68 (m, 4H, ArH).

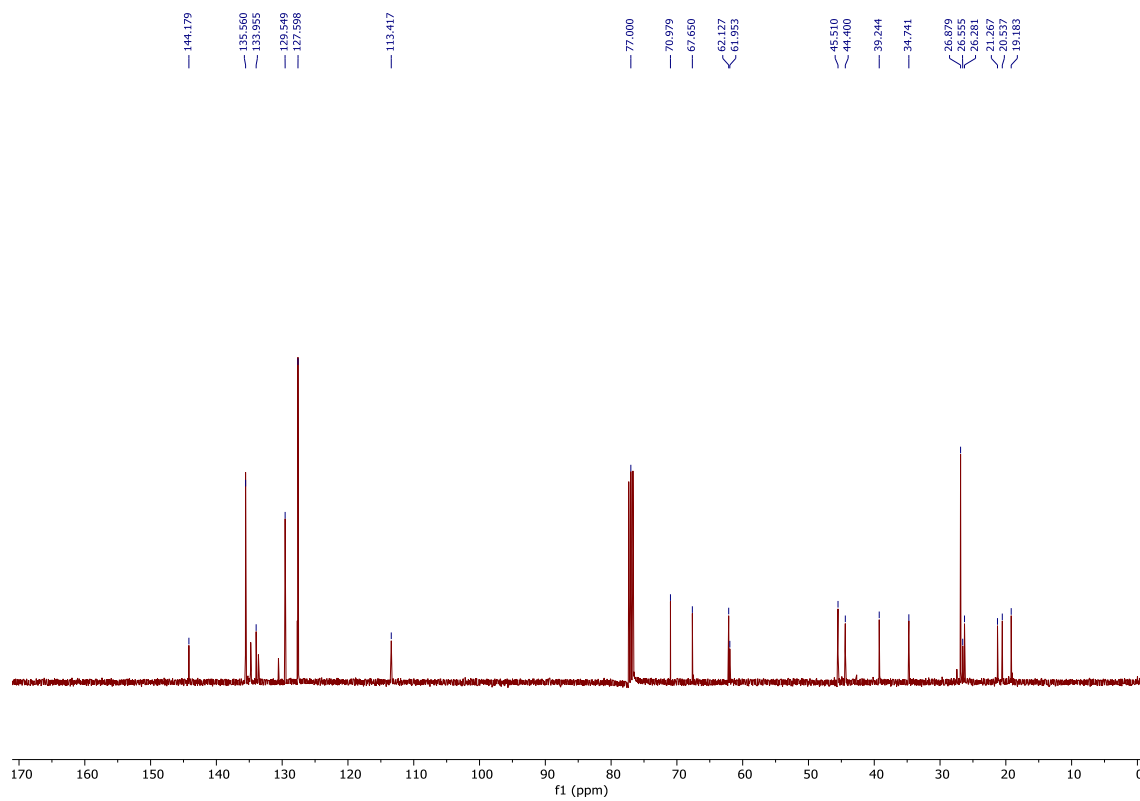
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 20.5 (CH₃), 21.3 (CH₃), 26.3 (C-7), 26.9 [C(CH₃)₃], 34.7 (C-3), 39.2 (C-4), 44.4 (C-6 or C-8), 45.5 (C-6 or C-8), 62.1 (C-9), 67.6 (C-5), 113.4 (C-1), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 134.0 (C-*i*), 135.6 (CHAr), 144.2 (C-2).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₇H₄₁O₂Si 425.2870; found 425.2867.

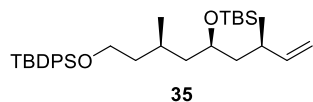
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



(3*R*,5*R*,7*R*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1-nonene (35)



Method A:

Et₃N (610 μ L, 4.3 mmol) and TBSOTf (620 μ L, 2.71 mmol) were added under an argon atmosphere to a solution of alcohol **56** (450 mg, 1.1 mmol) in CH₂Cl₂ (9.5 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at -30 °C for 2 h and at room temperature for 18 h. The solution was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was chromatographed (85:15 hexane-CH₂Cl₂) to give alkene **35** (458 mg, 80%) as a colorless oil.

Method B:

Ph₃P (740 mg, 2.82 mmol), imidazole (192 mg, 2.82 mmol) and I₂ (537 mg, 2.12 mmol) were added to a stirred solution of diol **34** (404 mg, 0.71 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (3.4 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in Et₂O cooled with an ice bath and filtered to remove Ph₃PO. The organic solvent was evaporated, and the resulting residue was chromatographed (Biotage[®] 95:5 to 60:40 hexane-CH₂Cl₂) to afford alkene **35** (339 mg, 89%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **35**

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -17.8$ (*c* 1.01, CHCl₃).

IR (film) 1640, 1472, 1427, 1112 cm⁻¹.

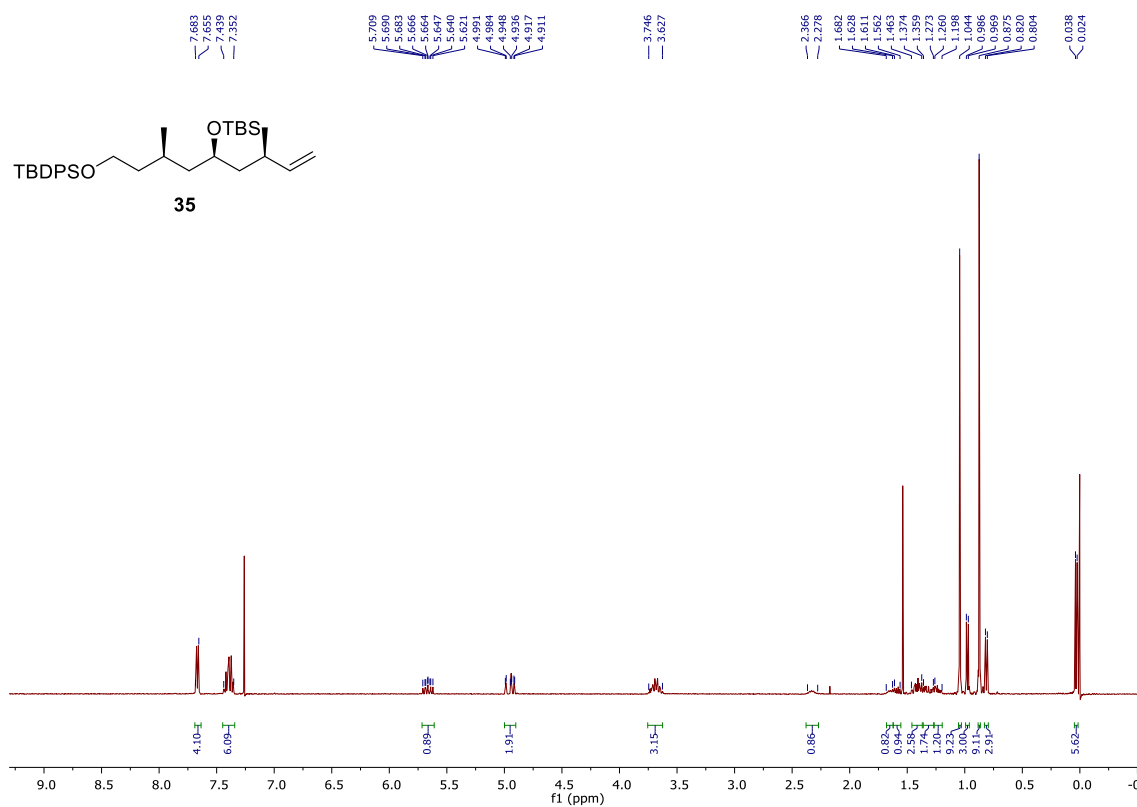
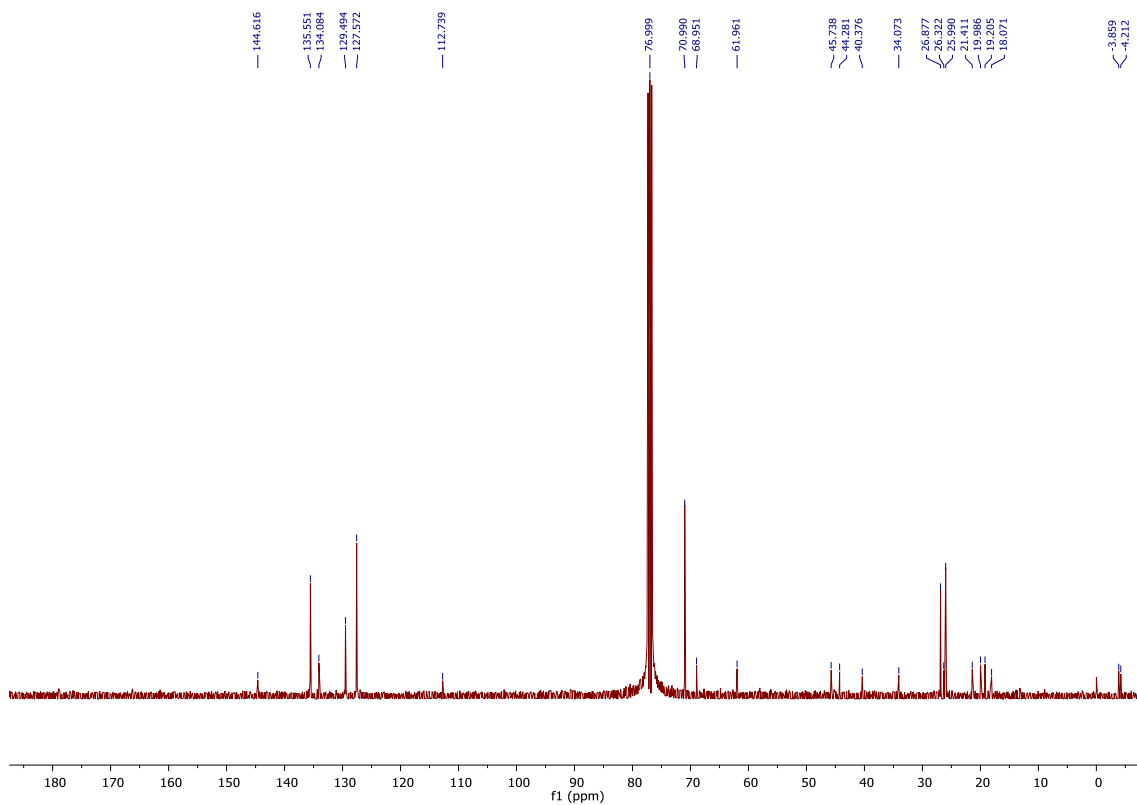
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.02 (s, 3H, CH₃Si), 0.04 (s, 3H, CH₃Si), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.04 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.20-1.26 (m, 1H, H-4 or H-6), 1.27-1.36 (m, 2H, H-4 or H-6 and H-8), 1.37-1.46 (m, 2H, H-4 or H-6), 1.56-1.61 (m, 1H, H-8), 1.63-1.68 (m, 1H, H-7), 2.28-2.37 (m, 1H, H-3), 3.63-3.75 (m, 3H, H-5 and H-9), 4.91-4.99 (m, 2H, H-1),

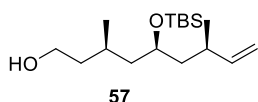
5.67 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 7.35-7.44 (m, 6H, ArH), 7.66-7.68 (m, 4H, ArH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.2 (CH_3Si), -3.9 (CH_3Si), 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.0 (CH_3), 21.4 (CH_3), 26.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.3 (C-7), 26.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.1 (C-3), 40.4 (C-8), 44.3 (C-4 or C-6), 45.7 (C-4 or C-6), 62.0 (C-9), 68.9 (C-5), 112.7 (C-1), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 134.1 (C-*i*), 135.6 (CHAr), 144.6 (C-2).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{NO}_2\text{Si}_2$ 556.4001; found 556.3997.

(3*S*,5*S*,7*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1-nonene (*ent*-35) was prepared from diol *ent*-34 operating as in the above preparation (method B) of 35. *Ent*-35: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +18.5$ (c 1.02, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

(3R,5R,7R)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-8-nonen-1-ol (57)Method A:

A solution of **35** (458 mg, 0.85 mmol) in 10% NaOH-MeOH (8.5 mL) was stirred at 78 °C for 5 h. Then, additional 10% NaOH-MeOH (8.5 mL) was added, and the solution was heated at reflux overnight. CH₂Cl₂ (20 mL) was added and the phases were separated. The organic layer was washed with water and brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded the primary alcohol **57** (230 mg, 90%) as a colorless oil.

Method B:

Small scale. 18-Crown-6 (488 mg, 1.85 mmol) and KOH (399 mg, 7.11 mmol) were added to a solution of alkene **35** (76 mg, 0.14 mmol) in THF:H₂O (1.4 mL:60 µL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. Water (2 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was chromatographed (9:1 hexane-EtOAc) to give alcohol **57** (27 mg, 63%).

Large scale. Operating as above, from 18-crown-6 (1.68 g, 6.32 mmol), KOH (1.42 g, 25.3 mmol), and alkene **35** (260 mg, 0.48 mmol) in THF:H₂O (5 mL:200 µL), alcohol **57** (52 mg, 36%) and diol **58** (49 mg, 55%; contaminated with protecting group) were obtained after flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc).

Spectroscopic data for **57**

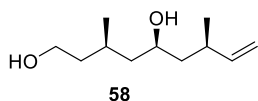
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -25.2$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (film) 3345, 1639 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 0.05 (s, 6H, SiCH_3), 0.89 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.29-1.47 (m, 5H, H-2, H-4 and H-6), 1.58-1.67 (m, 2H, H-2 and H-3), 2.29-2.36 (m, 1H, H-7), 3.65-3.71 (m, 2H, H-1), 3.72-3.79 (m, 1H, H-5), 4.92-5.00 (m, 2H, H-9), 5.68 (ddd, $J = 17.6, 10.2, 7.6$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.2 (SiCH_3), -3.9 (SiCH_3), 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.0 ($\text{C}-3\text{CH}_3$), 21.2 ($\text{C}-7\text{CH}_3$), 25.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.3 ($\text{C}-3$), 34.1 ($\text{C}-7$), 40.4 ($\text{C}-2$), 44.3 ($\text{C}-4$ or $\text{C}-6$), 45.6 ($\text{C}-4$ or $\text{C}-6$), 60.9 ($\text{C}-1$), 68.8 ($\text{C}-5$), 112.8 ($\text{C}-9$), 144.6 ($\text{C}-8$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$ 301.2557; found 301.2558.



Spectroscopic data for **(3R,5R,7R)-3,7-dimethyl-8-nonen-1,5-diol (58)**

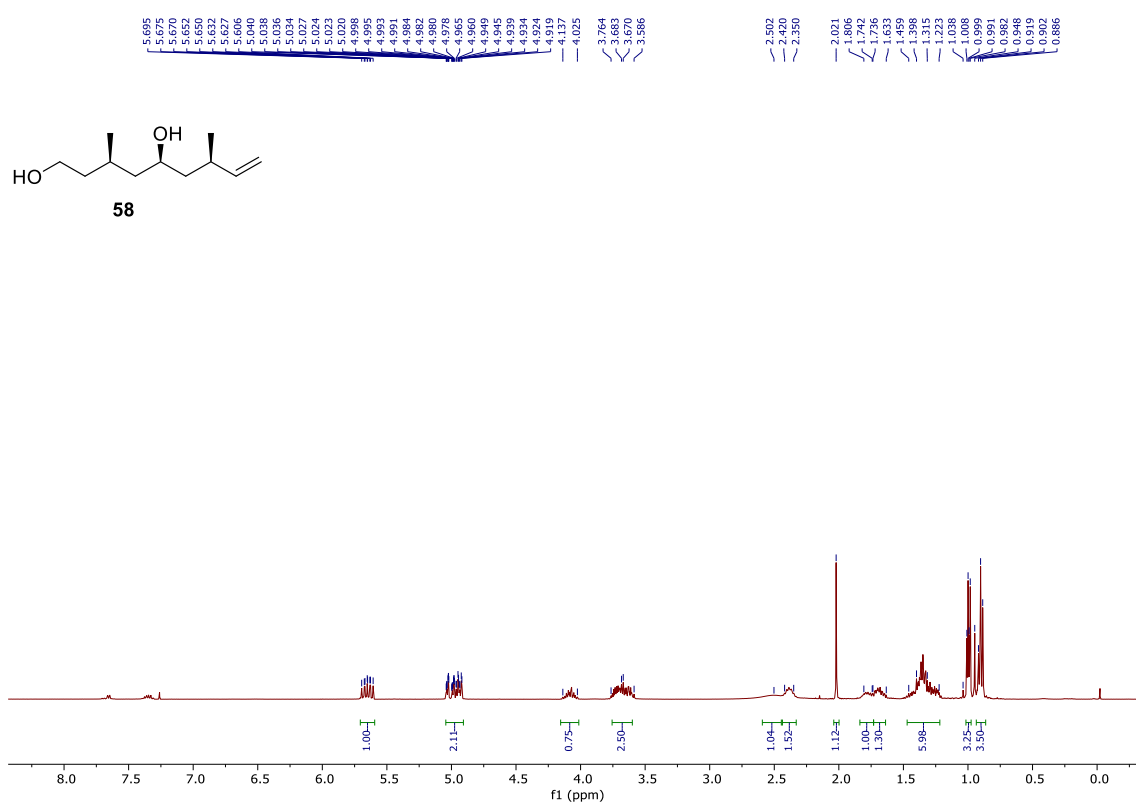
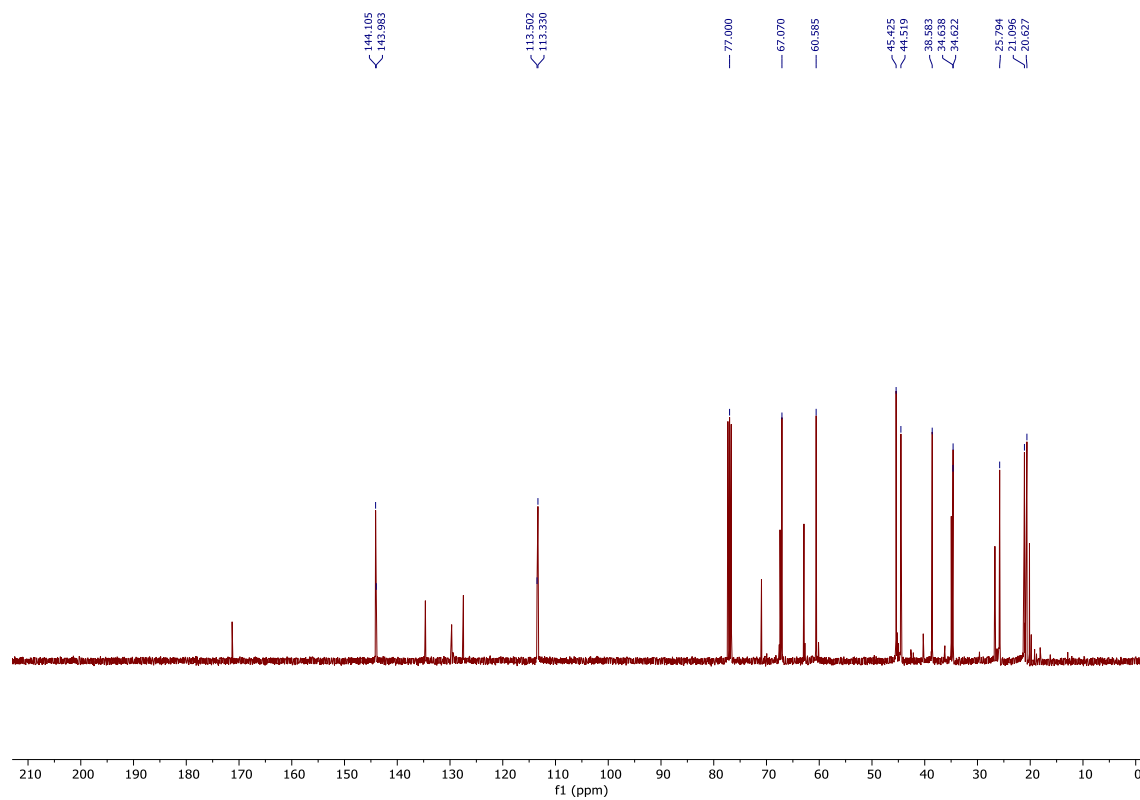
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -3.4$ (c 0.39, CHCl_3).

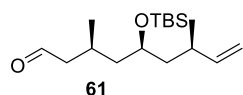
IR (film) 3354, 1721 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.21-1.46 (m, 5H, H-2, H-4, H-6), 1.63-1.74 (m, 2H, H-2, H-3), 2.40 (m, 1H, H-7), 3.59-3.76 (m, 2H, H-1), 4.07-4.14 (m, 1H, H-5), 4.94 (ddd, $J = 12.0, 6.3, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 5.00 (dddd, $J = 17.0, 6.3, 2.0, 1.2$ Hz, 1H, H-9), 5.60-5.69 (ddd, $J = 17.0, 12.0, 7.2$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 20.7 (CH_3), 21.1 (CH_3), 25.8 ($\text{C}-3$), 34.6 ($\text{C}-7$), 38.6 ($\text{C}-2$), 44.5 ($\text{C}-6$), 45.4 ($\text{C}-4$), 60.6 ($\text{C}-1$), 67.1 ($\text{C}-5$), 113.3 ($\text{C}-9$), 141.1 ($\text{C}-8$).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}$ 169.1587; found 169.11586.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

(3S,5R,7R)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-8-nonenal (61**)**

Dess-Martin periodinane (635 mg, 1.5 mmol) and NaHCO₃ (285 mg, 3.39 mmol) were added to a solution of alcohol **57** (300 mg, 0.99 mmol) in CH₂Cl₂ (21 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and concentrated. The resulting residue was chromatographed (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) to afford aldehyde **61** (274.6 mg, 92%) as a yellowish oil.

Spectroscopic data for 61

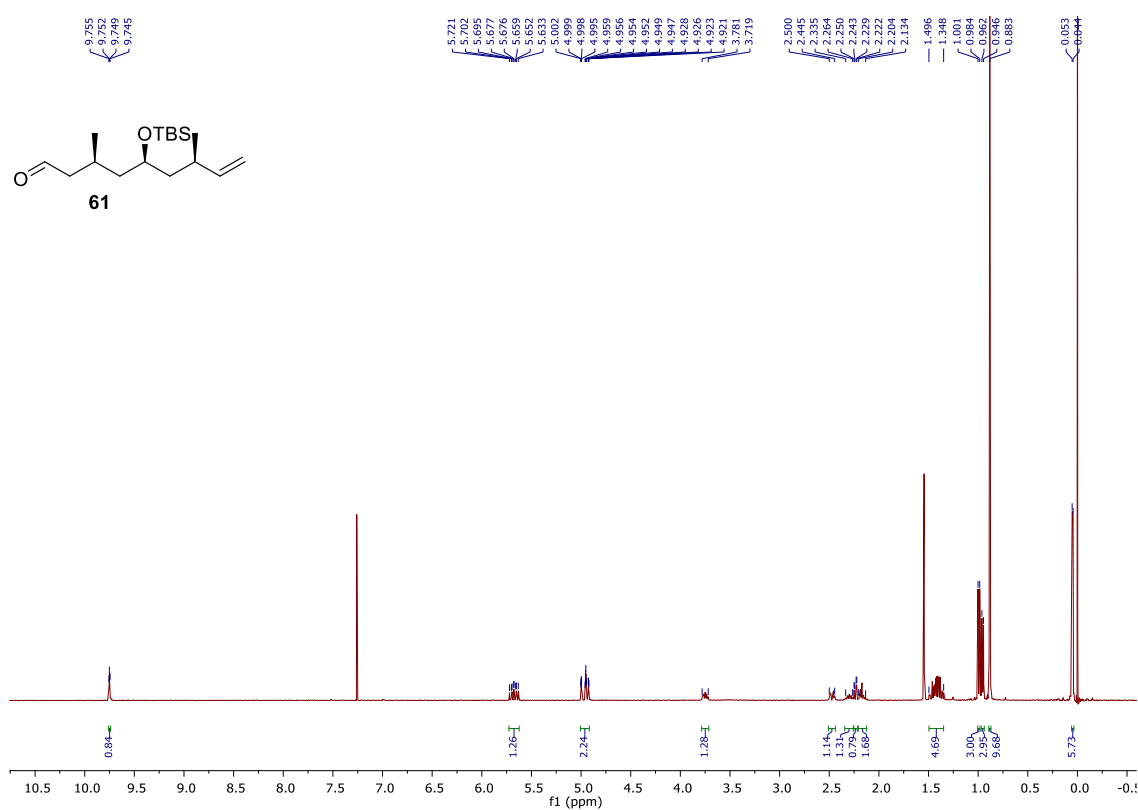
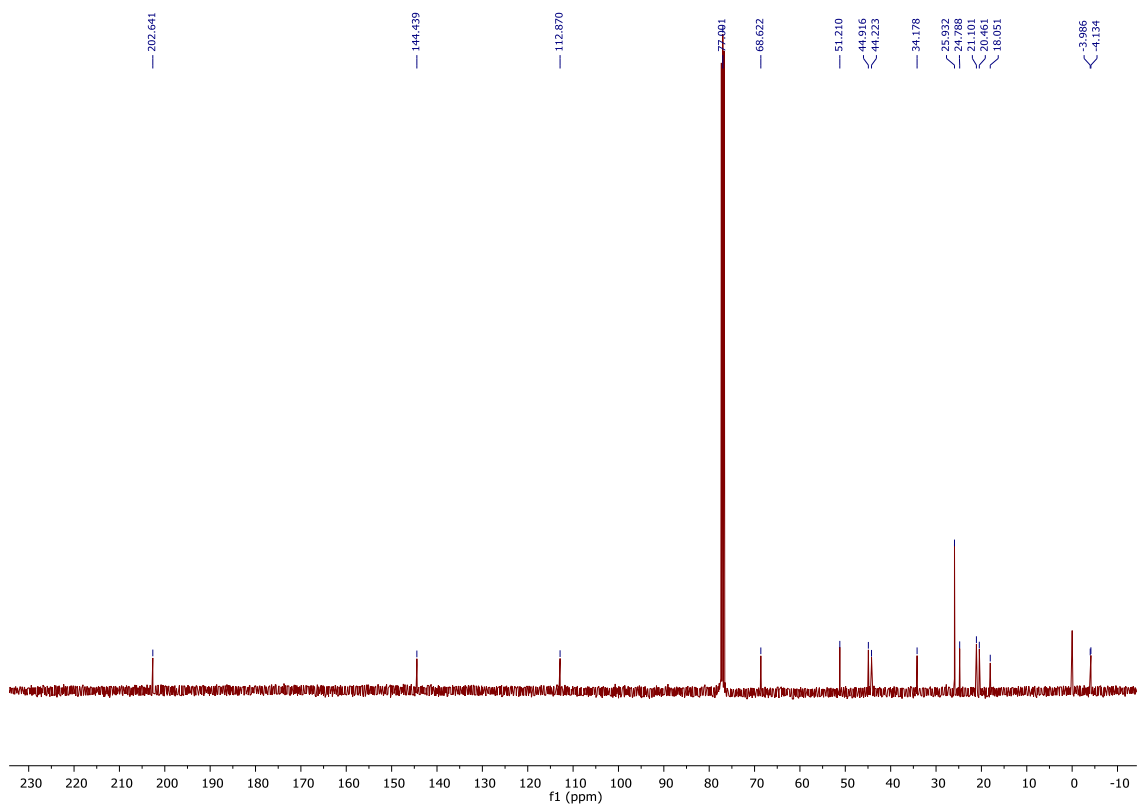
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -23.9$ (*c* 0.91, CHCl₃).

IR (film) 2857, 2709, 1728, 1641 cm⁻¹.

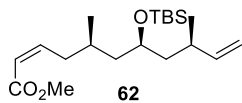
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.89 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.35-1.49 (m, 4H, H-4, H-6), 2.13-2.19 (m, 1H, H-3), 2.23 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H-2), 2.28-2.33 (m, 1H, H-7), 2.44-2.51 (m, 1H, H-2), 3.72-3.78 (m, 1H, H-5), 4.93 (ddd, *J* = 10.4, 2.0, 0.8 Hz, 1H, H-9), 4.98 (ddd, *J* = 17.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H, H-9), 5.63-5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.0 Hz, 1H, H-8), 9.75 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H, CHO).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.1 (SiCH₃), -4.0 (SiCH₃), 18.1 [C(CH₃)₃], 20.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 24.8 (C-3), 25.9 [C(CH₃)₃], 32.4 (C-7), 44.2 (C-4 or C-6), 44.9 (C-4 or C-6), 51.2 (C-2), 68.2 (C-5), 112.8 (C-9), 144.4 (C-8), 202.6 (CO).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₇H₃₅O₂Si 299.2401; found 299.2392.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

Methyl (5*R*,7*R*,9*R*,*Z*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,9-dimethyl-2,10-undecadienoate (62)



Potassium bis(trimethylsilyl)amide (1.51 mL of a 0.5 M solution in toluene, 0.76 mmol) and $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (160 μL , 0.76 mmol) were added to a solution of 18-crown-6 (200 mg, 0.76 mmol) in anhydrous THF (14.7 mL) at -78°C . After stirring for 15 min, a solution of aldehyde **61** (112 mg, 0.38 mmol) in anhydrous THF (4.2 mL) was added dropwise, and the stirring was continued overnight at -78°C . The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (8:2 hexane- CH_2Cl_2) of the residue afforded methyl ester **62** (118 mg, 88%).

Spectroscopic data for **62**

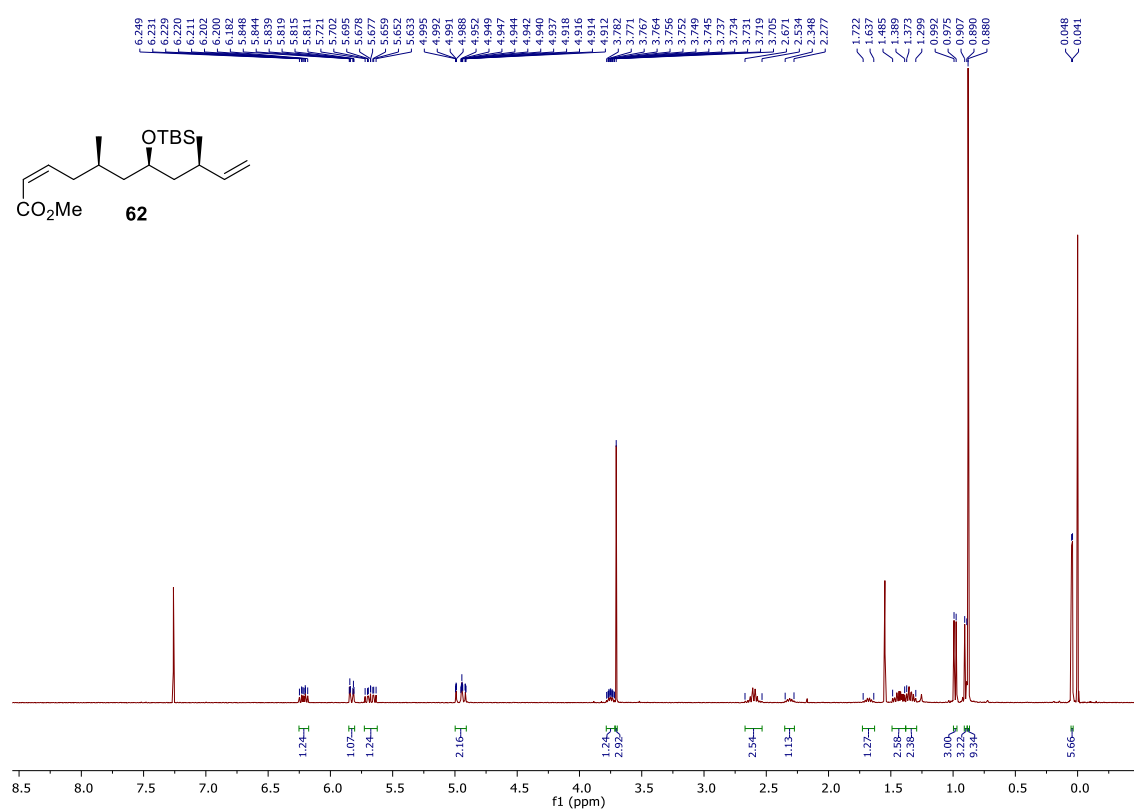
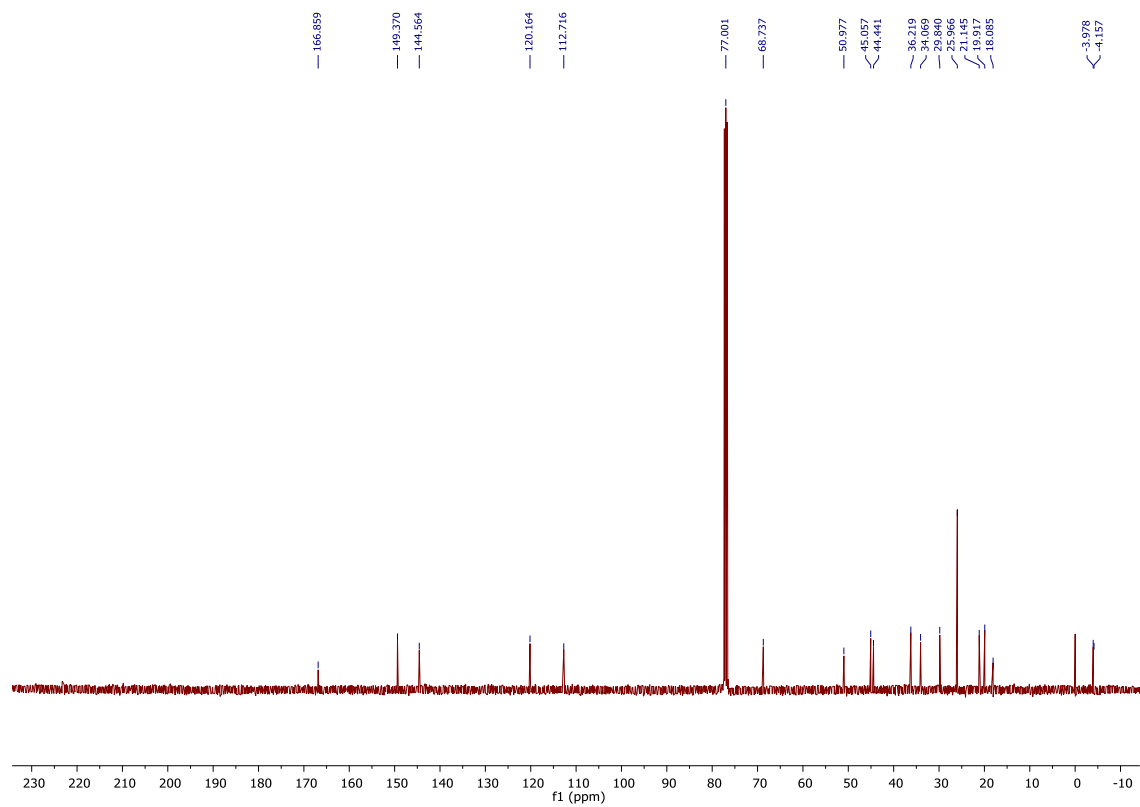
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -18.6$ (c 0.98, CHCl_3).

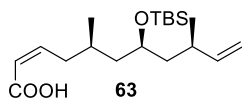
IR (film) 1727, 1644, 1173 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.37 (m, 2H, H-6 or H-8), 1.39-1.49 (m, 2H, H-6 and H-8), 1.64-1.72 (m, 1H, H-5), 2.28-2.35 (m, 1H, H-9), 2.53-2.67 (m, 2H, H-4), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.72-3.78 (m, 1H, H-7), 4.93 (ddd, $J = 10.0, 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-11), 4.97 (ddd, $J = 17.5, 1.8, 1.2$ Hz, 1H, H-11), 5.68 (ddd, $J = 17.5, 10.0, 7.3$ Hz, 1H, H-10), 5.83 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 6.22 (ddd, $J = 11.5, 8.0, 7.4$ Hz, 1H, H-3).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.2 (SiCH_3), -4.0 (SiCH_3), 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.9 ($\text{CH}_3\text{C}-5$), 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}-9$), 26.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.8 (C-5), 34.1 (C-9), 36.2 (C-4), 44.4 (C-6 or C-8), 45.1 (C-6 or C-8), 51.0 (OCH_3), 68.7 (C-7), 112.7 (C-11), 120.2 (C-2), 144.6 (C-10), 149.4 (C-3), 166.9 (CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$ 355.2663; found 355.2656.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

(5*R*,7*R*,9*R*,*Z*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5,9-dimethyl-2,10-undecadienoic acid (63)

LiOH·H₂O (166 mg of 56% w/w, 2.22 mmol) was added to a solution of methyl ester **62** (175 mg, 0.49 mmol) in THF:MeOH:H₂O (19 mL:4 mL:11 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The temperature was lowered to 0 °C, additional LiOH·H₂O (74 mg of 56% w/w, 0.99 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded carboxylic acid **63** (122 mg, 73%) as a yellowish oil.

Spectroscopic data for **63**

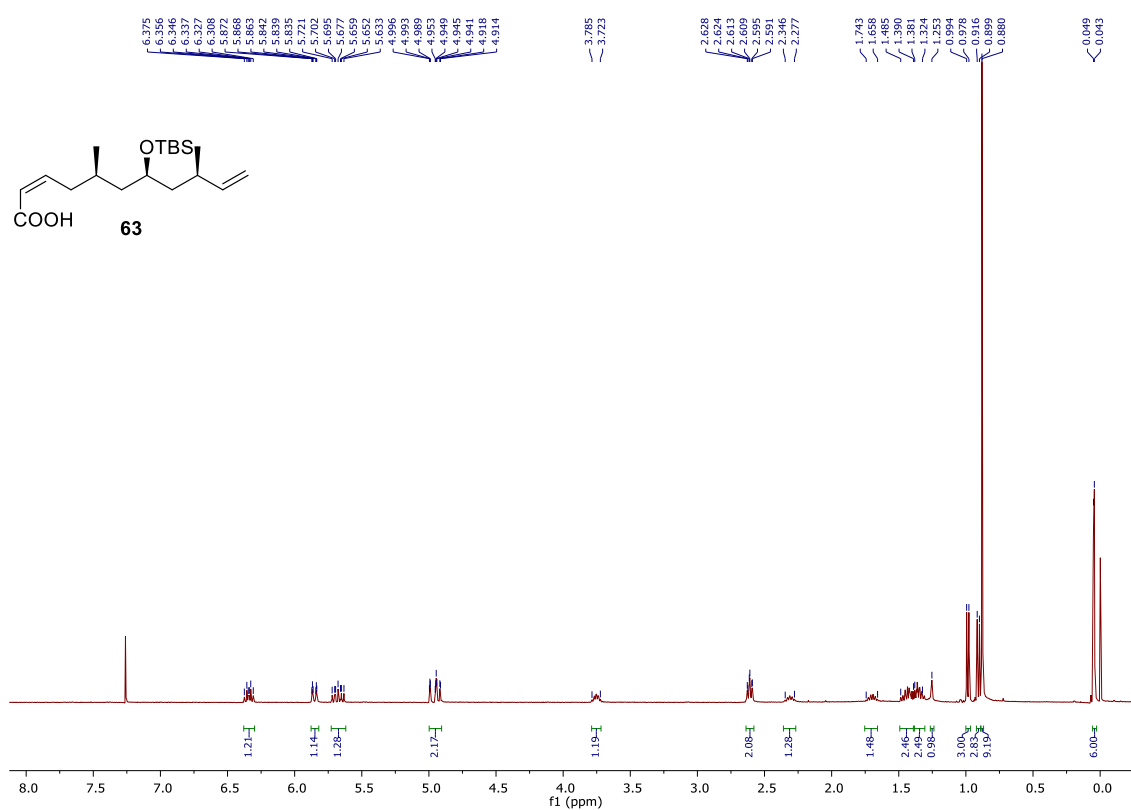
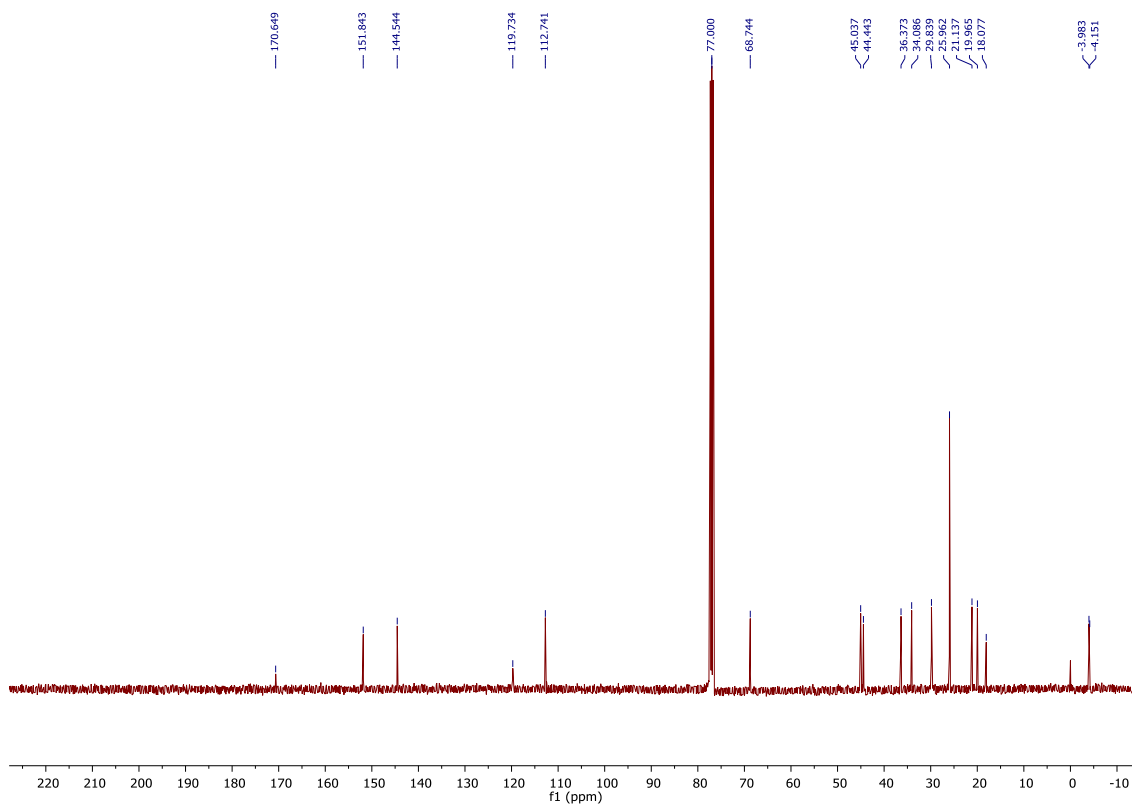
[α]²²_D −10.9 (*c* 0.5, CHCl₃).

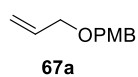
IR (film) 2957, 1698, 1640, 1462, 1252 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-5CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C-9CH₃), 1.32-1.38 (m, 2H, H-6), 1.39-1.49 (m, 2H, H-8), 1.66-1.74 (m, 1H, H-5), 2.28-2.35 (m, 1H, H-9), 2.59-2.63 (m, 2H, H-4), 3.72-3.79 (m, 1H, H-7), 4.91-4.99 (m, 2H, H-11), 5.68 (ddd, *J* = 17.6, 10.2, 7.4 Hz, 1H, H-10), 5.85 (dt, *J* = 11.6, 1.6 Hz, 1H, H-2), 6.34 (dt, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H, H-3).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ −4.1 (SiCH₃), −3.9 (SiCH₃), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.9 (CH₃ C-5), 21.1 (CH₃ C-9), 25.9 [C(CH₃)₃], 29.8 (C-5), 34.1 (C-9), 36.4 (C-4), 44.4 (C-6), 45.0 (C-8), 68.7 (C-7), 112.7 (C-11), 19.7 (C-10), 144.5 (C-2), 151.8 (C-3), 170.6 (COOH).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₃₅O₃Si 339.2361; found 339.2369.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

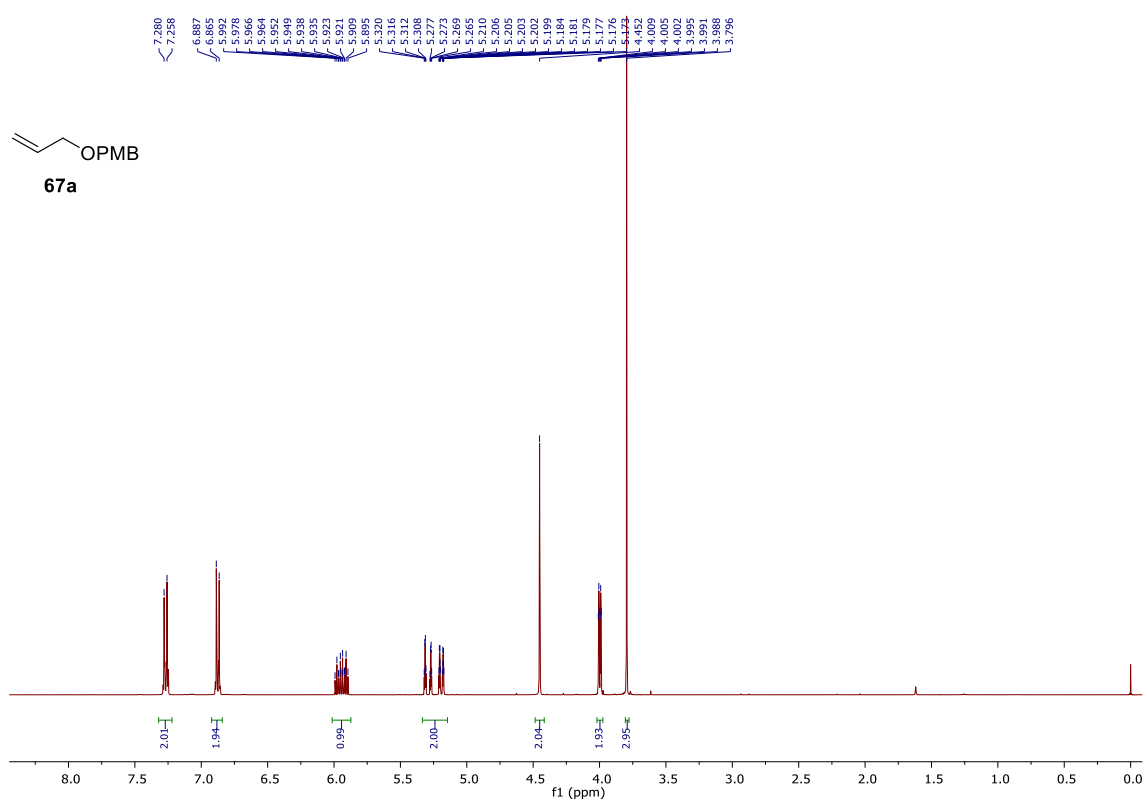
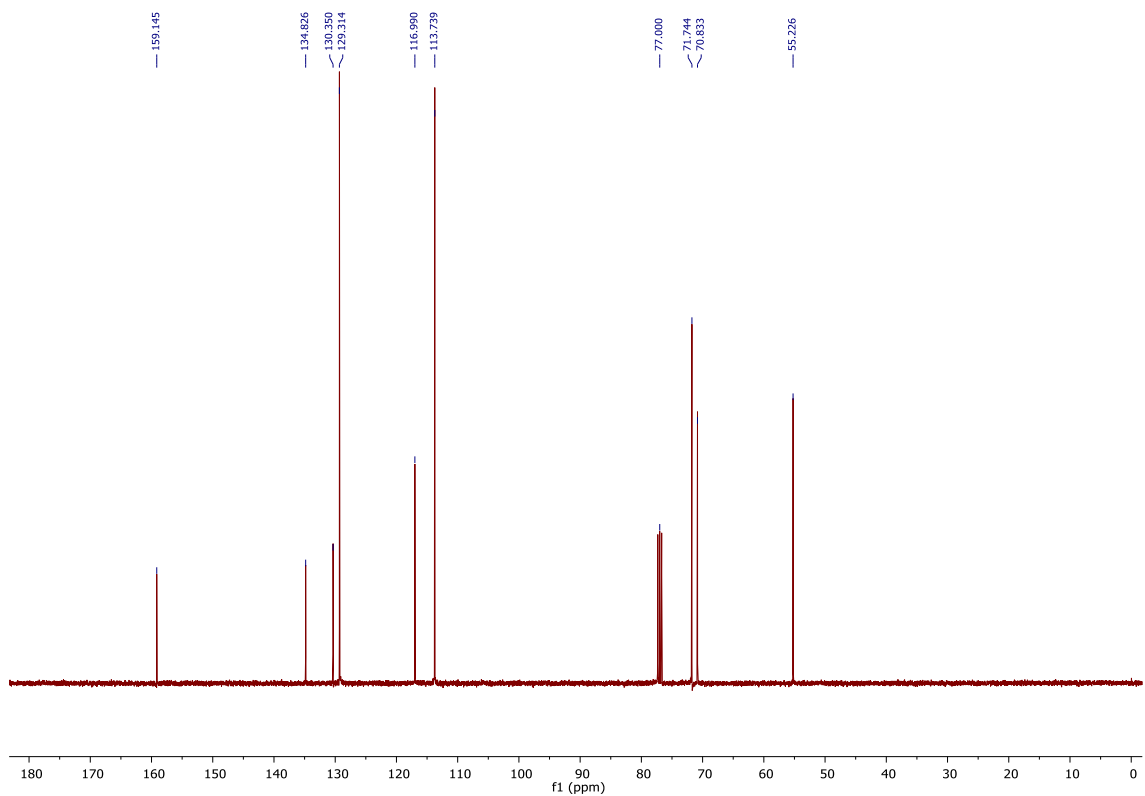
3-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-1-propene (67a)¹⁰⁶

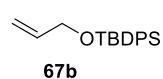
A solution of allyl alcohol **66** (1.74 mL, 25.9 mmol) in DMF (180 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (1.86 g of 95%, 77.6 mmol) in DMF (5 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The ice-water bath was removed and the reaction is allowed to warm up to room temperature. Tetrabutylammonium iodide (4.77 g, 12.9 mmol) and *p*-methoxybenzyl chloride (3.2 mL, 23.6 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) to give *p*-methoxybenzyl ether **67a** (3.42 g, 81% yield) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **67a**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*-HSQC) δ 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (dt, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 2H, H-3), 4.45 (s, 2H, OCH₂), 5.19 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 5.29 (dm, *J* = 16.5, 3.2, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.94 (dddd, *J* = 16.5, 11.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H-2), 6.87-6.89 (m, 2H, ArH), 7.26-7.28 (m, 2H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 55.2 (OCH₃), 70.9 (C-3), 71.7 (OCH₂), 113.7 (CHAr), 117.0 (C-1), 129.3 (CHAr), 130.3 (C-*i*), 134.8 (C-2), 159.1 (C-*i*).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

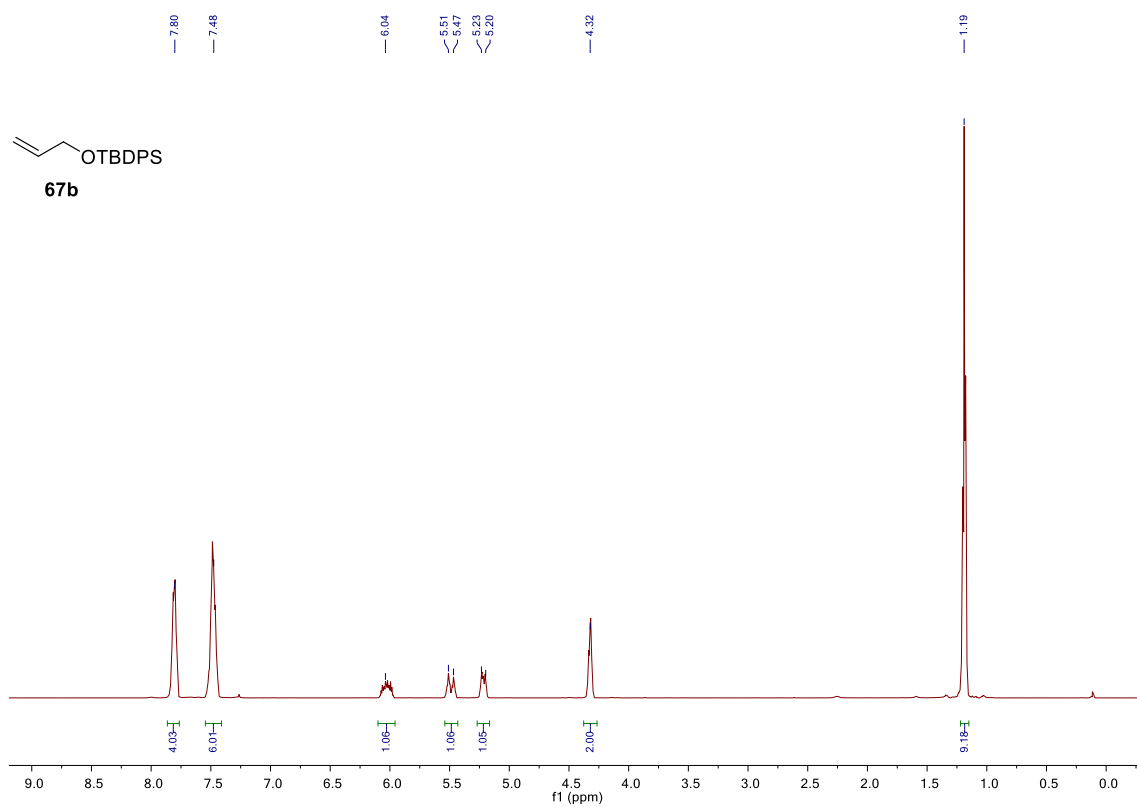
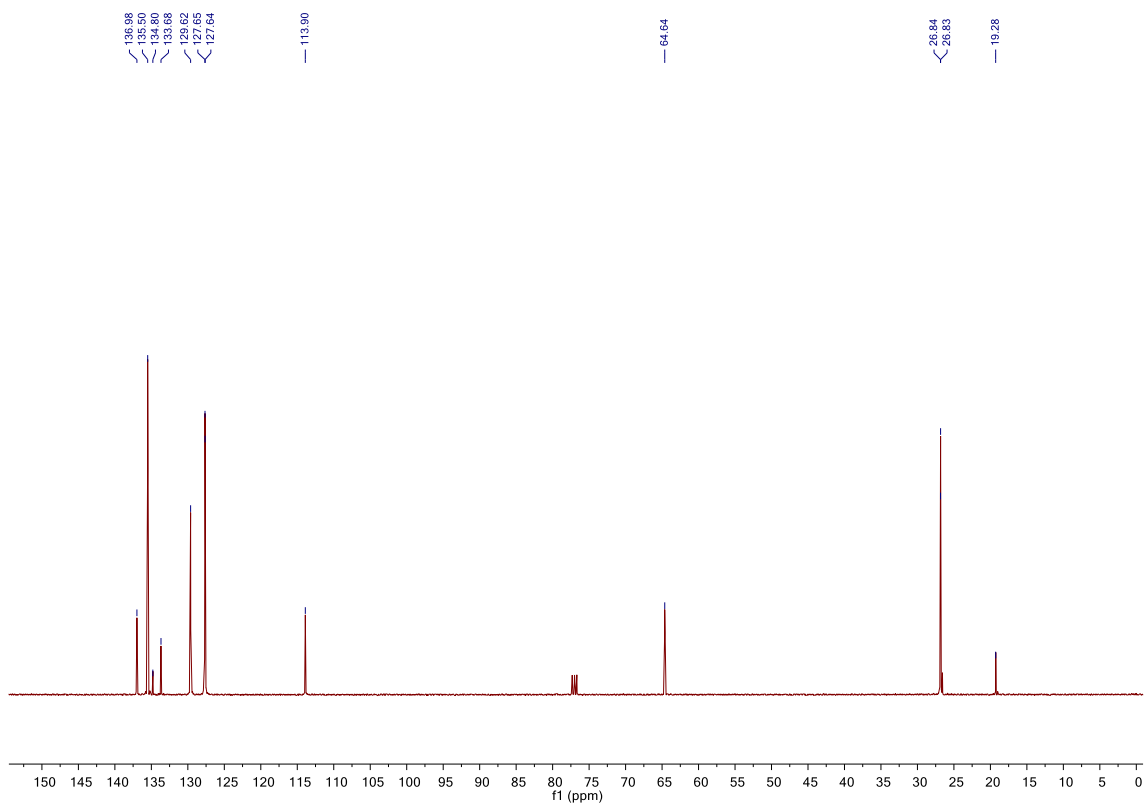
3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-propene (67b)¹⁰⁷

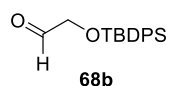
tert-Butyldiphenylsilyl chloride (4.74 g, 17.2 mmol) and imidazole (1.4 g, 20.7 mmol) were added to a solution of allyl alcohol **66** (1.0 g, 17.2 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (35 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with water (40 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (95:5 hexane-EtOAc) of the residue afforded silyl ether **67b** (4.74 g, 93%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **67b**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.19 [s, 9H, C(CH₃)₃], 4.32 (m, 2H, H-3), 5.20-5.30 (m, 1H, H-1), 5.47-5.51 (m, 1H, H-1), 6.04 (m, 1H, H-2), 7.48 (m, 6H, ArH), 7.80 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.3 [C(CH₃)₃], 26.8 [C(CH₃)₃], 64.6 (C-3), 113.9 (C-1), 127.7 (CHAr), 129.6 (CHAr), 133.7 (C-2), 135.5 (CHAr), 137.0 (C-*i*).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]acetaldehyde (68b**)**¹⁰⁷

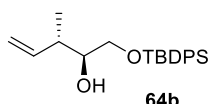
A stream of ozone gas was bubbled through a cooled ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of alkene **67b** (2.0 g, 6.75 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) until it turned pale blue. The solution was purged with argon until the reaction mixture turned colorless. Then, PPh_3 (2.12 g, 8.10 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred for 1.5 h while the temperature was slowly raised to room temperature. The solution was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) to give pure aldehyde **68b** (1.54 g, 77% yield) as colorless oil.

Spectroscopic data for **68b**

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.10 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.21 (s, 2H, H-2), 7.38-7.47 (m, 6H, ArH), 7.65-7.67 (m, 4H, ArH), 9.72 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 69.9 (C-2), 127.9 (CHAr), 130.0 (CHAr), 132.5 (C-*i*), 135.5 (CHAr), 201.6 (CO).

**(2*S*,3*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methyl-4-penten-2-ol
(**64b**)**

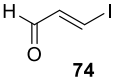


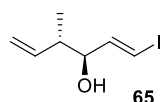
DBU (0.16 mL, 1.12 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of amine **36**⁷⁴ (100 mg, 0.34 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL). Then, *trans*-crotyltrichlorosilane **69**¹⁰⁸ (0.06 mL, 0.41 mmol) was added slowly, the ice-water bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was recooled to 0 °C, aldehyde **68b** (93 mg, 0.31 mmol) was added, and the solution was stirred at 0 °C for 5 h. The reaction mixture was treated with *n*-Bu₄NF (0.31 mL of a 1.0 M solution in THF, 0.31 mmol) and the stirring was continued at room temperature for 30 min. The solution was concentrated and the resulting residue was chromatographed (95:5 hexane-Et₂O) to afford a mixture of alcohol **64b** and aldehyde **68b** (100 mg, 7:3, 60% of conversion).

Spectroscopic data for **64b**^{105a}

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 7:3 mixture of alcohol **64b** and aldehyde **68b**) δ 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.10 [s, 9H, C(CH₃)₃; aldehyde **68b**], 2.40 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.21 (s, 2H, H-2; aldehyde **68b**), 5.00-5.10 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 7.45 (m, ArH; aldehyde **68b** and alcohol **64b**), 5.72 (m, ArH; aldehyde **68b** and alcohol **64b**), 9.72 (s, 1H, CHO; aldehyde **68b**).

(E)-Iodoacrolein (74)¹¹⁵

 **74** DIBAL-H (4.7 mL of a 1.0 M solution in hexanes, 4.7 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl (*Z*)- β -iodoacrylate **73** (500 μ L, 3.9 mmol) in CH₂Cl₂ (14.7 mL) at -78 °C, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 3 h and at 0 °C for 30 min. After being cooled back to -78 °C, the solution was treated with MeOH and then diluted with Et₂O and saturated aqueous potassium sodium tartrate. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred vigorously until the layers became clear. The mixture was extracted with Et₂O, and the organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and carefully concentrated under vacuum at 10 °C. The crude (*E*)-iodoacrolein **74** was used immediately in the next reaction without further purification.

(3S,4S,E)-1-Iodo-4-methyl-1,5-hexadien-3-ol (65)

DBU (1.93 mL, 12.9 mmol) was added to a cooled solution (0 °C) of amine **36**⁷⁴ (1.25 g, 4.3 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL). Then, a solution of crotyltrichlorosilane **69**¹⁰⁸ (894 mg, 4.69 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) was added, the ice-water bath was removed, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was re-cooled to 0 °C, a solution of crude iodoacrolein **74** in anhydrous CH₂Cl₂ (4 mL) was added, and the solution was allowed to warm up to room temperature for 15 h. The reaction mixture was re-cooled to 0 °C, treated with *n*-Bu₄NF (3.9 mL of a 1.0 M solution in THF, 3.9 mmol) and stirred at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated and the resulting residue was chromatographed (9:1 hexane-EtOAc) to afford alcohol **65** (554 mg, 60% yield from **73**).

Spectroscopic data for **65**¹³⁴

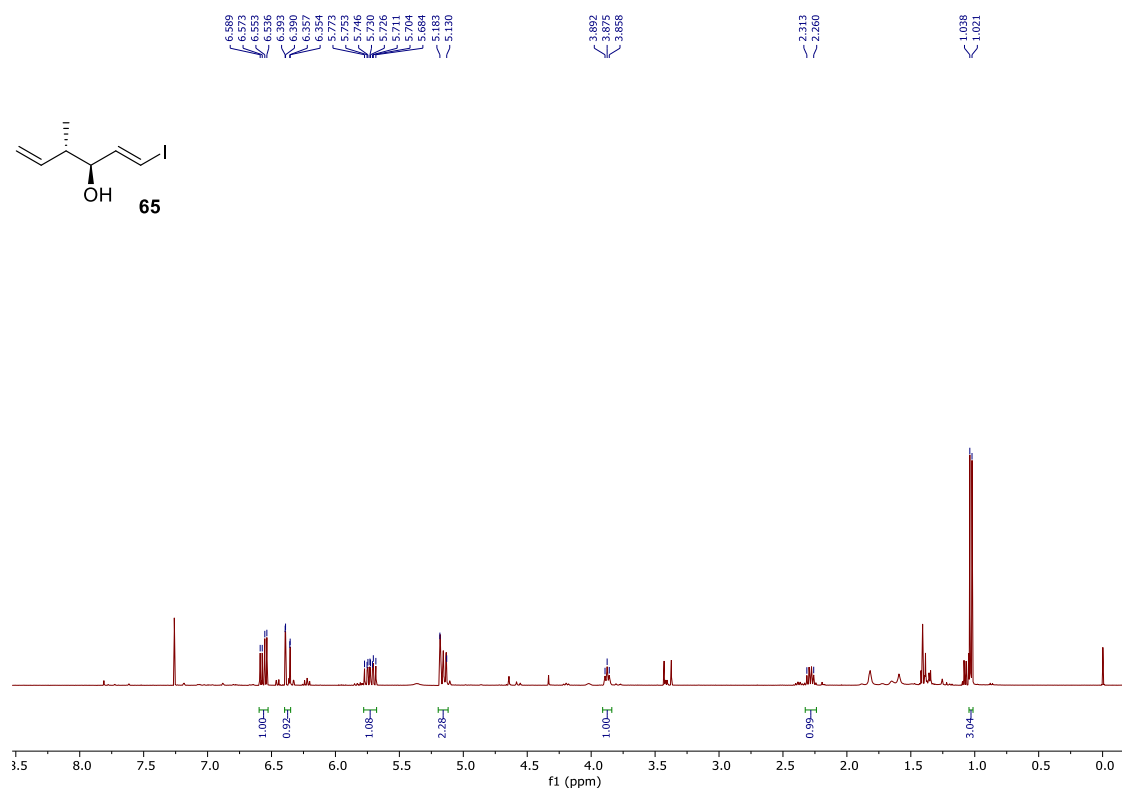
[α]²²_D –14.9 (*c* 4.27, CHCl₃); lit.¹³⁴ [α]²²_D –17.1 (*c* 4.1, CHCl₃) for 94% ee.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *g*-HSQC) δ 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.26-2.31 (m, 1H, H-4), 3.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-3), 5.13-5.18 (m, 2H, H-6), 5.73 (ddd, *J* = 18.6, 10.8, 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.37 (dd, *J* = 14.4, 1.2 Hz, 1H, H-1), 6.56 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H, H-2).

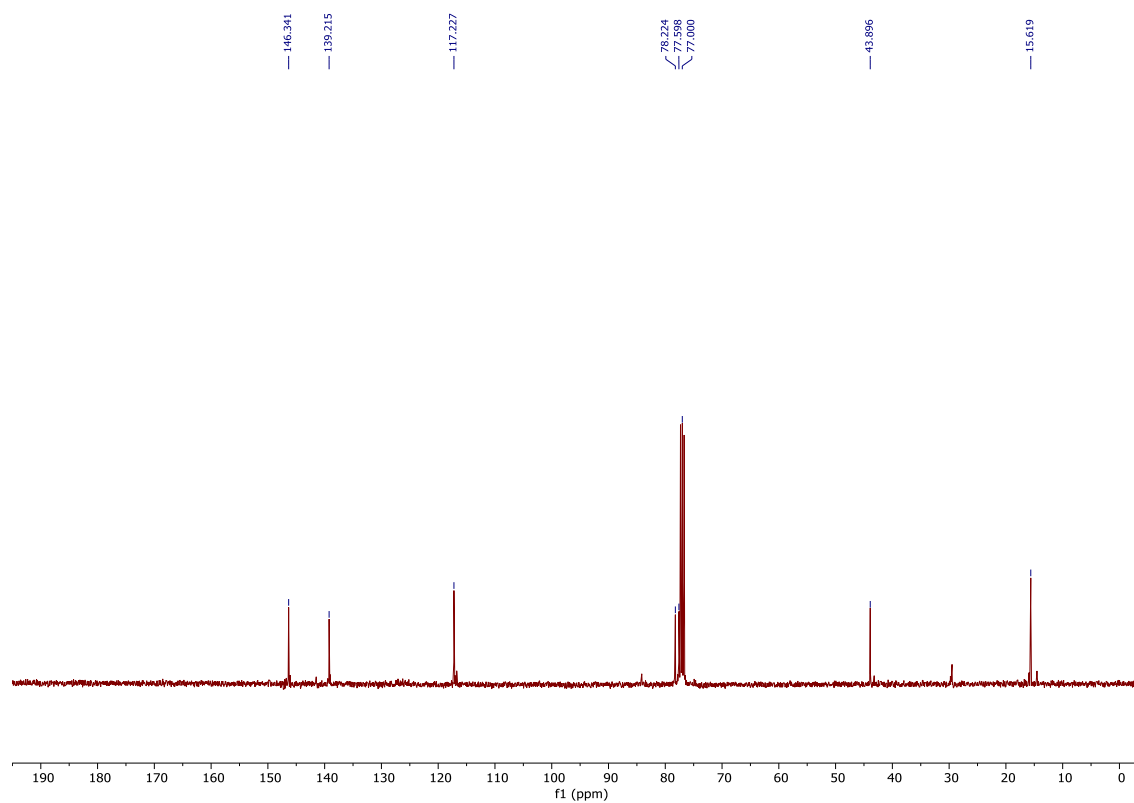
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 15.6 (CH₃), 43.9 (C-4), 77.6 (C-3), 78.2 (C-1), 117.2 (C-6), 139.2 (C-5), 146.3 (C-2).

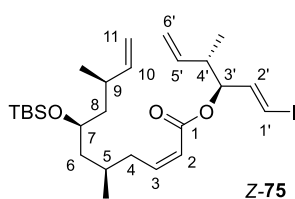
¹³⁴ Koukal, P.; Ulc, J.; Necas, D.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2110-2114.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



Z-Unsaturated ester Z-75**Method A:**

Et₃N (250 μ L, 1.81 mmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (87 μ L, 0.54 mmol) were added to a solution of carboxylic acid **63** (174 mg, 0.51 mmol) in toluene (2 mL) at room temperature. After stirring 1 h, a solution of alcohol **65** (86 mg, 0.36 mmol) and DMAP (44 mg, 0.36 mmol) in toluene (3 mL) were added and the mixture was stirred for 16 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-CH₂Cl₂) of the residue afforded ester **Z-75** (46 mg, 23%) and the diastereoisomer **E-75** (40 mg, 20%).

Method B:

Diisopropyl azodicarboxylate (120 μ L, 0.59 mmol) was added to a solution of alcohol epi-**65**¹¹⁵ (59 mg, 0.24 mmol) and carboxylic acid **63** (99 mg, 0.29 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL). The solution was cooled to 0 °C, and PPh₃ (154 mg, 0.59 mmol) was added. After stirring at room temperature for 18 h under an argon atmosphere, the reaction was quenched with H₂O and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-CH₂Cl₂) of the residue afforded unsaturated ester **Z-75** (70 mg, 51%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for Z-75

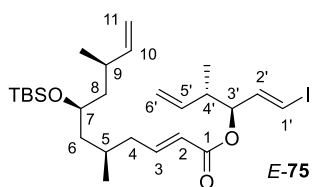
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -58.2$ (*c* 2.3, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.29-1.37 (m, 2H, H-6), 1.39-1.48 (m, 2H, H-8), 1.64-1.72 (m, 1H, H-9), 2.50-2.66 (m, 2H, H-4), 3.72-3.78 (m, 1H, H-7), 4.91-4.99 (m, 2H, H-11), 5.05-5.11 (m, 2H, H-6'), 5.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-3'), 5.63-5.76 (m, 2H,

H-10 and H-5'), 5.81 (dt, $J = 11.5, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 6.24 (ddd, $J = 11.5, 8.0, 7.2$ Hz, 1H, H-3), 6.40 (dd, $J = 14.4, 0.8$ Hz, 1H, H-1'), 6.49 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H, H-2').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.1 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), 15.4 (CH₃ C-4'), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.9 (CH₃ C-5), 21.2 (CH₃ C-9), 25.9 [C(CH₃)₃], 29.8 (C-5), 34.1 (C-9), 36.4 (C-4), 41.3 (C-4'), 44.4 (C-6), 45.1 (C-8), 68.7 (C-7), 77.9 (C-3'), 80.3 (C-1'), 112.7 (C-11), 116.2 (C-6'), 120.1 (C-2), 138.6 (C-5'), 142.1 (C-2'), 144.5 (C-10), 150.1 (C-3), 165.2 (C-1).

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₆H₄₆IO₃Si 561.2255; found 561.2255.



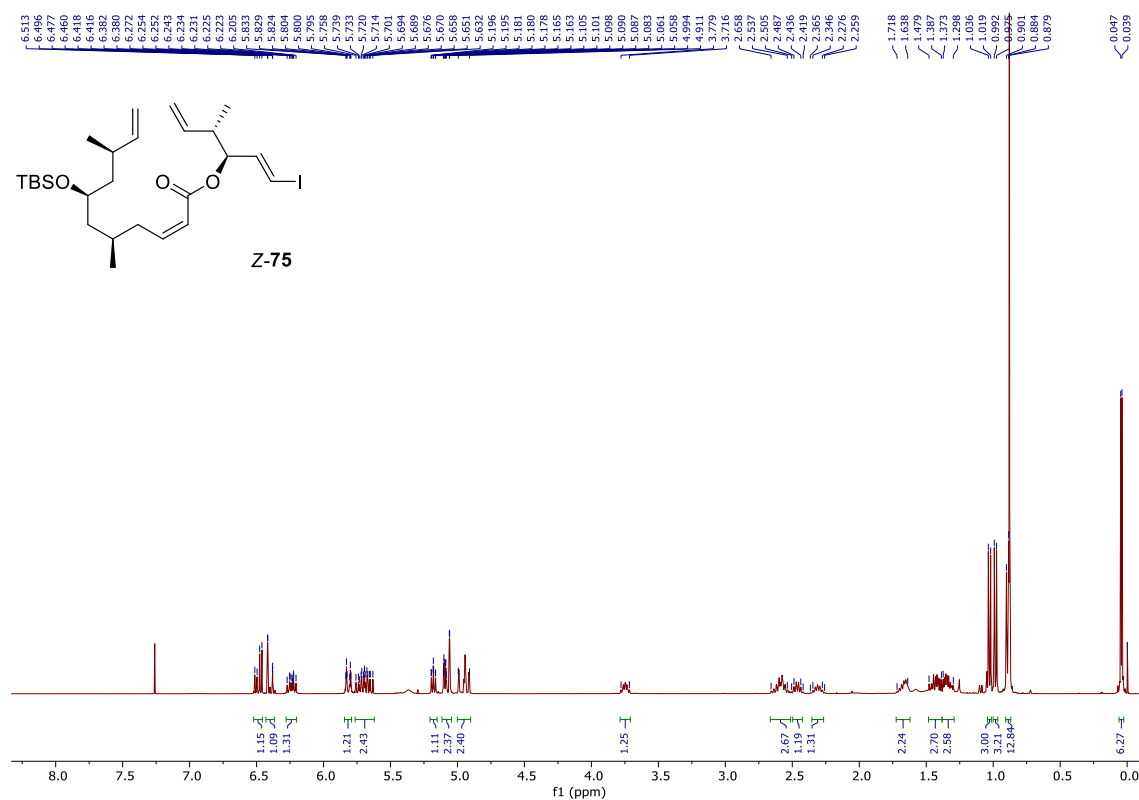
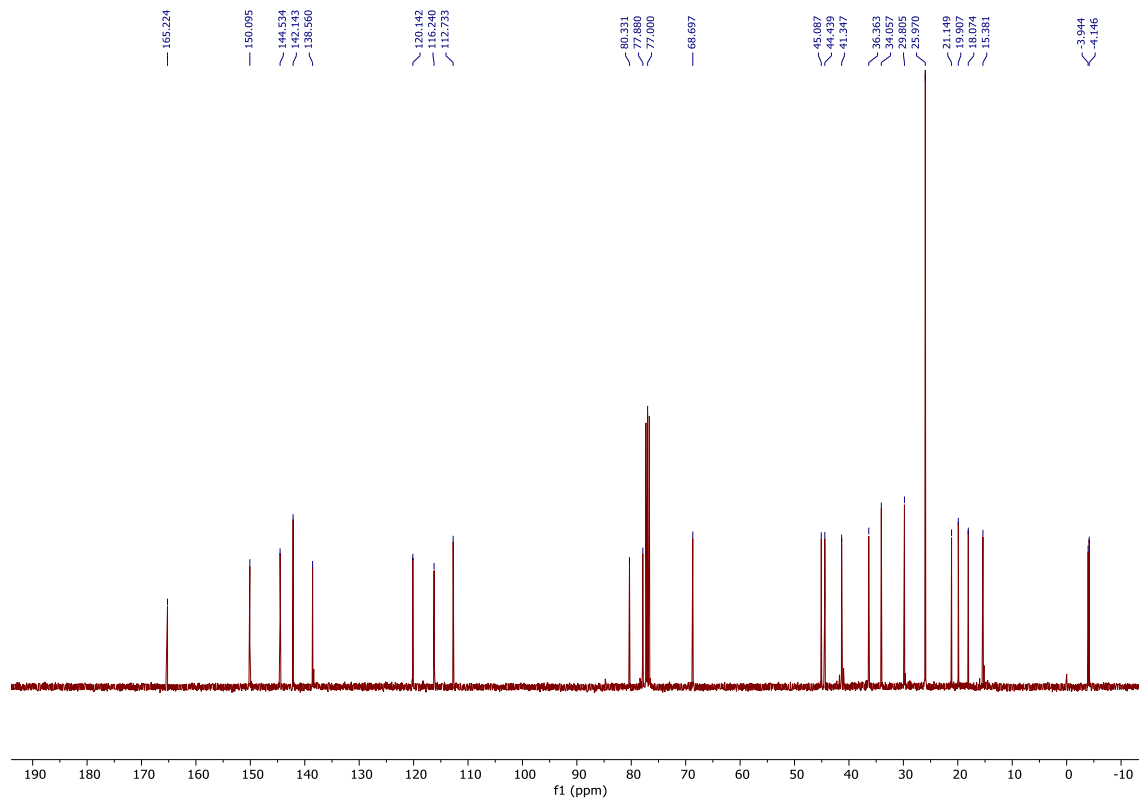
Spectroscopic data for *E*-75

$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ -11.8 (c 2, CHCl_3).

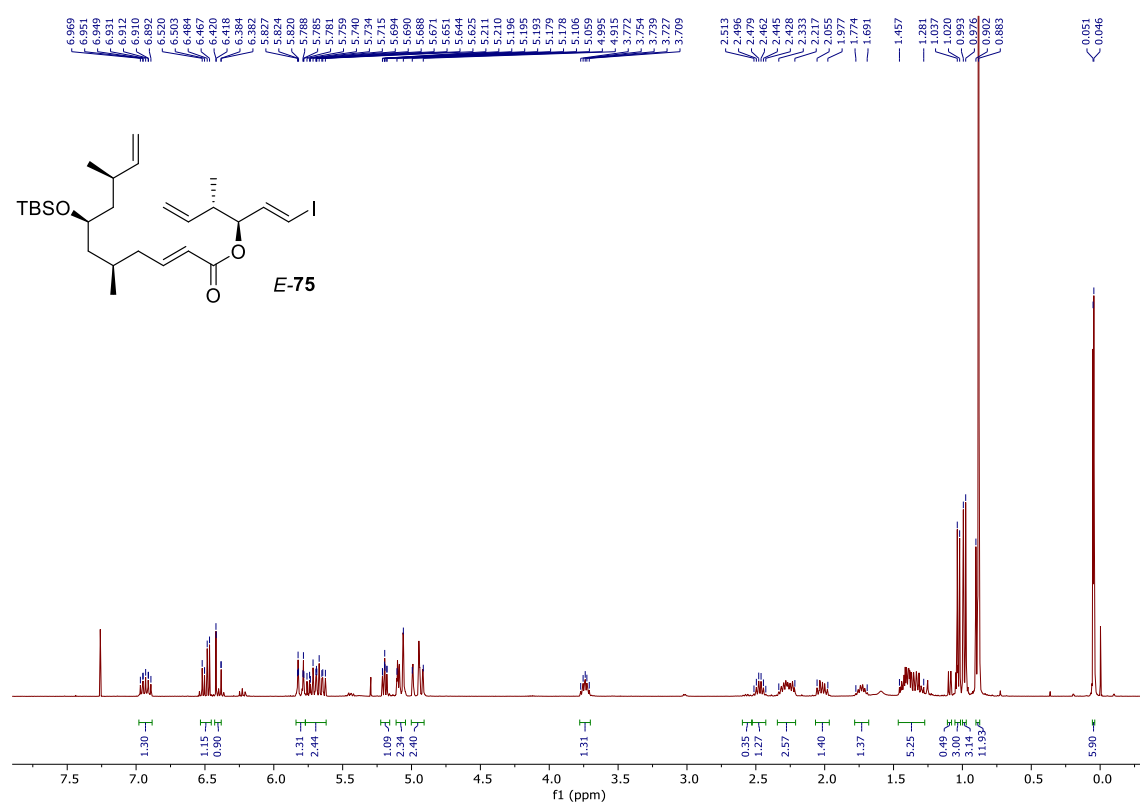
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.28-1.46 (m, 4H, H-6, H-8), 1.69-1.77 (m, 1H, H-5), 1.98-2.05 (m, 1H, H-4), 2.22-2.33 (m, 2H, H-9 and H-4), 2.47 (ddd, $J = 13.8, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H-4'), 3.74 (ddd, $J = 13.2, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, H-7), 4.91-7.99 (m, 2H, H-11), 5.06-5.11 (m, 2H, H-6'), 5.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.62-5.76 (m, 2H, H-10, H-5'), 5.80 (dt, $J = 15.6, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 6.40 (dd, $J = 14.4, 0.8$ Hz, 1H, H-1'), 6.49 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H, H-2'), 6.93 (ddd, $J = 15.6, 8.0, 7.2$ Hz, 1H, H-3).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.1 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), 15.4 (CH₃ C-4'), 18.1 [C(CH₃)₃], 20.0 (CH₃ C-5), 21.1 (CH₃ C-9), 25.9 [C(CH₃)₃], 29.0 (C-5), 34.1 (C-9), 39.9 (C-4), 41.4 (C-4'), 44.4 (C-8), 44.9 (C-6), 68.7 (C-7), 78.1 (C-3'), 80.3 (C-1'), 112.8 (C-11), 116.2 (C-6'), 122.2 (C-2), 138.5 (C-5'), 142.1 (C-2'), 144.4 (C-10), 148.7 (C-3), 165.3 (C-1).

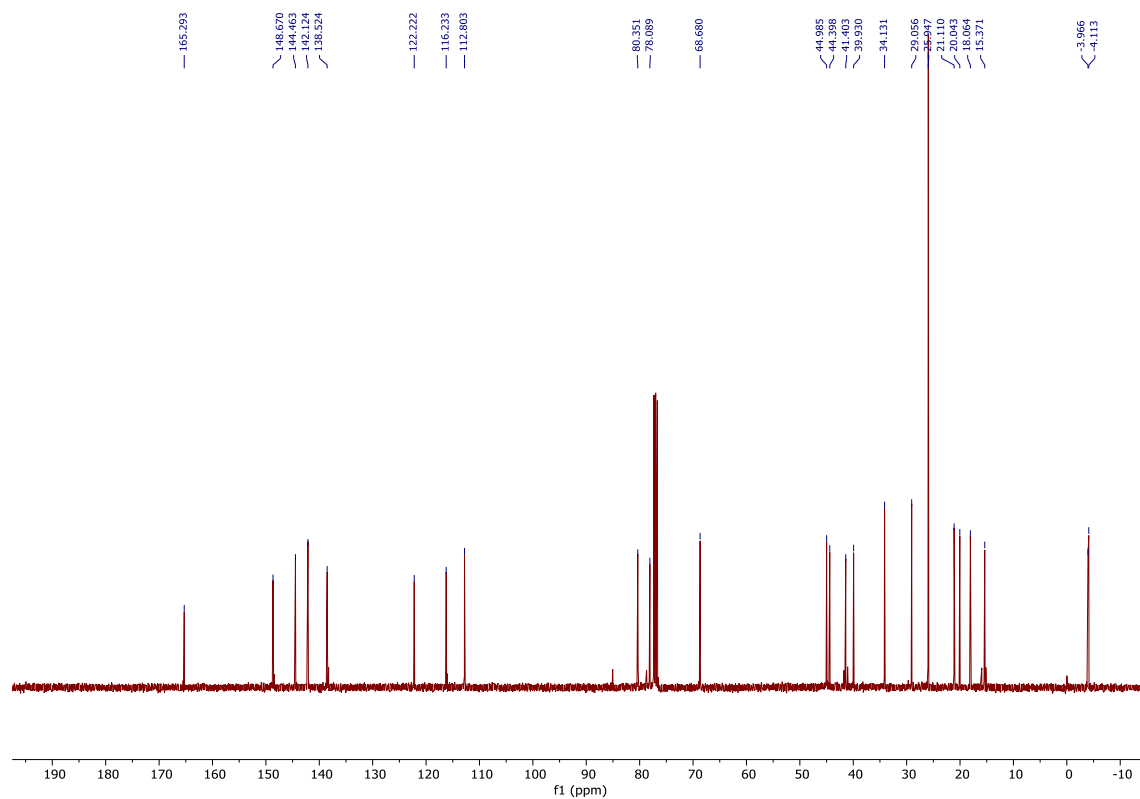
HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₆H₄₆IO₃Si 561.2255; found 561.2254.

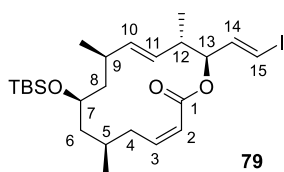
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



Macrolide **79**

Second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst (12 mg, 19.4 μmol) was added to a solution of ester **Z-75** (23 mg, 64.6 μmol) in anhydrous toluene (26 mL) at room temperature, and the resulting mixture was heated at 80 °C for 3 h. The solvent was evaporated, and the resulting residue was chromatographed (hexane to 8:2 hexane- CH_2Cl_2) to afford macrolide **79** (3.4 mg, 16%), cyclooctene **80** (2.7 mg), and unsaturated ester **Z-75** (6 mg).

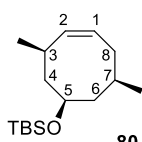
Spectroscopic data for **79**^{26c}

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -60.8$ (c 0.51, CHCl_3); lit.^{26c} $[\alpha]^{31}_{\text{D}} -131.4$ (c 0.9, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.13 (s, 3H, SiCH_3), 0.87 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (m, 1H, H-6 or H-8), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.05-1.11 (m, 1H, H-6 or H-8), 1.28-1.37 (m, 2H, H-6 and H-8), 1.95 (ddd, $J = 14.4, 6.0, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 2.01-2.09 (m, 1H, H-5), 2.14-2.25 (m, 2H, H-9 and H-12), 3.43-3.48 (m, 1H, H-7), 3.62 (ddd, $J = 14.4, 12.6, 4.2$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H, H-11), 5.11-5.17 (m, 2H, H-10 and H-13), 5.84 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 6.23 (td, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H, H-3), 6.45 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-15), 6.52 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -3.4 (SiCH_3), -3.2 (SiCH_3), 17.4 (CH_3), 18.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.1 (CH_3), 22.6 (CH_3), 26.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.5 (C-12), 31.2 (C-4), 34.6 (C-5 or C-9), 42.3 (C-5 or C-9), 44.7 (C-6 or C-8), 47.6 (C-6 or C-8), 68.4 (C-7), 77.6 (C-13), 80.8 (C-15), 121.5 (C-2), 131.0 (C-10), 138.3 (C-11), 143.3 (C-14), 146.4 (C-3), 164.8 (C-1).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{IO}_3\text{Si}$ 533.1942; found 533.1931.



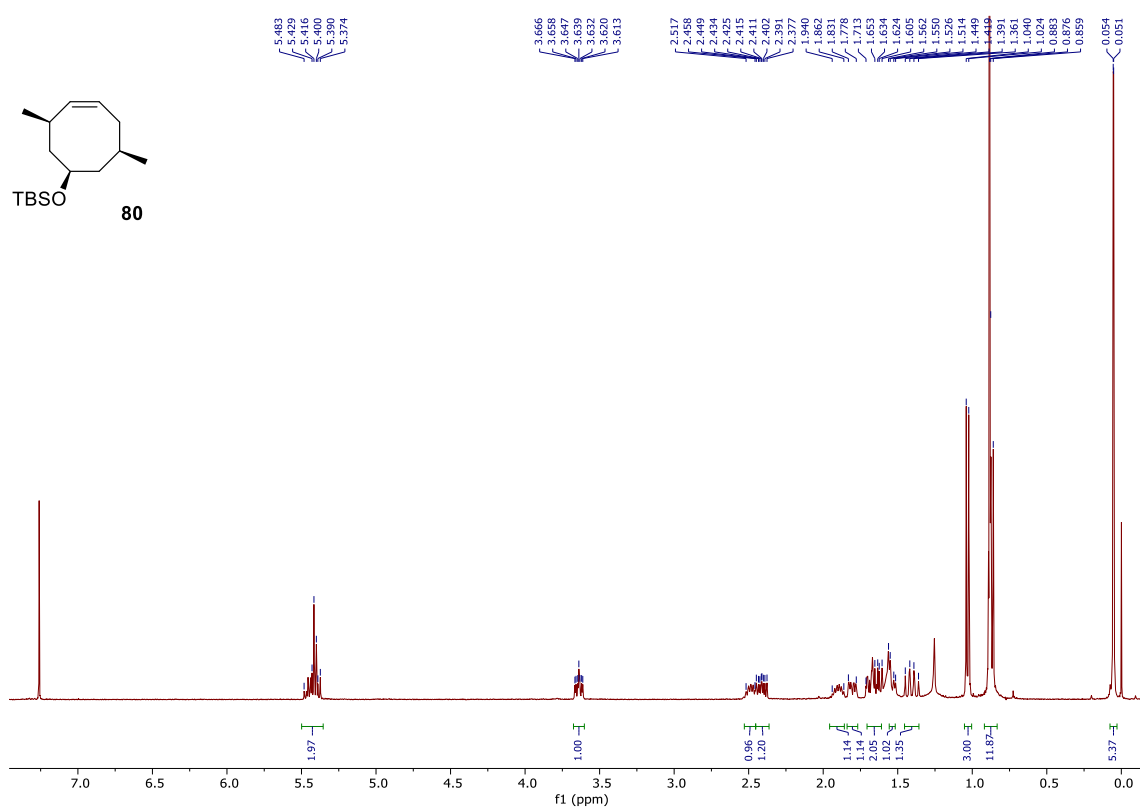
Spectroscopy data for **(3*R*,5*R*,7*R*,*Z*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3,7-dimethyl-1-cyclooctene (80)**

¹H NMR (400 MHz) δ 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.36-1.45 (m, 1H, H-4 or H-6), 1.51-1.56 (m, 1H, H-4 or H-6), 1.61-1.71 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.78-1.83 (m, 1H, H-8), 1.86-1.94 (m, 1H, H-7), 2.38-2.45 (m, 1H, H-8), 2.46-2.52 (m, 1H, H-3), 3.64 (ddd, J = 10.4, 7.6, 3.0 Hz, 1H, H-5), 5.39 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-1 or H-2) 5.43-5.48 (m, 1H, H-1 or H-2).

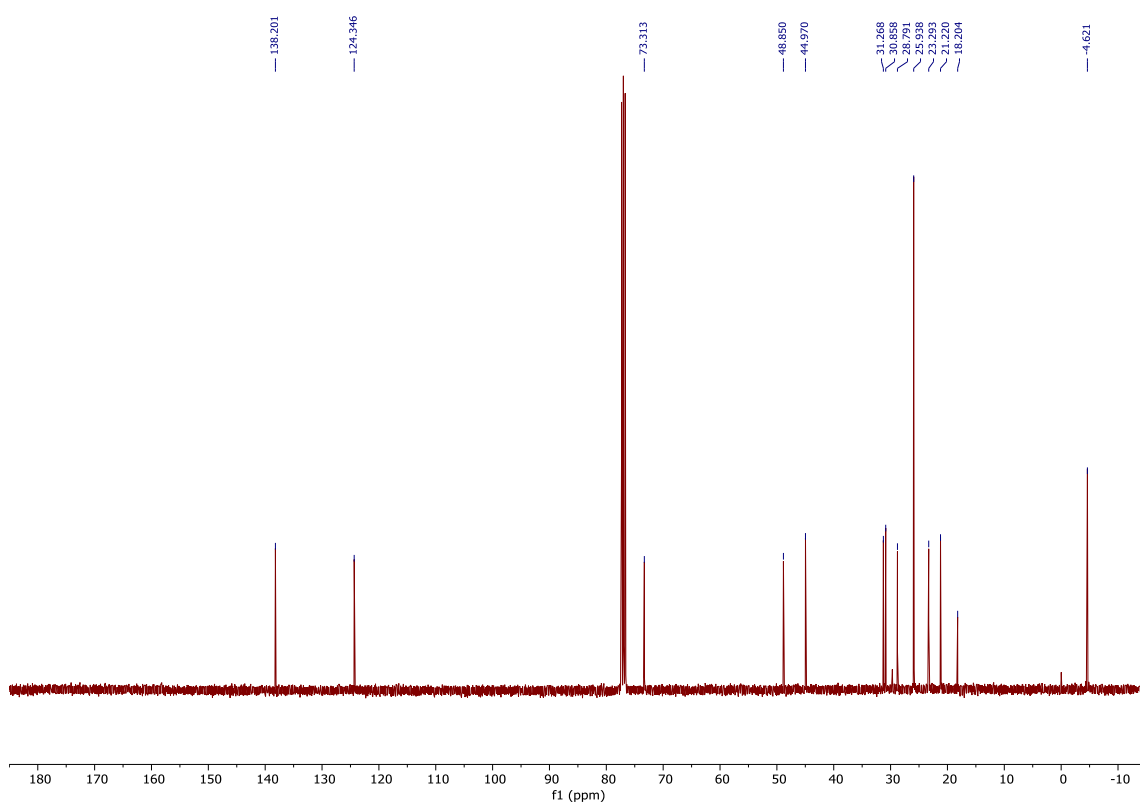
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.6 (SiCH₃), 18.2 [C(CH₃)₃], 21.2 (CH₃), 23.3 (CH₃), 25.9 [C(CH₃)₃], 28.8 (C-3), 30.8 (C-7), 31.3 (C-8), 44.9 (C-4 or C-6), 48.8 (C-4 or C-6), 73.3 (C-5), 124.3 (C-1), 138.2 (C-2).

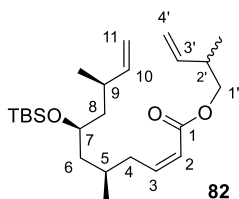
HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₁₆H₃₃OSi 269.2295; found 269.2282.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



Z-unsaturated ester 82

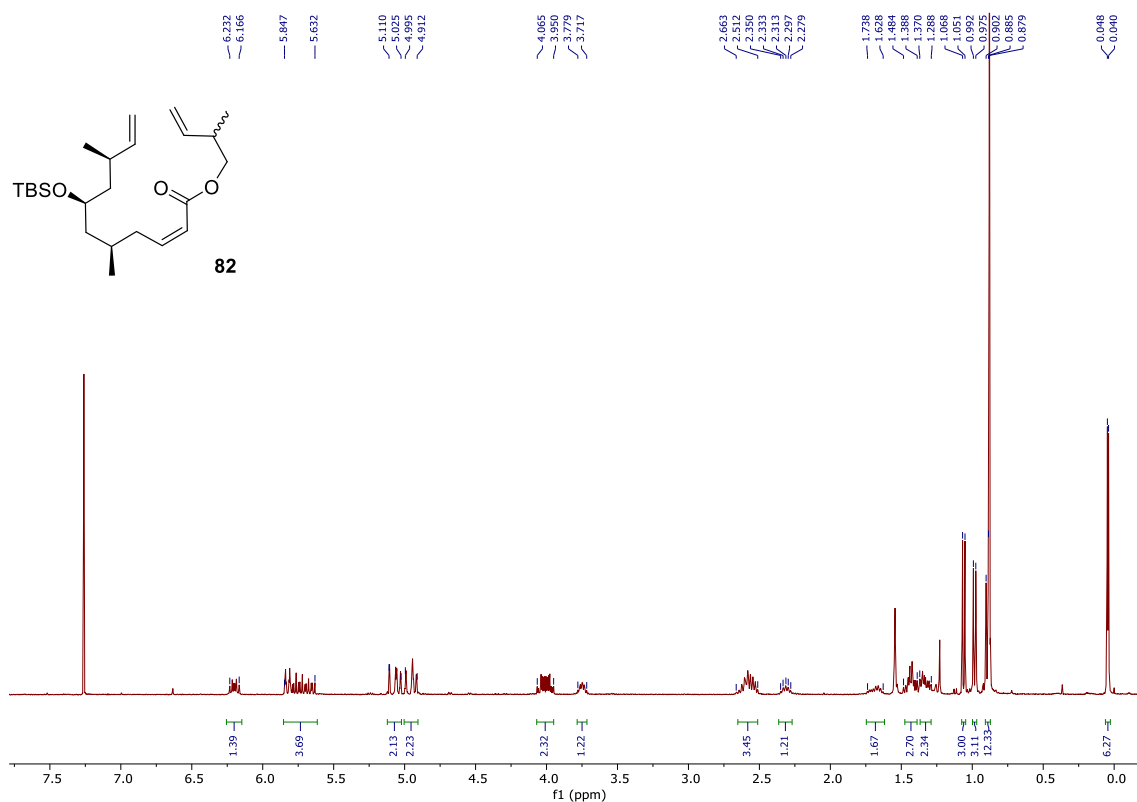
Diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 95 μ L, 0.48 mmol) was added under an argon atmosphere to a solution of commercial alcohol **81** (25 μ L, 0.24 mmol) and carboxylic acid **63** (100 mg, 0.29 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL). The solution was cooled to 0 $^{\circ}$ C and PPh_3 (127 mg, 0.48 mmol) was added. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was quenched with H_2O and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded Z-unsaturated ester **82** (70 mg, 66%) as a mixture of C-2'epimers indistinguishable by NMR.

Spectroscopic data for **82** (mixture of C-2'epimers)

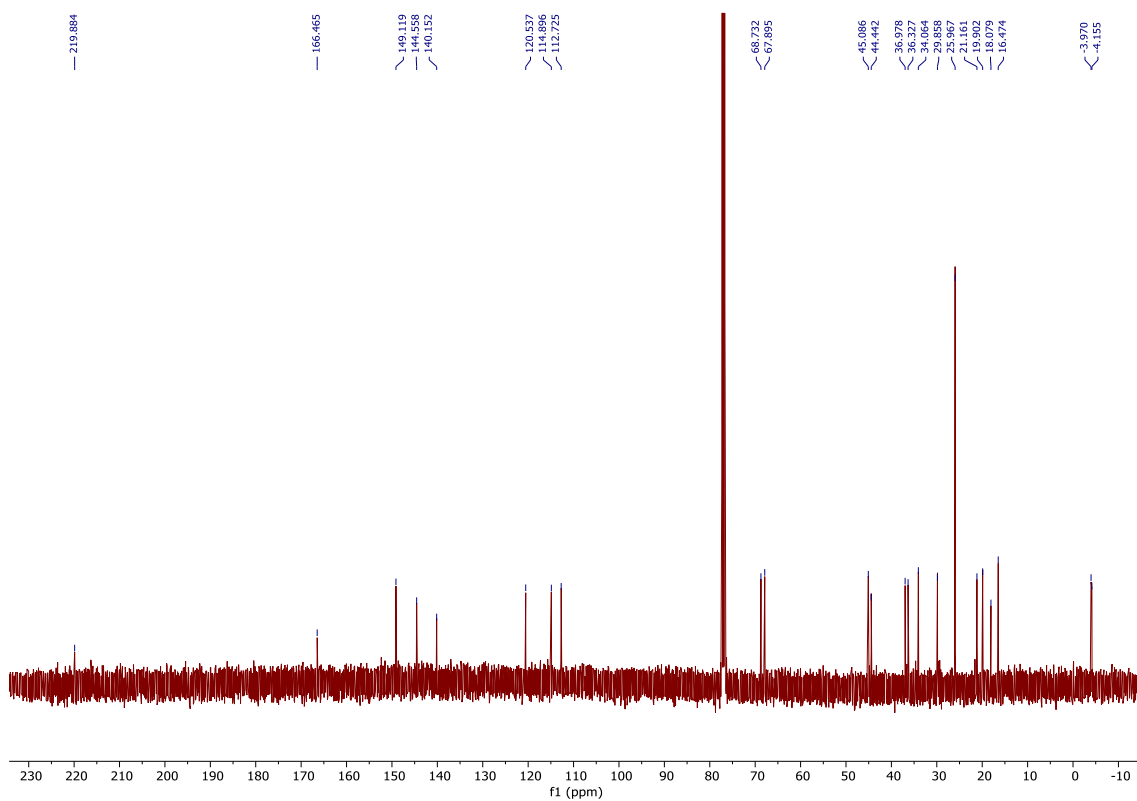
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-H}_5$), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-H}_9$), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-H}_{2'}$), 1.29-1.37 (m, 2H, H-6), 1.39-1.48 (m, 2H, H-8), 1.63-1.74 (m, 1H, H-5), 2.28-2.35 (m, 1H, H-9), 2.51-2.66 (m, 3H, H-4 and H-2'), 3.72-3.78 (m, 1H, H-7), 3.95-4.07 (m, 2H, H-1'), 4.91-4.99 (m, 2H, H-11), 5.03-5.11 (m, 2H, H-4'), 5.63-5.79 (m, 2H, H-10 and H-3'), 5.81-5.85 (m, 1H, H-2), 6.17-5.23 (m, 1H, H-3).

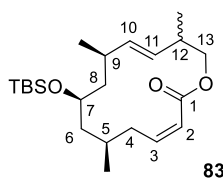
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -4.2 (SiCH_3), -3.9 (SiCH_3), 16.5 ($\text{CH}_3\text{-C}_{2'}$), 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.9 ($\text{CH}_3\text{-C}_5$), 21.2 ($\text{CH}_3\text{-C}_9$), 25.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.9 (C-5), 34.1 (C-9), 36.3 (C-4), 36.9 (C-2'), 44.4 (C-6), 45.1 (C-8), 67.9 (C-1'), 68.7 (C-7), 112.7 (C-11), 114.9 (C-4'), 120.5 (C-2), 140.2 (C-3'), 144.6 (C-10), 149.1 (C-3), 166.5 (C-1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



Macrolactone **83**

Second-generation Grubbs catalyst (18 mg, 21 μmol) was added to a stirred solution of ester **82** (43 mg, 0.11 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (44 mL) at room temperature, and the resulting mixture was heated at reflux for 3 h. The solvent was evaporated, and the resulting residue was chromatographed (8:2 hexane- CH_2Cl_2) to afford macrolactone **83** (15 mg, 38%; mixture of C-12 epimers) and cyclooctene **80** (14.4 mg, 50%).

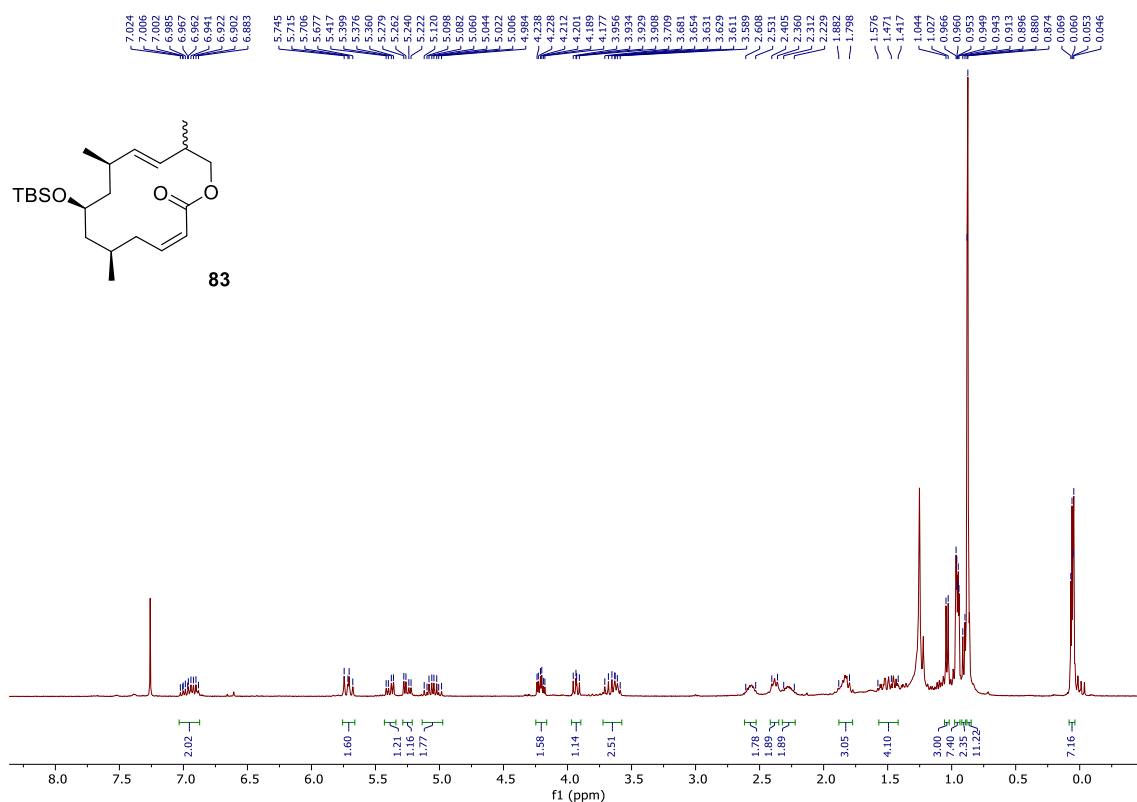
Spectroscopic data for **83**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, from a mixture of C-12 epimers) δ 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.87 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.88 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$], 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.94-0.96 (m, 12H, 4 CH_3), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.47-1.58 (m, 4H, H-4 and 2H, H-6), 1.80-1.88 (m, 1H, H-5 and 2H, H-8), 2.22-2.31 (m, 1H, H-5 and 2H, H-9), 2.36-2.40 (m, 2H, H-8), 2.53-2.60 (m, 2H, H-12), 3.59-3.71 (m, 2H, H-7), 3.91-3.96 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 2H, H-13 minor), 4.18-4.24 (m, 2H, H-13 major), 4.98-5.04 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H, H-10 minor), 5.01-5.12 (dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, 1H, H-11 minor), 5.22-5.28 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H, H-10 major), 5.36-5.42 (dd, $J = 16.0, 7.2$ Hz, 1H, H-11 major), 5.67-5.74 (m, 2H, H-2), 6.88-7.02 (m, 2H, H-3).

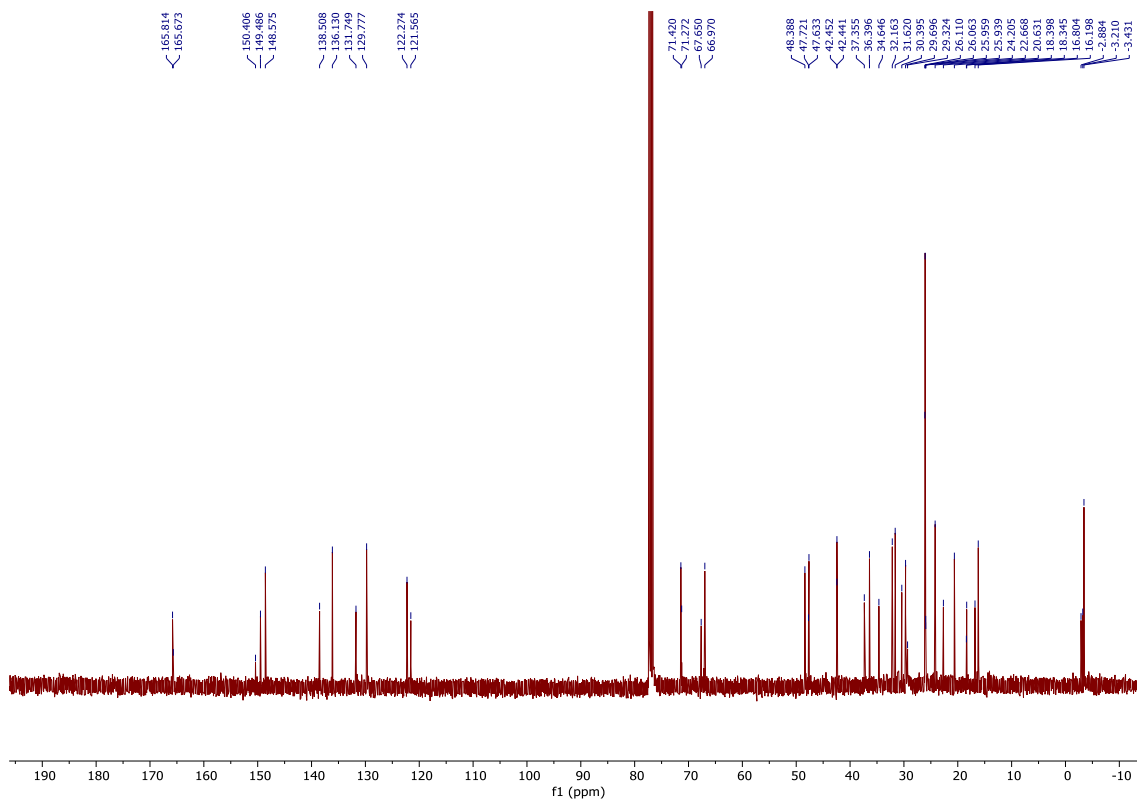
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) Data of the major diastereomer from a mixture of C-12 epimers: δ -3.4 (SiCH_3), 16.2 (CH_3), 18.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 26.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.6 (C-5), 32.2 (C-9), 36.4 (C-12), 42.4 (C-8), 47.7 (C-4), 48.4 (C-6), 67.0 (C-13), 71.4 (C-7), 121.3 (C-2), 129.8 (C-10), 136.1 (C-11), 148.6 (C-3), 165.8 (C-1). **Data of the minor diastereomer from a mixture of C-12 epimers:** δ -3.2 (SiCH_3), -2.8 (SiCH_3), 16.8 (CH_3), 18.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 22.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 25.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.4 (C-5), 34.6 (C-9), 37.4 (C-12), 42.4 (C-8), 47.7 (C-4), 48.4 (C-6), 67.6 (C-13), 71.3 (C-7), 121.6 (C-2), 131.7 (C-10), 138.5 (C-11), 149.5 (C-3), 165.7 (C-1).

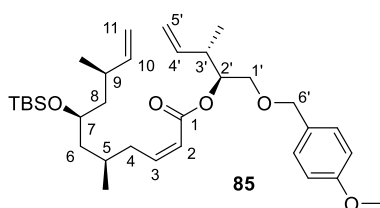
HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$ 381.2819; found 381.2818.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃)



Z-unsaturated ester 85

Diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 135 μ L, 0.68 mmol) was added to a solution of alcohol **84**¹²⁹ (81 mg, 0.34 mmol) and carboxylic acid **63** (117 mg, 0.34 mmol) in anhydrous THF (1.7 mL). The solution was cooled to 0 $^{\circ}$ C, and PPh₃ (180 mg, 0.68 mmol) was added. The solution was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (hexane to 4:6 hexane-CH₂Cl₂) to give ester **85** (23.7 mg, 15%).

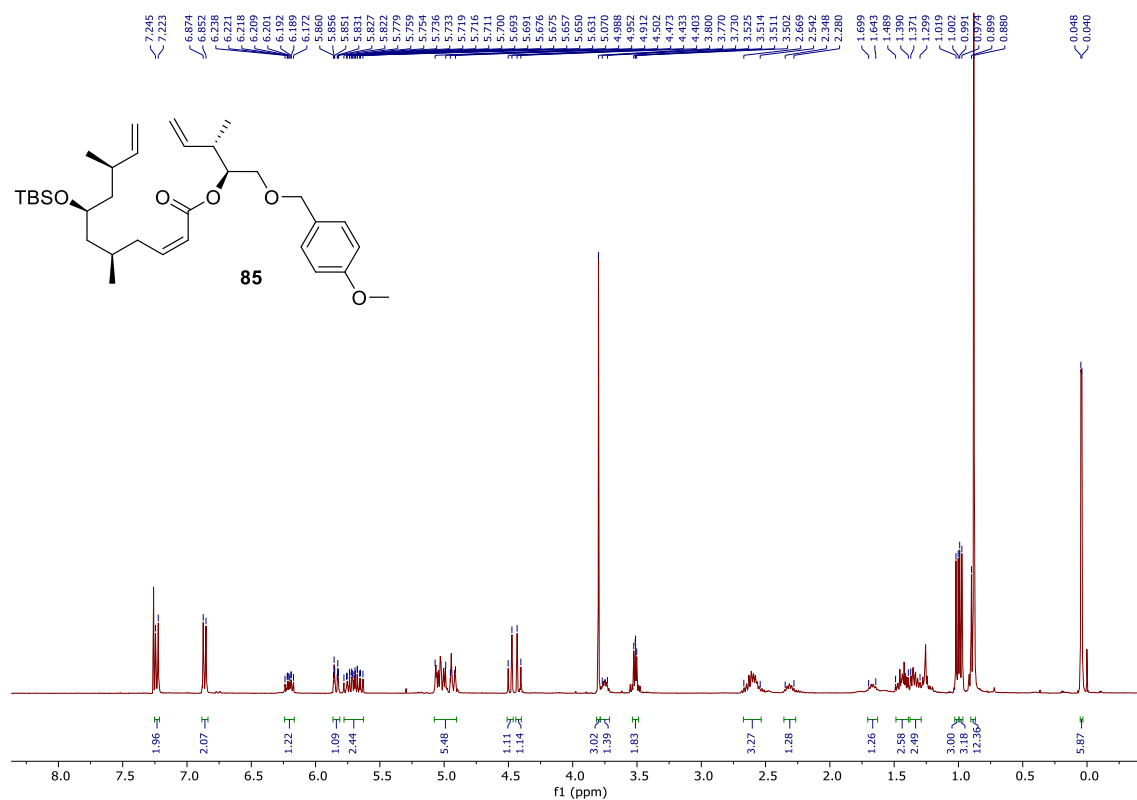
Spectroscopic data for 85

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -13.3$ (*c* 1.19, CHCl₃).

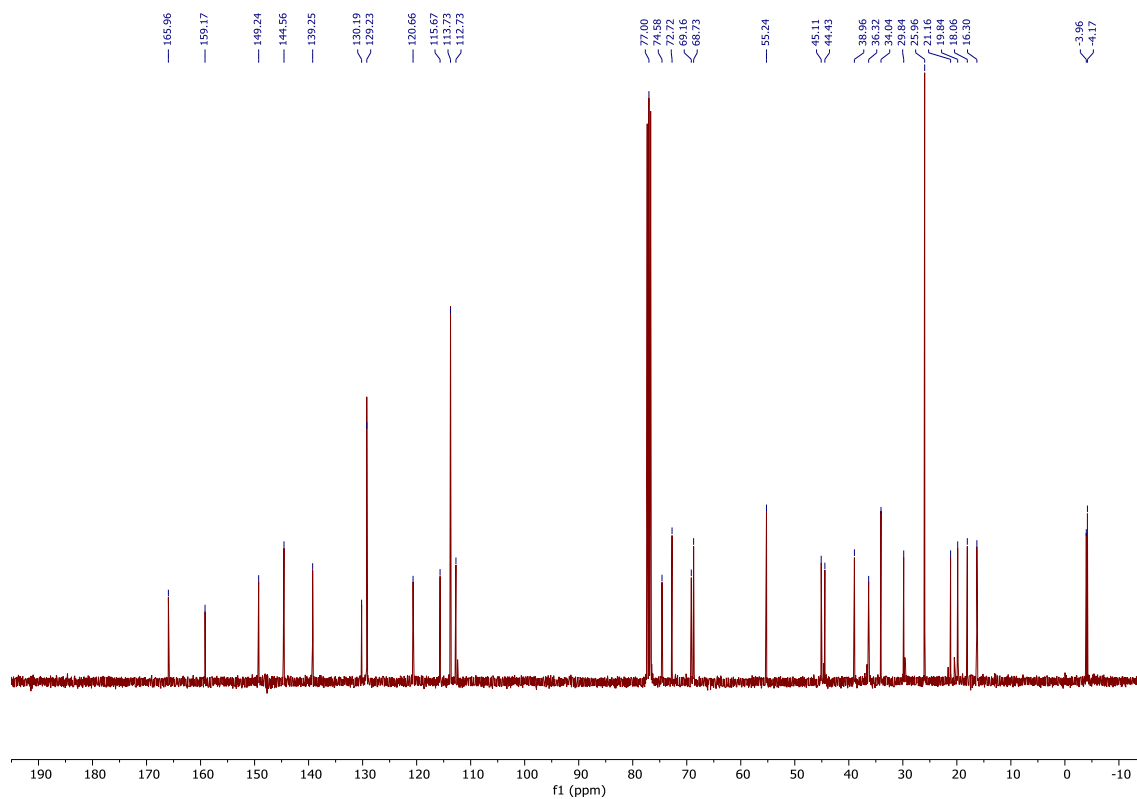
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 [s, 9H, (CH₃)₃], 0.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃-H5), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-H9), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-H3'), 1.30-1.37 (m, 2H, H-6), 1.39-1.49 (m, 2H, H-8), 1.64-1.70 (m, 1H, H-5), 2.28-2.35 (m, 1H, H-9), 2.54-2.67 (m, 3H, H-4 and H-3'), 3.48-3.55 (m, 2H, H-1'). 3.73-3.77 (m, 1H, H-7), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-6'), 4.99 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-6'), 4.91-5.07 (m, 5H, H-11, H-2' and H-5'), 5.63-5.78 (m, 2H, H-10 and H-4'). 5.84 (dt, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.21 (ddd, *J* = 6.8, 8.0, 11.6 Hz, 1H, H-3), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CHAr), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CHAr).

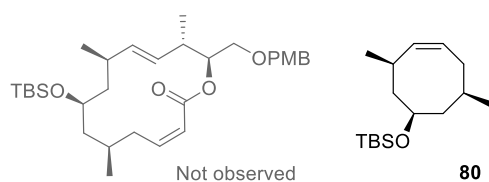
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.2 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), 16.3 (CH₃-C3'), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.8 (CH₃-C5), 21.2 (CH₃-C9), 25.9 [C(CH₃)₃], 29.8 (C-5), 34.0 (C-9), 36.3 (C-4), 38.9 (C-3'), 44.4 (C-6), 45.1 (C-8), 55.2 (OCH₃), 68.7 (C-7), 69.2 (C-1'), 72.7 (C-6'), 74.6 (C-2'), 112.7 (C-11 or C-5'), 113.7 (CHAr), 115.7 (C-11 or C-5'), 120.7 (C-2), 129.2 (CHAr), 130.2 (C-*i*), 139.2 (C-4'), 144.6 (C-10), 149.2 (C-3), 159.2 (C-*i*), 165.9 (C-1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

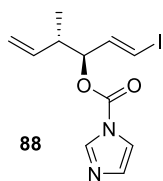


^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)



Attempted RCM reaction of ester **85**

Second-generation Grubbs catalyst (8 mg, 8.7 μmol) was added to a solution of ester **85** (23 mg, 43 μmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (18 mL), and the mixture was stirred at 42 $^\circ\text{C}$ for 3 h. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed (8:2 hexane- CH_2Cl_2) to afford cyclooctene **80** (11 mg, 95%).

(3S,4S,E)-3-[(1-Carbonylimidazolyl)oxy]-1-iodo-4-methyl-1,5-hexadiene (88)

1,1'-Carbonyldiimidazole (1.217 g, 6.98 mmol) was added to a solution of alcohol **65** (554 mg, 2.33 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (9 mL) and the solution was stirred at room temperature for 15 h. The solution was concentrated and the resulting residue was chromatographed (9:1 to 8:2 hexane-EtOAc) to afford carbamate **88** (589.7 mg, 75%).

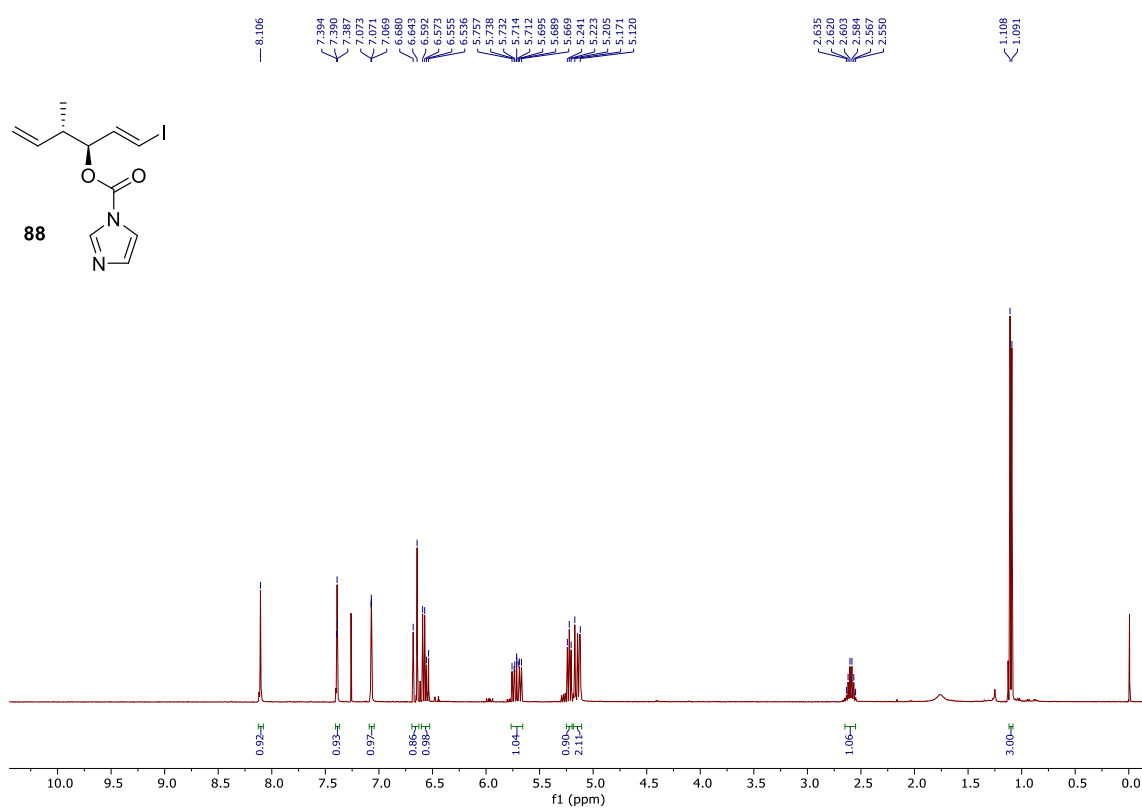
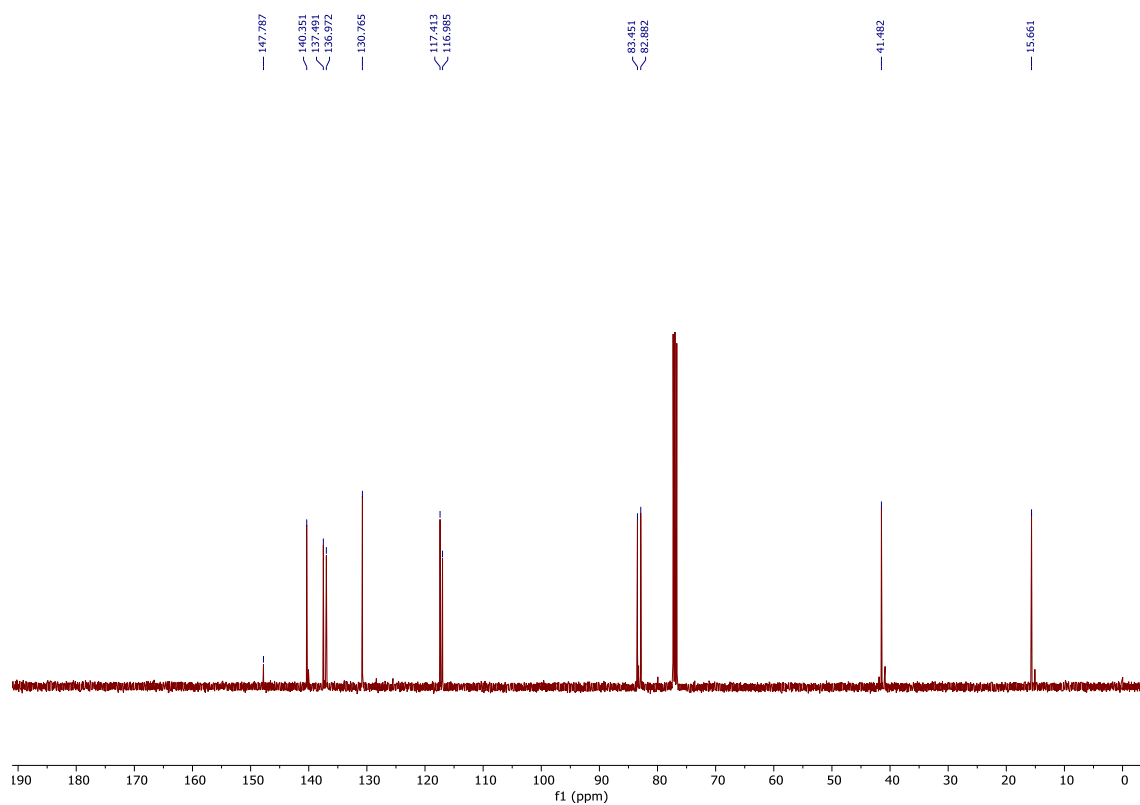
Spectroscopic data for **88**

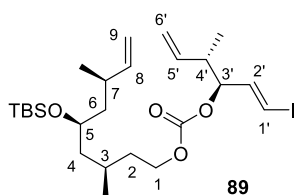
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -25.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3131, 2974, 1766, 1392 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.55-2.63 (m, 1H, H-4), 5.12-5.17 (m, 2H, H-6), 5.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 5.71 (ddd, *J* = 7.8, 10.2, 17.2 Hz, 1H, H-5), 6.56 (dd, *J* = 7.5, 14.8 Hz, 1H, H-2), 6.66 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H-1), 7.07 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-4'), 7.39 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-5'), 8.10 (s, 1H, H-2').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 15.7 (CH₃), 41.5 (C-4), 82.9 (C-3), 83.4 (C-1), 116.9 (C-5'), 117.4 (C-6), 130.8 (C-4'), 136.9 (C-2'), 137.5 (C-5), 140.3 (C-2), 147.8 (NCO).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**

Carbonate **89**

A solution of alcohol **57** (155 mg, 0.52 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) was slowly added to a suspension of NaH (15.7 mg, 0.63 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Carbamate **88** was added and the solution was stirred at room temperature for 17 h. The reaction was quenched with H₂O and the mixture was extracted once with CH₂Cl₂ and twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 to 8:2 hexane-CH₂Cl₂) of the residue afforded carbonate **89** (234 mg, 80%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **89**

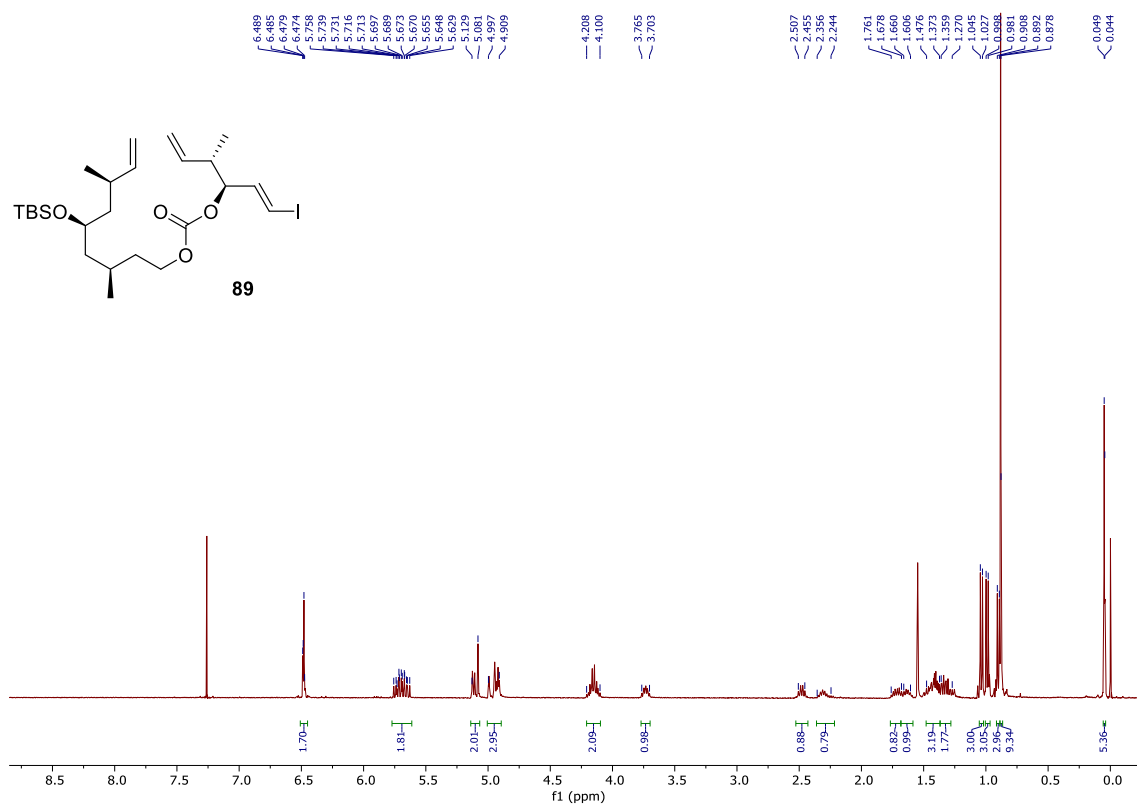
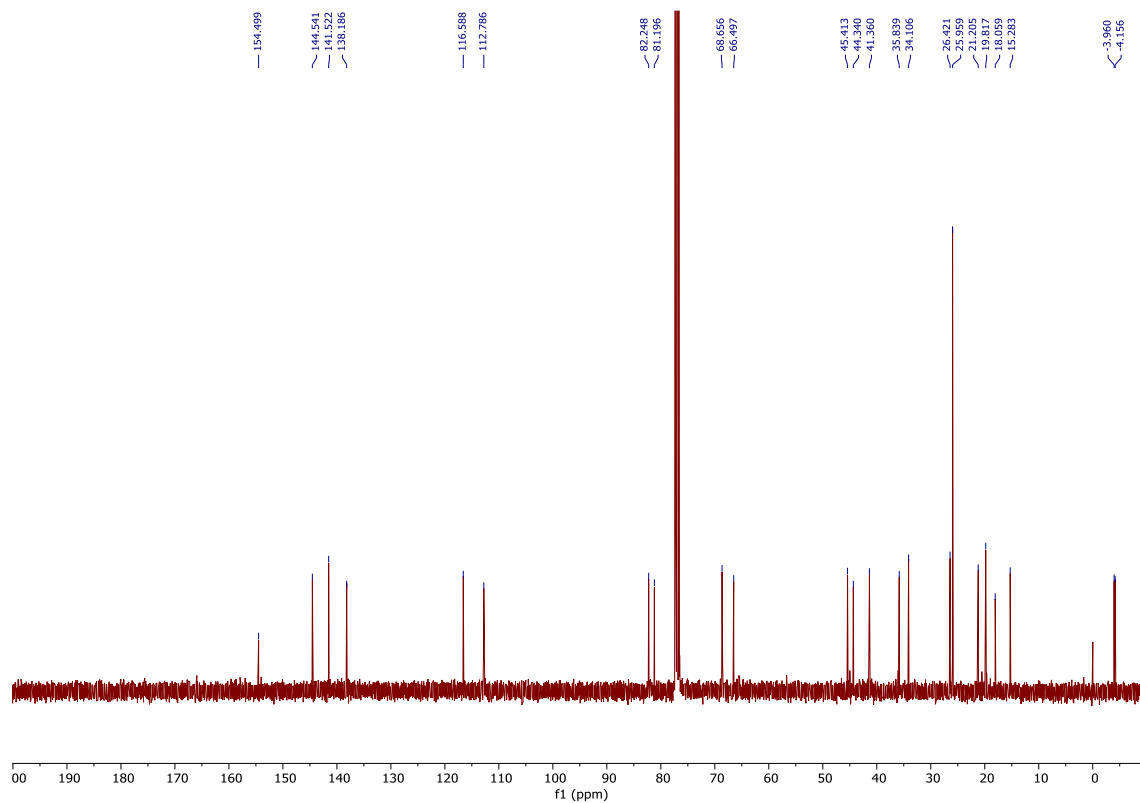
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -29.1$ (*c* 1.01, CHCl₃).

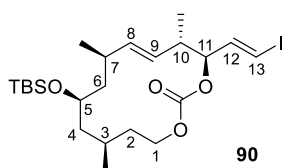
IR (film) 2957, 2928, 1746, 1257 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC) δ 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.88 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃-H3), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-H7), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-H4'), 1.27-1.36 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.37-1.47 (m, 3H, H-2, H-4 and H-6), 1.61-1.66 (m, 1H, H-3), 1.68-1.76 (m, 1H, H-2), 2.24-2.36 (m, 1H, H-7), 2.45-2.51 (m, 1H, H-4'), 3.70-3.76 (m, 1H, H-5), 4.10-4.21 (m, 2H, H-1), 4.91-4.99 (m, 3H, H-3' and H-9), 5.08-5.13 (m, 2H, H-6'), 5.63-5.76 (m, 2H, H-3 and H-8), 6.47-6.49 (m, 2H, H-1' and H-2').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ -4.1 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), 15.3 (CH₃-C-4'), 18.1 [C(CH₃)₃], 19.8 (CH₃-C3), 21.2 (CH₃-C7), 25.9 [C(CH₃)₃], 26.4 (C-3), 34.1 (C-7), 35.8 (C-2), 41.4 (C-4'), 44.3 (C-4 or C-6), 44.4 (C-4 or C-6), 66.5 (C-1), 68.6 (C-5), 81.2 (C-1'), 82.2 (C-3'), 112.8 (C-9), 116.6 (C-6'), 138.2 (C-5'), 141.5 (C-2'), 144.5 (C-8), 154.5 (CO).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₅H₄₅INaO₄Si 587.2019; found 587.2024.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

RCM reaction of carbonate **89**

Second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst (8.3 mg, 13 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added at 2 mL/h (syringe pump) to a stirred solution of carbonate **89** (25 mg, 44 μmol) in anhydrous toluene (40 mL) at 80 $^\circ\text{C}$. After 12 h additional second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst (3 mg, 4.3 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL, 2 mL/h) was added, the mixture was stirred for 10 h, and additional second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst (3 mg, 4.3 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL, 2 mL/h) was added. After 17 h of stirring, the solvent was evaporated and the residue was chromatographed (hexane to 8:2 hexane- CH_2Cl_2) to afford macrocycle **90** (7 mg, 30%) and carbonate **89** (5 mg).

Spectroscopic data for **90**

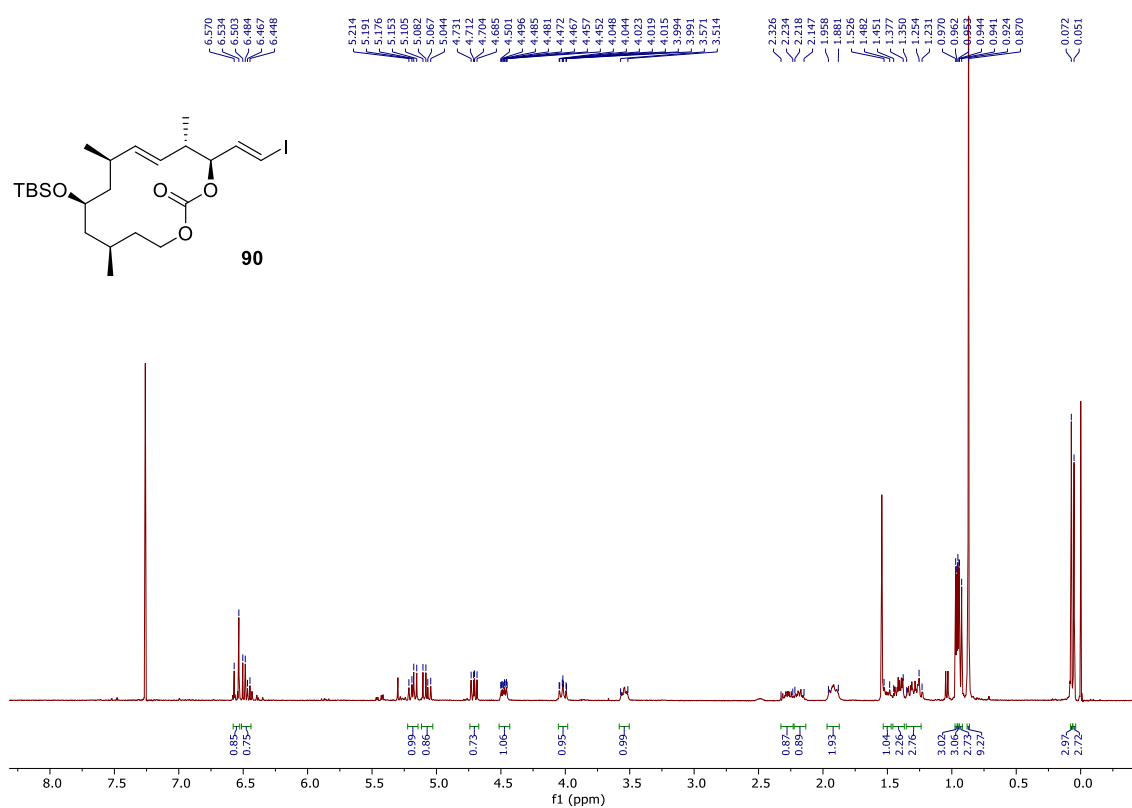
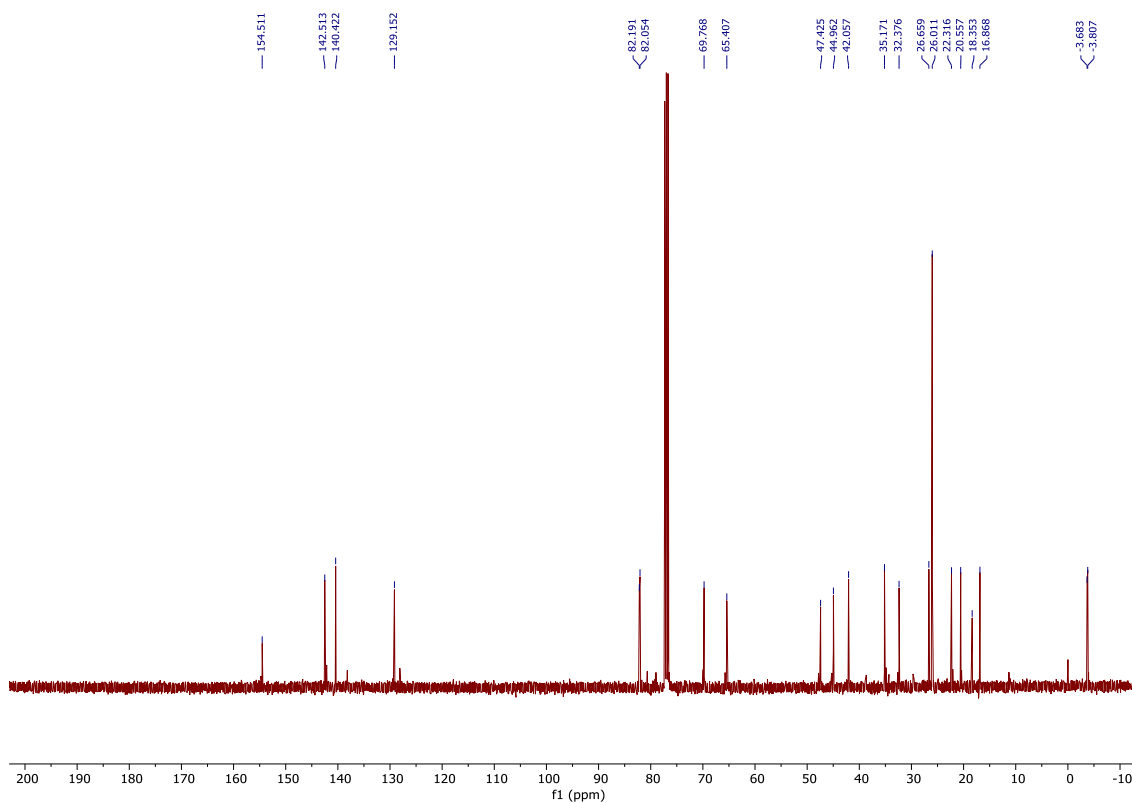
$[\alpha]_D^{22} -73.2$ (c 1.04, CHCl_3).

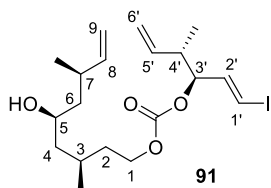
IR (film) 2955, 2929, 1742, 1264 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.87 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.35 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.38-1.45 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.48-1.53 (m, 1H, H-2), 1.88-1.96 (m, 2H, H-2 and H-3), 2.14-2.21 (m, 1H, H-7), 2.23-2.32 (m, 1H, H-10), 3.51-3.57 (m, 1H, H-5), 4.02 (ddd, $J = 11.6, 10.0, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.47 (ddd, $J = 11.6, 6.0, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.71 (dd, $J = 10.8, 7.6$ Hz, 1H, H-11), 5.07 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H, H-9), 5.18 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H, H-8), 6.47 (dd, $J = 14.4, 7.6$ Hz, 1H, H-12), 6.55 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-13).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ -3.8 (SiCH_3), -3.7 (SiCH_3), 16.8 (CH_3), 18.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 20.5 (CH_3), 22.3 (CH_3), 26.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.6 (C-3), 32.4 (C-2), 35.2 (C-7), 42.0 (C-10), 44.9 (C-4 or C-6), 47.4 (C-4 or C-6), 82.0 (C-11 or C-13), 82.2 (C-11 or C-13), 129.1 (C-8 or C-9), 140.4 (C-8 or C-9), 142.5 (C-12), 154.5 (CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{IO}_4\text{Si}$ 537.1892; found 537.1896.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)

Deprotection of carbonate **89**

Tetrabutylammonium fluoride (0.62 mL of a 1.0 M solution in THF, 0.62 mmol) was added to a solution of carbonate **89** (111 mg, 0.20 mmol) in anhydrous THF (3 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction

was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with H_2O and brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane) of the residue afford alcohol **91** (43 mg, 55%) as a colorless oil.

Spectroscopic data for **91**

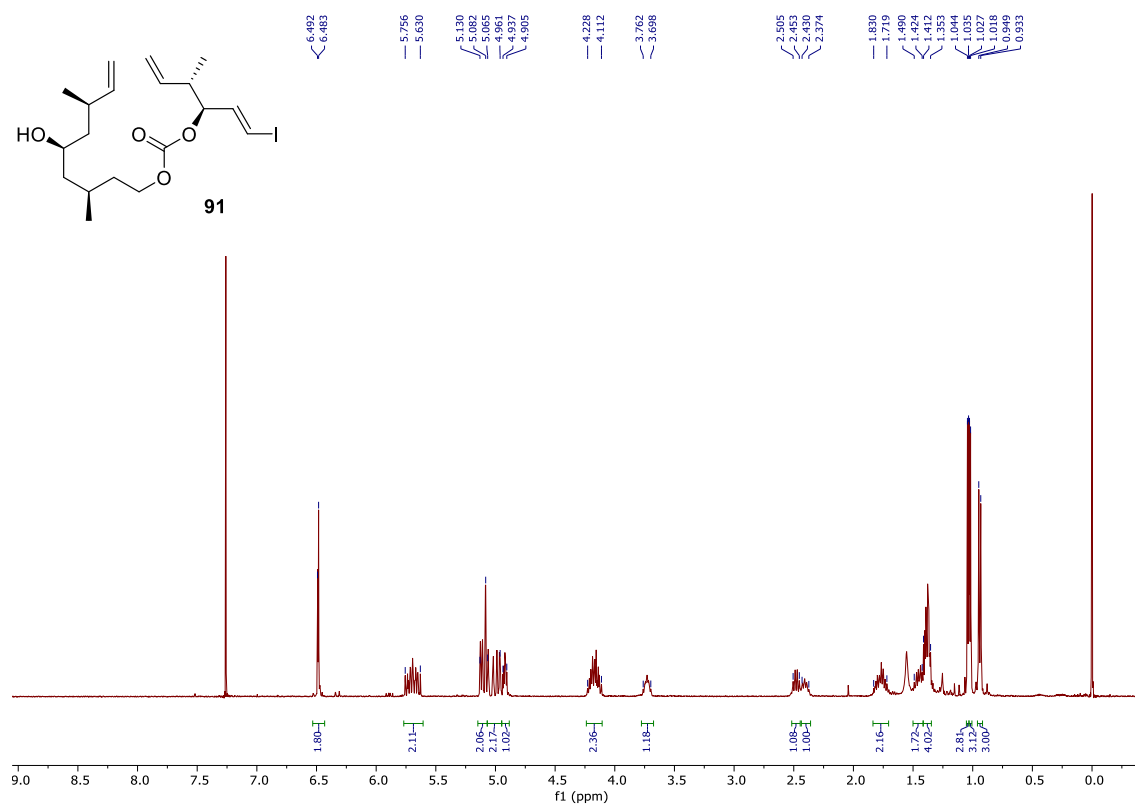
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} -27.2$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 3434, 3076, 2962, 2927, 1745, 1260 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.35-1.41 (m, 4H, H-4 and H-6), 1.42-1.49 (m, 1H, H-2), 1.72-1.83 (m, 2H, H-2 and H-3), 2.37-2.43 (m, 1H, H-7), 2.45-2.50 (m, 1H, H-4'), 3.69-3.76 (m, 1H, H-5), 4.11-4.23 (m, 2H, H-1), 4.90-4.94 (m, 1H, H-3'), 4.96-5.06 (m, 1H, H-9 or H-6'), 5.08-5.13 (m, 1H, H-9 or H-6'), 5.63-5.75 (m, 2H, H-8 and H-5'), 6.48-6.49 (m, 2H, H-1' and H-2').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 15.3 (CH_3), 20.1 (CH_3), 21.2 (CH_3), 26.6 (C-4), 34.8 (C-7), 35.0 (C-2), 41.3 (C-4'), 44.5 (C-4 or C-6), 45.3 (C-4 or C-6), 66.6 (C-1), 67.5 (C-5), 81.2 (C-1'), 82.3 (C-3'), 113.6 (C-9 or C-6'), 116.6 (C-9 or C-6'), 138.2 (C-8 or C-5'), 141.5 (C-8 or C-5'), 144.0 (C-2'), 154.5 (CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{INaO}_4$ 473.1159; found 473.1162.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)