



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis Total de la Anfidinolida B₂

Jokin Carrillo Arregui

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.

Programa de Doctorat de Química Orgànica

Síntesis Total de la Anfidinolida B₂

Jokin Carrillo Arregui

Dirigida y revisada por:

Dr. Jaume Vilarrasa Llorens

Anna Maria Costa Arnau

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

Universidad de Barcelona

Barcelona, Julio 2015

El trabajo experimental de esta Tesis se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de Barcelona entre Septiembre de 2011 y Junio de 2015, bajo la supervisión del Dr. Jaume Vilarrasa Llorens y la Dra. Anna Maria Costa Arnau. Durante este período, tuve la oportunidad de realizar una estancia de tres meses (Julio – Septiembre 2013) en la Queen Mary University of London (UK) bajo la dirección del Prof. Igor Larrosa trabajando en reacciones de sustitución nucleófilas aromáticas catalizadas por rutenio.

En primer lugar me gustaría dar las gracias a los doctores Jaume Vilarrasa y Anna Maria Costa por haberme guiado a través de esta aventura, compartiendo sus conocimientos y proporcionándome consejos que han allanado el camino. Me habéis enseñado mucha química, y sin vosotros esto no habría sido posible.

Esta tesis lleva mi nombre, pero no hubiera sido posible sin el apoyo de los amigos del laboratorio. Porque es eso lo que sois, amigos, verdaderos amigos. Casi familia podría decir. Y es que teniendo la familia tan lejos, me he sentido arropado entre vosotros, acompañado, y sobre todo, querido. Porque habéis llegado a formar parte de mi vida diaria y de mis sentimientos. Habéis conseguido que os eche de menos los fines de semana y gracias a vosotros he querido que llegara el lunes, ya que los días de trabajo se hacen más amenos a vuestro lado. Gracias y mil veces gracias por todo. Hector, gracias por esta amistad duradera y verdadera desde que llegué a Barcelona hasta hoy. Empezando por los momentos en la Musiqueta, pasando por las noches en el Plástico que nos acabaron de unir hasta llegar al día de hoy, que aunque no podamos compartir tanto tiempo, sabemos que nos tenemos para todo. Lau, haver-te conegut m'ha fet de lo més feliç. Gràcies per haver compartit tants moments increïbles al Quilombo, la Transsegre, confidències, passejos culturals per la ciutat i ser la primera que s'apunta a tots els plans. Jordi, de compañero de máster pasaste a ser compañero de piso, y ahí comenzó una amistad que ahora como vecino se mantiene. Gracias por esos años vividos en Radas. Lo bien que nos lo pasamos con la señora de cara de pájaro, el muro y nuestra puerta secreta, hicieron que olvidáramos las humedades y animales de compañía y creiéramos que vivíamos en una mansión. Dani, Dr. Sanchez, aunque te conocí siendo muy reservado, poco a poco has ido quitándote la coraza hasta llegar a conocerte de verdad. Gracias por confiarme tus dudas, haber compartido la experiencia extrasensorial de estar con nuestra amiga Abramovich y haber sido el alma pacífica y serena del lab. Eleno, no ha sigut tant el temps que t'he conegut però després energia i passió per allà on passes. Gràcies per reflectir aquesta força a la gent que t'envoltem. Todos juntos hemos pasado muy buenos momentos, y espero que siga siendo así por mucho más tiempo.

Extiendo estos agradecimientos al resto de 07 y el Departamento de Orgánica, presente y pasado, con quienes he compartido también risas y buenos momentos: Carles, Bures, Jorge, Anna, Kike, Caro, Lluís, Basti, Elena Gago, Alejandro y los másteres que han puesto su granito de arena en el corto período que han pasado por el laboratorio: Devi, Font, Aïda, Siebert, Patri, Bea, Mar, Andrés, Ferrán y Jesús. Agradezco especialmente, por que he compartido más momentos con ellos a Cristian, last *mindu* en llegar pero con quien no he parado de reir y bromear desde que llegó. Diego, por que me enseñastes que entre el blanco y el negro hay muchas tonalidades. Helena, encara que haguí passat temps des que vas marxar encara queda la vitalitat que vas deixar al lab. Mire, a ti te debo gran parte de esta tesis. Sin ti, esto no hubiera visto la luz. Y no sólo por tus consejos químicos, sino por todas esas conversaciones entre humos y horas de charla con una copa en la mano o a través de una pantalla. No cambies nunca.

Gracias también a la gente que me ha rodeado durante este tiempo, con quienes he compartido cines, copas, cenas, paseos y en general muchas horas de alegrías: Amaia, Garazi, Moñi, Ainhoa, Martx, Haxi, Ahini, Xari, Aran, Dan y Mirenjo.

También quería dar las gracias a la gente del Queen Mary University of London: Sara, Francisco, Marco, Paolo, Xacobe, Greg y Carlos. Vosotros me enseñasteis otra forma de ver la química y conseguisteis que los 3 meses se quedaran muy cortos.

No puedo dejar de agradecer este trabajo a mis *aita* y *ama*. Por darme la oportunidad de ser, sobre todo, feliz. Darme la libertad de escoger mi camino en todo momento aunque supierais que me confundía y apoyarme en todas las decisiones que he ido cogiendo a lo largo de mi vida. Aunque no os lo diga a menudo, os quiero mucho. También a mis abuelos, sobre todo a mi *amama* Espe; porque cuando estando en la cama apretándome la mano me dijiste: “cura el cáncer; por los que vienen detrás”. Son muchas las veces que he recordado esta frase.

Finalmente, gracias a tí, arquitecto de sueños. Contigo he aprendido a soñar despierto. Gracias por la compañía y fuerza que me has dado durante estos años.

Gracias al resto de compañeros con los que me he ido cruzando a lo largo de este gran viaje, sin duda, el viaje más intenso de toda mi vida.

Próxima parada: felicidad.

“The people who are crazy enough to think they can change the world are the ones who do”

Steve Jobs

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	Introducción	1
1.1	Productos naturales de origen vegetal	1
1.2	Productos naturales de origen marino.....	4
1.3	Síntesis Orgánica de productos naturales.....	6
1.4	Anfidinolida B ₂	8
1.5	Relación estructura-actividad	12
1.5.1	Precedentes sintéticos	13
1.5.1.1	Fürstner y colaboradores, Anfidinolida B ₁ , B ₄ , G ₁ , H ₁ y H ₂ ^{41,42}	13
1.5.1.2	Carter y colaboradores, Anfidinolida B ₁ y propuesta de B ₂ ³⁶	15
1.5.1.3	Nishiyama y colaboradores, Anfidinolida B ₁ , G ₁ y H ₁ ⁴⁴	17
1.5.2	Análisis retrosintético de la Anfidinolida B ₂	19
1.5.2.1	Fragmento I.....	20
1.5.2.2	Fragmento II.....	20
1.5.2.3	Fragmento III.....	20
1.5.2.4	Fragmento IV.....	21
1.6	Objetivos de la Tesis.....	21
CAPÍTULO 2	Síntesis del Fragmento I.....	23
2.1	Introducción general.....	23
2.2	Síntesis de yoduros vinílicos tipo 1.7.....	23
2.3	Preparación del fragmento 2.3.....	25
2.4	Reacción de Suzuki–Miyaura.....	26
2.5	Epoxidación asimétrica de Sharpless.....	28
2.6	Iododesililación.....	29
2.7	Nueva aproximación sintética.....	31
2.7.1	Reacción de carboaluminación catalizada por zirconio.....	31
2.7.2	Alilación asimétrica de cetonas metílicas.....	33
2.7.2.1	Adición de silanos alílicos.....	34
2.7.2.2	Adición de estannanos alílicos.....	35
2.7.2.3	Adición de boranos alílicos.....	35
2.7.2.4	Adición de magnesianos.....	37
2.7.3	Alilación asimétrica de la cetona 1.2.....	38
2.8	Conclusiones.....	40
CAPÍTULO 3	Síntesis del Fragmento II.....	41
3.1	Análisis retrosintético.....	41

3.2	Síntesis del lactol 1.9.....	41
3.2.1	Análisis retrosintético.....	41
3.2.2	Síntesis del lactol 1.9.....	42
3.2.2.1	Reacción de Still–Gennari.....	42
3.2.2.2	Formación del lactol.....	43
3.2.2.3	Vías alternativas para la síntesis de la lactona 3.2.....	44
3.3	Apertura del lactol.....	45
3.3.1	Precedentes sintéticos.....	45
3.3.2	Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons.....	46
3.3.3	Reacción de Wittig.....	49
3.4	Reacción de Sharpless.....	51
3.5	Formación de cetonas vinílicas.....	54
3.6	Conclusiones.....	58
CAPÍTULO 4 Síntesis del Fragmento III.....		59
4.1	Análisis retrosintético.....	59
4.2	Síntesis del Fragmento C10–C13.....	60
4.2.1	Alquilación asimétrica de Evans.....	60
4.2.2	Síntesis del Fragmento C10–C13.....	61
4.3	Reacciones de <i>cross coupling</i> catalizadas por Pd.....	62
4.4	Reacción de Negishi.....	63
4.4.1	Formación del organozinc.....	64
4.4.2	Formación del enlace C8–C9.....	65
4.4.3	Cambio de sintón.....	66
4.5	Estudio de la unión de los Fragmentos I y III.....	68
4.6	Síntesis de la cadena C7–C18.....	73
4.7	Alargamiento de la cadena del Fragmento Oeste.....	74
4.7.1	Desprotección selectiva del alcohol primario.....	74
4.7.2	Formación del enlace C9–C10.....	76
4.7.3	Obtención del alcohol alílico 4.30.....	79
4.7.4	Epoxidación asimétrica de Sharpless.....	79
4.7.5	Epoxidación organocatalítica asimétrica.....	80
4.8	Conclusiones.....	82
CAPÍTULO 5 Síntesis de la Palmerolida A.....		83
5.1	Palmerolida A.....	83
5.2	Retrosíntesis de la Palmerolida A.....	85
5.3	Síntesis del Fragmento Sur.....	85

5.3.1	Epoxidación asimétrica de Sharpless del “divinilcarbinol”	85
5.3.2	Síntesis del yoduro vinílico 5.8	87
5.4	Síntesis del Fragmento Norte	88
5.5	Esterificación de Shiina	89
5.6	Formación del enlace C15–C16 mediante reacción de Negishi	90
5.6.1	Síntesis de 5.18	92
5.6.2	Optimización de la reacción de Negishi	93
5.7	Conclusiones	94
CAPÍTULO 6 Síntesis y optimización del Fragmento IV		95
6.1	Retrosíntesis	95
6.2	Síntesis de la sulfona 6.1	95
6.3	Alternativa a la síntesis de 1.15	96
6.4	Reacción de Julia–Kocienski	96
6.5	Saponificación del éster	98
6.6	Conclusiones	101
CAPÍTULO 7 Etapas Finales		103
7.1	Fragmentos sintetizados	103
7.2	End game	103
7.2.1	Formación de 1,3-dioles	104
7.2.1.1	Metódica de Evans	104
7.2.1.2	Método de Falck	105
CAPÍTULO 8 Experimental Section		I
8.1	Fragment I	I
8.2	Fragment II	X
8.3	Fragment III	XXIII
8.4	Palmerolide A	XXXVII
8.5	Fragment IV	LV
8.6	End game	LIX
CAPÍTULO 9 Summary and Conclusions		LXIII
9.1	Introduction	LXIII
9.2	Synthesis of Fragment I	LXIV
9.3	Synthesis of Fragment II	LXVI
9.4	Synthesis of Fragment III	LXVII
9.5	Studies on the synthesis of Palmerolide A	LXVIII
9.6	Synthesis of Fragment IV and study of the end game	LXIX
CAPÍTULO 10 Acrónimos		LXXI

CAPÍTULO 11	Índice de compuestos	LXXIII
CAPÍTULO 12	Bibliografía	LXXVII

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1 Productos naturales de origen vegetal

A lo largo de la historia el ser humano se ha servido de los recursos de la naturaleza para abastecer sus necesidades básicas, entre ellas el tratamiento de un gran espectro de enfermedades.

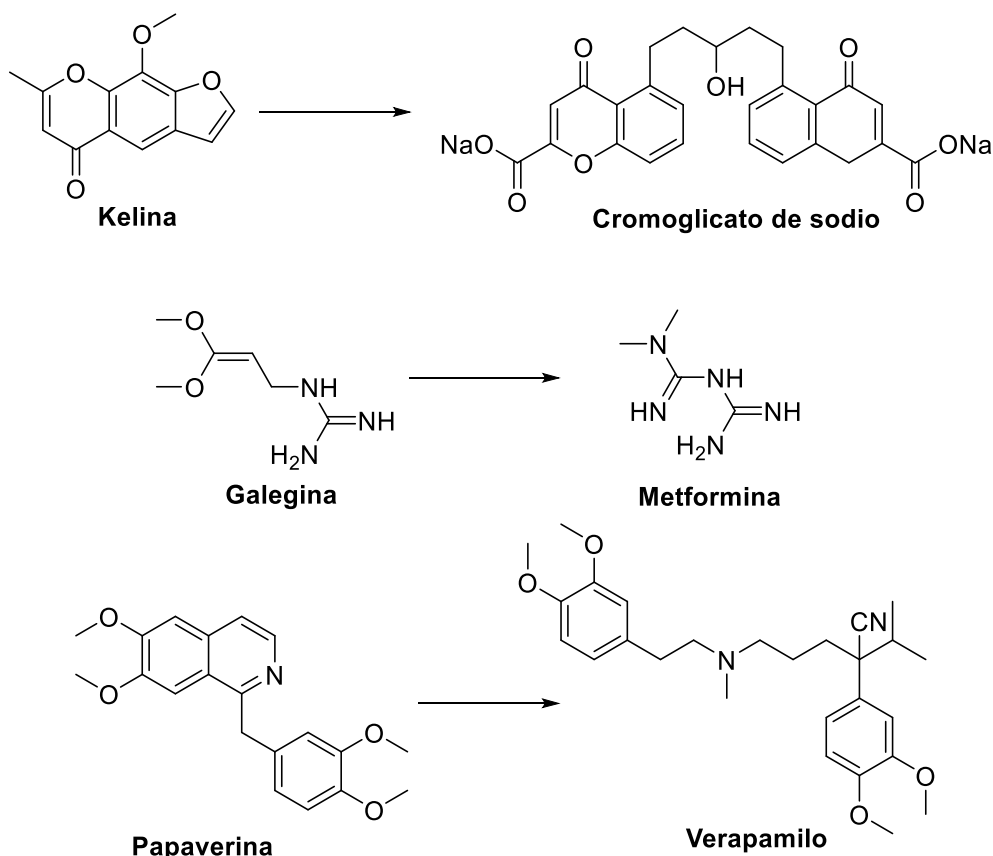
Los productos naturales, en particular las plantas, han sido la fuente de mayor éxito en cuanto a fármacos potenciales. Los primeros registros fueron hallados en tablillas de arcilla en escritura cuneiforme en Mesopotamia (2600 a.C.), donde se documentan más de 1000 sustancias derivadas de plantas. Entre ellas encontramos aceites del *Cupressus sempervirens* (ciprés) y especias como *Commiphora* (mirra), que se siguen utilizando para el tratamiento de tos, resfriados e inflamaciones. El “Papiro Ebers” (1500 a.C.), uno de los tratados médicos más antiguos, fue redactado en el antiguo Egipto y en él se encuentran más de 700 medicamentos de origen vegetal.¹

El conocimiento fue aumentando a través de las civilizaciones chinas, griegas y romanas, contribuyendo entre todos al desarrollo de los medicamentos de una manera más racional. Dioscórides (100 d.C.) registró la recolección, almacenaje y uso de las hierbas medicinales durante su viaje con las armadas romanas, mientras que Galeno (130 – 200 d.C.), considerado padre de la farmacia galénica, describió minuciosamente la elaboración de una gran cantidad de remedios para tratar las enfermedades. Los árabes unificaron los conocimientos de oriente y occidente ya que conservaron muchas de las habilidades greco-romanas durante la edad media y las expandieron para incluir el uso de sus propios recursos, junto con las plantas descritas por las civilizaciones chinas e indias que eran desconocidas en el mundo greco-romano.

La fuente dominante del conocimiento del uso de productos naturales en la medicina fue el resultado de experimentos basados en el método de “prueba y error” durante muchos siglos. Muchos de estos productos se utilizaron para fines muy diferentes al carecer de un estudio más exhaustivo. Así, la savia segregada por la planta *Alhagi maurorum* durante los días calurosos, que recibió el nombre de “maná”, fue documentada por la medicina ayurvédica (medicina tradicional india) para la ayuda en el tratamiento de la anorexia, constipado, dermatosis,

epistaxis, fiebre, lepra y obesidad. Los israelíes bebían el extracto de sus raíces hervidas para bloquear ciertos tipos de diarrea, mientras que el pueblo Konkani fumaba la planta para tratar el asma y los romanos lo usaban para los pólipos nasales. Este material dulce y pegajoso segregado por el tallo y las hojas está compuesto mayoritariamente de **melecitosa** (un glúcido trisacárido), sacarosa y azúcar invertido (fructosa y glucosa).

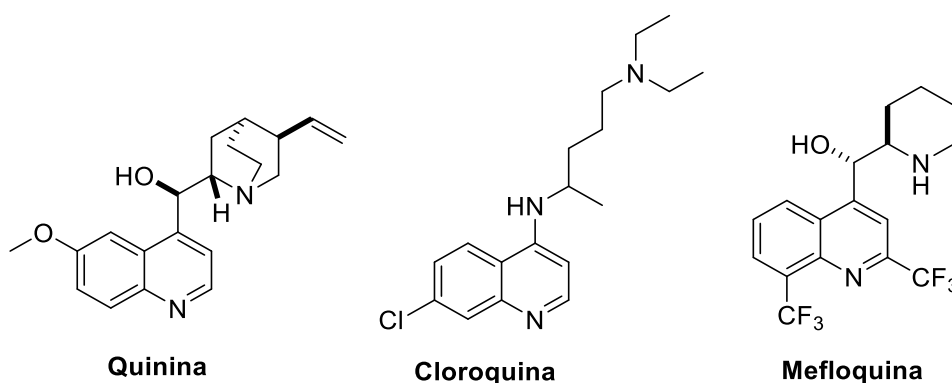
El uso de compuestos vegetales en la medicina sigue siendo muy importante hoy en día. La **kelina**, compuesto extraído de la planta *Ammi visnaga* y ya utilizado por las civilizaciones egipcias para cólicos renales, sigue utilizándose para el tratamiento del vitíligo, favoreciendo la repigmentación de la piel.² Además, dio lugar al desarrollo del **cromoglicato de sodio**, indicado para el tratamiento del asma bronquial. Otro ejemplo relevante lo encontramos en la **metformina**, medicamento antidiabético sintetizado a partir de la **galegina**, compuesto extraído de la planta herbácea *Galega officinalis* L. De la misma forma, la **papavarina**, del *Papaver somniferum*, forma la base del **verapamilo**, usado para el tratamiento de la hipertensión, aunque esta planta es más conocida por ser fuente de analgésicos como la **morfina** y **codeína**.³



Esquema 1.1. Compuestos vegetales en medicina

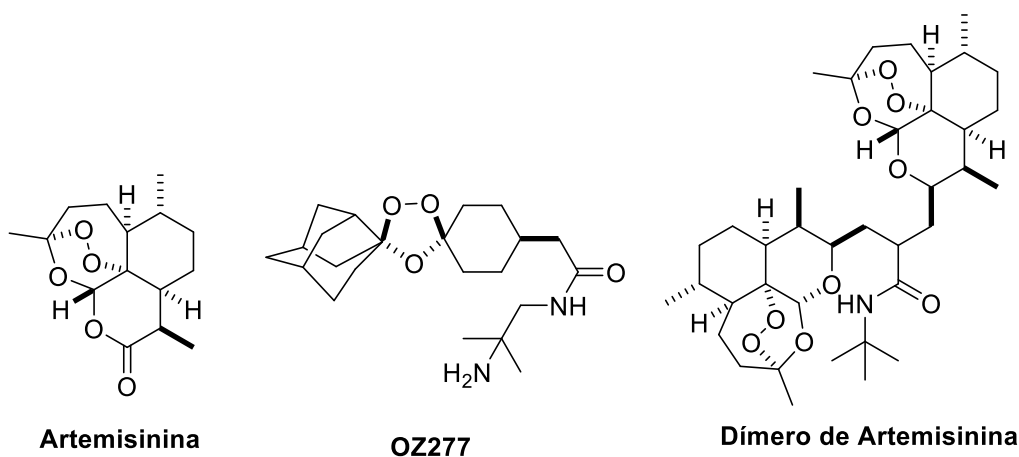
La búsqueda de un medicamento eficaz y de bajo coste para la malaria sigue siendo un reto para la ciencia. El uso de la **quinina**, extraída de la corteza de la *Cinchona succirubra*, fue descrito en

1820 por los farmacéuticos franceses Caventour y Pelletier. Se había usado durante siglos por grupos indígenas del Amazonas para el tratamiento de la fiebre, indigestión y enfermedades de boca y garganta y fue introducida en Europa para curar la malaria a principios del 1600. La **quinina** forma la base de la estructura de los medicamentos antimaláricos más comunes como la **cloroquina** y **mefloquina**, los cuales han reemplazado el uso de la **quinina** desde mediados del siglo XX.



Esquema 1.2. Medicamentos antimaláricos

Sin embargo, la resistencia a estos dos en muchas regiones tropicales promovió la creación del programa de investigación *Proyecto 523* (China, 1967) para encontrar un tratamiento alternativo de la malaria. Basándose en escritos de la medicina tradicional china, describieron un nuevo producto natural conocido como **artemisinina**, molécula extraída de la *Artemisia annua*. Son muchos los análogos sintetizados y estudiados para mejorar la actividad de ésta, habiéndose encontrado dos moléculas prometedoras: **OZ277**⁴ y el análogo dimérico.



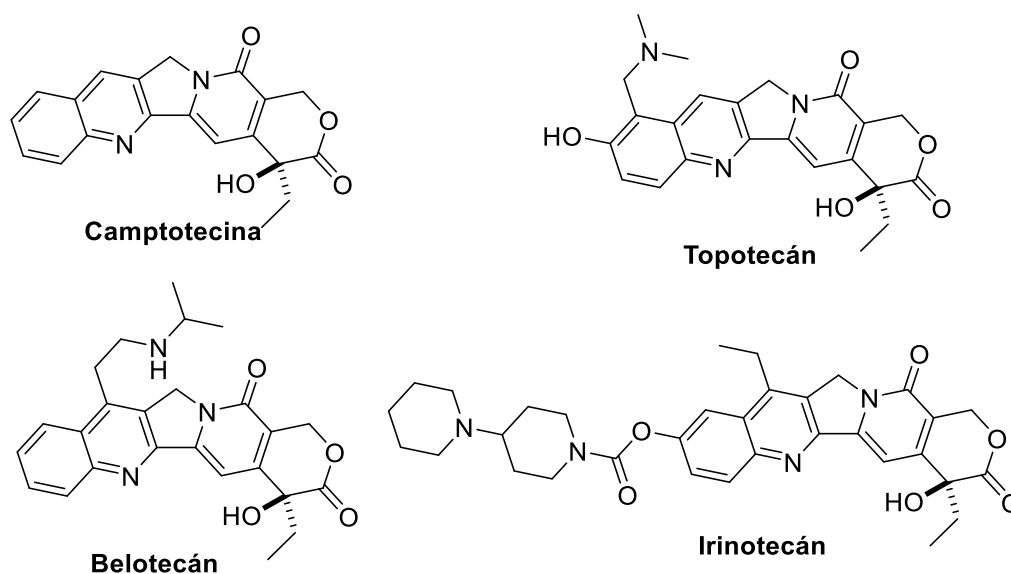
Esquema 1.3. Moléculas del Proyecto 523

Otros ejemplos de medicamentos desarrollados partiendo de la medicina tradicional vegetal los encontramos en la **reserpina**, agente antihipertensivo extraído de la *Rauwolfia serpentina* usado por la medicina Ayurvédica para las mordeduras de serpiente, la **efedrina**, extraída de la planta

Ephedra sínica y utilizada en la medicina tradicional china que sirvió como base para la síntesis de agentes anti-asmáticos (beta bloqueantes) o el relajante muscular **tubocurarina**, aislado de las especies *Chondrodendron* y *Curarea* y usado por los grupos indígenas del Amazonas como veneno en las puntas de las flechas.

En el tratamiento del cáncer también se han utilizado medicamentos de origen vegetal. Los más conocidos son los alcaloides de la vinca, **vinblastina** y **vincristina**, aislados del arbusto *Catharanthus roseus* y los agentes activos **etopósido** y **tenipósido**, derivados semisintéticos del producto natural **epipodofilotoxina**. Descubierta en las hojas de varias especies de *Taxus brevifolia*, el **paclitaxel** (Taxol) es uno de los medicamentos antitumorales más utilizados en los últimos años. Fue aprobado para uso clínico contra el cáncer de ovario en 1992 y contra el cáncer de mama en 1994.

Otra de las recientes adiciones al arsenal de derivados de plantas como agentes quimioterapéuticos son el **topotecán**, **irinotecán** (CPT-11) y **belotecán**, todos ellos derivados semisintéticos de la **camptotecina**, compuesto aislado del árbol chino *Camptotheca acuminata* (Esquema 1.4).



Esquema 1.4. Agentes quimioterapéuticos

1.2 Productos naturales de origen marino

Las algas *Chondrus crispus* y *Mastocarpus stellatus* han sido utilizadas en Irlanda desde comienzos del siglo XIX como fuente de brebajes para la cura de resfriados, dolores de garganta e infecciones pulmonares, incluyendo la tuberculosis, debido al alto grado de polisacáridos

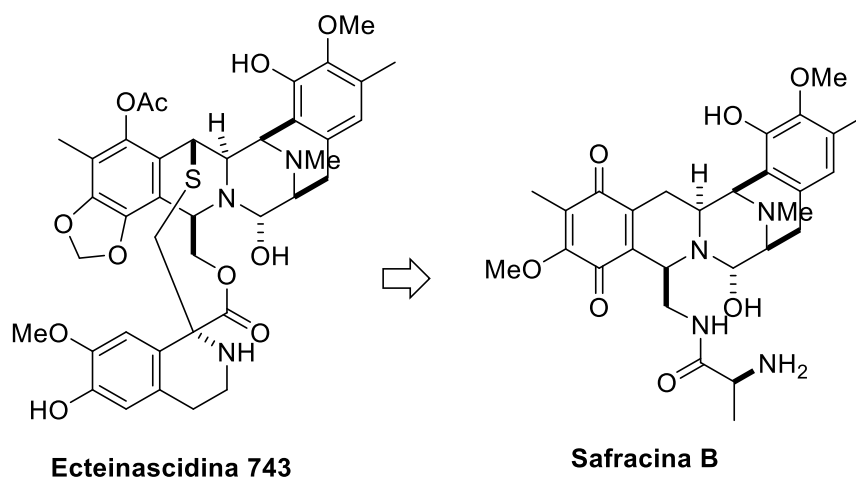
complejos de gran valor energético presentes en su mucílago (sustancia vegetal viscosa). También era hervida en leche o agua y usada para quemaduras y problemas de riñón.

A diferencia de los productos naturales vegetales, los organismos del fondo marino no han sido muy relevantes en la medicina tradicional, a pesar de representar más del 70% de la superficie de la tierra. Sin embargo, a medida que se han ido desarrollando las técnicas de buceo en las últimas décadas y con el impulso de los buenos datos de actividades en ensayos *in vitro* (versus el reino vegetal), el interés por las moléculas bioactivas marinas ha ido creciendo.⁵

La investigación sistemática del medio ambiente marino comenzó a mediados de los años 70, en que se aislaron alrededor de 2500 nuevos metabolitos. Hoy en día son más de 27080 los artículos recogidos en la base de datos MarinLit,⁶ de los cuales 9 han sido aprobados para su uso en medicina y 12 se encuentran en ensayos clínicos.⁷

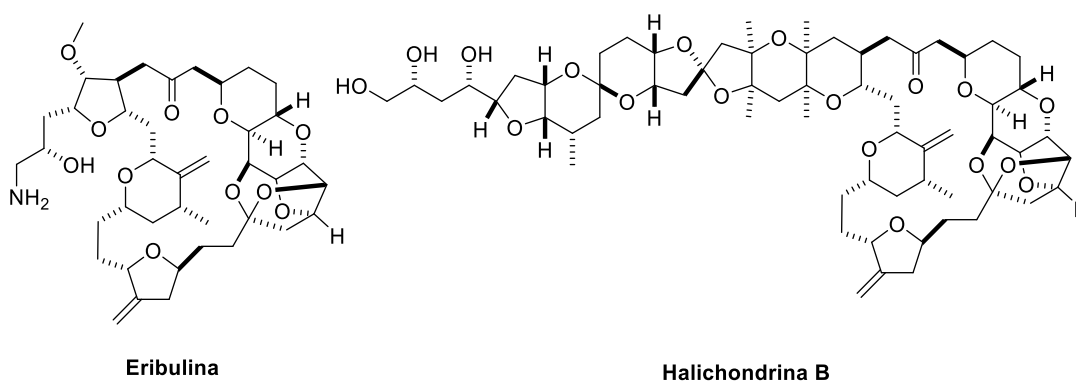
La atención se suele centrar en organismos marinos de cuerpo blando con estilos de vida sedentarios, ya que su supervivencia no se basa en la velocidad de natación ni en defensas físicas como conchas o pinchos, sino en las moléculas procedentes del metabolismo secundario. Éstas poseen una elevada complejidad estructural y generalmente no son esenciales para el crecimiento, desarrollo o reproducción del organismo, sino que son el resultado de la adaptación al medio ambiente y son producidos como medios de ataque y defensa frente a otras especies.

El primer producto de origen marino que fue aprobado, en 2004, para uso terapéutico es **Ziconotide**,⁸ analgésico no-narcótico derivado de un péptido del caracol marino y comercializado bajo el nombre de **Prialt**®. En septiembre de 2007 el alcaloide **ecteinascidina 743** fue aprobado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos bajo el nombre comercial de **Yondelis**® y en 2009 se aprobó su uso en la Unión Europea para el cáncer de ovario recurrente. Debido al problema de la escasa disponibilidad, tuvo que desarrollarse una ruta semisintética utilizando como producto de partida la **safracina B**, un antibiótico de origen bacteriano que se produce a partir de la fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*.⁹



Esquema 1.5. Similitud estructural entre Safracina B y ET-743

Otros ejemplos marinos que han demostrado actividad anticancerosa han sido la **halichondrina B** y la **briostatina 1**, moléculas complejas de las cuales se han sintetizado análogos más sencillos como la **eribulina**, que han demostrado ser igual de potentes que sus congéneres.



Esquema 1.6. Eribulina y Halichondrina B

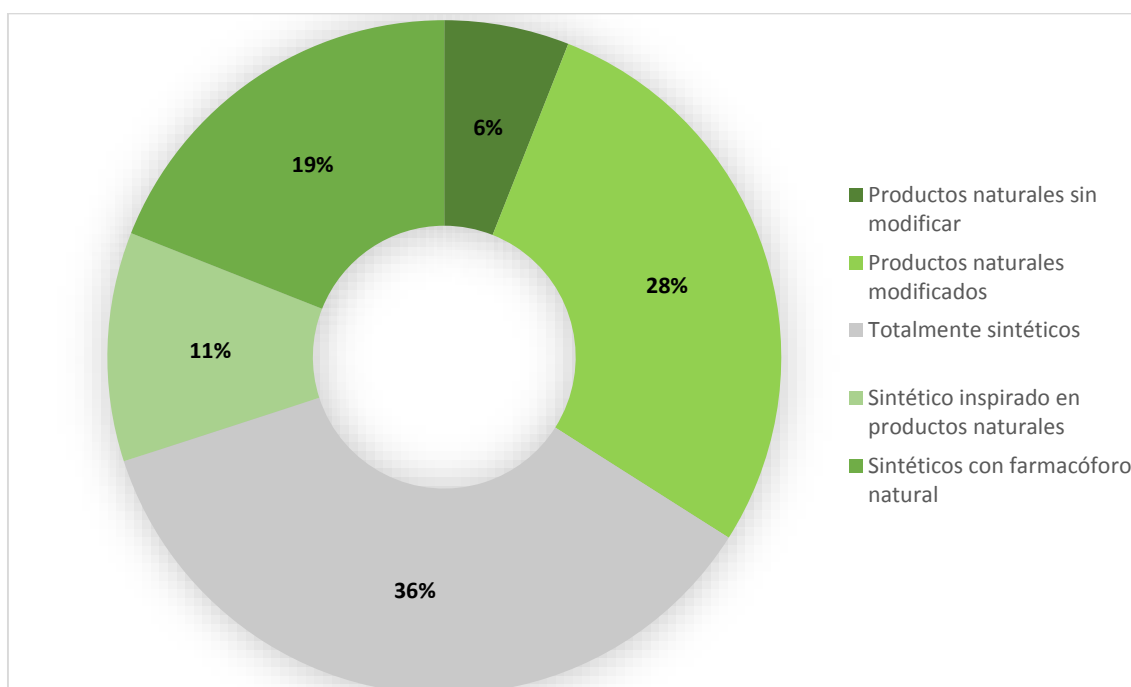
1.3 Síntesis Orgánica de productos naturales

Como se ha comentado anteriormente, uno de los problemas más grandes de los productos naturales de potencial uso terapéutico es su escasa disponibilidad en la naturaleza. Es aquí donde entra la síntesis orgánica en juego, ya que persigue sintetizar moléculas de interés a partir de fragmentos sencillos para poder confirmar estructuras tridimensionales, determinar sus actividades biológicas y asegurar el suministro de éstas para su producción masiva y comercialización con independencia de la fuente natural.

El primer producto orgánico sintetizado en el laboratorio a partir de compuestos inorgánicos fue la urea en 1828 por el químico Friedrich Wöhler.¹⁰ Sin embargo, no fue hasta 1944 cuando

Robert Woodward dio paso a la era de la síntesis orgánica moderna con la síntesis de la quinina,^{11,12} que como se ha mencionado, se encuentra en la corteza de la *Cinchona* y tiene propiedades antipalúdicas. Posteriormente el mismo investigador sintetizó el colesterol y la cortisona (1951),^{13,14} el **ácido lisérgico** y la **estricina** (1954),^{15,16} la **reserpina** (1956),¹⁷ la **clorofila** (1960),¹⁸ los antibióticos de la familia de las **tetraciclinas** (1962)¹⁹ y la **cianocobalamina** o **vitamina B12** (1971).²⁰⁻²² En 1965 se le otorgó el premio Nobel de Química por sus extraordinarias contribuciones al arte de la síntesis orgánica.

Desde entonces, se han aislado miles de productos naturales de diversos organismos y se han caracterizado y sintetizado para su uso terapéutico, comenzando a dominar el mercado farmacéutico. De los 1073 medicamentos considerados moléculas discretas (small-molecules, con peso molecular menor de 900 g/mol), aprobados desde 1981 hasta 2010, más del 60% son productos naturales o están inspirados en alguno (productos naturales, derivados sintéticos o análogos), 9 de ellos de origen marino, con más de 12 medicamentos en pruebas clínicas.^{3,7,23}



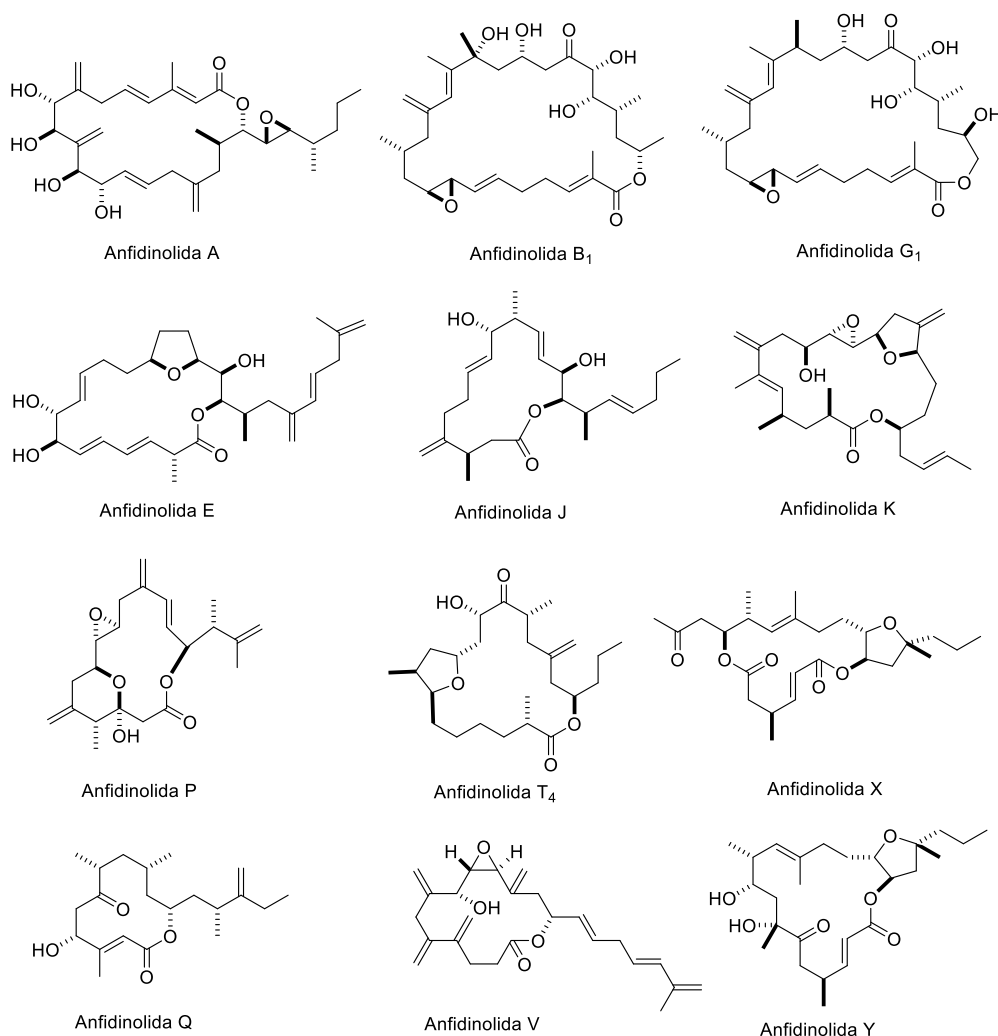
Esquema 1.7. Medicamentos aprobados desde 1989 a 2010 según su origen

Por lo tanto, la síntesis orgánica sigue siendo de vital importancia en el desarrollo de nuevos fármacos, tanto para la investigación de derivados de productos naturales como para la síntesis de productos naturales bioactivos cuya extracción a gran escala no sea viable.

1.4 Anfidinolida B₂

Como se ha mencionado anteriormente, los organismos marinos han demostrado ser una fuente de sustancias bioactivas muy importante. Los organismos dinoflagelados del género *Amphidinium sp.* poseen una particular maquinaria biosintética, por lo que a día de hoy más de 30 macrólidas muy distintas han podido ser aisladas y caracterizadas.²⁴⁻³⁰ Generalmente englobadas dentro del término de “anfidinolidas”, los congéneres de esta familia han demostrado poseer una importante actividad antineoplásica.³¹ Estos organismos, unicelulares y eucariotas, viven en simbiosis con el platelminto *Amphiscolops sp.* A pesar de esto, han podido ser cultivados en el laboratorio y, por tanto, analizados con exhaustividad.

Como puede observarse en el **Esquema 1.8**, estos macrólidos muestran ciertas similitudes estructurales como son los grupos *exo*-metilénicos, 1,3-dienos “inestables”, anillos tetrahidropiránicos o tetrahidrofuránicos y epóxidos alílicos.



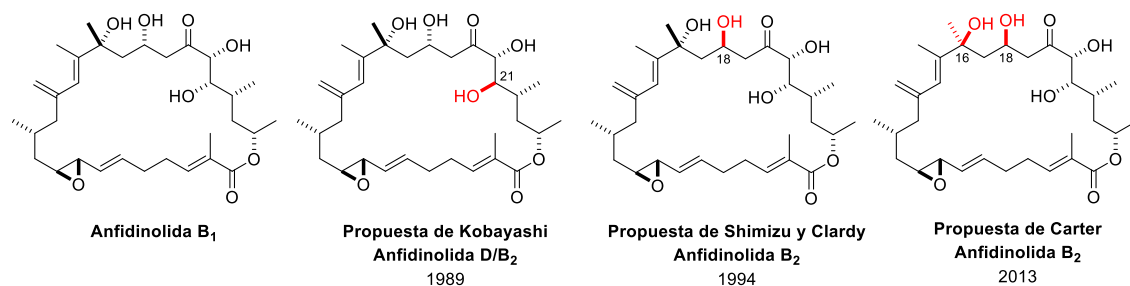
Esquema 1.8. Familia de Anfidinolidas

La cantidad de anfidinolidos segregada es muy baja, por lo que la síntesis total de estos compuestos es de gran importancia para la confirmación de su estructura tridimensional y la determinación de sus actividades biológicas. Los estudios preliminares indican que las **Anfidinolidas** son citotóxicas,³¹ por lo que en los últimos años se han convertido en un importante *target* en el mundo de la síntesis total.

Una de las líneas de investigación de nuestro grupo se ha centrado en estudiar la síntesis de varios compuestos de la familia de las **Anfidinolidas**. Hasta el momento se ha completado la síntesis de la **Anfidinolida X**³² y **Anfidinolida K**,³³ teniendo acceso a la síntesis formal de la **Anfidinolida Y**³⁴ y disponiendo de rutas sintéticas muy avanzadas de la Anfidinolida E.

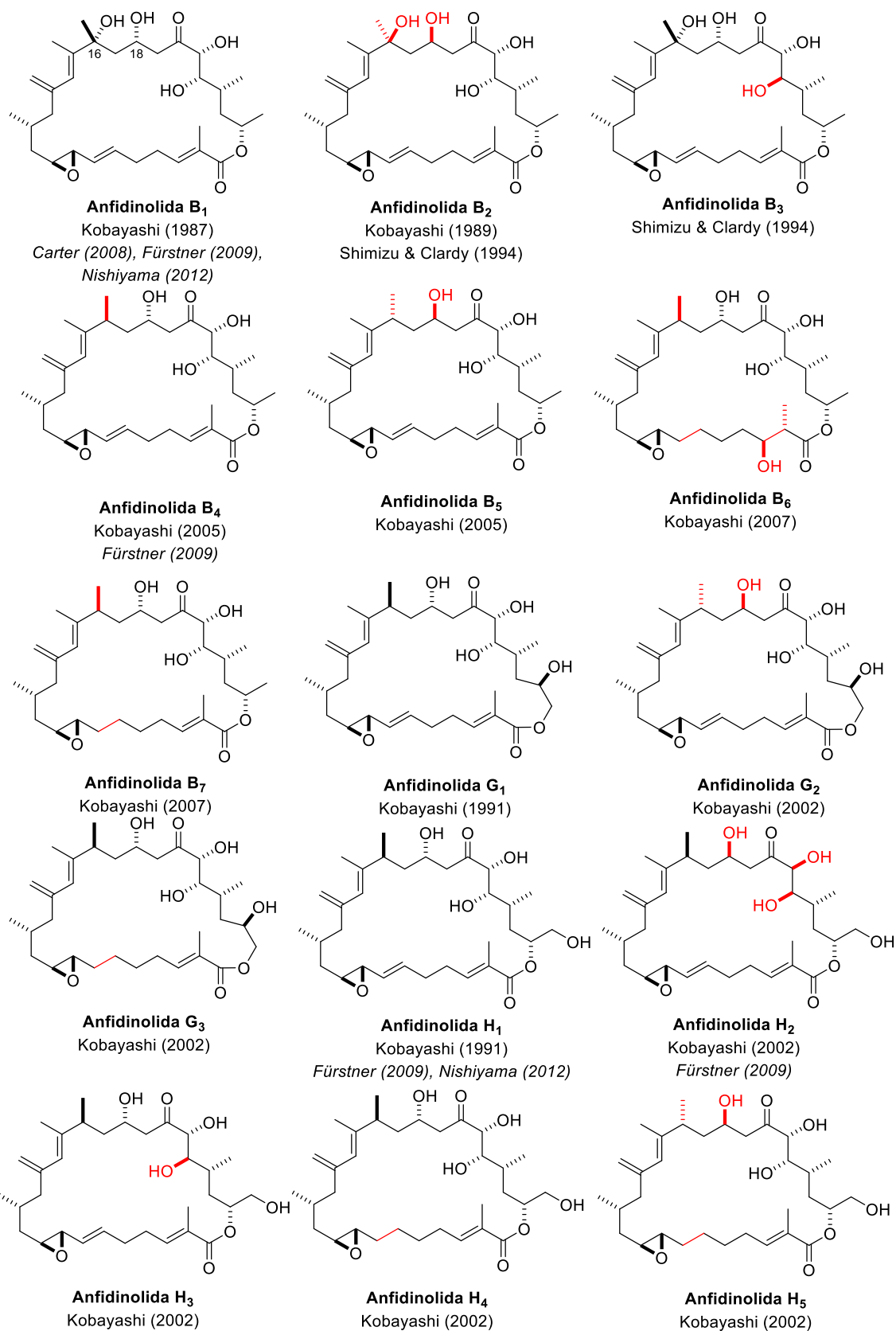
En 1994 los grupos de Shimizu y Clardy recolectaron una cepa de *Amphidinium sp. de Brewer's Bay, St. Thomas, Virgin Island*,³⁵ de la que se aislaron tres compuestos isómeros: **Anfidinolida B₁**, **B₂** y **B₃**, con un rendimiento del 0.14, 0.024 y 0.0076%, respectivamente, partiendo de células liofilizadas.

La **Anfidinolida B₁** pudo cristalizarse, por lo que la estereoquímica relativa de los nueve centros fue determinada a partir del análisis de difracción de rayos X de la muestra, donde se observa un puente de hidrógeno (2.02 Å) entre el hidroxilo del C21 y el epóxido. Siendo el espectro de **Anfidinolida B₂** muy parecido al de **Anfidinolida B₁**, donde únicamente varían las constantes de acoplamiento de H17 y H19, **B₂** se consideró un epímero en C18 de la **Anfidinolida B₁** (8S, 9S, 11R, 16R, 18R, 21R, 22S, 23R y 25S), **Esquema 1.9**. Un compuesto con los mismos datos espectroscópicos ya se había aislado anteriormente por Kobayashi y colaboradores en el mar de Okinawa de otra cepa de *Amphidinium sp.*, pero fue asignada como epímero en C21 de la **Anfidinolida B₁** y denominada **Anfidinolida D**.²⁷ Sin embargo, cuando en 2008 Carter *et al.* sintetizaron la estructura de la **Anfidinolida B₂** propuesta por Shimizu, observaron que los datos espectroscópicos no coincidían con los descritos en la literatura, concluyendo que la estructura propuesta no era la correcta.³⁶ Tras estudiar con exhaustividad las constantes de acoplamiento de los espectros de las moléculas sintetizadas, plantearon la hipótesis de que la estructura de la **Anfidinolida B₂** sería el epímero en C16 de la estructura sintetizada, manteniendo así la relación *sin* entre los alcoholes C16 y C18, como en la **Anfidinolida B₁**.³⁷



Esquema 1.9. Estructuras de las Anfidinolidas B₁ y B₂

Como puede observarse en el **Esquema 1.10**, los miembros de las series **B**, **G** y **H** difieren en pequeños detalles estructurales. En nuestro grupo de trabajo la síntesis de la **Anfidinolida B₁** fue abordada por la Dra. Mireia Sidera hace cuatro años.³⁸ Su parecido estructural con otros miembros de la serie implica que cualquier aproximación versátil a uno de los compuestos sea también una aproximación a la mayoría de las moléculas emparentadas. La actividad antitumoral de algunos de estos productos naturales es extraordinaria, con valores de EC₅₀ a escala nM. A diferencia de otros macrólidos o macrolidas antitumorales, como **Epotilonas**, **Laulimalida** y **Pelorusida** que actúan sobre la tubulina, los estudios clínicos han demostrado que dichas **Anfidinolidas** interaccionan con actina, otra proteína del citoesqueleto.³⁹



Esquema 1.10. Estructura de las Anfidinolidas B/G/H

	IC ₅₀ (µg/mL)			
	L1210	DU145	KB	HCT116
Anfidinolida B ₁	0.00014		0.0042	0.122
Anfidinolida B ₂	0.019		0.08	7.5
Propuesta B ₂		0.02		
Anfidinolida B ₃				0.206
Anfidinolida G ₁	0.0054		0.0046	
Anfidinolida G ₂	0.3		0.8	
Anfidinolida G ₃	0.72		1.3	
Anfidinolida H ₁	0.00048		0.00052	
Anfidinolida H ₂	0.06		0.06	
Anfidinolida H ₃	0.002		0.022	
Anfidinolida H ₄	0.18		0.23	
Anfidinolida H ₅	0.2		0.6	

Tabla 1.1. IC₅₀ de las Anfidinolidas

En la presente Tesis se ha decidido abordar la síntesis de la **Anfidinolida B₂** aislada por el grupo de Shimizu y cuya estructura sigue siendo incierta hoy en día. Se trata de un macrólido de 26 miembros con unas características estructurales únicas: nueve centros estereogénicos, cuatro dobles enlaces, un metileno exocíclico, un 1,3-dieno “no termodinámico” y un epóxido alílico.

1.5 Relación estructura-actividad

El desarrollo de fármacos antitumorales se ha enfocado tradicionalmente hacia la inhibición directa del crecimiento de las células cancerosas. Sin embargo, la intervención en etapas más avanzadas del cáncer como la invasión celular o metástasis también resultan prometedoras. Tanto la migración como la división celular dependen de las proteínas del citoesqueleto como la actina, una familia de proteínas globulares que forman los microfilamentos.³⁹ Las células cancerosas están en constante división, y la actina está implicada en este proceso. Por lo tanto,

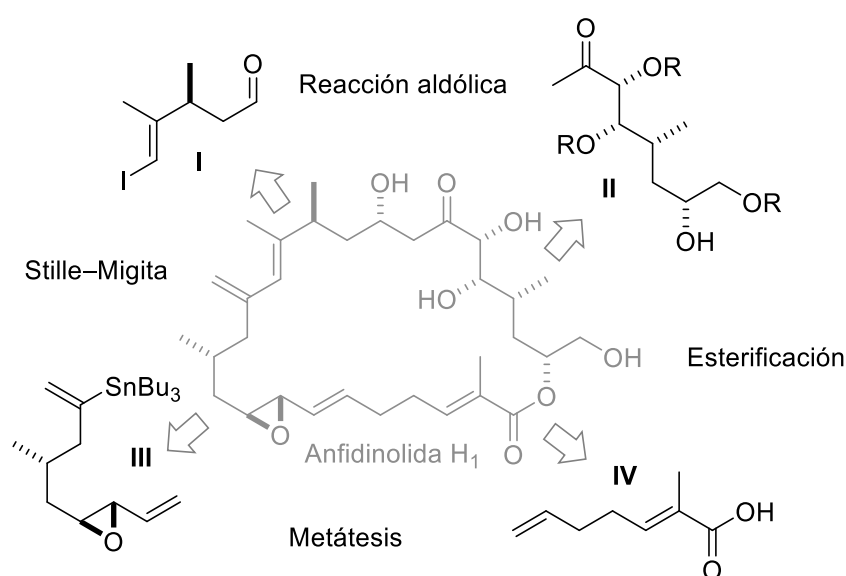
pequeñas moléculas que actúen en la actina del citoesqueleto de las células tumorales pueden inhibir la división y movimiento celular, siendo de gran valor terapéutico.

En un estudio realizado por Osada y colaboradores se pudo comprobar que la **Anfidinolida H** se une covalentemente a la actina, siendo específica esta unión ya que solamente una molécula de **Anfidinolida H** interactúa con la proteína en una de sus tirosinas. La **Anfidinolida H** ha mostrado que la presencia del epóxido alílico, el *S-cis*-dieno y la cetona en *C20* juegan un papel muy importante en la citotoxicidad.⁴⁰

1.5.1 Precedentes sintéticos

1.5.1.1 Fürstner y colaboradores, Anfidinolida B₁, B₄, G₁, H₁ y H₂^{41,42}

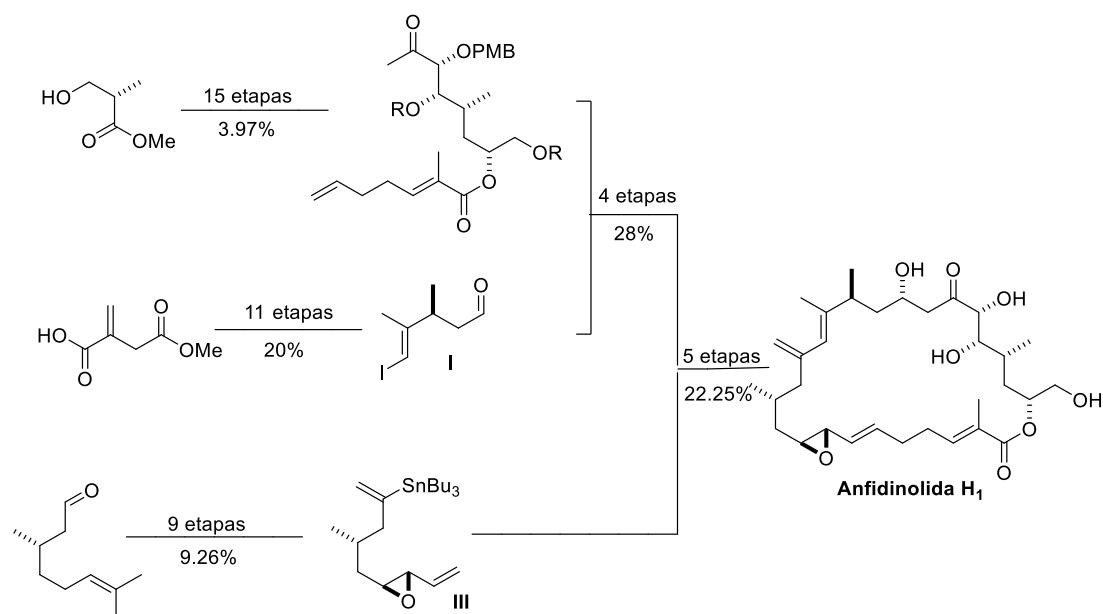
En 2007 Fürstner y colaboradores publican la primera síntesis total de las **Anfidinolidas H₁** y **G₁**, las cuales pueden equilibrarse por transesterificación. La molécula se desconectó en cuatro fragmentos que se unieron mediante una reacción aldólica, una esterificación, un acoplamiento de Stille–Migita y una *ring-closing metathesis* (RCM), (**Esquema 1.11**).



Esquema 1.11. Retrosíntesis de Fürstner

II se sintetiza a partir del éster de Roche mediante una epoxidación asimétrica de Sharpless en la que se forma el estereocentro *C25* y una reacción aldólica de Evans que da lugar al 1,2-diol *sin*. La reacción aldólica entre el fragmento Este u Oriental y I, obtenido a partir de una hidrogenación asimétrica catalizada por Rh, ocurre con una excelente estereoselectividad (único enantiómero) debida a la fuerte inducción 1,4-*anti* del sustituyente adyacente (OPMB). Para obtener el sintón III parten del aldehído comercial (*S*)-citronelal, al cual convierten en alquino mediante una reacción de Ohira–Bestmann y forman el epóxido alílico mediante una

epoxidación de Sharpless. La unión de este último fragmento es llevada a cabo por una reacción de Stille–Migita, previa a la formación del macrociclo por una *ring-closing metathesis* (RCM) con el precatalizador de Hoveyda–Grubbs de segunda generación.



Esquema 1.12. Esquema de la síntesis de Fürstner

Obtienen así la primera síntesis total de la **Anfidinolida H₁** con un rendimiento total del 2.5% en 24 etapas lineales.

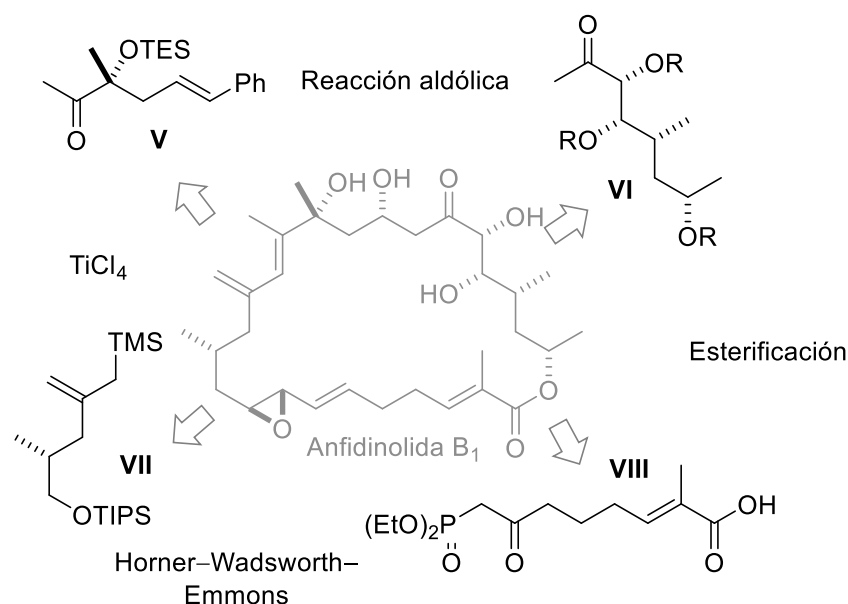
Estereocentro	Control	Factor	Reacción
C8	Externo	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C9	Externo	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C11	<i>Pool quiral</i>	(<i>S</i>)-Citronelal	-
C16	Externo	Binol	Hidrogenación catalizada por Rh
C18	Substrato	Inducción 1,4- <i>anti</i>	Reacción aldólica
C21	Auxiliar	Fenilalanina	Aldólica de Evans
C22	Auxiliar	Fenilalanina	Aldólica de Evans
C23	<i>Pool quiral</i>	Éster de Roche	-
C25	Auxiliar	Tartrato	Epoxidación de Sharpless

Tabla 1.2. Procedencia de la quiralidad. Síntesis de la Anfidinolida H₁ de Fürstner

Dos años más tarde publican la síntesis total de la **Anfidinolida B₁** y **B₄** siguiendo el mismo esquema sintético, pero cambiando los fragmentos I y II.

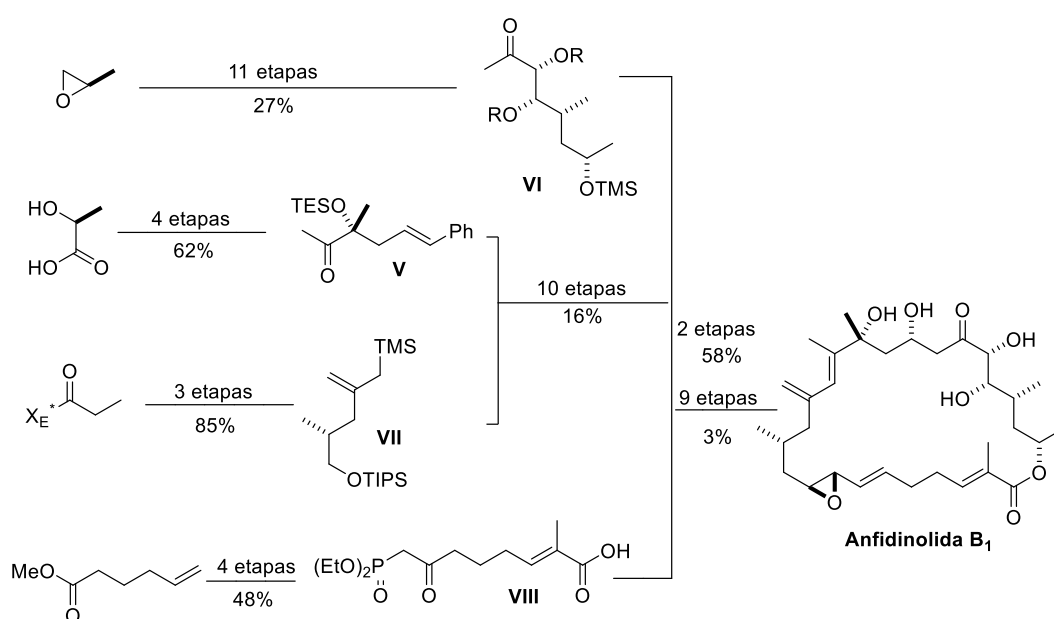
1.5.1.2 Carter y colaboradores, Anfidinolida B₁ y propuesta de B₂³⁶

La segunda síntesis de esta familia de compuestos, pero primera síntesis total de la **Anfidinolida B₁**, es publicada por Carter y colaboradores un año más tarde que Fürstner.



Esquema 1.13. Retrosíntesis de Carter

Las cuatro desconexiones principales de la molécula objetivo suponen una reacción aldólica, una esterificación, una adición nucleófila y cierre de la macrolactona mediante una reacción de Horner–Wadsworth–Emmons. En este caso la formación del 1,3-dieno se da a través de la eliminación del alcohol homoalílico formado de la reacción de la cetona **V** con el alilsilano **VII** (dr 2.2:1).⁴³



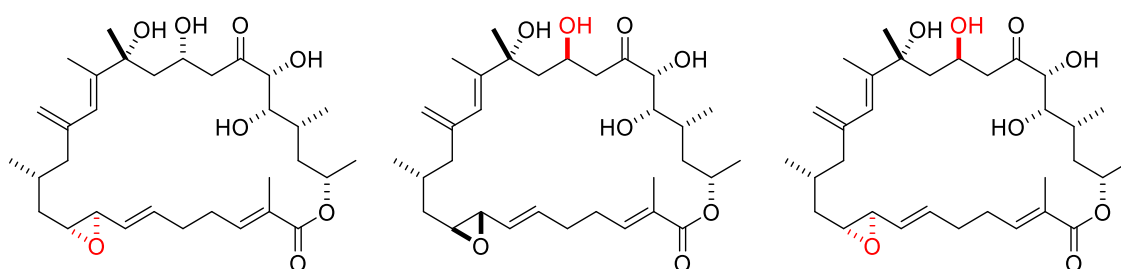
Esquema 1.14. Esquema de la síntesis de Carter

La reacción aldólica para la formación del enlace C18–C19 se lleva a cabo teniendo protegido el alcohol en C21 como éter de trietilsililo, que disminuye la diastereoselectividad (8:1) con respecto a la reacción aldólica del grupo de Fürstner en la que se utiliza PMB.

Estereocentro	Control	Factor	Reacción
C8	Substrato	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C9	Substrato	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C11	Auxiliar	Fenilalanina	Alquilación de enolato (Evans)
C16	Pool quiral	Ácido (S)-láctico	Alquilación de Seebach
C18	Substrato	Inducción 1,4- <i>anti</i>	Reacción aldólica
C21	Externo	Derivado de quinina	Dihidroxilación de Sharpless
C22	Externo	Derivado de quinina	Dihidroxilación de Sharpless
C23	Auxiliar	Pseudoefedrina	Alquilación de Myers
C25	Pool quiral	(R)-Óxido de propileno	-

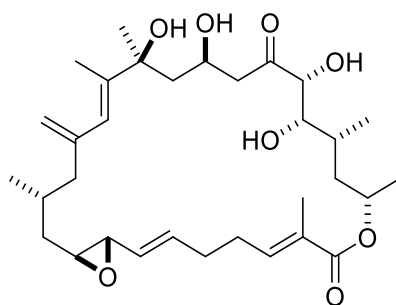
Esquema 1.15. Procedencia de la quiralidad. Síntesis de Carter

La síntesis de la **Anfidinolida B₁** se consiguió en 25 etapas lineales con un rendimiento total del 0.2%. Siguiendo la misma aproximación se prepararon tres diastereómeros con la configuración de C18, C8 y C9 cambiada con la intención de elucidar la estructura de la **Anfidinolida B₂** aislada por Shimizu y colaboradores. Sin embargo, ninguna de las tres estructuras corresponde a los datos obtenidos del producto natural.



Esquema 1.16. Análogos de la Anfidinolida B₁ preparadas por Carter.

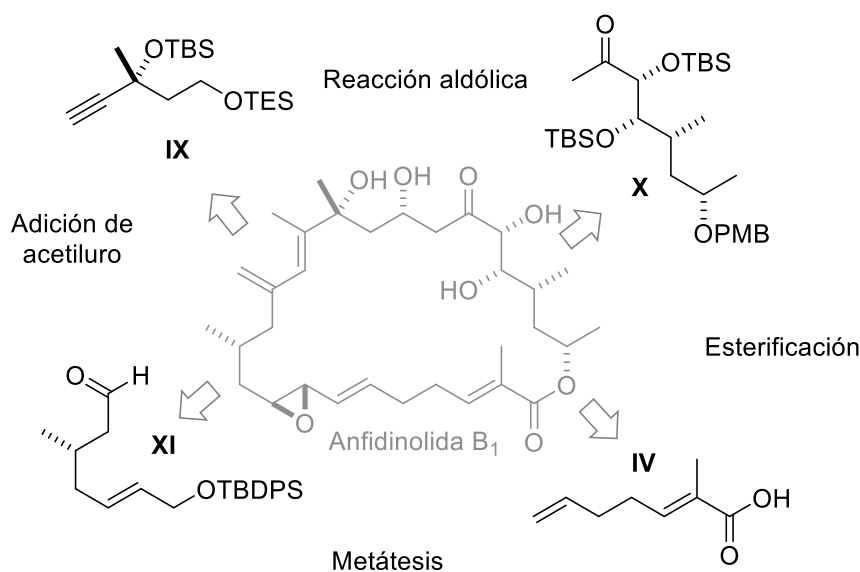
Posteriormente, en un artículo de 2013, los autores postulan una nueva estructura para la **Anfidinolida B₂**, en la que se mantiene la relación *sin* entre los dos grupos hidroxilo de C16 y C18 (Esquema 1.17).³⁷



Esquema 1.17. Estructura propuesta por Carter para la Anfidinolida B₂

1.5.1.3 Nishiyama y colaboradores, Anfidinolida B₁, G₁ y H₁⁴⁴

La última síntesis total de esta familia de macrólidos fue publicada por el grupo de Nishiyama en 2013. De manera similar a las síntesis publicadas por Fürstner y por Shimizu, la molécula es dividida en cuatro fragmentos, donde las desconexiones principales recaen en una esterificación, reacción aldólica para la formación del estereocentro C₁₈, adición de un acetiluro y RCM.

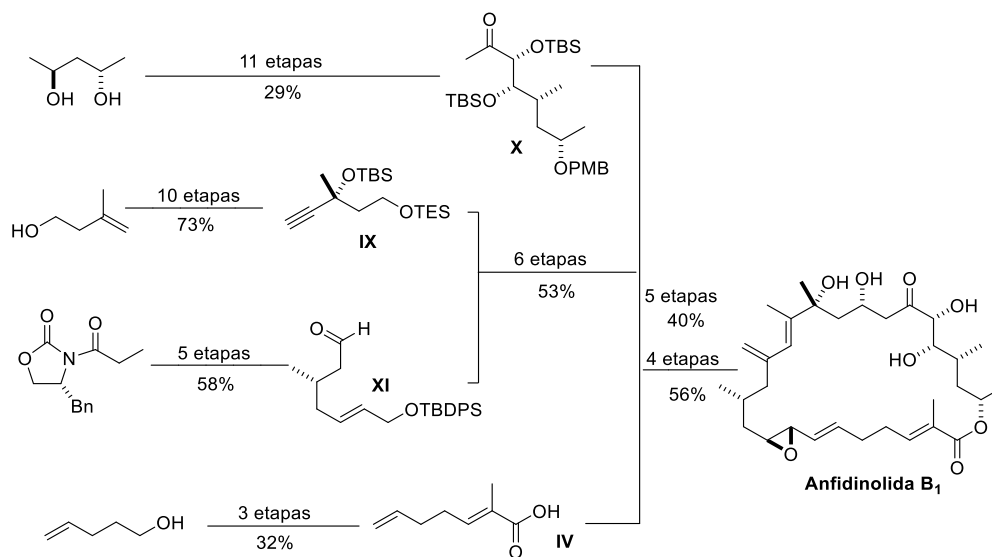


Esquema 1.18. Retrosíntesis de Nishiyama

La etapa clave de esta síntesis se basa en la formación del 1,3-dieno exocíclico, que se lleva a cabo a través de una reacción de adición de acetiluro **IX** al aldehído **XI**, oxidación del alcohol formado y reacción de Gilman para obtener la enona ($E/Z = 9:1$). Posteriormente consiguen el dieno de la **Anfidinolida B₁** mediante olefinación de Wittig.

Mediante un estudio exhaustivo de la reacción aldólica con el alcohol en C₂₁ protegido en forma de éter de *tert*-butilsililo comprueban que, para la obtención del diastereómero deseado en C₁₈, es necesario el uso de LiHMDS como base y realizar la reacción a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Igualmente, la relación

diastereomérica sigue siendo baja (2.5:1) en comparación a la obtenida por Fürstner y colaboradores.



Esquema 1.19. Esquema de la síntesis de Nishiyama

Así consiguen llegar a la **Anfidinolida B₁** en un total de 21 etapas con un rendimiento total del 6.9%, la más elevada hasta la fecha.

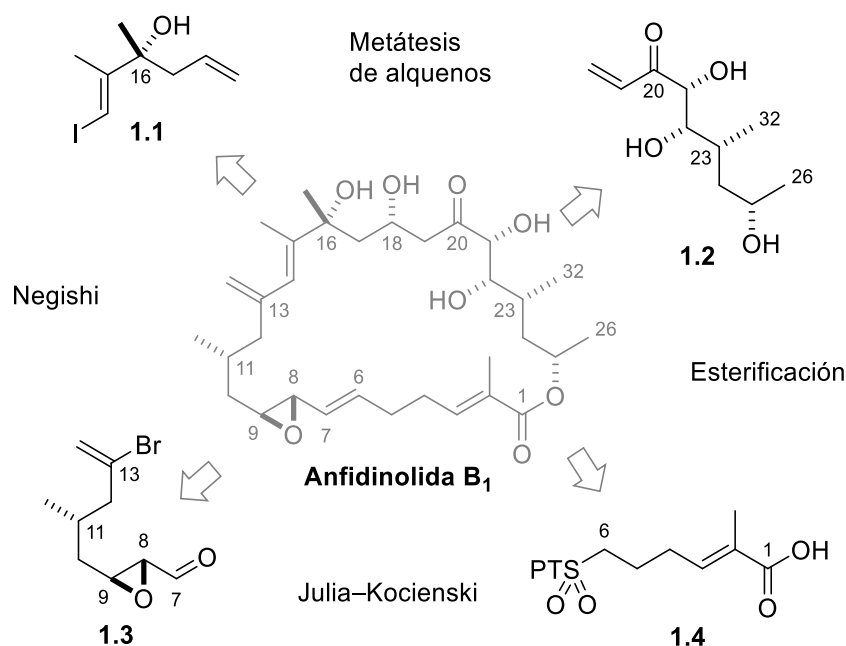
Estereocentro	Control	Factor	Reacción
C8	Externo	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C9	Externo	Tartrato	Epoxidación de Sharpless
C11	Auxiliar	Fenilalanina	Alquilación de enolato (Evans)
C16	Externo	Derivado de quinina	Dihidroxiación de Sharpless
C18	Substrato	Inducción 1,4- <i>anti</i>	Reacción aldólica
C21	Externo	Ligando de quinina	Dihidroxiación de Sharpless
C22	Externo	Ligando de quinina	Dihidroxiación de Sharpless
C23	<i>Pool quiral</i>	(2S,4S)-2,4-pentanodiol	-
C25	<i>Pool quiral</i>	(2S,4S)-2,4-pentanodiol	-

Tabla 1.3. Procedencia de la quiralidad. Síntesis de Nishiyama

Modificando el fragmento **X** consiguen también obtener la **Anfidinolida G₁**, siguiendo la misma ruta sintética (23 etapas, 3.2% rendimiento), y por consiguiente la **Anfidinolida H₁**, debido a la interconversión de ambas en condiciones básicas suaves.⁴⁵

1.5.2 Análisis retrosintético de la Anfidinolida B₂

A comienzos de esta Tesis Doctoral, la Dra. Mireia Sidera había abordado la síntesis de la **Anfidinolida B₁**, congénere muy parecido estructuralmente a la molécula objetivo. La retrosíntesis fue diseñada para ser estereoselectiva y convergente, a la vez que versátil y flexible, con la que se pudiera llegar a las **Anfidinolidas** de las series **B**, **G** y **H** que, como se ha comentado anteriormente, difieren en pocos centros estereogénicos. Como puede observarse en el **Esquema 1.20**, la retrosíntesis se basa en cuatro desconexiones principales que dan lugar a cuatro fragmentos de parecida complejidad estructural.

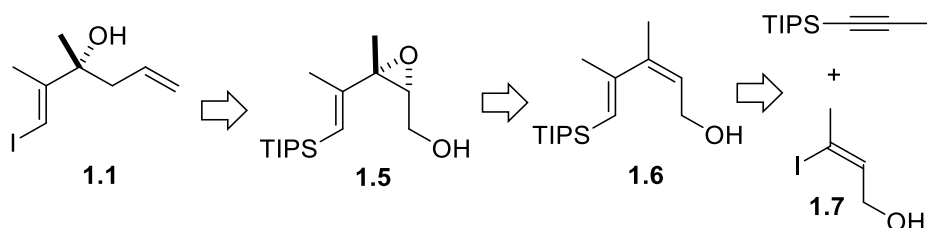


Esquema 1.20. Retrosíntesis de Mireia Sidera para la Anfidinolida B₁

El **Fragmento Sur** se pensaba construir mediante una reacción de Julia–Kocienski entre el **Fragmento III, 1.3**, y el **Fragmento IV, 1.4**, que daría lugar al alqueno *E* deseado. La formación del enlace C13–C14 se planteó *via* una reacción de Negishi, en la que cualquiera de los dos fragmentos (**1.1** y **1.3**) podría servir para la formación del organozincato que daría lugar al dieno. Con la intención de mejorar la estereoselectividad en C18, viendo que la reacción aldólica comporta bajas diastereoselectividades, rendimientos y dependencia de los grupos protectores adyacentes, se optó por buscar un método alternativo. Es por ello que la formación del estereocentro en C18 se diseñó mediante una reacción de adición oxi-michael que se realizaría tras la metátesis de alquenos terminales del **Fragmento I, 1.1**, y **Fragmento II, 1.2**.

1.5.2.1 Fragmento I

El **Fragmento I** consta de un centro cuaternario y una unidad olefínica trisustituida, la cual tiene que poder sintetizarse de manera altamente estereoselectiva para que pueda usarse en la reacción de acoplamiento de Negishi. La retrosíntesis planteada inicialmente puede apreciarse en el **Esquema 1.21**.

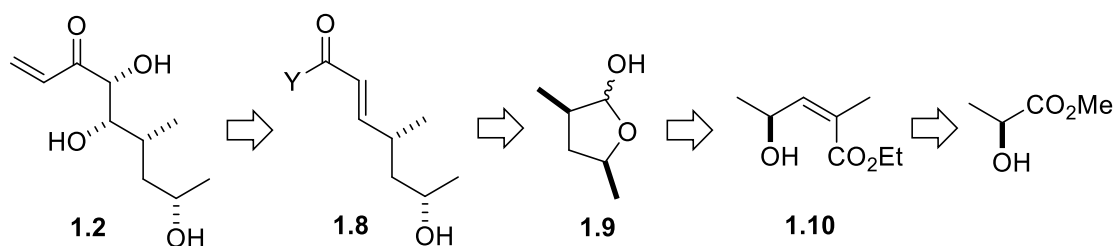


Esquema 1.21. Retrosíntesis del Fragmento I

El centro estereogénico C16 provendría de la apertura del epóxido **1.5** formado *via* epoxidación de Sharpless. El dieno **1.6**, a su vez, se construiría mediante una reacción de *cross coupling* entre el yoduro vinílico **1.7** y un derivado del propino.

1.5.2.2 Fragmento II

Este fragmento contiene un 1,2-diol que provendría de una dihidroxilación asimétrica de Sharpless del intermedio **1.8** que, a su vez, se generaría por apertura nucleófila del lactol **1.9** con un fosfonato, *via* una reacción de Wittig o Horner–Wadsworth–Emmons. El sintón **1.9** se obtendría mediante la ciclación del alqueno *Z* **1.10** obtenido por una reacción de Still–Gennari de un aldehído proveniente del (*S*)-lactato de metilo.

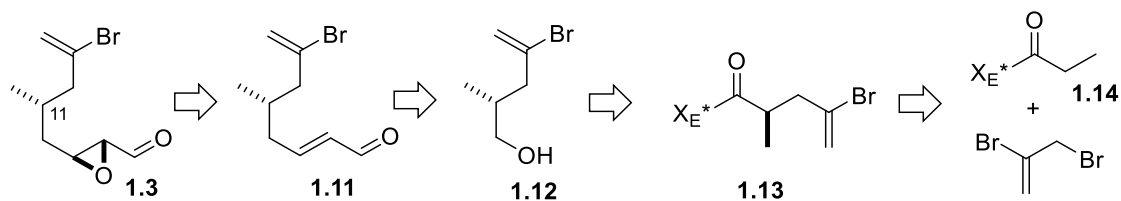


Esquema 1.22. Retrosíntesis del Fragmento II

1.5.2.3 Fragmento III

El epóxido del **Fragmento III** provendría de una epoxidación asimétrica del aldehído α,β -insaturado **1.11** mediante organocatálisis o del alcohol homoalílico correspondiente mediante epoxidación de Sharpless. Este doble enlace se formaría por un acoplamiento de Negishi Csp^2-Csp^3 entre el haluro derivado del alcohol **1.12** y un sintón tipo yodoacrilato de metilo. El

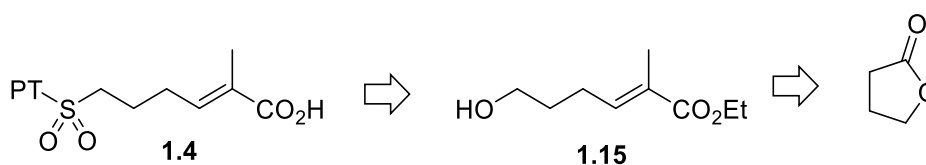
estereocentro de *C11* y el bromuro vinílico podrían derivar de una alquilación de Evans con 2,3-dibromopropeno, estrategia utilizada anteriormente en el grupo.⁴⁶



Esquema 1.23. Retrosíntesis del Fragmento III

1.5.2.4 Fragmento IV

El **Fragmento IV** se puede obtener mediante una olefinación estereoselectiva del lactol proveniente de la γ -butirolactona y posterior interconversión de grupos funcionales.



Esquema 1.24. Retrosíntesis del Fragmento IV

1.6 Objetivos de la Tesis

Como se ha mencionado, en la presente Tesis Doctoral se busca concluir la síntesis total de la **Anfidinolida B₂**, elucidando así su estructura y estudiando su mecanismo de acción. Para ello se perseguirán los siguientes objetivos:

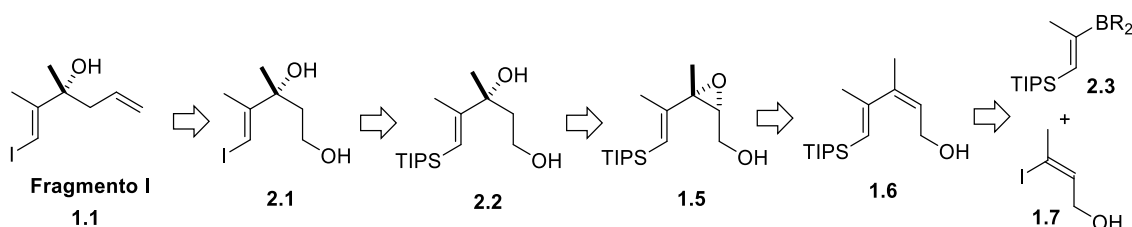
- Síntesis de los cuatro fragmentos principales a partir de materiales de partida comerciales.
- Optimización de la síntesis del **Fragmento II**, estudiando la apertura del lactol **1.9** que conduce al compuesto **1.8** y la búsqueda de grupos protectores adecuados para llevar a cabo la necesaria dihidroxilación de Sharpless.
- Estudio de la reacción de *cross coupling* entre el enlace *C13–C14* de la **Anfidinolida B₂** y aplicación del procedimiento a otras moléculas naturales con sistemas diénico similares.
- Formación enantioselectiva del alcohol en *C18* mediante una reacción de adición oxi-Michael a la enona α,β -insaturada.

CAPÍTULO 2

Síntesis del Fragmento I

2.1 Introducción general

El **Fragmento I** es una molécula compleja, con una densidad relativamente alta de grupos característicos, ya que consta de un alcohol terciario, un alqueno terminal y una unidad olefínica trisustituída que deben unirse de manera estereoselectiva para la posterior reacción de *cross coupling*. La retrosíntesis inicialmente planteada se muestra en el **Esquema 2.1**.



Esquema 2.1. Retrosíntesis del Fragmento I

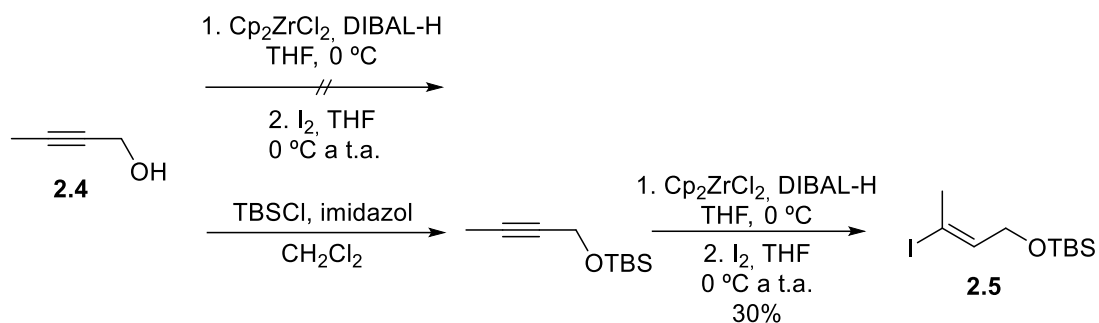
El centro cuaternario del **Fragmento I** se podría sintetizar a partir de una epoxidación asimétrica de Sharpless del alcohol homoalílico **1.6** y posterior apertura regioselectiva del epóxido **1.5**, obteniendo así el diol **2.2**. El yoduro vinílico podría provenir de la transformación del grupo triisopropilsilil en yoduro **2.1**, ya estudiada en el grupo, y éste a su vez de una reacción de *cross coupling* entre los sintones **1.7** y **2.3**.

En este capítulo se expondrá la ruta sintética establecida para la síntesis del **Fragmento I**, así como el desarrollo de otra vía sintética, más corta, por alilación asimétrica de una metil cetona.

2.2 Síntesis de yoduros vinílicos tipo 1.7

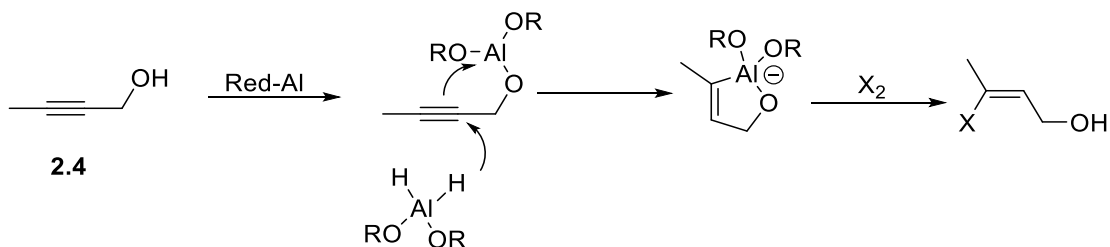
La epoxidación que dará lugar a la formación del centro cuaternario puede llevarse a cabo tanto con el isómero (*E*)-**1.7** como con el (*Z*)-**1.7**. La Dra. Mireia Sidera estudió la síntesis de la olefina *E* mediante la hidrozirconación-yodación del alquino **2.4**, siguiendo el protocolo desarrollado por Schwartz y colaboradores.⁴⁷⁻⁵⁰ En la reacción con el hidroxilo del alquino libre (con exceso del reactivo de Schwartz, formado *in situ* mediante el procedimiento de Negishi⁵¹) recuperó

mayormente el material de partida, mientras que al protegerlo en forma de TBS obtuvo el producto deseado **2.5** pero con un rendimiento moderado (30%).



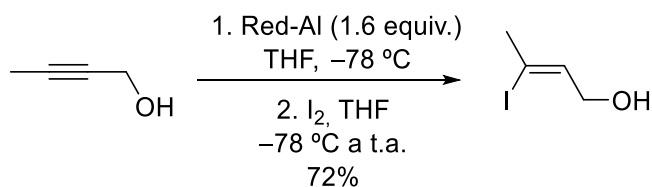
Esquema 2.2. Síntesis de 2.5

Con estos resultados, decidimos abordar la síntesis del compuesto (*Z*)-**1.7**, que ya se había descrito en la literatura.^{52,53} El alcohol homoalílico de este alquino es capaz de coordinarse con el metal de un hidruro metálico como el Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio).⁵⁴⁻⁵⁶ De esta manera, puede dirigir la regioselectividad del ataque nucleófilo del hidruro al alquino a través de un anillo de 5 miembros (favorecido a bajas temperaturas). La transmetalación del aluminio por un halógeno daría lugar al haloalqueno deseado con estereoselectividad *Z* (**Esquema 2.3**).



Esquema 2.3. Reducción con Red-Al

La reducción del 2-butin-1-ol con Red-Al y el tratamiento posterior con I₂, nos permitió obtener **1.7** de manera satisfactoria (**Esquema 2.4**).

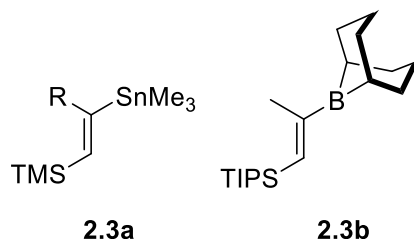


Esquema 2.4. Síntesis de 1.3

2.3 Preparación del fragmento 2.3

Al comienzo de la presente Tesis Doctoral, la Dra. Mireia Sidera había llegado satisfactoriamente a la síntesis del dieno **1.6** y estaba trabajando en la reacción de yododesililación para cambiar el grupo R_3Si por I.

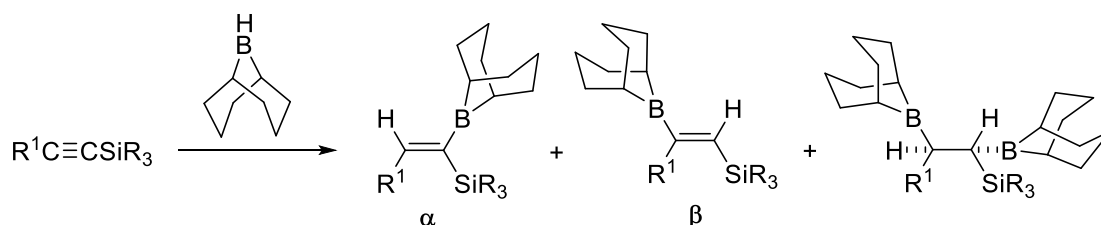
Al analizar las posibilidades de obtención del compuesto **2.3** de forma regioselectiva, en la bibliografía se encontraron dos candidatos: **2.3a**⁵⁷ y **2.3b**⁵⁸ (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Análogos del compuesto 2.3

El compuesto **2.3a** fue descartado ya que implica el uso de un catalizador de molibdeno no comercial y manipulación de compuestos de estaño –los estannanos son citotóxicos–, lo que no es aconsejable para la síntesis de productos bioactivos. Es por eso que se escogió el protocolo de Soderquist basado en el (Z)-1-(2-borilvinil)silano **2.3b**,⁵⁸ con el cual se accedería al dieno deseado mediante un acoplamiento de Suzuki–Miyaura.

La preparación de **2.3b** comporta una hidroborcación con 9-BBN partiendo del 1-triisopropilsililpropino. En el artículo de Soderquist se pone de manifiesto que grupos menos voluminosos que el triisopropilsililo (TIPS) forman preferentemente el aducto α , mientras que con el grupo TIPS obtenemos el β regioselectivamente. A su vez, también se puede incorporar un segundo borano al doble enlace generado, reacción adicional que por cuestiones estéricas no sucede en el caso del TIPS.



Esquema 2.6. Hidroborcación con 9-BBN

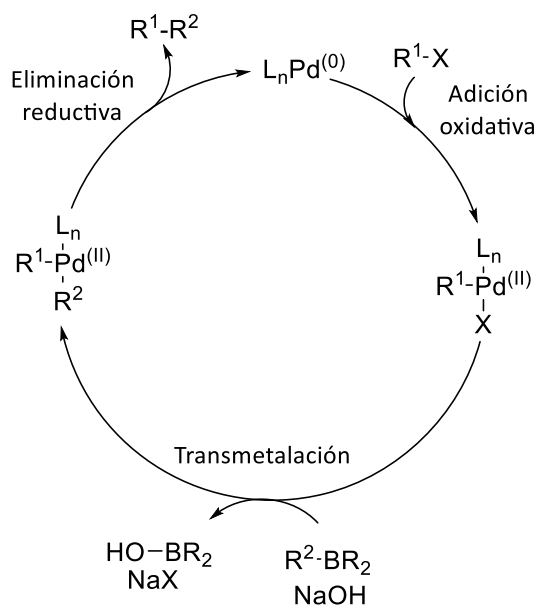
A pesar de que el grupo alquilo acetilénico R^1 ejerce un efecto director para la activación del carbono β en la hidroborcación, esta regioquímica es bloqueada por el gran impedimento

estérico del grupo TIPS. Por lo tanto, el boro queda forzado a entrar en la posición interna del alquino (β) y se impide la incorporación de una segunda molécula de 9-BBN.

En el artículo de Soderquist no se hace mención al TBDPS, otro grupo voluminoso que podría ejercer un impedimento estérico parecido al TIPS y controlar también la regioselectividad. Sin embargo, Mireia Sidera en su Tesis Doctoral realizó varias pruebas y comprobó que cuando SiR₃ es TBDPS la reacción no tenía lugar.³⁸ Por ello, el 1-triisopropilsililpropino fue el candidato elegido como material de partida para la síntesis del **Fragmento I**.

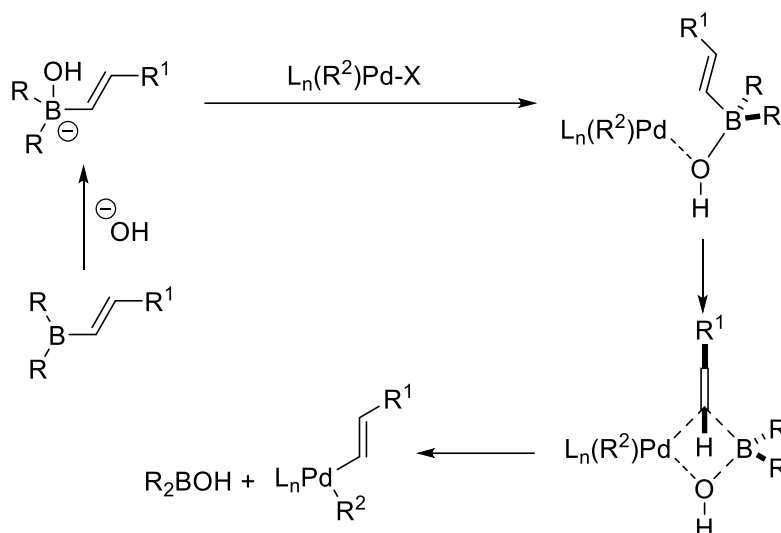
2.4 Reacción de Suzuki–Miyaura

El vinilborano **2.3b** sugiere emplear la reacción de Suzuki–Miyaura para la obtención del dieno **1.6**. Ésta es una reacción de acoplamiento entre un ácido borónico y un haluro, catalizada por paladio.^{59–62} Su éxito radica en la combinación de condiciones suaves y de compatibilidad de grupos funcionales, empleándose reactivos (organoboranos) relativamente estables, fáciles de preparar y rápidos de transmetalalar con complejos de paladio(II), **Esquema 2.7**.



Esquema 2.7. Ciclo catalítico de la reacción Suzuki–Miyaura

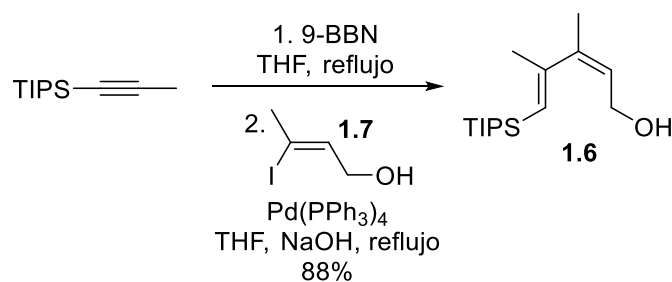
La base es necesaria para que el proceso tenga lugar ya que, como Soderquist y Matos observaron, en presencia de ion hidróxido los alquilboranos forman complejos de boro tetravalente más nucleofílicos, que transmetalalan con mayor rapidez, **Esquema 2.8**.^{63,64}



Esquema 2.8. Transmetalación vía boronato

Los organoboranos más usados en reacciones de Suzuki–Miyaura son los basados en 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), disiamilborano (Si_2BH) y dicitohexilborano (Cy_2BH), sintetizados vía hidroboreación de triples o dobles enlaces. Los boranos con ligandos alquilo secundarios son los más adecuados para las reacciones de acoplamiento, ya que existe suficiente diferencia entre los grupos “R” del trialquilborano durante la transmetalación. La diferencia en la velocidad de transmetalación entre los alquilos primarios o alquénilos y los grupos alquilo secundarios del ligando es suficientemente grande para la transferencia selectiva del grupo deseado al paladio.^{64,65} Debido a su rigidez estructural y volumen, las mejores selectividades se obtienen con el ligando 9-BBN.

Como la reacción de Suzuki tolera una gran cantidad de grupos funcionales, el yoduro vinílico **1.7** pudo emplearse con el alcohol libre, juntamente con el alquénilborano **2.3b** preparado por hidroboreación selectiva con 9-BBN del triisopropilsililpropino. Este alquénilborano fue utilizado directamente en el acoplamiento de Suzuki–Miyaura en las mismas condiciones descritas por Soderquist para bromuros arílicos, **Esquema 2.9**.⁶⁶

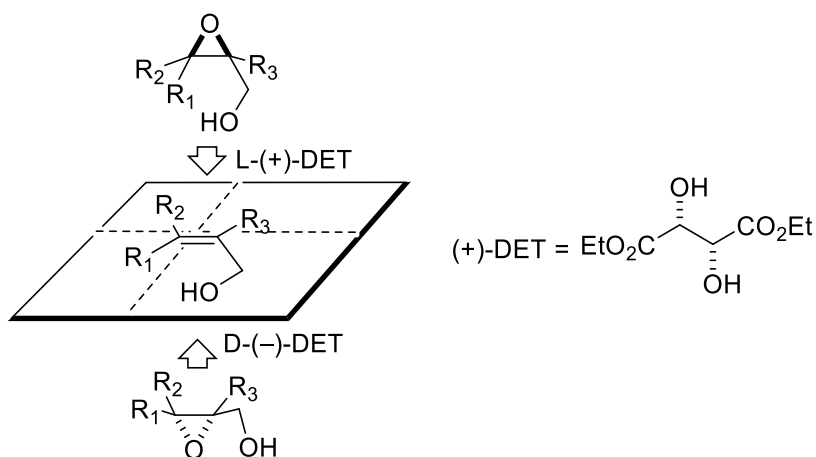


Esquema 2.9. Reacción de Suzuki–Miyaura

Mediante la reacción de Suzuki–Miyaura se consiguió obtener el producto **1.6** con buen rendimiento y completo control de la estereoquímica de los dobles enlaces.

2.5 Epoxidación asimétrica de Sharpless

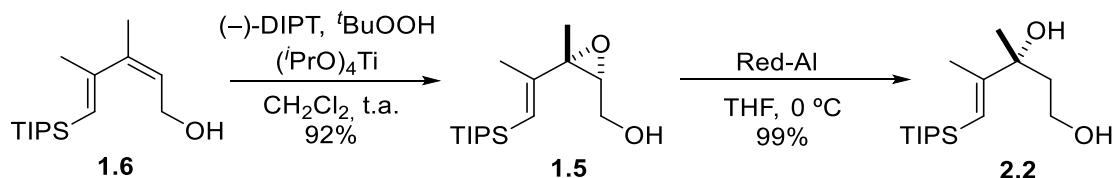
La epoxidación asimétrica de Sharpless es una reacción enantioselectiva para construir 1,3-epoxialcoholes quirales a partir de alcoholes alílicos. El agente oxidante es el hidroperóxido de *tert*-butilo, siendo el catalizador formado a partir del tetraisopropóxido de titanio y el tartrato de dietilo (DET) el responsable de la enantioselectividad.⁶⁷



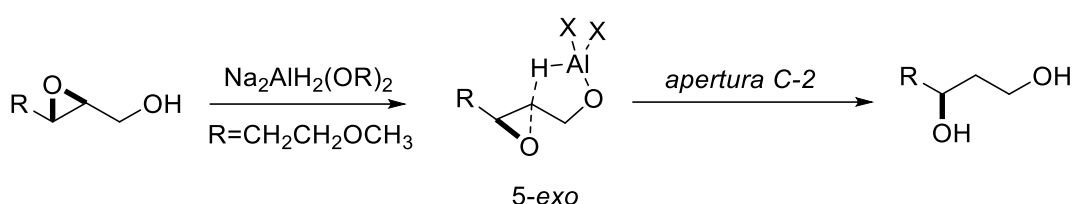
Esquema 2.10. Epoxidación asimétrica de Sharpless

Aunque al principio se utilizaba una cantidad estequiométrica de titanio, años más tarde se publicó la versión catalítica, donde con apenas 5-10% de isopropóxido de titanio en presencia de tamiz molecular la reacción se llevaba a cabo con excelentes conversiones y enantioselectividades.⁶⁸ No obstante, en la literatura podemos encontrar síntesis de moléculas naturales donde se utilizan ambos protocolos,^{44,69,70} incluso cantidades superestoequiométricas de titanio (14 equivalentes en la síntesis de la Anfidinolida K de Lee y colaboradores).⁷¹

El centro estereogénico en C16 se introdujo mediante una epoxidación asimétrica de Sharpless^{68,72} y posterior apertura regioselectiva del epóxido. A la hora de realizar esta reacción se utilizó el ligando (–)-tartrato de diisopropilo que generaría el alcohol (*R*) debido a que al principio de la Tesis nos centramos en la síntesis de la **Anfidinolida B₁**.

Esquema 2.11. Síntesis del diol **2.2**

Como puede observarse en el **Esquema 2.11** el carbono cuaternario pudo instalarse con buen rendimiento. La apertura de este epóxido tuvo lugar de manera totalmente regioselectiva debido a la coordinación del aluminio con el alcohol libre y formación de un anillo de cinco miembros (5-*exo*), obteniéndose el 1,3-diol **2.2**.⁷³



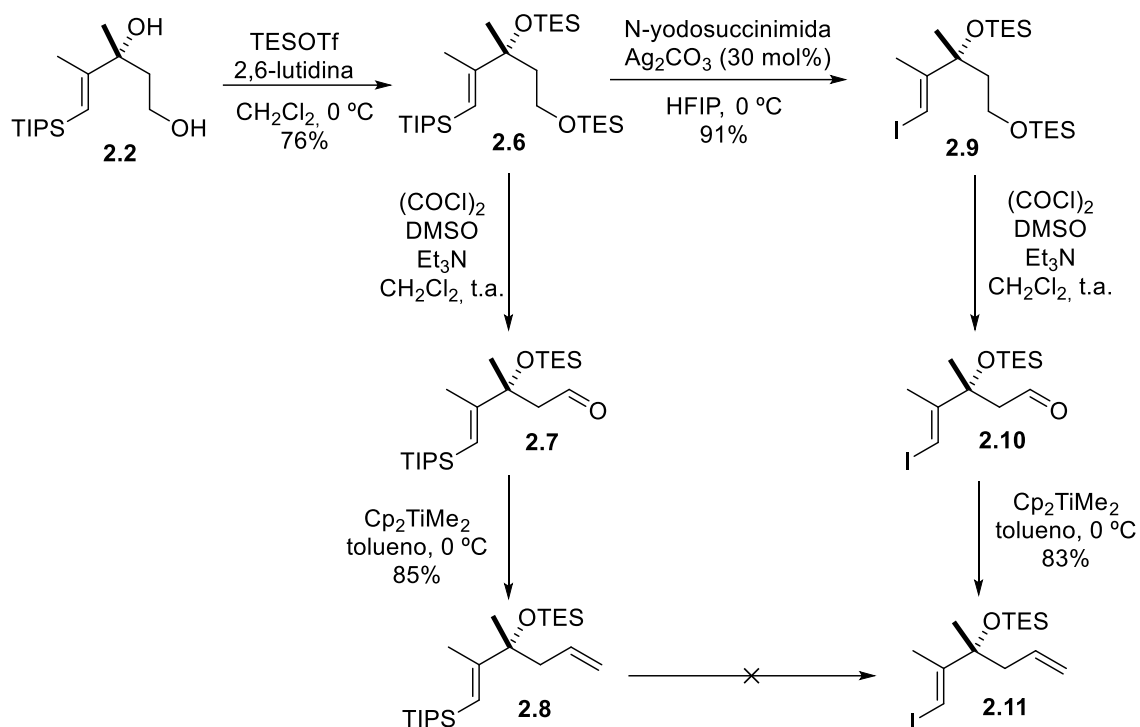
Esquema 2.12. Apertura regioselectiva de epóxidos alílicos con Red-Al

2.6 Iododesililación

A pesar de haberse descrito en la literatura más de 360 veces la sustitución de un grupo TMS por I, únicamente se encontró una yododesililación de alquenos unidos a TIPS⁷⁴ y ninguna de alquenos enlazados a un grupo *tert*-butildifenilsililos (TBDPS) ni a un grupo TBS, menos impedido.

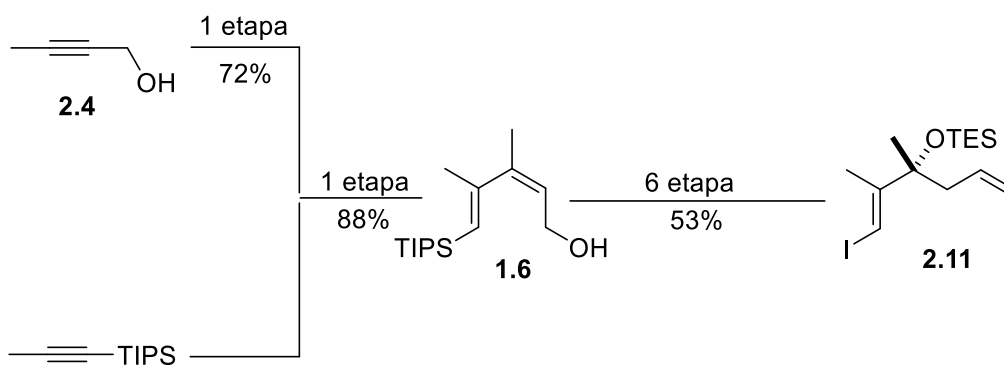
Después de muchos ensayos, Mireia Sidera encontró en su Tesis Doctoral unas condiciones óptimas para que esta transformación pudiera ocurrir con el grupo voluminoso TIPS con excelente estereoselectividad. La presencia de 30 mol% de Ag_2CO_3 era crucial para que no hubiera subproductos en la reacción del alqueno con NIS (*N*-yodosuccinimida) en hexafluoroisopropanol, un disolvente polar no nucleofílico.⁷⁵ En este *screening* se estudiaron otros reactivos, como la *N*-yodosacarina (NISac), 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (DIH) y Ipy_2BF_4 . Estos reactivos también dieron excelentes resultados, aun sin adicionar Ag_2CO_3 .

Con esta información, continuamos la síntesis del fragmento *C10-C18* de la **Anfidinolida B₁** de la forma que se resume en el **Esquema 2.13**.



Esquema 2.13. Ruta sintética del Fragmento I

La yododesililación tuvo que llevarse a cabo antes de la formación del alqueno terminal **2.8**, ya que en presencia de éste se formaban muchos subproductos y el rendimiento del **Fragmento I** era muy bajo. Por lo tanto, tras la doble protección del diol con TES, se substituyó el grupo TIPS por yodo y posteriormente, mediante una reacción de Swern, se desprotegió selectivamente el alcohol primario, oxidándolo *in-situ* para obtener el aldehído **2.10**. Finalmente se llevó a cabo una metilación con el reactivo de Petasis, Cp_2TiMe_2 , que dio lugar al alqueno terminal **2.11** del **Fragmento I**.⁷⁶



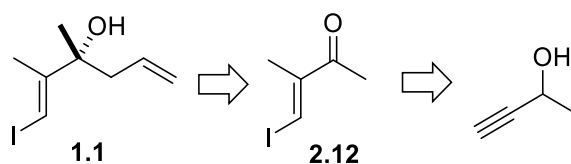
Esquema 2.14. Esquema sintético del Fragmento I

La síntesis del **Fragmento I** pudo llevarse a cabo en 8 etapas y un rendimiento total del 33%, **Esquema 2.14**, partiendo del alcohol **2.4** y utilizando una reacción de yododesililación optimizada en el grupo por Mireia Sidera.

2.7 Nueva aproximación sintética

A pesar de que se había conseguido llegar al **Fragmento I** por la ruta descrita anteriormente, que comportaba una epoxidación asimétrica de Sharpless y una yododesililación, ésta tenía 8 etapas y un rendimiento global del 33%.

Con el objetivo de optimizar la síntesis reduciendo etapas, se pensó en una alilación asimétrica de la cetona metílica, obtenida mediante una carbometalación-yodación del 3-butin-2-ol, **Esquema 2.15**.



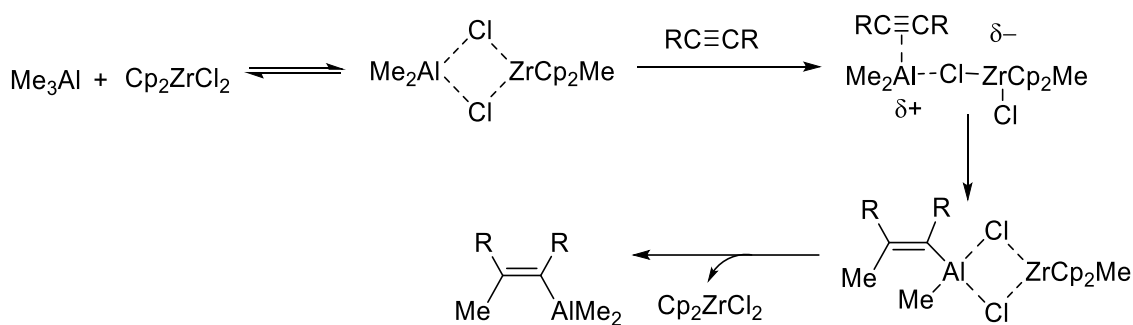
Esquema 2.15. Nueva retrosíntesis del Fragmento I

La formación del centro cuaternario mediante dicha adición es clave. No existen muchos precedentes con cetonas metílicas y se necesita una elevada enantioselectividad para hacer avanzar la síntesis diseñada y llegar a la molécula natural. Esta vía, con todo, parecía prometedora, ya que en una sola etapa conseguiríamos introducir el alcohol terciario homoalílico.

2.7.1 Reacción de carboaluminación catalizada por zirconio

La reacción de carboaluminación de alquinos fue descrita por primera vez por el grupo de Negishi.⁷⁷ Se trata de una reacción entre un alquino y el complejo resultante de la reacción de un organoalano con Cp_2ZrCl_2 , que da lugar a una olefina con configuración definida. El mecanismo es múltiple, ya que depende de la naturaleza de los sustituyentes alquilo, su número y el disolvente utilizado.⁷⁸⁻⁸⁰

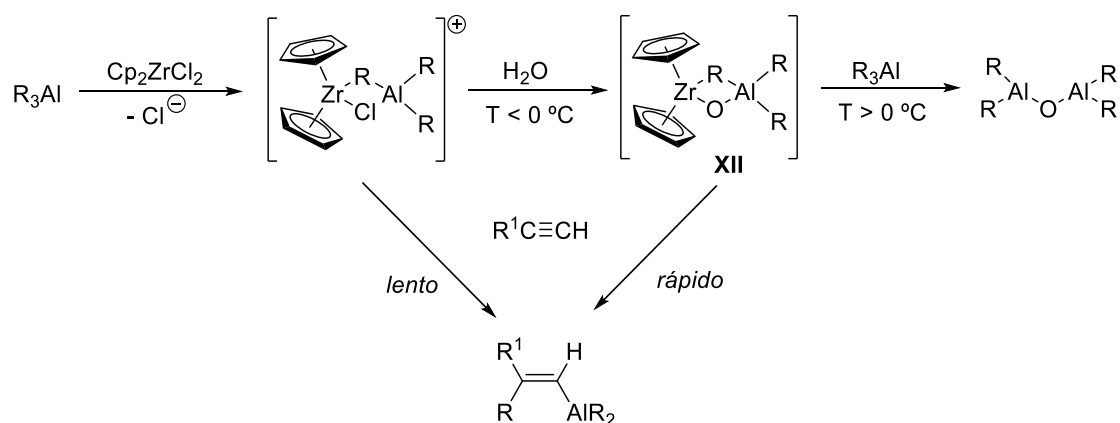
La ruta más habitual por la que se cree que transcurre la reacción es la que se observa en el **Esquema 2.16**.



Esquema 2.16. Mecanismo de carboaluminación

El compuesto organometálico que se obtiene tiene múltiples posibilidades de transformación posterior. Una de ellas es la reacción con yodo, dando el yoduro vinílico que nos interesa.

Wipf y colaboradores descubrieron en 1995 que la adición de 1–2 equivalentes de agua en el medio de reacción aceleraba el proceso de carboaluminación. Proponen la formación de un dímero termodinámicamente lábil pero de gran actividad catalítica **XII**, formado al mezclar trialquilalano, dicloruro de zirconoceno y agua a temperaturas más bajas que 0 °C.



Esquema 2.17. Carboaluminación con H₂O

A pesar de ser una reacción bastante utilizada en síntesis de productos naturales, los rendimientos no siempre son buenos y varían mucho dependiendo del material de partida.^{81–83}

El yoduro vinílico **2.13** ya se había sintetizado con anterioridad mediante carboaluminación-yodación por los grupos de Lera^{84,85} y Smith.⁸⁶ Mientras que el grupo de Amos Smith utiliza I₂ como agente yodante obteniendo un 31% de rendimiento, Lera y colaboradores emplean ICN, yoduro de cianógeno, que a pesar de dar mejores rendimientos (65%) es un reactivo mucho más caro y tóxico.

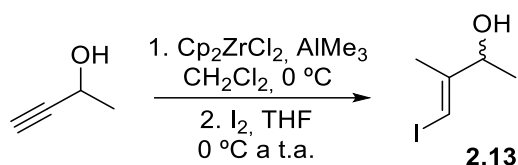
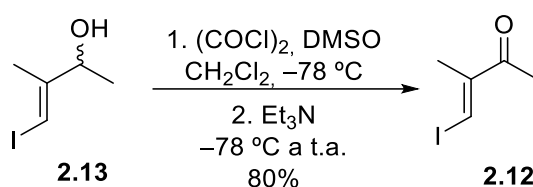


Tabla 2.1. Carboaluminación-yodación de 3-buten-2-ol

Tanto con la vía estequiométrica como con la catalítica se obtuvieron rendimientos moderados (20-25%). A pesar de ello pudimos continuar con la síntesis del **Fragmento I** ya que se trata de la primera etapa sintética y puede llevarse a cabo a escala multigramo.

Para continuar con la siguiente etapa clave de alilación asimétrica, se oxidó el alcohol racémico para conseguir la cetona vinílica **1.2** con muy buen rendimiento. También se probó la oxidación de Dess–Martin, obteniendo el mismo resultado.



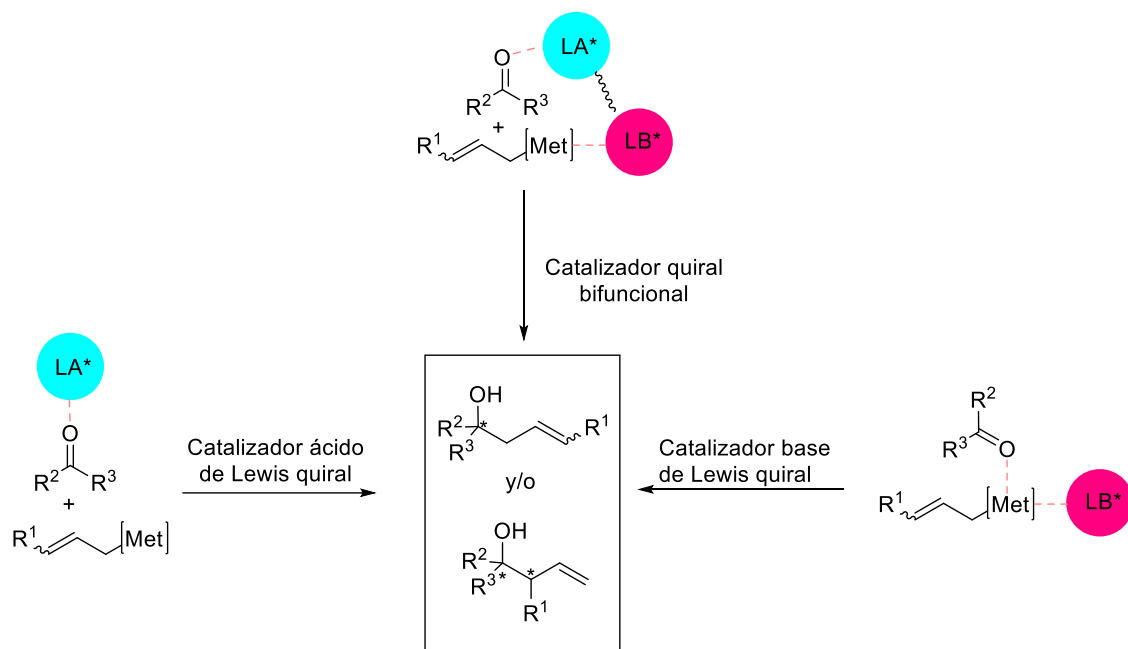
Esquema 2.18. Oxidación del alcohol 2.13

2.7.2 Alilación asimétrica de cetonas metílicas

La adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos es un proceso importante en la química orgánica, ya que además de construir un nuevo enlace carbono-carbono, se genera un nuevo centro estereogénico. Aunque la alilación de aldehídos sea ampliamente conocida, en los últimos años han comenzado a desarrollarse métodos catalíticos de alilaciones enantioselectivas de cetonas que dan lugar a alcoholes homoalílicos quirales, building block de gran importancia en la química sintética. A pesar de que la mayoría de los métodos únicamente se han aplicado a moléculas aromáticas, existen algunos ejemplos con moléculas alifáticas, por lo que decidimos ensayarlos.

En el **Esquema 2.19** pueden apreciarse los diferentes modos de activación de estas reacciones. La mayoría de las alilaciones enantioselectivas catalíticas requieren un ácido de Lewis quiral, el cual se coordina con el carbonilo, activándolo frente al ataque del nucleófilo. Las reacciones catalizadas por una base de Lewis quiral conllevan la unión del ligando a la especie alilmetálica (mejorando su nucleofilia). Esta nueva especie puede coordinarse más eficazmente con el electrófilo, aumentando su electrofilia y facilitando la reacción. También son comunes el uso de catalizadores quirales bifuncionales (ácido de Lewis–base de Lewis) donde se consigue una

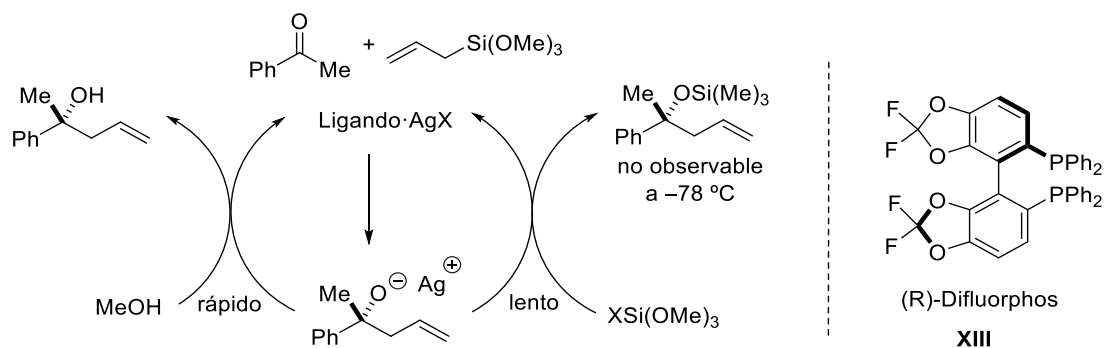
doble activación, del nucleófilo y el electrófilo, haciendo más rápidas las reacciones y dando excelentes estereoselectividades.



Esquema 2.19. Posibles modos de activación de las adiciones alílicas

2.7.2.1 Adición de silanos alílicos

Wadamoto y Yamamoto reportaron el uso de silanos alílicos para la alilación catalítica asimétrica, por el método de Sakurai–Hosomi, de varias cetonas.^{87,88} Usaron aliltrimetoxisilano como nucleófilo y 1 equivalente de metanol en presencia de 5 mol% de AgF y (*R*)-DifluorPhos como ligando quiral, con el fin de obtener alcoholes terciarios homoalílicos quirales. El procedimiento es adecuado para cetonas arílicas metílicas, cetonas cíclicas y enonas conjugadas cíclicas y acíclicas. En todos estos casos la enantioselectividad es buena y en las cetonas conjugadas únicamente se observa adición-1,2.

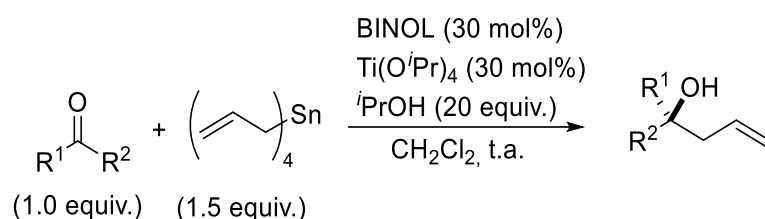


Esquema 2.20. Ciclo catalítico de la reacción Sakurai–Hosomi

Entre los diferentes ligandos difosfina utilizados, los mejores rendimientos y enantioselectividades se obtuvieron con DifluorPhos, **XIII**. No se observa el producto sililado, por lo que la transferencia del protón del MeOH es más rápida que la del silicio.

2.7.2.2 Adición de estannanos alílicos

Inspirados por el trabajo realizado por el grupo de Tagliavini,⁸⁹ Walsh y colaboradores describen la alilación asimétrica de cetonas utilizando tetraalilestano, isopropóxido de titanio, BINOL y un exceso de isopropanol.^{90,91} De esta forma consiguieron excelentes excesos enantioméricos partiendo de alquil aril cetonas y enonas conjugadas.

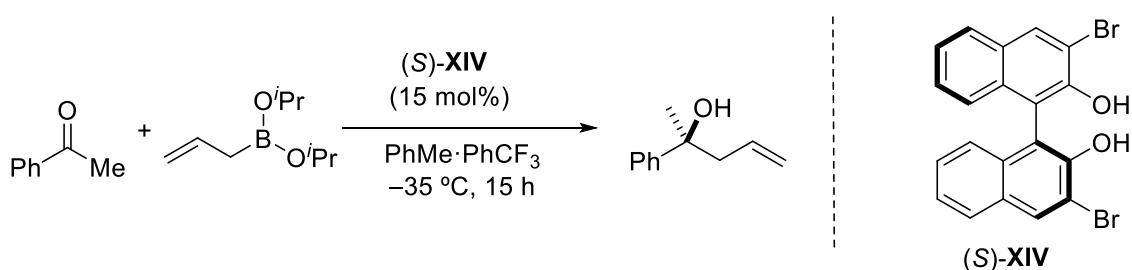


Esquema 2.21. Adición de estannanos alílicos

Sin embargo, por el uso de estaño, esta metódica no se tomó en cuenta a la hora de realizar nuestra alilación enantioselectiva, ya que la presencia de trazas de estaño pueden alterar los resultados de las pruebas biológicas.

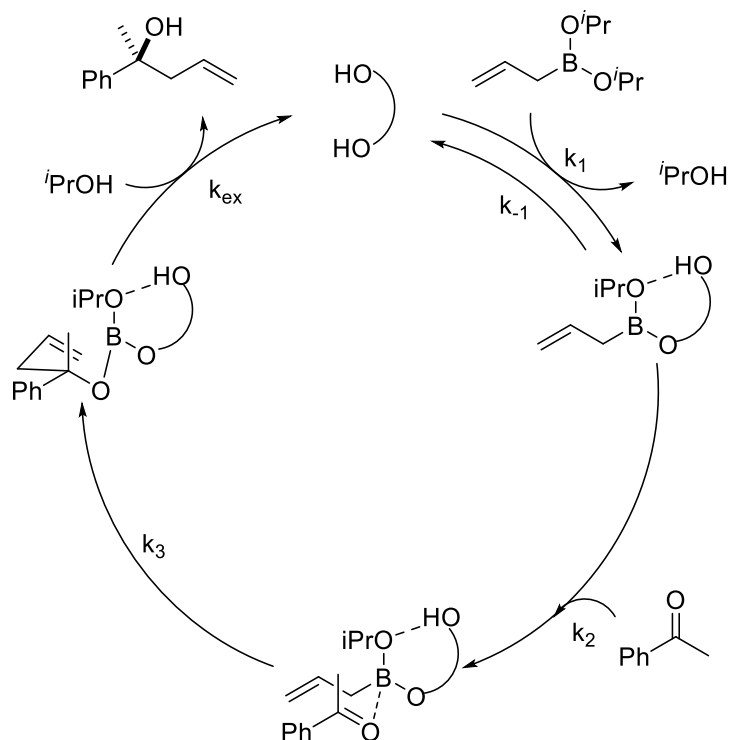
2.7.2.3 Adición de boranos alílicos

Schaus y colaboradores investigaron la combinación de alildiisopropoxiborano y un diol quiral en la alilación enantioselectiva de cetonas.⁹² Recomiendan el catalizador **XIV** en una mezcla de PhCF₃ y tolueno (1:3) a -35 °C. De esta forma los autores obtienen alcoholes homoalílicos terciarios con elevados rendimientos y excelentes enantioselectividades.



Esquema 2.22. Alilación asimétrica de Schaus

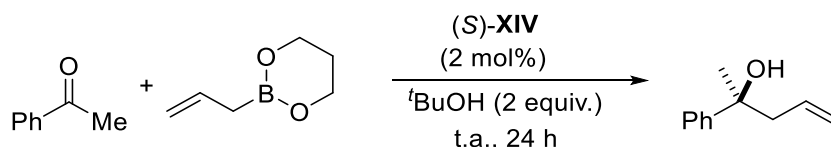
Proponen un mecanismo donde es crucial el intercambio de uno de los ligandos del boro por el catalizador. A través de un estado de transición de tipo silla, el complejo BINOL-boronato queda fijado por un enlace de hidrógeno con el ligando alcóxido, dirigiendo así el ataque por la cara *Si* de la cetona, **Esquema 2.23**.



Esquema 2.23. Ciclo catalítico de alilación de Schaus

En estudios mecanísticos realizados años más tarde observan que la etapa limitante no es la formación inicial de la especie boronato, sino la liberación del diol quiral del producto de alilación.⁹³

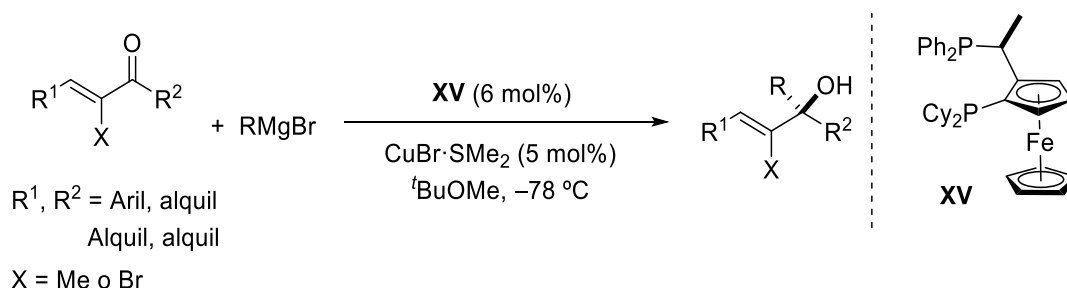
Los ésteres borónicos cíclicos suelen ser más estables que los acíclicos y pueden prepararse y purificarse fácilmente, así como almacenarse por largos periodos de tiempo. Además, estos podrían producir un borato cíclico, lo que liberaría más fácilmente el catalizador al final del ciclo catalítico. Por ello Schaus emplea *B*-alil-dioxaborinanos cíclicos en presencia del catalizador **XIV** en la reacción. Esto le permite bajar la carga catalítica y trabajar en condiciones más concentradas y a temperatura ambiente, manteniendo excelentes rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 2.24. Alilación de Schaus con *B*-alil-1,3,2-dioxaborinano

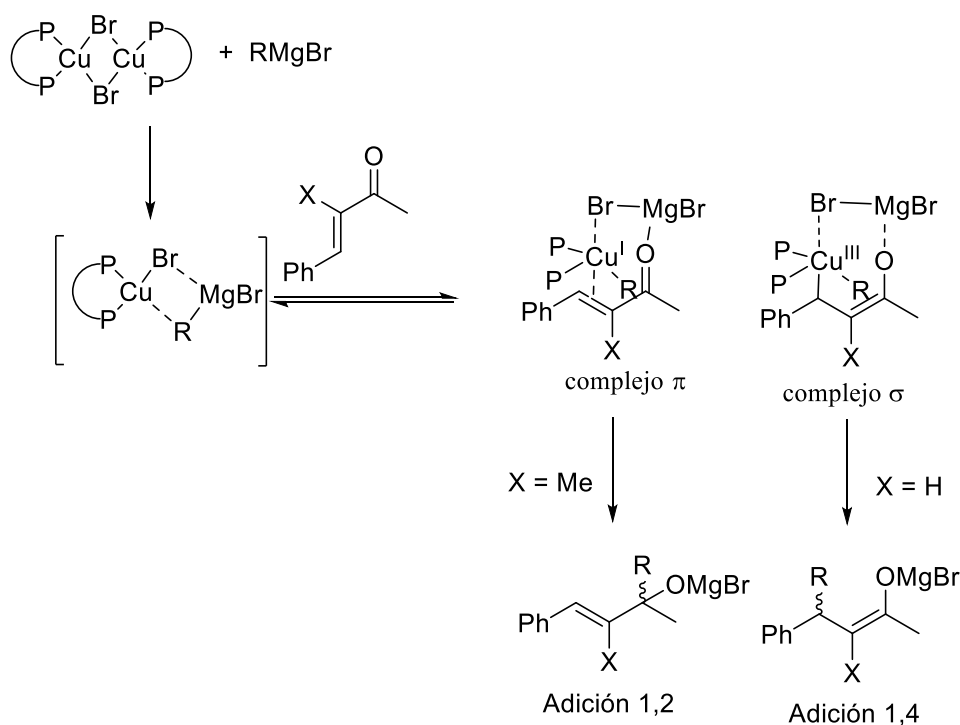
2.7.2.4 Adición de magnesianos

La primera adición-1,2 enantioselectiva de reactivos de Grignard a cetonas α -metil α,β -insaturadas fue presentada por el grupo de Minnaard en 2011.⁹⁴ La reacción combina una sal de Cu(I) con un ligando bifosfina ferrocenil quiral para dar lugar a alcoholes terciarios alílicos.



Esquema 2.25. Adición 1,2 de magnesianos

El proceso transcurre de manera quimioselectiva, probablemente por la presencia de un sustituyente en α que previene la formación de la especie de Cu(III) generada en la adición oxidativa al carbono β de la enona. El Cu(I) es capaz de activar la cetona a través de una complejación π del doble enlace mientras que el Mg^{2+} actúa como ácido de Lewis, activando directamente el carbonilo (**Esquema 2.26**).



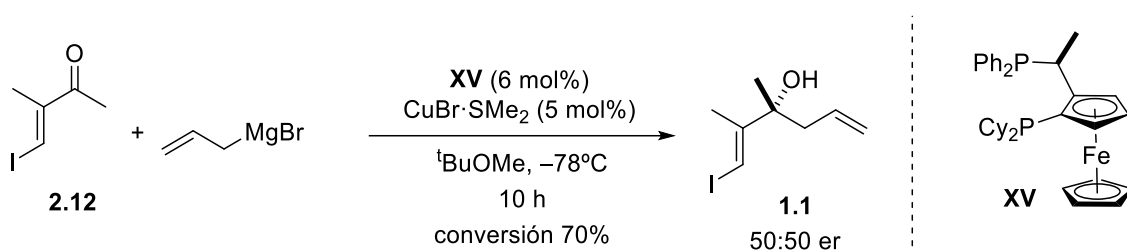
Esquema 2.26. Adición de magnesianos en presencia de Cu

Sin embargo, no hay descritas adiciones de magnesianos alílicos a las cetonas α,β -insaturadas.

2.7.3 Alilación asimétrica de la cetona 1.2

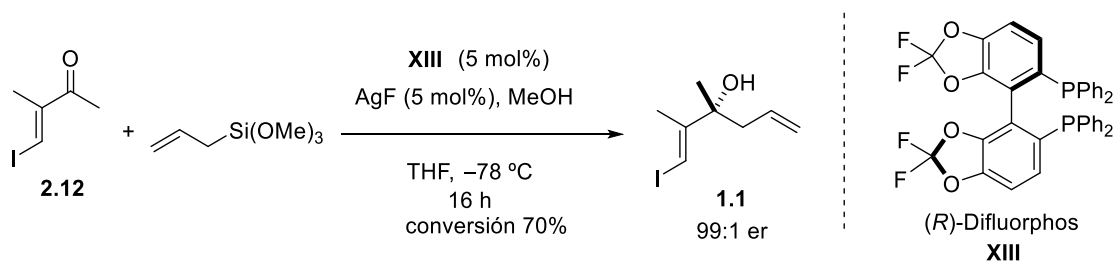
A la vista de estos datos, decidimos ensayar las tres metodologías presentadas (excluyendo el uso de estannanos) en la alilación asimétrica de la cetona **2.12**.

A pesar de que Minnaard y colaboradores no describen la adición de alilmagnesio, se decidió también probar este protocolo en vista de los buenos excesos enantioméricos obtenidos en cetonas α -metil α,β -insaturadas. Sin embargo, a pesar de observar únicamente adición 1,2, la conversión no fue completa y el exceso enantiomérico nulo.



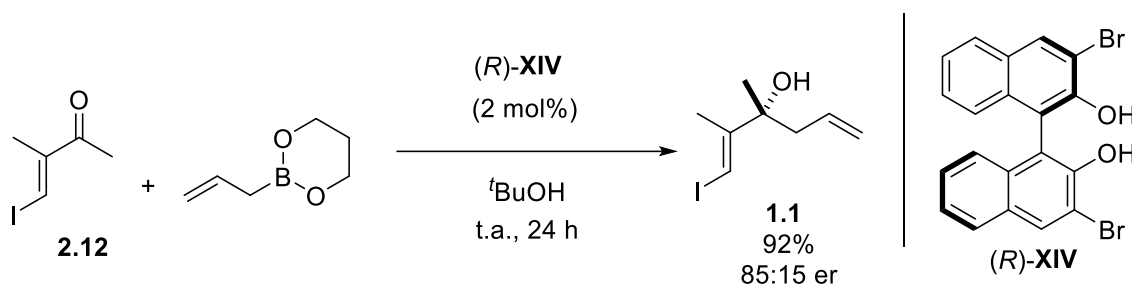
Esquema 2.27. Alilación asimétrica de Minnaard a **2.12**

La aplicación de la alilación asimétrica de Sakurai–Hosomi catalizada por plata a la síntesis de la Anfidinolida B₁ dio muy buenos resultados, ya que pudimos acceder a la molécula **1.1** con excelente enantioselectividad (99:1 er) y un 70% de conversión.



Esquema 2.28. Alilación asimétrica de Sakurai–Hosomi a **2.12**

Quisimos probar también la metódica de Schaus,^{92,93} en la que mediante un alilborano y un BINOL quiral se accedía al alcohol homoalílico deseado. Con este protocolo, la conversión fue total, el rendimiento obtenido fue del 92% y la enantioselectividad fue excelente (85:15 er). Aumentando la cantidad de catalizador a un 5 mol%, conseguimos mejorar la enantioselectividad de **1.1** hasta 95:5.

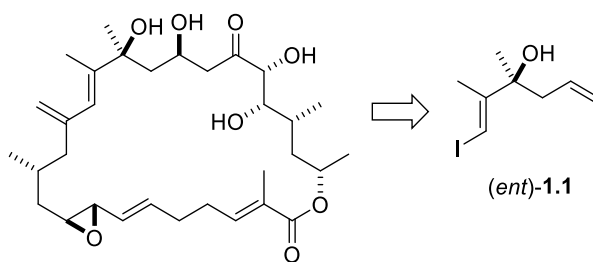


Temperatura	Ligando	Rendimiento	er
t.a.	2 mol%	92	85:15
0 °C	2 mol%	90	85:15
t.a.	5 mol%	95	95:5

Tabla 2.2. Alilación asimétrica de Schaus a 2.12

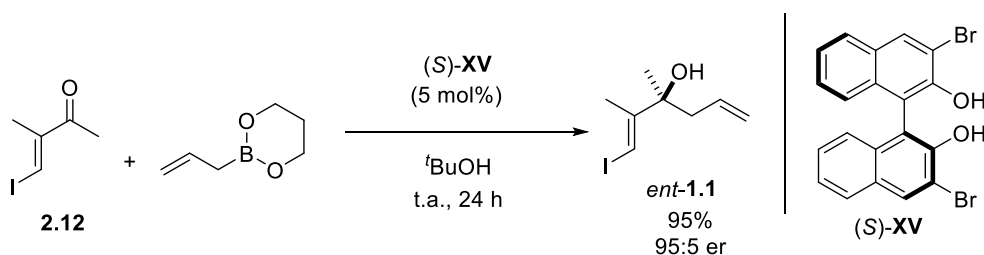
Además de obtener muy buenos resultados, es una metódica muy sencilla de llevar a cabo, ya que la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

Hasta este punto nuestros esfuerzos se habían enfocado hacia la síntesis de la Anfidinolida **B₁**. Cuando estábamos trabajando en esta reacción, Carter y colaboradores publicaron la segunda síntesis total de la **Anfidinolida B₁** y la estructura propuesta originalmente por Shimizu y colaboradores de la **Anfidinolida B₂**. Sin embargo, como se ha indicado en la introducción, los datos no coinciden con los de la molécula aislada en la naturaleza, por lo que proponen una nueva estructura de la **Anfidinolida B₂**. Dado que disponemos de un método enantioselectivo que nos permite sintetizar con facilidad tanto el enantiómero *R* como el *S* de nuestro alcohol alílico decidimos abordar la síntesis de la **Anfidinolida B₂**, cuya estructura es desconocida hasta este momento y para cuya la síntesis, según la propuesta de Carter,³⁶ necesitamos el alcohol alílico *S*. Shimizu y colaboradores, en su artículo de 1994,³⁵ describieron los carbonos 16 y 18 como *R,R*, pero Carter y colaboradores, en el artículo en el que reportan la síntesis total de la Anfidinolida **B₁** también sintetizan la estructura propuesta para la **Anfidinolida B₂**, comprobando que los espectros no concuerdan con los publicados por Shimizu. El cambio de estereocentros en el epóxido tampoco les lleva a la molécula deseada, proponiendo que una estructura posible sería la configuración 16*S*,18*R*.³⁷

Esquema 2.29. Fragmento I de la Anfidinolida B₂

Nuestra retrosíntesis plantea la formación del alcohol C18 dirigido por el alcohol en C16, por lo que un cambio del estereocentro C16 también afectaría a C18. Es por ello que en este punto con el objetivo de elucidar de modo concluyente la estructura de la **Anfidinolida B₂**, – dado que únicamente se trata de cambiar el ligando en la reacción de alilación de la cetona–, decidimos centrarnos en dicha síntesis.

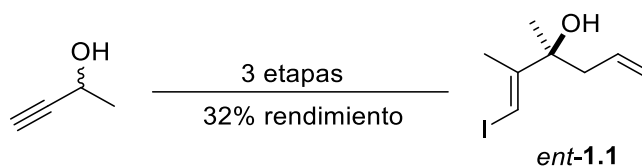
Para ello, abordamos la reacción de alilación asimétrica de Schaus con el enantiómero (S)-(-)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naftol, obteniendo un idéntico rendimiento y la misma relación enantiomérica.



Esquema 2.30. Alilación asimétrica de Schaus con (S)-XV

2.8 Conclusiones

Se ha conseguido sintetizar el **Fragmento I** completo, acortando y optimizando la ruta sintética, mediante una reacción de alilación asimétrica de cetonas metílicas, transformación apenas usada en síntesis totales. Después de probar varios procedimientos de alilación asimétrica, se ha utilizado el método de Schaus, obteniendo el alcohol homoalílico con un excelente rendimiento y aceptable enantioselectividad.



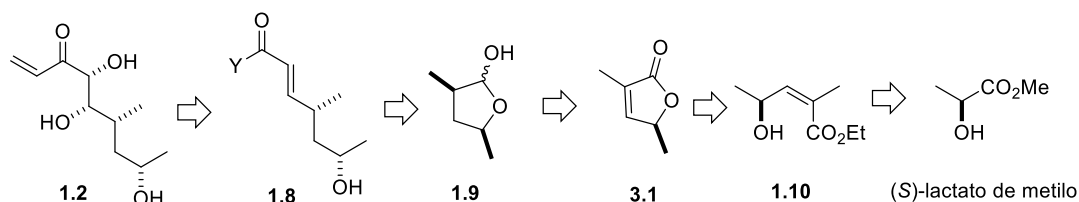
Esquema 2.31 Esquema sintético del Fragmento I

CAPÍTULO 3

Síntesis del Fragmento II

3.1 Análisis retrosintético

Como se observa en el **Esquema 3.1**, el **Fragmento II** de la **Anfidinólida B₂** lo forma una cadena lineal hidrocarbonada de nueve carbonos (C18–C26), que acaba en una cetona vinílica con la que poder cerrar la cadena —llegar a la macrolactona— mediante una reacción de *ring closing methatesis* (RCM). A su vez, también contiene cuatro centros estereogénicos, tres de ellos en forma de alcoholes secundarios.



Esquema 3.1. Retrosíntesis del Fragmento II

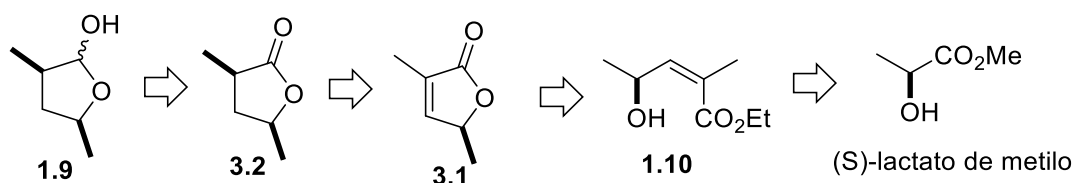
La primera desconexión consiste en una dihidroxilación asimétrica de Sharpless, que instalaría los hidroxilos de configuración relativa *sin* de C21 y C22, que nos conduce al intermedio **1.8**. Éste puede obtenerse por una reacción de olefinación tipo Wittig o Horner–Wadsworth–Emmons del lactol **1.9**. La lactona **3.1** se puede sintetizar a partir del aldehído proveniente del lactato de metilo.

En este capítulo se mostrará el estudio metodológico realizado sobre la apertura del lactol **1.9** para dar lugar a la olefina deseada y la obtención del **Fragmento II** en su totalidad.

3.2 Síntesis del lactol 1.9

3.2.1 Análisis retrosintético

El lactol **1.9** se puede obtener por hidrogenación y reducción de la lactona insaturada **3.1**, que podría provenir de la ciclación intramolecular de un intermedio del tipo **1.10**. Este intermedio se sintetizaría a partir de la olefinación del aldehído derivado del (S)-lactato de metilo, **Esquema 3.2**.

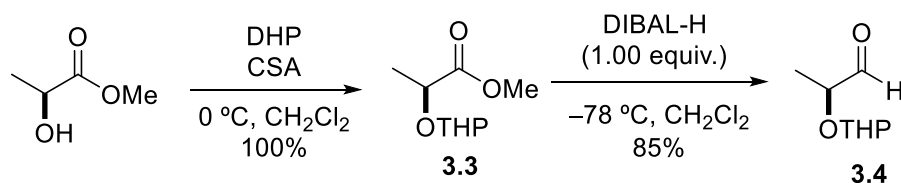


Esquema 3.2. Retrosíntesis del lactol 1.9

3.2.2 Síntesis del lactol 1.9

La doctora Mireia Sidera ya había estudiado la síntesis del lactol **1.9** en los inicios de mi Tesis Doctoral.³⁸ En su Tesis destaca el uso del éter de tetrahidropiraniolo (THP) como grupo protector del lactato de metilo, que en medio ácido favorece la ciclación de la lactona en el medio de desprotección. También analizó dos variantes de la reacción de Horner–Wadsworth–Emmons para obtener el alqueno Z: la modificación de Still–Gennari y la modificación de Ando. Observó una mejor diastereoselectividad en la reacción de Still–Gennari. Por ello se utilizó este método para la obtención de la olefina Z, que daría lugar a la lactona deseada.

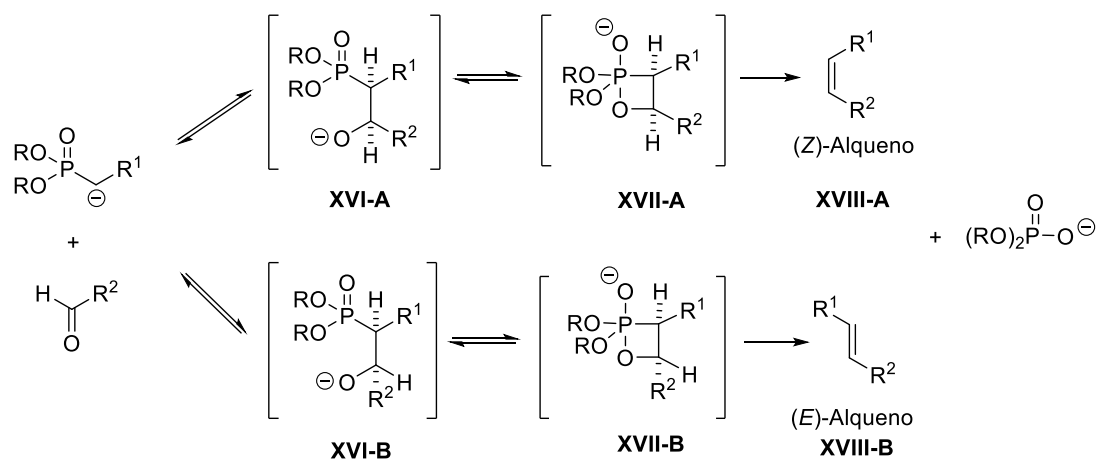
La síntesis comenzó con la protección del (S)-lactato de metilo en forma de éter de tetrahidropiraniolo (THP) que, como se ha comentado anteriormente, en condiciones ácidas se desprotege y cicla *in situ*. La reducción del éster **3.3** con una solución comercial de DIBAL-H 1 M en hexanos (1.00 equiv.) y realizando la reacción a bajas temperaturas ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) dio como único producto el aldehído **3.4** (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Síntesis del aldehído 3.4

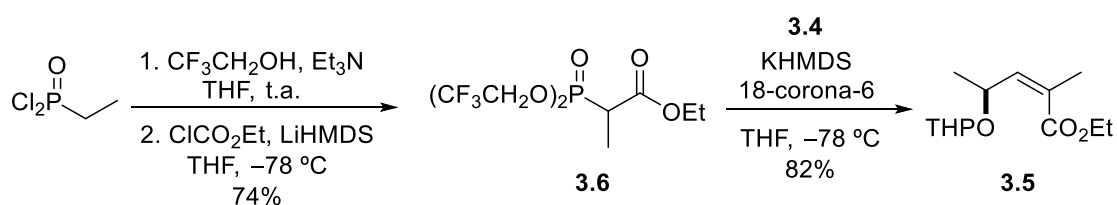
3.2.2.1 Reacción de Still–Gennari

El alqueno **3.5**, con geometría Z, se sintetiza mediante una reacción de Still–Gennari⁹⁵ con el fosfonato **3.6**, previamente preparado siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁹⁶ Ésta es una variación de la reacción de Horner–Wadsworth–Emmons en el que el uso de fosfoésteres de bis(trifluoroetilo) electrófilos y condiciones disociativas (que favorecen la separación de iones, como el sistema KHMDS/18-corona-6), ayudan a que la eliminación del aducto inicial (XVII-A en el Esquema 3.4) sea más rápida que su equilibración, dando como producto el alqueno Z, XVIII-A.⁹⁷



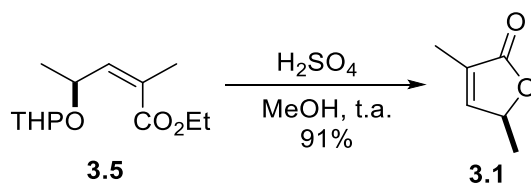
Esquema 3.4. Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons

Al llevar a cabo la reacción de Still–Gennari entre el aldehído **3.4** y el fosfonato **3.6** en condiciones que favorecen la separación de iones (KHMDS/18-corona-6) se obtuvo el alqueno **Z** como único diastereómero por RMN de ¹H (Esquema 3.5).



Esquema 3.5. Reacción de Still–Gennari

Al someter el éter de tetrahidropiraniolo **3.5** a condiciones ácidas, la lactona deseada **3.1** se formó *in situ* (Esquema 3.6).

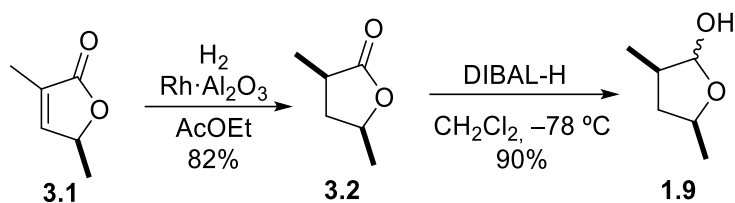


Esquema 3.6. Formación de la lactona

3.2.2.2 Formación del lactol

La hidrogenación de la lactona **3.1** fue llevada a cabo de acuerdo a lo descrito por Kang y Lee, con Rh/Al₂O₃,⁹⁸ obteniendo así el producto **3.2** con un rendimiento cuantitativo y excelente diastereoselectividad (sólo se detecta un único diastereómero por RMN de ¹H). En el artículo se destaca el uso del Rh sobre Al₂O₃ como catalizador para poder llevar a cabo la reacción a presión atmosférica. Con paladio sobre carbono se necesitan altas presiones de hidrógeno (3 atm).⁹⁹ Mediante la reducción de la lactona **3.2** con DIBAL-H, se obtiene el lactol **1.9** en su forma ciclada

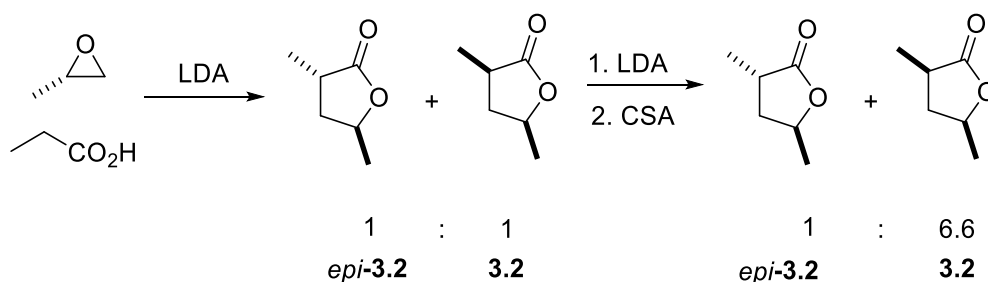
(r.d. 63:37) con un rendimiento excelente, si se tiene en cuenta la volatilidad de estos compuestos.



Esquema 3.7. Síntesis de 1.9

3.2.2.3 Vías alternativas para la síntesis de la lactona 3.2

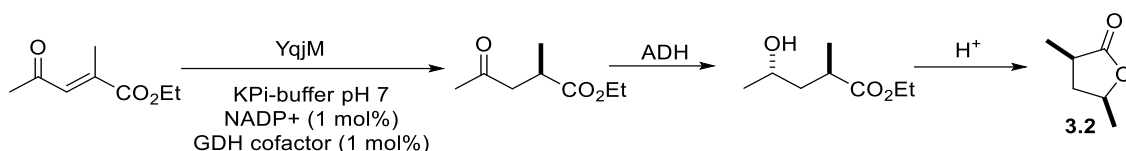
En la bibliografía encontramos dos vías sintéticas más cortas para llegar a la lactona **3.2**. La primera de ellas parte del (*S*)-óxido de propileno, o (*S*)-1,2-epoxipropano. La apertura de anillo del epóxido con el dianión del ácido propiónico da como resultado las lactonas *epi*-**3.2** y **3.2** en una mezcla 1:1 y un rendimiento total del 62%. Para obtener preferentemente la lactona deseada **3.2**, se vuelve a generar el enolato de litio bajo condiciones cinéticas seguido de la protonación con (1*R*)-(-)-10-ácido alcanforsulfónico. Se forma con preferencia de **3.2**, con respecto a su epímero *anti* (6.6:1).^{100,101}



Esquema 3.8. Apertura del epóxido para formar 3.2

Aunque mejore la diastereoselectividad con la protonación del enolato de la butirolactona, no es suficientemente buena para que **3.2** sea el material de partida de una síntesis total.

En el transcurso de esta Tesis Doctoral, Pietruszka y col.^{102,103} publicaron la síntesis estereoselectiva de este tipo de γ -butirolactonas mediante el uso secuencial de dos enzimas. Así, utilizando una “enoate reductase” (YqjM) y luego una alcohol deshidrogenasa consiguieron obtener en un solo paso butirolactonas con muy buen rendimiento (> 90%) y excelente enantioselectividad (98-99% ee).



Esquema 3.9. Síntesis enzimática de 3.2

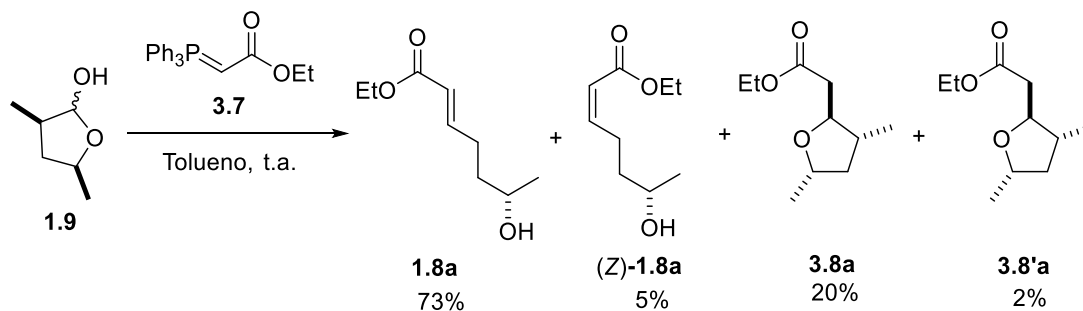
Sin embargo, como las enzimas no son comerciales, el desconocimiento de las técnicas de clonado, expresión y purificación nos hicieron descartar esta vía.

3.3 Apertura del lactol

3.3.1 Precedentes sintéticos

En este punto centramos nuestra atención en la reacción de olefinación que nos llevaría al éster **1.8a**. Pueden encontrarse reacciones similares con lactoles de cinco o seis miembros en la literatura,^{104–107} incluso Barret y colaboradores describieron la reacción de este lactol con el iluro estabilizado de Wittig **3.7a**, $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Et}$, a reflujo, obteniendo el éster insaturado *E* impurificado con un 7% del isómero *Z* (el cual no podía ser separado por cromatografía en columna).¹⁰⁸ En nuestro caso, debíamos evitar mezclas estereoisoméricas si queríamos llegar, en las siguientes reacciones, a obtener intermedios sintéticos estereopuros.

Cuando llevamos a cabo la reacción del lactol **1.9** con el reactivo de Wittig **3.7a** en tolueno a temperatura ambiente, el crudo contenía el producto deseado **1.8a** (70%) juntamente con el isómero *Z* en un 5%, así como un 20% del producto ciclado (oxolano **3.8a** impurificado con un 2% de **3.8'a**) procedente de la reacción de oxa-Michael intramolecular *in situ* del grupo hidroxilo de **1.8a** al doble enlace conjugado. Además, al realizar la reacción en las condiciones previamente descritas, en tolueno a reflujo, los resultados fueron aún más devastadores: 60% del producto mayoritario impurificado con un 30% del ciclado (**3.8a** con una pequeña cantidad de **3.8'a**).

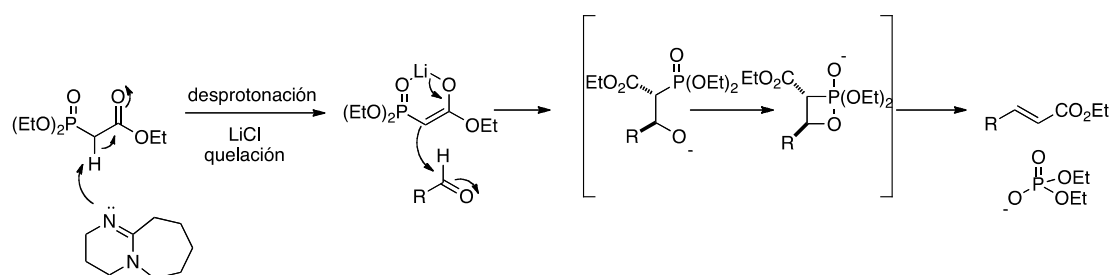


Esquema 3.10. Reacción de Wittig con lactol 1.9

3.3.2 Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons

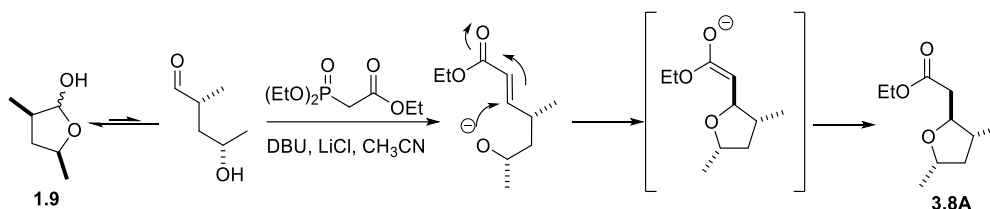
Con la intención de mejorar la estereoselectividad de formación de **1.8a**, se decidió probar la reacción de Horner–Wadsworth–Emmons en condiciones más suaves (condiciones de Masamune–Roush¹⁰⁹) en vez de la reacción de Wittig.

Las condiciones desarrolladas por Masamune–Roush se aplican a aldehídos y fosfonatos sensibles a bases fuertes, ya que se utiliza cloruro de litio y DBU como base de vez de NaH (**Esquema 3.11**).



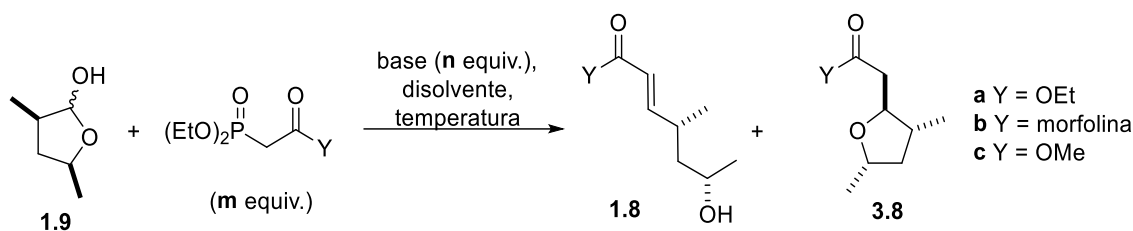
Esquema 3.11. Mecanismo de reacción en condiciones de Masamune–Roush

Al realizar esta reacción con el lactol **1.9** se observó que, en vez de obtenerse el compuesto deseado, se formaba el producto de adición del grupo hidroxilo sobre el doble enlace conjugado. Así, cuando el fosfonato reacciona con la forma abierta del lactol **1.9** se forma un carbonilo α,β -insaturado, que cicla instantáneamente dando predominantemente el oxolano **3.8a**, **Esquema 3.12**.



Esquema 3.12. Ciclación del oxolano

Con el objetivo de obtener la forma abierta, se modificaron varios parámetros tales como disolvente, base, temperatura y grupo Y. Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la **Tabla 3.1**:



Entrada	Y	m	Base	n	Disolvente	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	Ratio 1.8/3.8
1	OEt	1.2	DBU	1.1	CH ₃ CN	t.a.	16	100	0:100
2	NR ₂ ^a	1.2	DBU	1.1	CH ₃ CN	t.a.	16	100	0:100
3	Me	1.2	DBU	1.1	CH ₃ CN	t.a.	16	100	0:100
4	OEt	1.0	DBU	0.7	CH ₃ CN	t.a.	16	62	30:70
5	OEt	1.0	DBU	0.8	CH ₃ CN	t.a.	16	68	10:90
6	OEt	0.9	PrMgBr	0.8	CH ₃ CN	t.a.	24	0	-
7	OEt	0.9	PrMgCl	0.9	CH ₃ CN	t.a.	72	0	-
8	OEt	1.2	KHMDS	1.1	THF	-78/t.a.	1	77	20:80
9	OEt	1.2	Ba(OH) ₂	1.1	THF	65	16	0	-
10	NR ₂ ^a	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.9	CF ₃ CH ₂ OH	t.a.	16	0	-
11	OEt	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.9	CF ₃ CH ₂ OH	t.a.	16	0	-
12	OEt	1.2	Cs ₂ CO ₃	0.9	iPrOH	t.a.	16	100	0:100
13	OEt	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.4	iPrOH	t.a.	16	40	0:100
14	OEt	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.9	iPrOH ^b	t.a.	16	80	0:100
15	OEt	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.9	iPrOH ^c	t.a.	16	70	0:100
16	OEt	1.0	Cs ₂ CO ₃	0.9	toluene	t.a.	16	0	-

a) NR₂ = amida de morfolina. N(CH₂CH₂)₂O b) 0.5 equiv. TFE c) 1.0 equiv. TFE

Tabla 3.1. Optimización de las condiciones de HWE

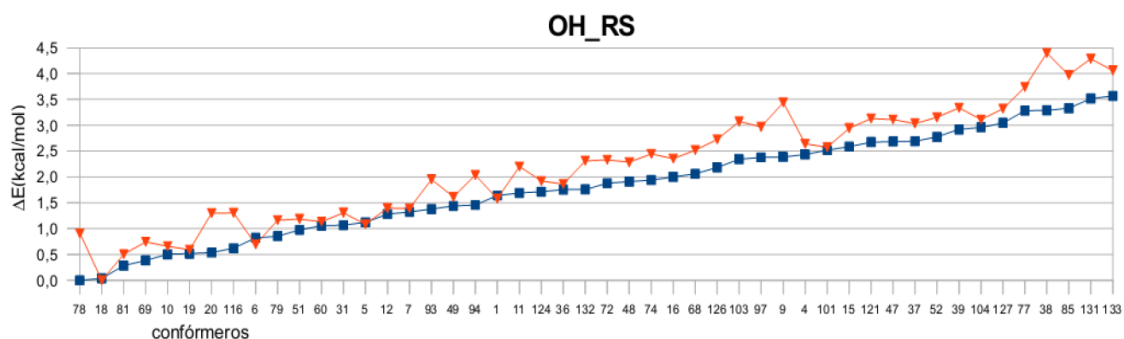
Siempre predominó la especie oxolano **3.8a** bajo condiciones estándares tanto con ésteres, amida de morfolina y cetona metílica (entradas 1-3). Incluso con defecto de base (entradas 4-5), aunque pudiéramos observar algo de producto **1.8** el compuesto mayoritario resultó ser el oxolano. El medio básico era necesario para la etapa inicial, eliminación de (EtO)₂P(=O)O⁻, pero a su vez catalizaba la reacción indeseada final de oxa-Michael.

Se decidió cambiar de base y ensayar con organomagnesianos, ya que la estabilidad del fosfonato está influenciada por la naturaleza del ion metálico con el que se coordina. Rathke *et al.*¹¹⁰ habían demostrado que los iones magnesio eran apropiados para llevar a cabo reacciones de tipo HWE. Como puede verse (entradas 6-7), cuando se generó el anión del fosfonato con reactivos de Grignard, no se observó reacción. Esto puede deberse a que las condiciones probadas son válidas para aldehídos mientras que, en nuestro caso, la especie que reacciona existe, predominantemente, en forma de lactol, por lo que su reacción es más difícil. Con otras bases como KHMDS o Ba(OH)₂ tampoco se obtuvieron resultados positivos.

Para incrementar el porcentaje de obtención de la forma abierta, se repitieron las pruebas en presencia de una base más débil y menos soluble como el Cs₂CO₃, que ya se había descrito anteriormente para este tipo de reacciones.¹¹¹

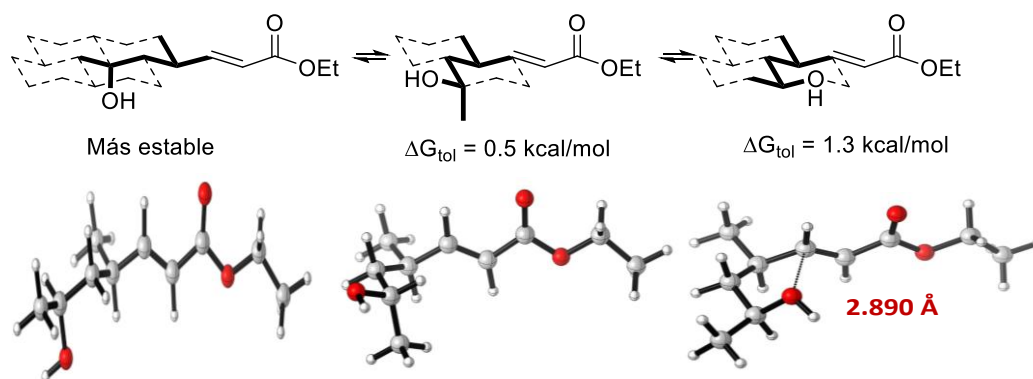
Comenzamos las pruebas con trifluoroetanol (TFE) como disolvente ya que, debido a su acidez moderada (pK_a = 12.2 en agua), podría bloquear la adición conjugada del hidroxilo. Se observó, en cambio, que la reacción no avanzaba, ya que el carbonato reaccionaba antes con el disolvente que con el fosfonato. Al cambiar a isopropanol, la conversión era total, pero únicamente se obtenía producto ciclado, siendo imposible impedir la adición oxi-Michael (un aducto oxa-Michael) ni siquiera disminuyendo los equivalentes de Cs₂CO₃ (entrada 13) o en presencia de TFE (entradas 14-15). Cuando se utilizó tolueno como disolvente (entrada 16) la reacción no tuvo lugar, seguramente por la falta de solubilidad de la base en estas condiciones.

Debido a la relación espacial de los grupos metilos, creemos que los substratos de este tipo son propensos a la ciclación.^{112,113} En nuestro grupo, Alejandro Castro-Alvarez encontró una justificación, basada en cálculos MM2 (análisis conformacional exhaustivo), MP2/6-311+G(d,p) (para optimizar las geometrías de los tres confórmeros más estables y el ET que lleva a la ciclación).

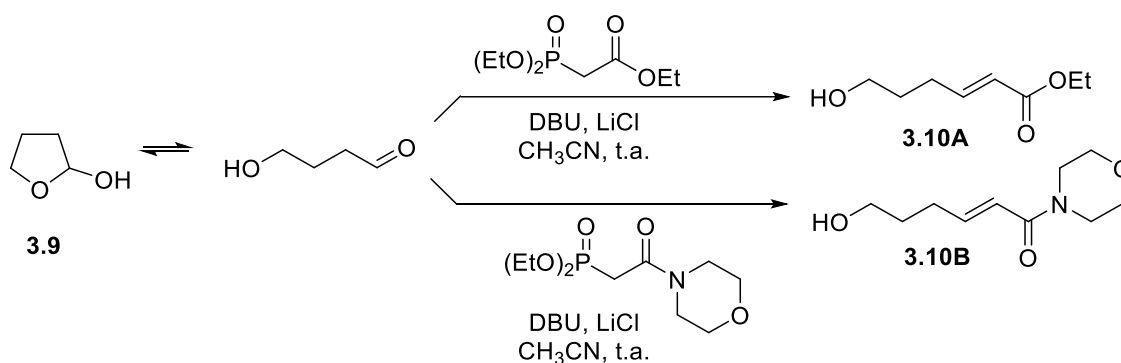


De los 140 confórmeros calculados con MM2 optimizó las 3 conformaciones de menor energía, observando que existe un equilibrio con barreras muy bajas de energía, en la que para evitar la

interacción 1,3-dimetilo la molécula adopta una geometría donde el alcohol se sitúa cerca del doble enlace, haciendo que la ciclación tenga lugar.



Cuando se realizó la reacción estándar de HWE con DBU en acetonitrilo con el lactol **3.9**, que no contiene los grupos metilos, únicamente pudo observarse el éster insaturado abierto. De la misma forma, la correspondiente amida de morfolina, **3.10b**, se aisló con excelente rendimiento.



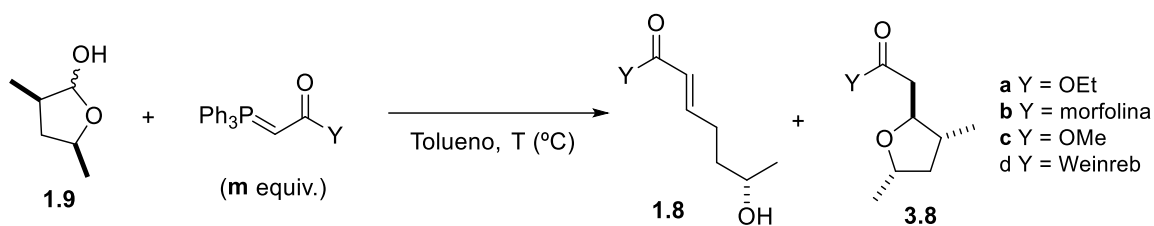
Esquema 3.13. Reacción de HWE con lactol **3.9**

Viendo que los resultados con los fosfonatos no eran satisfactorios para seguir con la síntesis, se decidió volver a la reacción de Wittig.

3.3.3 Reacción de Wittig

Asumiendo que la ciclación está catalizada por alguna base, el exceso de fosforano debía evitarse. Se disminuyeron los equivalentes del iluro a 0.9 y, a pesar de que había que separar por columna el lactol **1.9**, se obtuvo **1.8a** sin más impurezas.

De todos modos, no es deseable usar un exceso de lactol ya que es un material de partida elaborado que se obtiene tras 6 pasos sintéticos. Por ello, se desarrolló otro procedimiento que evitase el uso de un exceso de **1.9**. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (200% mol fueron suficientes) a la reacción para que bloqueara la adición conjugada. El producto **1.8A** fue obtenido cuantitativamente en 48 h a temperatura ambiente y sin impurezas.

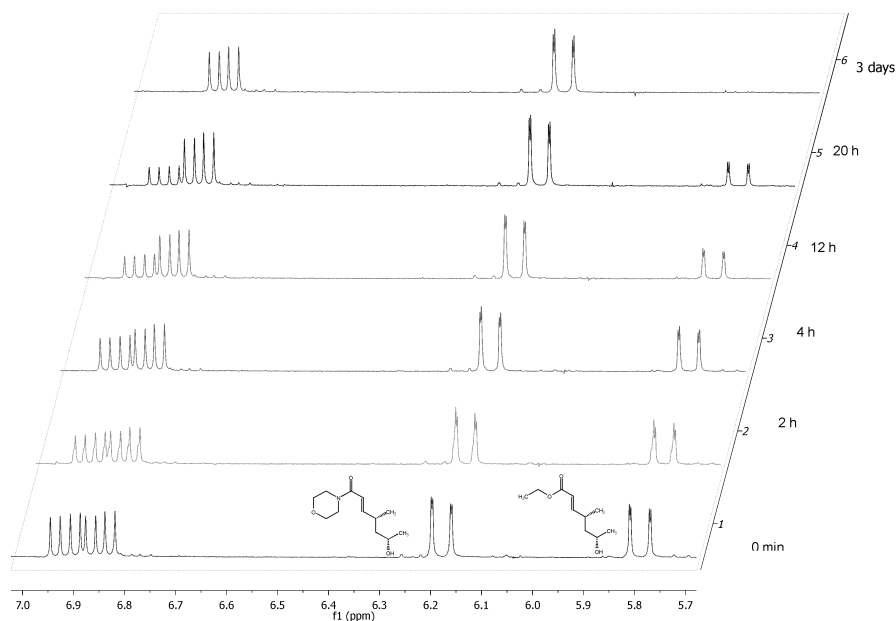


Entrada	Y	m	T (°C)	CF ₃ CH ₂ OH	Ratio 1.8/3.8
1	OEt	1.2	80	-	87:13
2	OMe	1.2	80	-	72:28
3	OEt	0.9	80	-	100:0
4	OEt	1.2	t.a.	2.0	100:0
5	OMe	1.2	t.a.	2.0	100:0
6	NR ₂ ^a	1.2	80	-	100:0

a) *Amida de morfolina*

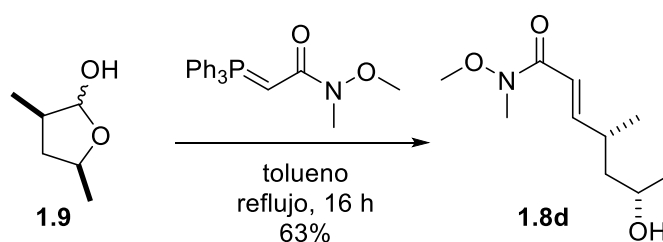
Tabla 3.2. Optimización de la reacción de Wittig

También se preparó el iluro correspondiente a la amida de morfolina, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, compuesto conocido pero nunca antes usado en síntesis.¹¹⁴ Cuando se calentó este fosforano con el lactol, sin ningún otro aditivo, se pudo obtener el producto **1.8b** de manera cuantitativa. La ausencia de oxolano **3.8b** puede atribuirse al bajo carácter atractor de la amida en comparación con el éster, por lo que el ataque “5-*exo-trig*” del grupo hidroxilo es más lento. Como la amida de morfolina es una alternativa barata a la amida de Weinreb para la conversión en derivados de cetona (con RLi o RMgX), el acceso al fragmento final está asegurado. En un experimento independiente, se trató una mezcla equimolar de **1.8a** y **1.8b** en un tubo de RMN con una cantidad estequiométrica de DBU a temperatura ambiente. El éster insaturado **1.8a** cicló completamente, mientras que la amida **1.8b** se mantuvo inalterada (**Esquema 3.14**).



Esquema 3.14. Cinética de ciclación. 1.8a vs. 1.8b

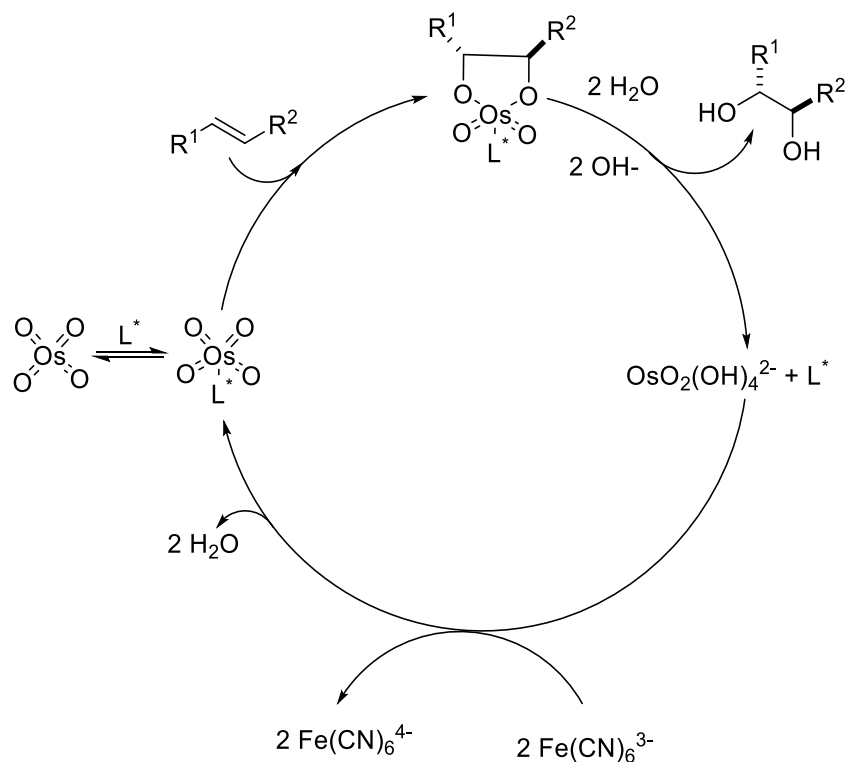
De forma homóloga, también se sintetizó la amida de Weinreb **1.8d** para posteriores pruebas en la dihidroxilación de Sharpless.



Esquema 3.15 Síntesis de amida 1.8D

3.4 Reacción de Sharpless

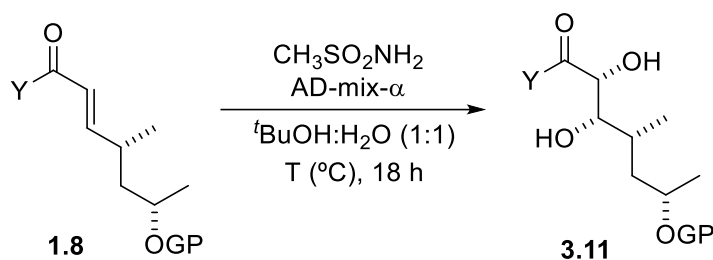
Una vez habíamos encontrado las condiciones para poder obtener los productos abiertos que nos llevarían al **Fragmento II**, la síntesis planteada conlleva una dihidroxilación asimétrica de Sharpless,¹¹⁵ que es una reacción enantioselectiva de alquenos con tetraóxido de osmio catalítico en presencia de un ligando de quinina quiral para formar 1,2-dioles *syn*. El uso de un oxidante estequiométrico, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, hace que sea suficiente una cantidad catalítica de osmio(VIII), aspecto importante ya que éste es muy tóxico. La enantioselectividad viene dirigida por los ligandos de quinina $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ o $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, que dirigen el ataque por la cara alfa o beta. El mecanismo de reacción puede verse en el **Esquema 3.16**.



Esquema 3.16. Ciclo catalítico de la epoxidación de Sharpless

La reacción tiene lugar utilizando un preparado comercial que contiene todos los reactivos conocido como AD-mix. En el caso del AD-mix- α el ligando es (DHQ)₂PHAL mientras que el AD-mix- β contiene cantidades catalíticas de (DHQD)₂PHAL. La adición de metanosulfonamida en esta reacción favorece la hidrólisis del compuesto intermedio de osmio.^{116,117}

En nuestro caso el ataque debe tener lugar por la cara alfa, por lo que utilizamos AD-mix- α para la dihidroxilación. En el caso de las amidas, Sharpless *et al.* comprobaron que las dihidroxilaciones con AD-mix estándar eran lentas y no se obtenían buenas diastereoselectividades.¹¹⁸ Para estos casos describieron el uso de un AD-mix-modificado donde se aumenta la cantidad de ligando quiral (5% mol en lugar de 1% mol) y K₂OsO₂(OH)₄ (1% mol en lugar de 0.2% mol).



Entrada	Y	GP	AD-mix- α	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	Conversión	r.d.
1	MeO	H	AD-mix	0	18	100	100:0
2	MeO	TBDPS	AD-mix	0	18	100	97:3
3	MeO	TBS	AD-mix	0	18	100	95:5
4	MeO	PMB	AD-mix	0	18	100	99:1
5	Morfolina	H	AD-mix	0	18	0	-
6	Morfolina	H	AD-mix	t.a.	18	100	68:32
7	Morfolina	TBDPS	AD-mix	0	72	90	60:40
8	Morfolina	TBDPS	AD-mix-modificado	0	18	100	90:10
9	Morfolina	TES	AD-mix-modificado	0	18	100	65:35
10	Weinreb	H	AD-mix	0	18	0	-
11	Weinreb	TBDPS	AD-mix	0	18	0	-
12	Weinreb	H	AD-mix-modificado	0	18	100	65:35
13	Weinreb	TBDPS	AD-mix-modificado	0	18	100	55:45
14	Weinreb	TBS	AD-mix-modificado	0	18	100	80:20
15	Weinreb	PMB	AD-mix-modificado	0	18	100	65:35

Tabla 3.3. Epoxidación asimétrica de Sharpless

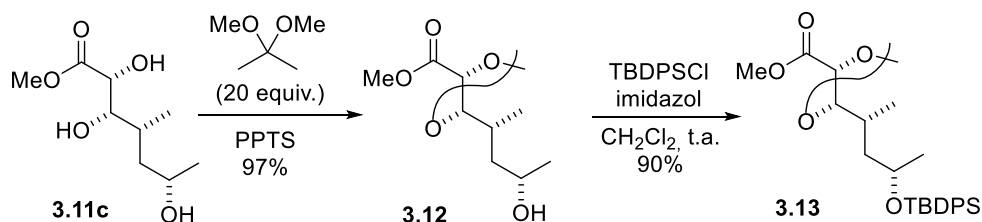
Como se puede observar en la **Tabla 3.3**, la reacción de dihidroxilación de **1.8c** es completamente diastereoselectiva (entrada 1), obteniéndose un solo diastereómero. Sin embargo, Diego Aparicio, en su Máster, observó que, cuando el alcohol de C25 está protegido, el tiempo para que la conversión sea total es más largo. En el caso de las protecciones en forma de éter de TBS o TBDPS se observa, aunque en pequeña proporción, la aparición del diastereómero no deseado (entradas 2-4).

Los resultados obtenidos con las amidas α,β -insaturadas nos muestran que, a pesar de utilizar la mezcla de AD-mix-modificado, estas reacciones son menos diastereoselectivas, observándose siempre una gran cantidad del diastereómero no deseado.

Con estos resultados, se decidió continuar la síntesis de la **Anfidinolida B₂** con el éster de metilo sin proteger en **C25**.

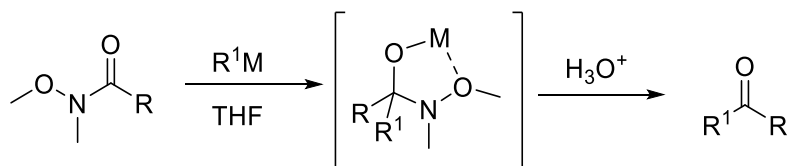
3.5 Formación de cetonas vinílicas

Con el triol **3.11c** en nuestras manos debíamos proteger el diol *sin* para poder seguir con la síntesis. Se pensó en protegerlo en forma de cetal para hacerlo de forma selectiva, sin tener que proteger el alcohol de **C25**. Posteriormente se protegió este último grupo OH como éter de TBDPS.



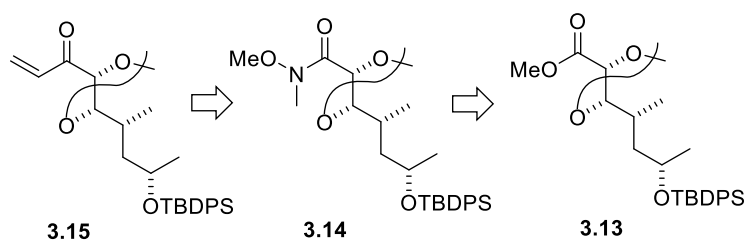
Esquema 3.17. Protección del triol

Para poder realizar la *cross-metathesis* que nos llevaría a la **Anfidinolida B₂**, había que convertir el éster **3.13** en cetona vinílica. La reacción de ésteres con compuestos organolíticos u organomagnesianos, no conduce a la cetona deseada debido a la alta reactividad de éstas frente al reactivo organometálico. Sin embargo, la derivatización de la cetona en la correspondiente amida de Weinreb¹¹⁹ o amida de morfolina¹²⁰ permite la obtención de la cetona deseada (sea debido a la formación de un quelato estable en el aducto inicial¹¹⁹ y/o a otros factores estudiados en nuestro grupo), que no reacciona con los reactivos organometálicos. El uso de *N*-metoxi-*N*-metilamidas como intermedios sintéticos en la conversión de ésteres a cetonas se ha convertido en una práctica habitual.¹¹⁹

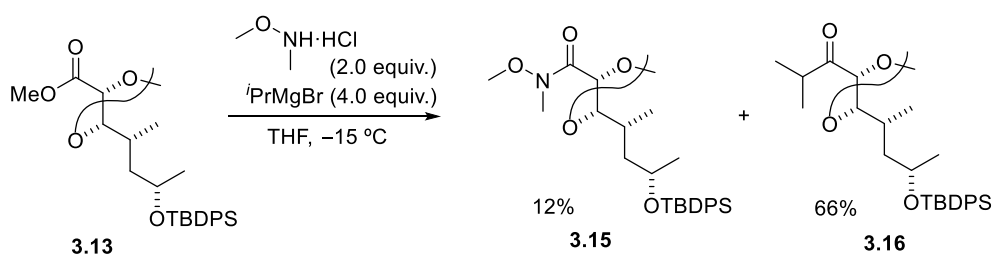


Esquema 3.18. Reacción de las amidas de Weinreb con reactivos organometálicos

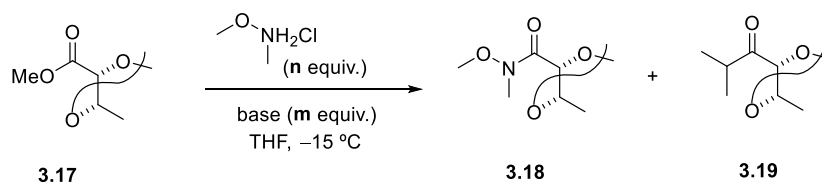
En nuestros estudios iniciales intentamos convertir el éster **3.13** en la cetona vinílica **3.15** vía el intermedio *N*-metoxi-*N*-metilamida (**3.14**) con un reactivo organomagnésiano.


Esquema 3.19. Retrosíntesis de la cetona vinílica

La amida de Weinreb se preparó por tratamiento del éster con $i\text{PrMgCl}$ y $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$.¹²¹ Sin embargo, cuando la mezcla de **3.13** con el hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina en THF se trató con $i\text{PrMgBr}$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se obtuvo la amida deseada **3.15** junto a la isopropilcetona **3.16** en una relación 15:85. También se probó la formación de la amida con AlMe_3 ,¹²² pero se obtuvieron bajos rendimientos, observándose mayoritariamente el material de partida.


Esquema 3.20. Reacción de la amida de Weinreb con $i\text{PrMgBr}$

Se decidió entonces estudiar más a fondo la reacción, empleando para ello un modelo de la cetona metílica con el diol protegido en forma de acetal.



Entrada	n	Base	m	T (°C)	3.17	3.18	3.19
1	2.0	$i\text{PrMgBr}$	4.0	-15	0	22	78
2	1.5	$i\text{PrMgCl}$	3.0	-20 a -10	0	33	66
3	1.0	$i\text{PrMgCl}$	2.0	-15 a -10	15	40	45
4	2.1*	$i\text{PrMgCl}$	4.0	-78 a t.a.	0	50	50
5	1.5	LiHMDS	3.0	-10 a t.a.	0	100	0

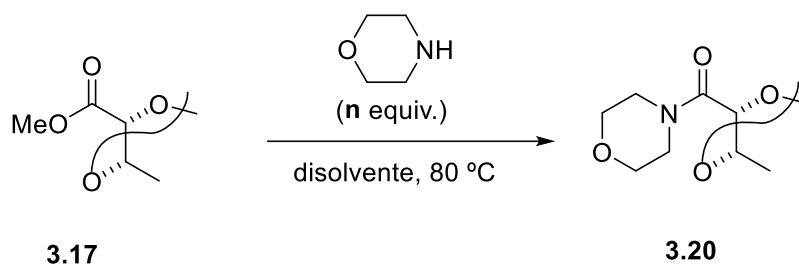
* Tratamiento de la amina con base y posterior adición del éster

Tabla 3.4. Síntesis de la amida de Weinreb

Se ensayaron varias condiciones para formar la amida de Weinreb. El uso de ⁱPrMgCl no dio resultados positivos en la formación de **3.18**, ya que en la mayoría de casos predominaba la isopropil-cetona **3.19**. Al observarse esta cetona, se probó la conversión directa a cetona vinílica *via* intermedio de amida de Weinreb, ya que en la metodología reportada por Williams y colaboradores el reactivo de Grignard es usado tanto como base como reactivo organometálico.¹²¹ No obstante, se obtuvo el producto de doble adición juntamente con el producto deseado.

Por otro lado, la base no nucleófila LiHMDS dio lugar a la amida deseada **3.18** como único producto con un rendimiento del 100%.^{121,123}

En paralelo, también se estudió la conversión del éster modelo **3.17** en la correspondiente amida de morfolina, **3.20**. Ésta es una alternativa más barata a la amida de Weinreb para preparar cetonas y aldehídos a partir de ésteres.¹²⁰

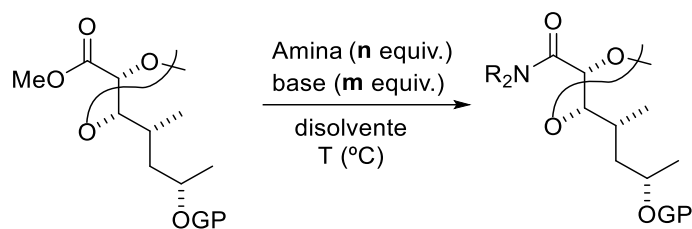


Entrada	n	Disolvente	T (°C)	3.17	3.20
1	20	Tolueno	80	100	0
2	-	Morfolina [0.1 M]	80	0	100

Tabla 3.5 Formación de la amida de morfolina

Aunque no pudo observarse el producto deseado cuando la reacción se realizó en tolueno y 20 equivalentes de morfolina, la conversión a **3.20** fue completa con morfolina como disolvente, a 80 °C durante 12 h.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la transformación del éster metílico en amida de Weinreb y de morfolina, se llevaron a cabo estas reacciones tanto con la molécula objetivo protegida en forma de TBDPS **2.13** como sin grupo protector en la posición C25 **2.12**.

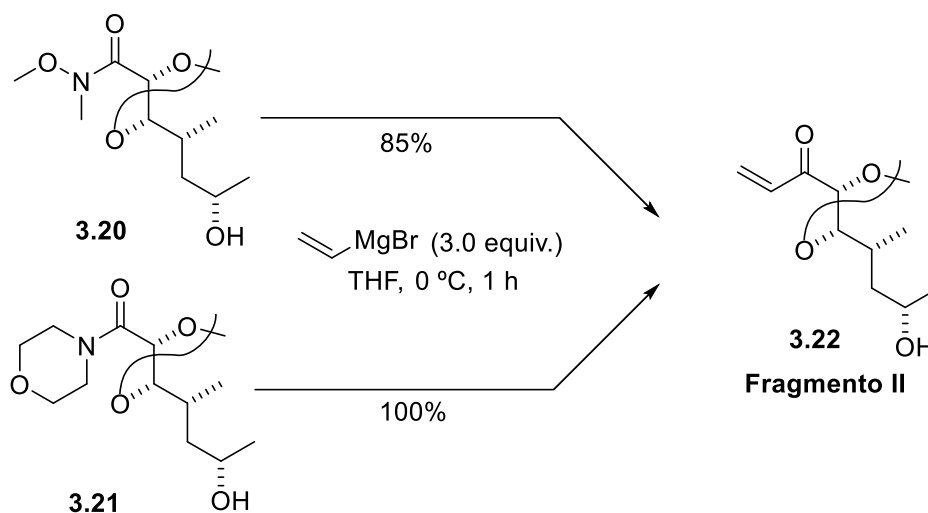


Entrada	GP	Amina	n	Base	m	Disolvente	T (°C)	Producto
1	TBDPS	Weinreb	1.55	LiHMDS	3.0	THF	-10 a t.a.	3.15 (62%)
2	H	Weinreb	1.5	LiHMDS	4.1	THF	-10 a t.a.	3.20 (55%)
3	H	Morfolina	-	-	-	Morfolina	80	3.21 (90%)

Tabla 3.6. Formación de la amida

Ambas vías dieron resultado positivo, obteniendo mayor rendimiento con la amida de morfolina. Además, esta transformación pudo conseguirse con el alcohol C25 libre, por lo que podemos acortar dos etapas sintéticas (protección/desprotección) mejorando la economía de átomos y etapas.

Una vez obtenidas las amidas **3.20** y **3.21**, y como ambas son intermedios para la preparación de cetonas, se hicieron reaccionar con el correspondiente magnesiano vinílico para obtener el **Fragmento II**.



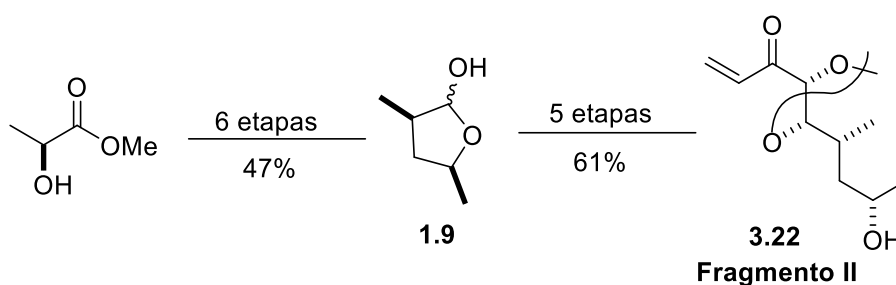
Esquema 3.21 Síntesis de la cetona vinílica 3.22

De esta manera, se consiguió la síntesis del **Fragmento II** en forma de cetona vinílica con muy buena diastereoselectividad y excelente rendimiento.

3.6 Conclusiones

Con los resultados presentados en este capítulo, se puede concluir que:

- La reacción de olefinación de tipo Horner–Wadsworth–Emmons tiene lugar en condiciones más básicas que la análoga olefinación de Wittig con iluros estabilizados. En estas condiciones, el lactol precursor de la síntesis del **Fragmento II** de la **Anfidinolida B₂**, **1.9**, sobrerreacciona dando lugar a la adición conjugada intramolecular de oxa-Michael. Así, la reacción de olefinación de Wittig constituye la alternativa sintética más razonable para nuestra síntesis.
- El 2,2,2-trifluoroetanol es un aditivo clave en la reacción de Wittig con Ph₃P=CHCO₂Et, en el caso del lactol **1.9**, ya que evita la posibilidad de catálisis básica, permitiendo así una conversión completa de la reacción sin ningún tipo de producto de adición conjugada.
- Con tal de obtener la cetona vinílica **3.22** (**Fragmento II**) sería óptimo efectuar la olefinación del lactol **1.9** con un iluro de fosonio derivado de la amida de morfolina o de Weinreb. Sin embargo, la pérdida de diastereoselectividad en la etapa de dihidroxilación asimétrica de Sharpless estudiada por Diego Aparicio en su Máster¹²⁴ hace inviable esta alternativa para la síntesis total de la **Anfidinolida B₂**.
- Partiendo del lactato de metilo, se ha conseguido la síntesis del **Fragmento II** con excelente diastereoselectividad en un total de 11 etapas y 29% de rendimiento.



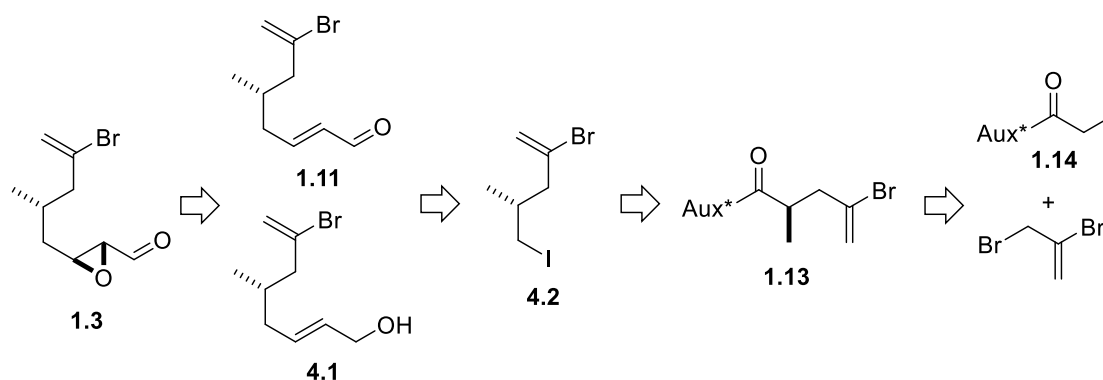
Esquema 3.22. Esquema sintético del Fragmento I

CAPÍTULO 4

Síntesis del Fragmento III

4.1 Análisis retrosintético

El **Fragmento III** de la **Anfidinolida B₂** corresponde a la cadena C7–C13 de la molécula, la parte sur-oeste. Contiene un α,β -epoxi carbonilo, un estereocentro y un haloalqueno que servirá para la unión con el **Fragmento I** mediante un acoplamiento cruzado catalizado por Pd. En el **Esquema 4.1** puede observarse la estrategia retrosintética:



Esquema 4.1. Retrosíntesis del Fragmento III

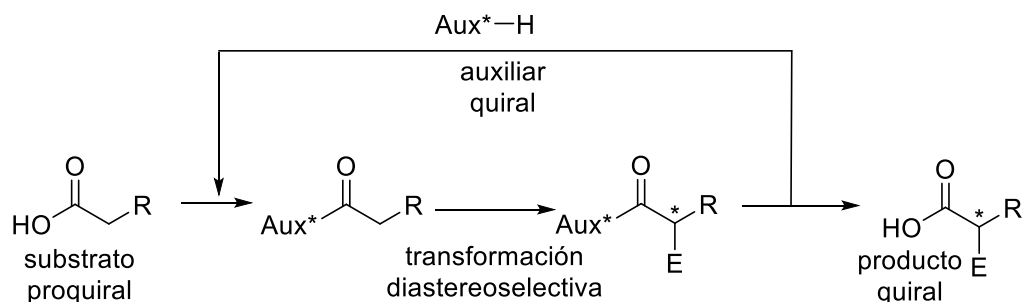
El epóxido **1.3** provendría de una epoxidación asimétrica organocatalítica del aldehído α,β -insaturado **1.11** o bien de la epoxidación de Sharpless del correspondiente alcohol alílico **4.1**. Éste se podría sintetizar mediante un acoplamiento de Negishi tipo Csp^3-Csp^2 entre el haluro **4.2** y un sintón tipo iodoacrilato. La alquilación del auxiliar quiral de Evans y el 2,3-dibromopropeno, ya estudiada anteriormente en el grupo,⁴⁶ dará lugar al bromuro vinílico quiral con el que poder obtener por reducción el alcohol derivado del yoduro **4.2**.

En este capítulo se muestra el estudio de las reacciones de Negishi Csp^3-Csp^2 para alargar la cadena sureña del **Fragmento III**, así como su unión con el **Fragmento I** para obtener el **Fragmento Oeste** completo.

4.2 Síntesis del Fragmento C10–C13

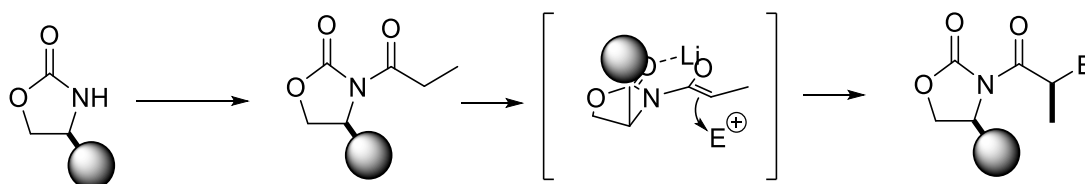
4.2.1 Alquilación asimétrica de Evans

Los auxiliares quirales son compuestos químicos que se incorporan temporalmente en la molécula para controlar la estereoquímica de una reacción. Posteriormente son eliminados (y reciclados) del sustrato para continuar con la síntesis, **Esquema 4.2**.



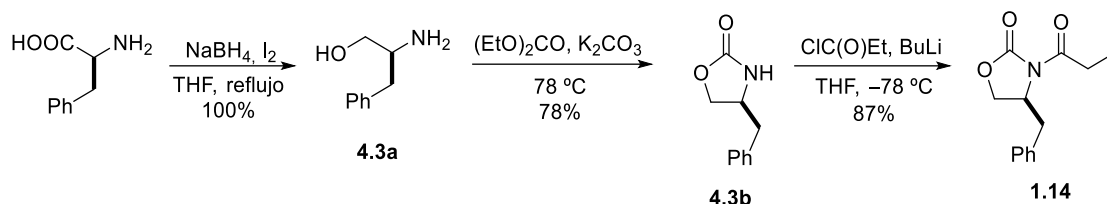
Esquema 4.2. Auxiliar quiral

El concepto de auxiliar quiral fue introducido por Corey con el uso de 8-fenilmentol en la síntesis de un intermedio de la prostaglandina.¹²⁵ Sin embargo, los más conocidos y estudiados en la actualidad son la pseudoefedrina y las oxazolidinonas de Evans. Estas últimas se sintetizan a partir de aminoácidos naturales y sus enantiómeros no-naturales son de fácil acceso. Estas imidas forman Z-enolatos rígidos con muy alta selectividad, ya que el catión metálico suele coordinarse con el carbonil endocíclico formando un quelato. El electrófilo se aproxima por la cara menos impedida estéricamente, dando el producto alquilado, véase **Esquema 4.3**, con muy buenas diastereoselectividades.^{126,127}



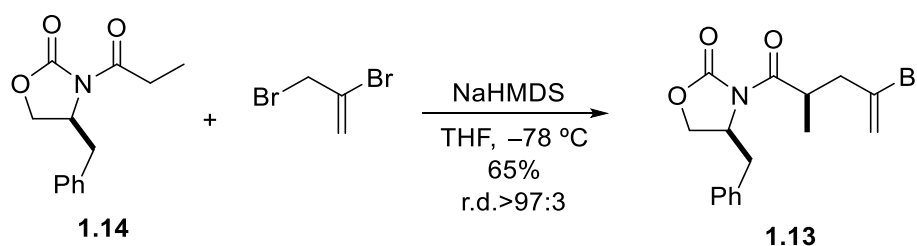
Esquema 4.3. Oxazolidinonas de Evans

Primero se sintetizó el auxiliar quiral necesario para la alquilación deseada. La síntesis, como se muestra en el **Esquema 4.4**, comienza con la reducción del aminoácido natural L-alanina. Este aminoalcohol reacciona con dietilcarbonato para formar la oxazolidinona quiral **4.3b**. Su acilación con cloruro de propionilo proporciona **1.14**.



Esquema 4.4. Síntesis de la oxazolidina 1.14

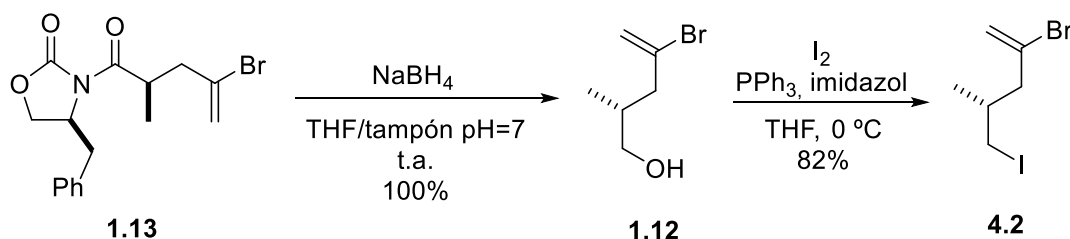
Al llevar a cabo la alquilación del 2,3-dibromopropeno con el compuesto **1.14** se obtuvo el producto **1.13** con rendimiento moderado y excelente diastereoselectividad, véase el **Esquema 4.5**. Esta alquilación había sido descrita por el grupo de Evans con el enantiómero de la oxazolidinona **1.14**.¹²⁸



Esquema 4.5. Alquilación de Aux*COEt con 2,3-dibromopropeno

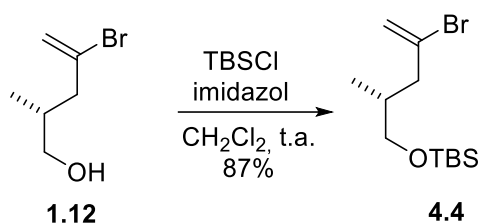
4.2.2 Síntesis del Fragmento C10-C13

Una vez obtenido el compuesto **1.13** eliminamos reductivamente el auxiliar quiral, obteniendo el alcohol primario **1.12**. Éste nos condujo al haluro *sp*³ **4.2** que permitiría alargar la cadena mediante una reacción de *cross coupling*.



Esquema 4.6. Reducción de la oxazolidina y preparación de 4.2

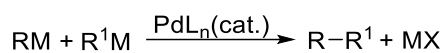
Paralelamente, se quiso estudiar la unión de este fragmento con el **Fragmento I**, por lo que se decidió proteger el alcohol **1.12** y utilizar este sintón como modelo para las pruebas de la reacción de Negishi que construirían el enlace C13-C14.



Esquema 4.7. Protección del alcohol

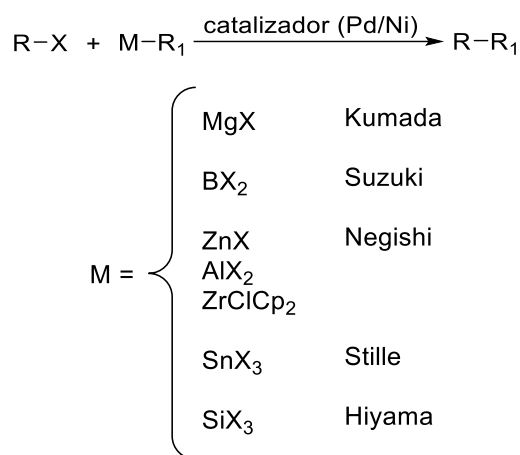
4.3 Reacciones de *cross coupling* catalizadas por Pd

Las reacciones de *cross coupling* catalizadas por paladio entre un organometálico (R-M) y un electrófilo (R¹-X) se han convertido en uno de los métodos más generales y selectivos para la construcción de enlaces C-C en las últimas décadas.^{129,130}

Esquema 4.8. Reacciones de *cross-coupling*

El grupo R unido al metal puede ser aril, alquenil, alquínil, alil, benzil, propargil, alquil, ciano o enoxi; mientras que R¹ puede ser aril, alquenil, alquínil, alil, benzil, propargil, alquil o acil.

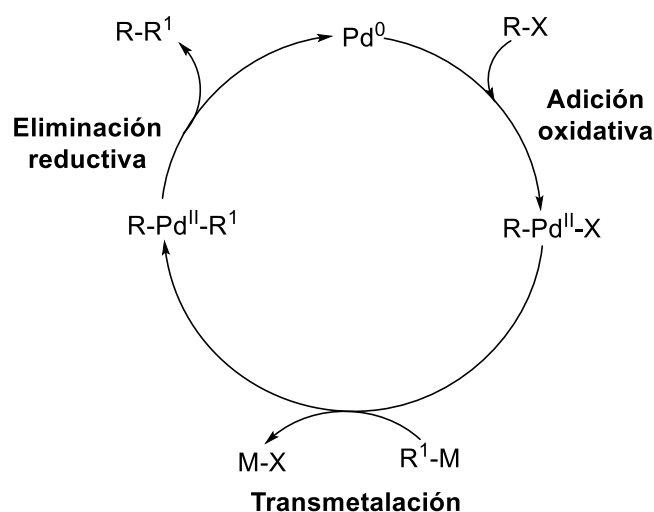
Originariamente, esta química fue desarrollada empleando reactivos de Grignard (M = Mg) o organolíticos (M = Li), pero hoy en día existen protocolos para compuestos organometálicos con enlaces no tan iónicos entre el carbono y el correspondiente elemento metálico o semimetálico (M = B, Zn, Sn o Si).¹³⁰

Esquema 4.9. Reacciones de *cross coupling*

La mayoría de reacciones catalizadas por paladio transcurren por un ciclo catalítico similar al que se muestra en el **Esquema 4.10**:

1. Adición oxidativa del C-X al centro metálico.

2. Transmetalación para formar el intermedio diorganometálico.
3. Eliminación reductiva para formar el producto de *cross coupling* y regenerar el catalizador activo.



Esquema 4.10. Ciclo catalítico de cross couplings

El ciclo se inicia con la adición oxidativa del haluro a la especie catalítica activa $\text{Pd}(0)\text{L}_n$, lo que es seguido por la transmetalación de la especie organometálica para generar $\text{R-Pd}(\text{II})-\text{R}^1$, que contiene ambos fragmentos orgánicos. La eliminación reductiva posterior da lugar a la formación del enlace C–C con regeneración de la especie de $\text{Pd}(0)$, que vuelve a entrar en el ciclo catalítico.¹³¹

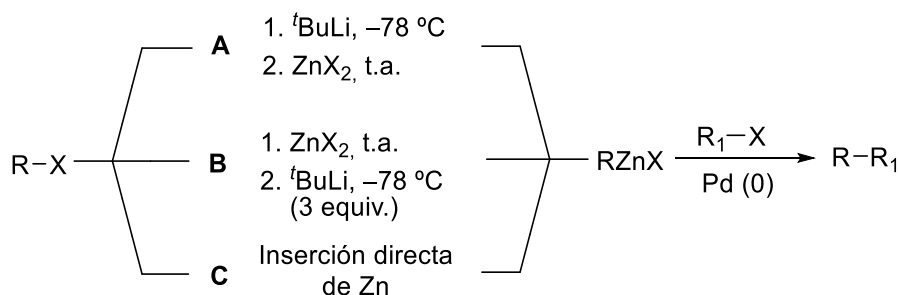
4.4 Reacción de Negishi

La reacción de Negishi emplea un organozinc, que reacciona con un equivalente de haluro. Este método es compatible con un amplio rango de grupos funcionales incluyendo cetonas, ésteres, aminas y nitrilos. A diferencia de otros metales, en esta reacción pueden estar involucradas diferentes especies organometálicas como monoalquilzincs, diorganozincs u organozincatos. Las condiciones suelen ser muy suaves: normalmente las reacciones avanzan a temperatura ambiente.^{132,133}

Debido a su tolerancia a distintos grupos funcionales, para la formación del enlace $\text{C}8-\text{C}9$ se pensó en una reacción de Negishi del tipo $\text{Csp}^3-\text{Csp}^2$.

4.4.1 Formación del organozinc

Los reactivos de organozinc pueden ser preparados *in situ* a través de varios procedimientos, como la transmetalación de los correspondientes compuestos organolíticos o de reactivos de Grignard, o vía adición oxidativa de Zn(0) activado al derivado halogenado.¹³⁴



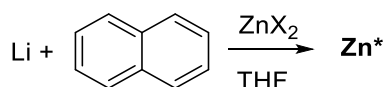
Esquema 4.11. Formación de organozinc

El protocolo habitual de formación de organozincs a partir de haluros pasa por la correspondiente especie organolítica generada por reacción con ^tBuLi y posterior transmetalación con ZnX₂ anhidro (**Método A**). En cambio, Smith y col. describieron un protocolo en la que una mezcla previa de ZnCl₂ y haluro es tratado con 3 equivalentes de ^tBuLi (**Método B**).¹³⁵ De esta forma, es posible que se genere el diorganozinc asimétrico RZn^tBu, una especie más reactiva que RZnX.

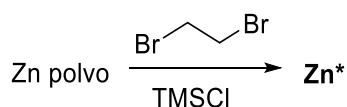
La inserción directa de zinc (**Método C**) en haluros de alquilo proporciona una vía conveniente para la preparación de reactivos de alquilzinc.¹³⁶ Knochel y col. observaron que la velocidad de inserción aumentaba cuando el zinc era tratado con 1,2-dibromoetano (4-5 mol%) y TMSCl (3 mol%) antes de la adición del haluro de alquilo.^{137,138} También es posible la activación del zinc metálico por el método de Rieke, que implica la reducción de ZnCl₂ con naftaleno de litio.¹³⁹ Por último, en 2003 Huo publicó un procedimiento eficiente y general para la preparación de reactivos de alquilzinc a partir de bromoalcanos por calentamiento, en presencia de cantidades catalíticas de yodo, en un disolvente polar (DMA o DMF).¹⁴⁰

Inserción directa en haluros de alquilo:

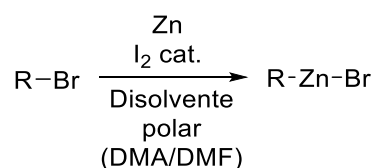
- Zn Rieke



- Método de Knochel



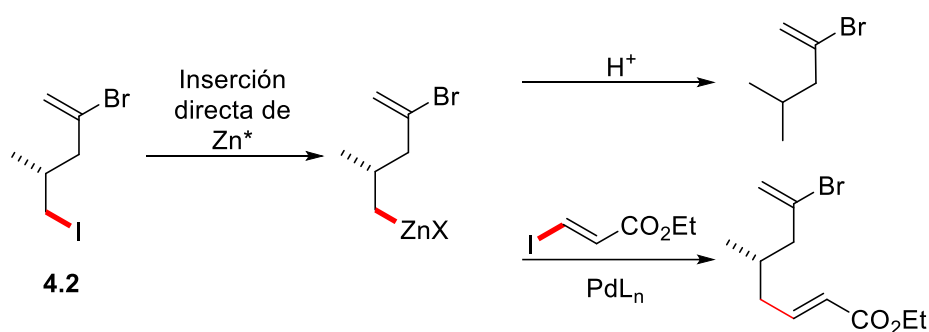
- Método de Huo



4.4.2 Formación del enlace C8-C9

Tanto el **Método A** como el **Método B** no podían emplearse en la formación del enlace deseado, ya que en presencia de ^tBuLi el bromuro de vinilo también reaccionaría. Debíamos recurrir, por tanto, a un método quimioselectivo en el que formar únicamente el zincato *sp*³.

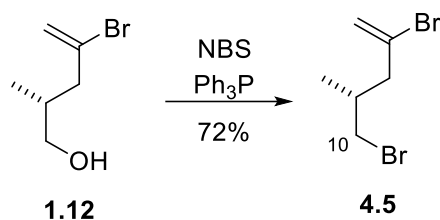
Quisimos examinar los tres protocolos de inserción directa en el yoduro alquílico **4.2** para poder formar el enlace C9-C10 que nos llevaría al sintón del **Fragmento III**. No obstante, en ninguno de los casos se observó el producto deseado. Tanto en el caso del método de Rieke como el de Knochel, únicamente se observó material de partida, quizás debido a la pequeña escala en la que trabajábamos.



Esquema 4.12. Inserción directa de zinc en 3.3

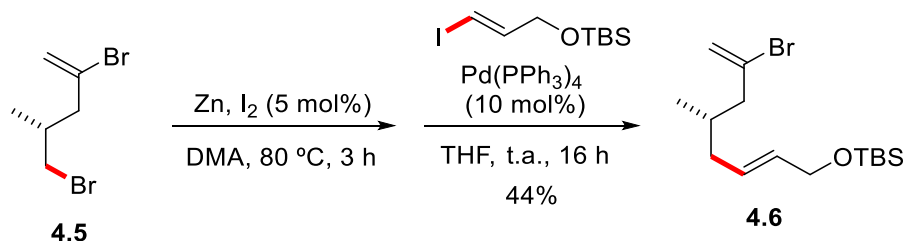
Cuando el yoduro **4.2** fue tratado con polvo de zinc y yodo catalítico (5 mol%) en DMA a 80 °C durante tres horas, el material de partida desaparecía pero no se observaba ningún producto por RMN de ¹H tras evaporar. Suponiendo que la zincación había funcionado pero el producto hidrolizado era volátil, se decidió probar la reacción de Negishi con (*E*)-3-yodoacrilato de etilo y Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). Sin embargo, solamente se obtuvieron productos de degradación que no pudieron ser identificados.

Teniendo en cuenta que los alquilos utilizados por Huo en su artículo eran bromuros, se preparó **4.5** haciendo reaccionar al alcohol **1.12** con NBS y Ph₃P (**Esquema 4.13**). Así se obtuvo con un 72% de rendimiento el producto deseado para las pruebas de inserción directa de zinc mediante el método de Huo.



Esquema 4.13. Bromación de 3.6

Se procedió entonces a probar la reacción de Negishi activando el bromuro alquílico con el método de Huo, zinc en presencia de yodo catalítico (5 mol%) en DMA a 80 °C durante 3h, y posterior adición del yoduro vinílico y Pd(PPh₃)₄ como catalizador. Estas reacciones se llevaron a cabo a mayor escala que las realizadas con **4.2**, ya que la adición del haluro tiene que hacerse sin disolvente para no diluir la solución de la reacción de inserción de zinc.

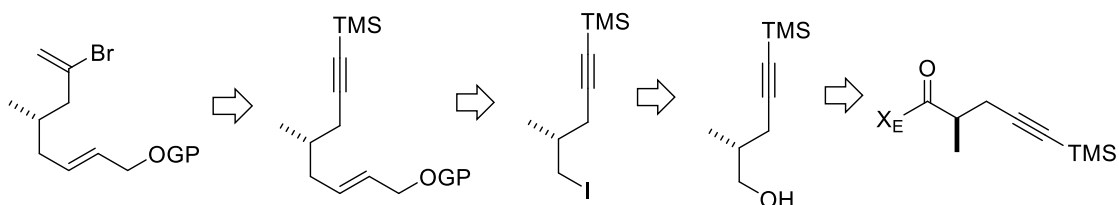


Esquema 4.14. Reacción quimioselectiva de Negishi

En estas condiciones el producto deseado, **4.6**, pudo ser aislado, pero en ninguno de los casos superó el 44% de rendimiento.

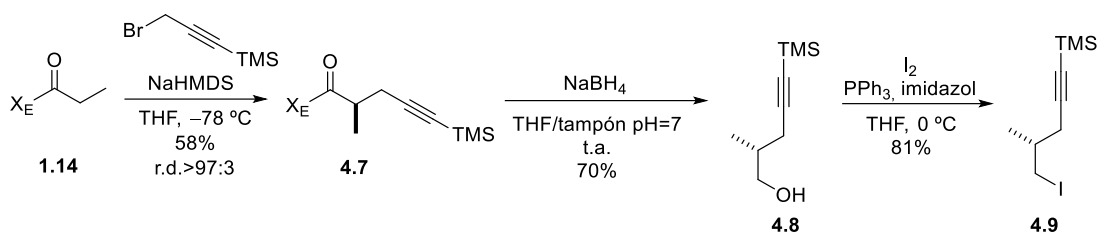
4.4.3 Cambio de sintón

La inserción directa no funcionó como esperábamos, por lo que decidimos cambiar la estrategia sintética y realizar esta reacción con un equivalente sintético del bromuro vinílico **4.5** con el que pudiéramos utilizar ^tBuLi para formar el organozinc.



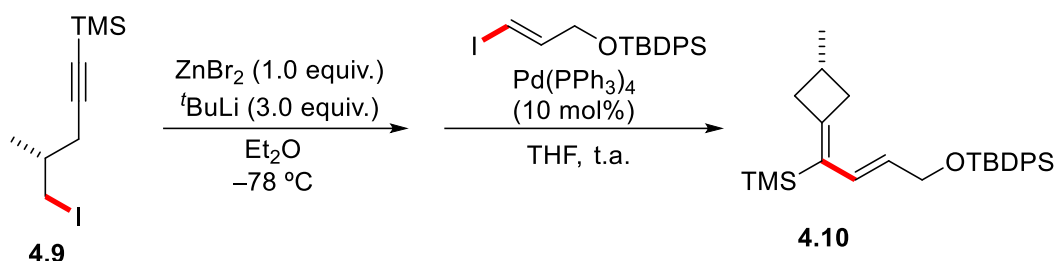
Esquema 4.15. Retrosíntesis del alquino

Para ello se siguió la misma estrategia sintética pero utilizando el 3-bromopropino protegido en forma de TMS en vez de 2,3-dibromopropeno para la alquilación de Evans. Como puede verse en el **Esquema 4.16** se consiguió el yoduro **4.9** en apenas 3 etapas.

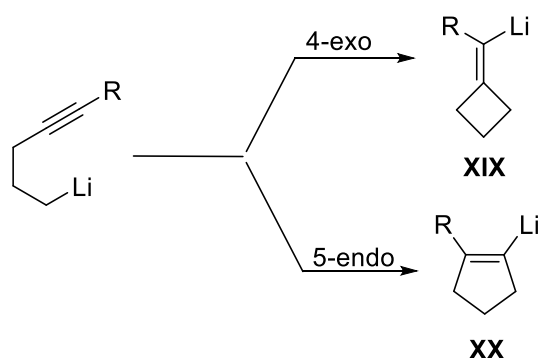


Esquema 4.16 Síntesis de 3.29

Sin embargo, a pesar de que ensayamos los métodos de Knochel y Negishi y la modificación de Smith en el yoduro **4.9**, ninguno de ellos nos llevó a la molécula deseada. En la mayoría de casos obtuvimos productos de degradación o protonación, mientras que con el protocolo de Smith (condiciones de Barbier y uso de 3 equivalentes de $t\text{BuLi}$), tuvo lugar una ciclación intramolecular y una reacción posterior de *cross coupling* con el yoduro vinílico, como se resume en el **Esquema 4.17**.

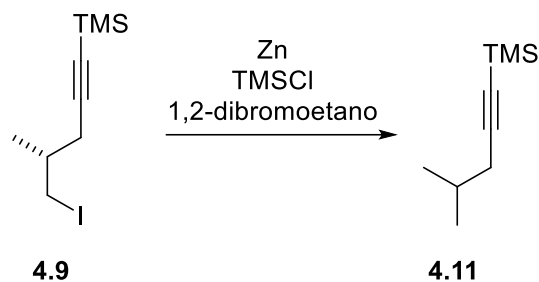
Esquema 4.17. Ciclación 4-*exo-dig*

Las reglas de Baldwin para el cierre de anillos mantienen que las ciclaciones 4-*exo-dig* que dan lugar a tensos ciclobutilidenos (**XIX**) son una vía desfavorecida en comparación al proceso 5-*endo-dig* que forma el litiociclopenteno **XX**.¹⁴¹

Esquema 4.18. Ciclación 4-*exo* vs. 5-*endo*

No obstante, en la literatura encontramos varios casos en los que la ciclación 4-*exo* es la predominante con sistemas organometálicos 4-pentínicos.¹⁴²⁻¹⁴⁴ De hecho, en el trabajo de Ovaska y col. obtienen de manera cuantitativa estos ciclobutanos al llevar a temperatura ambiente los productos litiados de compuestos muy parecidos a **4.9**.

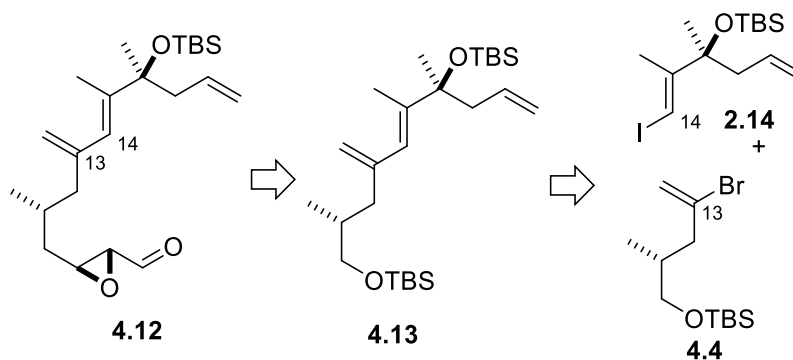
Por lo tanto, creemos que esta ciclación es muy rápida, y tras formar el ciclobutadienilo, éste transmetalata con el ZnCl₂ para posteriormente dar lugar al *cross coupling* con el yoduro vinílico con lo que se obtiene **4.10**. Creemos que la ciclación ocurre con el producto litiado y no el organozinc, ya que en las pruebas realizadas con el procedimiento de Knochel no observamos este compuesto cíclico pero sí que observamos el producto de protonación **4.11**.



Esquema 4.19. Reacción de Knochel de 4.9

4.5 Estudio de la unión de los Fragmentos I y III

Paralelamente, dados los bajos rendimientos obtenidos en la elongación del **Fragmento III**, se decidió cambiar de estrategia y unir primero el **Fragmento I** con **4.4** y posteriormente continuar construyendo la cadena por la parte del sur.

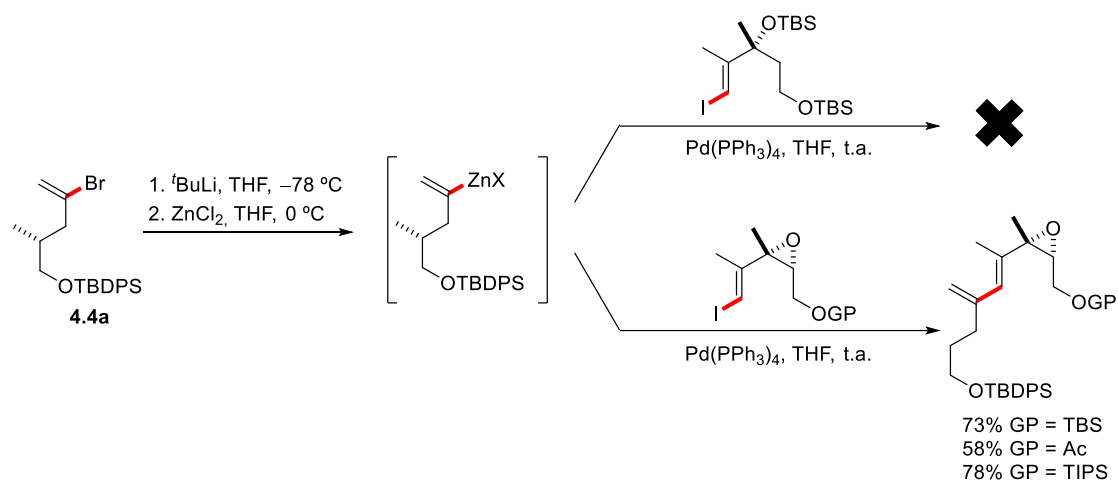


Esquema 4.20. Retrosíntesis del Fragmento Oeste

La formación del enlace C₁₃–C₁₄ mediante catálisis de paladio ya se había intentado varias veces en el contexto de la síntesis total de la **Anfidinolida B, G o H**. El grupo de Fürstner realizó esta unión mediante una reacción de Stille donde las condiciones tuvieron que ser optimizadas para obtener un buen rendimiento.⁴¹

Las pruebas previas, realizadas en nuestro laboratorio por Mireia Sidera en su Tesis Doctoral,³⁸ de acoplamiento de un alcohol alílico terciario protegido bajo diferentes condiciones de reacción y utilizando siempre como catalizador Pd(PPh₃)₄, no nos permitieron obtener el producto

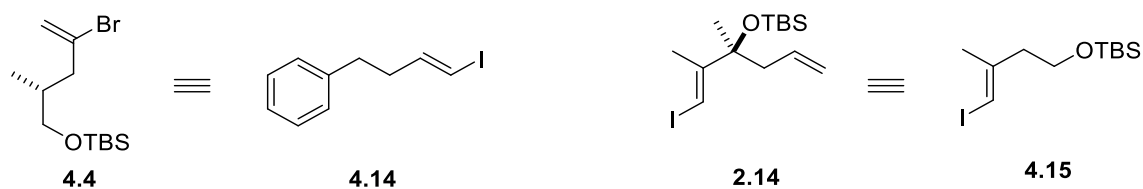
deseado. No obstante, la reacción de Negishi con un epóxido alílico sí nos condujo al producto de *cross coupling* (**Esquema 4.21**).



Esquema 4.21. Precedentes sintéticos (Tesis de Mireia Sidera)

A pesar de que Mireia Sidera no obtuvo resultados positivos en la unión del **Fragmento III** con el alcohol terciario del **Fragmento I**, se decidió continuar explorando más a fondo esta vía con la molécula **2.14**, ya que nos permitiría una síntesis mucho más convergente.

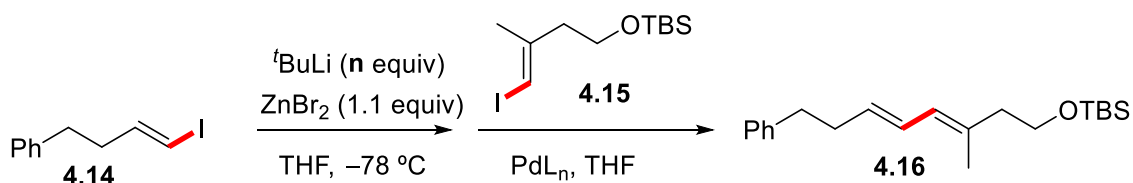
Tanto **4.4** como **2.14** son moléculas muy avanzadas en la síntesis, por lo que para la optimización de la reacción de Negishi se decidió emplear modelos de más fácil acceso (**4.14** y **4.15** respectivamente).



Esquema 4.22. Moléculas modelo

Por lo que se refiere a la formación del organozinc, primero ensayamos la inserción directa de Huo usada anteriormente y que se ha aplicado en muchas ocasiones para la formación de haluros de organozinc a partir de haluros de alquilo RX.¹⁴⁰ Este método no resultó eficiente en nuestro caso, recuperándose el material de partida intacto. El método no sirve para haluros vinílicos.

Tuvimos que optar, por tanto, por la litación clásica con ^tBuLi, seguida de intercambio de Li por Zn con ZnX₂. Como puede observarse en la **Tabla 4.1** se compararon los catalizadores más representativos de las reacciones de *cross-coupling* y se optimizó la cantidad de ^tBuLi necesario.

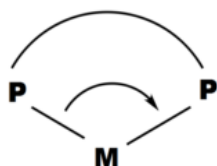


Entrada	n	PdL _n	T (°C)	t (h)	4.16
1	2.0	1 % Pd(PPh ₃) ₄	t.a.	16	70%
2	2.0	2 % Pd(PPh ₃) ₄	t.a.	4	50%
3	3.0	2 % Pd(PPh ₃) ₄	t.a.	4	50%
4	2.0	5 % Pd(PPh ₃) ₄	60	4	85%
5	2.0	1% Pd ₂ dba ₃ , 2.5 % Xantphos	t.a.	4	88%
6	3.0	1% Pd ₂ dba ₃ , 2.5 % Xantphos	t.a.	4	92%
7	2.0	1% Pd ₂ dba ₃ ·CHCl ₃ , 2.5 % Xantphos	t.a.	4	87%
8	2.0	1% Pd ₂ dba ₃ , 2.5 % DPEphos	t.a.	4	88%
9	2.0	1% Pd ₂ dba ₃ , 3 % XPhos	t.a.	6	25%
10	2.0	1% Pd ₂ dba ₃ , 3 % RuPhos	t.a.	6	30%
11	2.0	2% XPhos-Pd-G1	t.a.	6	70%
12	2.0	2% XPhos-Pd-G3	t.a.	6	70%

Tabla 4.1. Optimización de cross-coupling

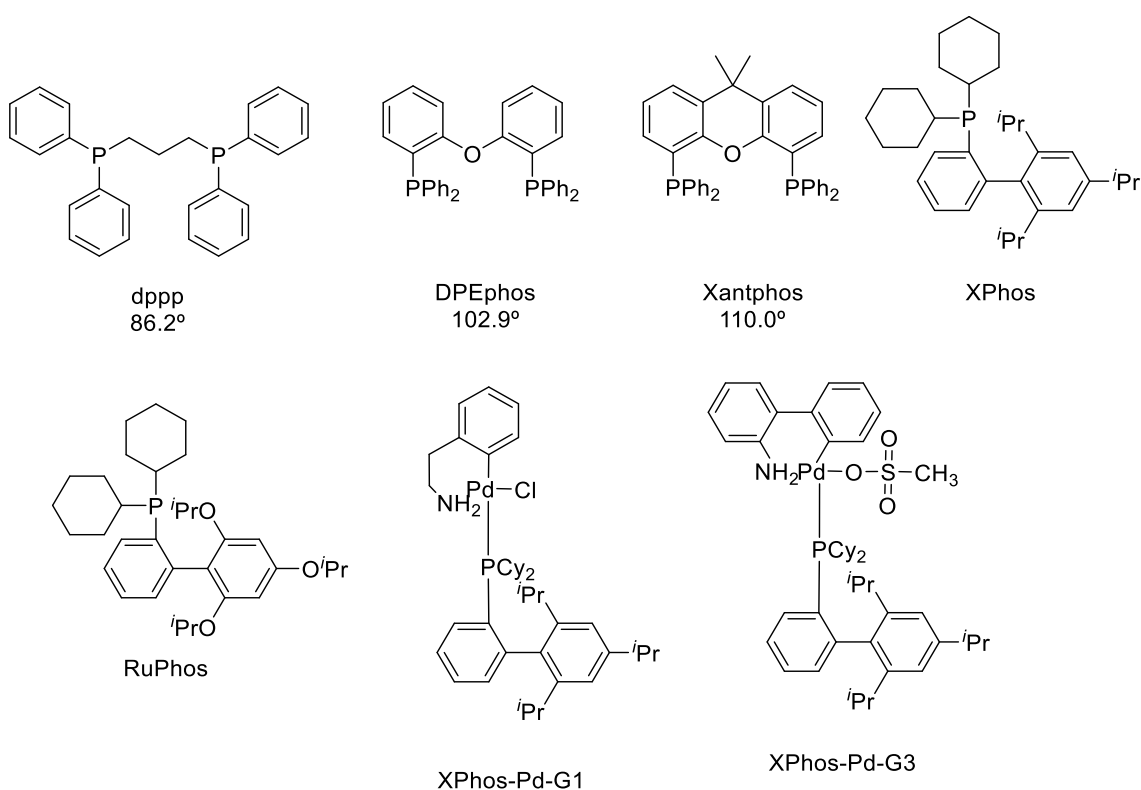
El uso de ligandos bidentados ayudó notablemente a la reacción, observándose una conversión total en apenas 4 h. Aunque el catalizador más común en las reacciones de Negishi es Pd(PPh₃)₄, hoy en día se dispone de un gran número de ligandos tipo fosfina que permiten modular la actividad y eficiencia de cualquier catalizador.

Van Leeuwen y col. realizaron un estudio en el que se relacionaba la reactividad y estabilidad de los complejos del metal de transición con los ángulos de mordedura (*bite angle*) de diferentes difosfinas en las reacciones de *cross coupling* catalizadas por paladio.¹⁴⁵



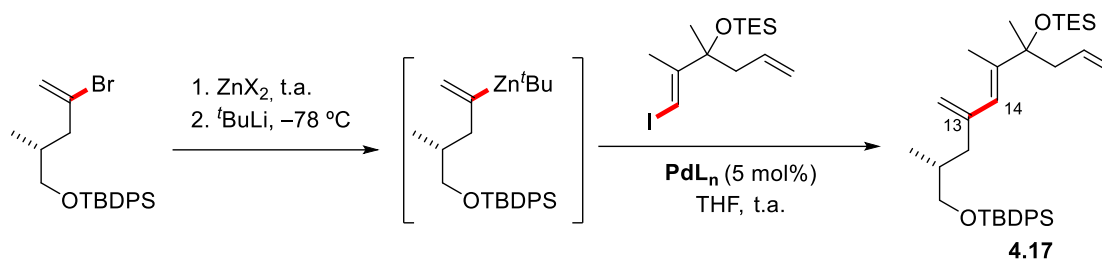
Esquema 4.23. Bite angle

Observando los resultados, las difosfinas ayudan a fijar una geometría del estado de transición, obteniendo mejores rendimientos del producto deseado. Esta mejora de rendimiento con el uso de difosfinas fue confirmada al aplicar estas condiciones a los fragmentos deseados de la Anfidinolida B₂.



Esquema 4.24. Ligandos difosfina y ligandos bifenilfosfina

En un estudio conjunto con Diego Aparicio, con el **Fragmento I** racémico,¹²⁴ se confirmaron los resultados de la Tesis Doctoral de Mireia Sidera con el uso de Pd(PPh₃)₄ al no observarse el producto deseado. Sin embargo, al utilizar Pd₂(dba)₃ junto a diferentes bifosfinas pudo aislarse el producto **4.17** con rendimiento moderado.

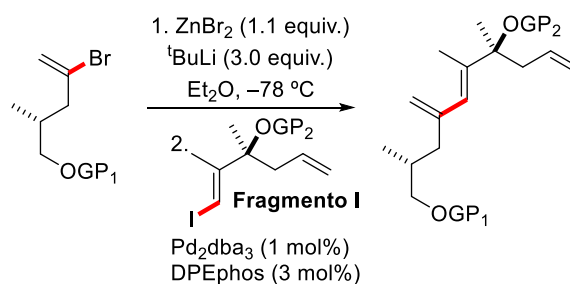


Entrada	PdL _n	4.17
1	Pd(PPh ₃) ₄	0
2	Pd ₂ (dba) ₃ /XPhos	20
3	Pd ₂ (dba) ₃ /dppp	40
4	Pd ₂ (dba) ₃ /DPEphos	55
5	Pd ₂ (dba) ₃ /Xantphos	46

Tabla 4.2. Formación del enlace C13–C14

Como puede observarse en la **Tabla 4.2** tanto dppp y DPEphos como Xantphos nos permitieron obtener el producto de *cross coupling*. Con el uso de la fosfina monodentada XPhos también se observó producto, aunque con un rendimiento menor (20%).

Se estudiaron entonces diferentes grupos protectores del grupo alcohol de **2.14**, con la estereoquímica deseada. Como se observa en la **Tabla 4.3**, con esto se consiguió aumentar el rendimiento a un 87% con ambos alcoholes protegidos en forma de éter de *tert*-butildimetilsililo, **4.13**.



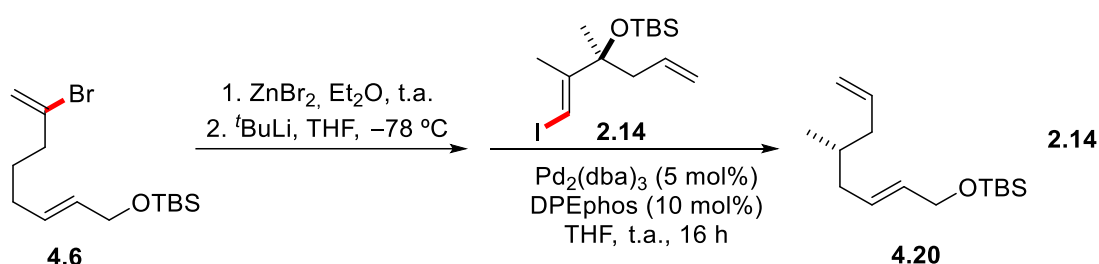
Entrada	GP ₁	GP ₂	Producto	Rendimiento
1	TBDPS	TES	4.18	55
2	TBS	TES	4.19	78
3	TBS	TBS	4.13	87

Tabla 4.3. Formación del enlace C13–C14 de la Anfidinolida B₂

Aunque se obtuvieron mejores resultados con **4.13**, la desprotección selectiva del alcohol primario para poder continuar la síntesis también se estudió con el compuesto **4.19**.

4.6 Síntesis de la cadena C7–C18

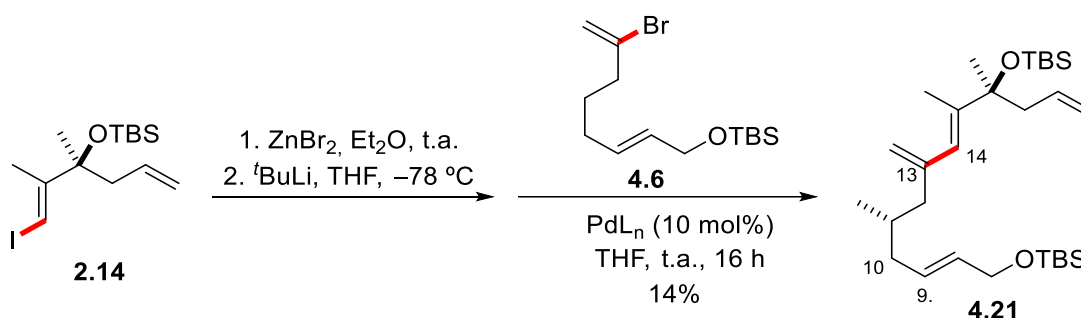
Una vez optimizada la reacción de formación del enlace C13–C14 entre los fragmentos **4.4** y **2.14**, se decidió probar la reacción de Negishi *Csp3–Csp2* con el fragmento **4.6** que, aunque se obtenía con bajo rendimiento, contenía todos los carbonos del **Fragmento III**. No obstante, y a pesar de ser una molécula muy parecida estructuralmente a **4.4**, la reacción no funcionó.



Esquema 4.25. Reacción de Negishi entre **4.6** y **2.14**

Después de dejar la reacción 16 h a temperatura ambiente, únicamente se observó el yoduro inalterado **2.14** y el producto deshalogenado **4.20**.

Se decidió entonces “invertir la polaridad de los sintones”, formando el organozinc a partir del yoduro vinílico **2.14** y sometiénolo posteriormente al acoplamiento con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{DPEphos}$ y el bromuro vinílico **4.6**.

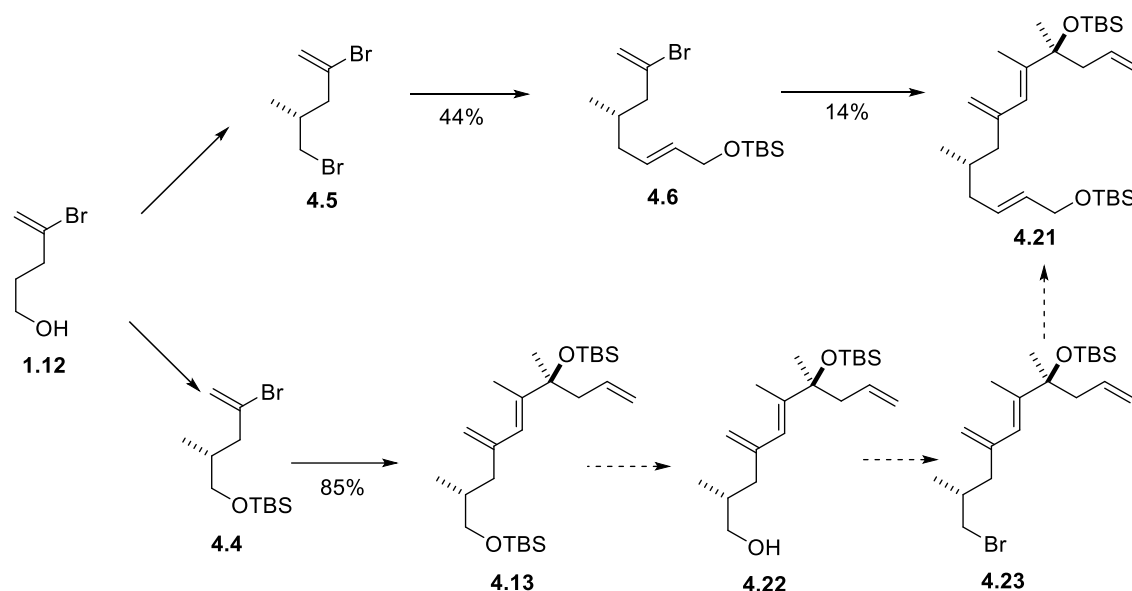


Esquema 4.26. Reacción de Negishi entre **2.14** y **4.6**

Aunque en este caso sí se observó el producto **4.21**, el rendimiento no fue suficientemente bueno (14%) para aplicar el procedimiento dentro de una síntesis total. El uso de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador tampoco aumentó el rendimiento (11%).

4.7 Alargamiento de la cadena del Fragmento Oeste

En vista de los resultados obtenidos en la formación del enlace C13–C14, de las pruebas anteriores, se decidió continuar la síntesis de la **Anfidinolida B₂** a partir de la molécula **4.13**, dado que el rendimiento del *cross coupling* era más elevado. Así pues, ensayamos el alargamiento de la cadena por C10 una vez unidos los dos fragmentos.



Esquema 4.27. Esquema sintético de 4.21

Para instalar los carbonos que faltan en el **Fragmento Oeste**, decidimos continuar con la estrategia de la reacción de Negishi, ya que esta vez no tendríamos problemas de quimioselectividad y podríamos recurrir al uso de ^tBuLi para la formación del organozincato. Para ello, era necesario desproteger el alcohol primario y transformarlo en haluro de alquilo.

4.7.1 Desprotección selectiva del alcohol primario

Como se ha comentado anteriormente, el estudio de la desprotección selectiva del alcohol primario para la elongación de este sintón se realizó tanto con **4.19** como con **4.13**.

La desprotección selectiva de alcoholes primarios en presencia de éteres de silicio terciarios es menos frecuente en la bibliografía que las desprotecciones selectivas de alcoholes primarios frente a otros primarios o frente a secundarios.¹⁴⁶

No obstante, medios ácidos como el CSA, PPTS o HF-pyr han servido para la desprotección selectiva de éteres de TBS de alcoholes primarios en presencia de O-TBS de alcoholes terciarios.^{147–149} También se encuentran ejemplos de desprotección de éteres de silicio primarios

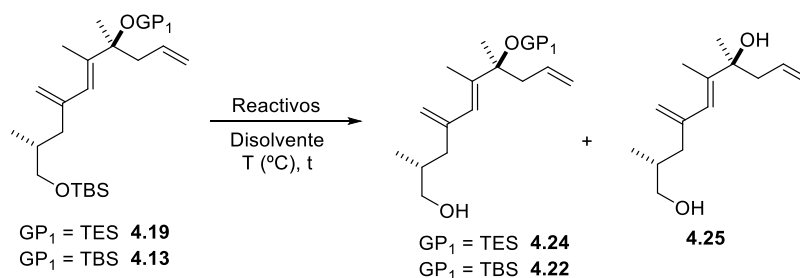
frente a terciarios en presencia de nucleófilos como el TBAF.¹⁵⁰⁻¹⁵² En estos casos el tiempo de reacción resulta crítico, ya que si la reacción se prolonga es factible la desprotección de los éteres de silicio más impedidos estéricamente.

Para nuestro caso en concreto, se describen los siguientes reactivos en el review de R. Crouch para desprotecciones selectivas de éteres de silicio:¹⁴⁶

Desprotección de	En presencia de	
	3º TES	3º TBS
1º TBS	HF·pyr Sc(OTf) ₃ TBAF/HOAc	CSA BF ₃ ·OEt ₂ HF·pyr NH ₄ F TBAF DDQ

Tabla 4.4. Métodos de desprotección selectiva

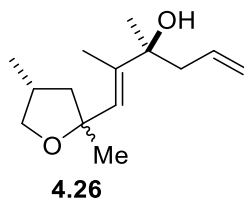
Con estas condiciones, estudiamos la desprotección selectiva del alcohol primario en ambas moléculas. En principio, el éter de silicio terciario, al estar más impedido estéricamente, debía ser menos propenso a desprotegerse.



Entrada	GP ₁	Reactivo	Disolvente	T (°C)	t (min)	MP:Producto:Diol
1	TES	TBAF (1.5 equiv.)	THF	t.a.	30	0:0:100
2	TES	TBAF (1.0 equiv.)	THF	0	30	0:0:100
3	TES	CSA (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	0	60	0:0:100
4	TES	PPTS (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂ /MeOH	0	180	36:12:56
5	TES	HF·pyr	Piridina	0	180	22:58:20
6	TES	Sc(OTf) ₃ (2 mol%) H ₂ O (5 equiv.)	THF	t.a.	360	11:37:52
7	TBS	TBAF (1.1 equiv.)	THF	t.a.	180	0:100:0

Tabla 4.5. Desprotección selectiva del alcohol primario

Como se observa en la **Tabla 4.5**, cuando el alcohol terciario estaba protegido en forma de éter de trietilsililo, la monodesprotección selectiva no pudo efectuarse con éxito. En la mayoría de casos comenzaba a formarse el diol antes de que acabara de consumirse el material de partida. El diol **4.25**, además, resultó ser muy sensible al medio ácido, observándose ciclación para formar los tetrahidrofuranos epiméricos **4.26** en contacto con el cloroformo, **Esquema 4.28**. Este hecho ya había sido observado por otros grupos en moléculas con estructura similar.¹⁵³

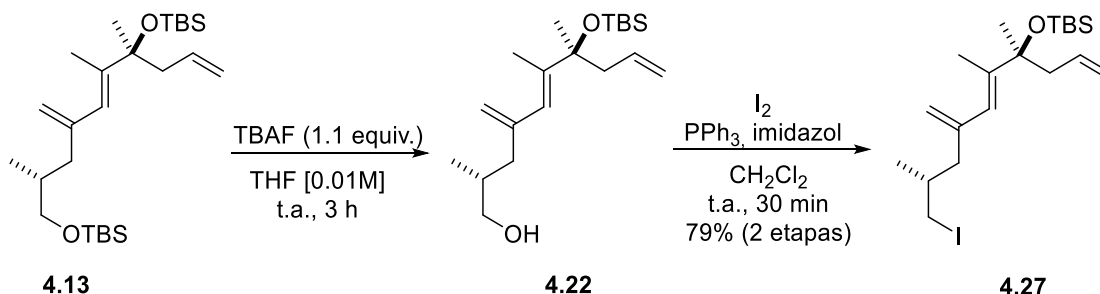
**Esquema 4.28. Ciclación del diol**

Aunque los mejores resultados se consiguieron con HF·pyr, no fueron suficientes para proseguir con la síntesis por esta vía, por lo que se ensayó con ambos alcoholes protegidos en forma de TBS.

En este caso, utilizando TBAF como fuente de fluoruro, pudo desprotegerse selectivamente el alcohol primario sin observar productos secundarios. De esta manera, se obtuvo el alcohol deseado **4.22** con un 82% de rendimiento.

4.7.2 Formación del enlace C₉-C₁₀

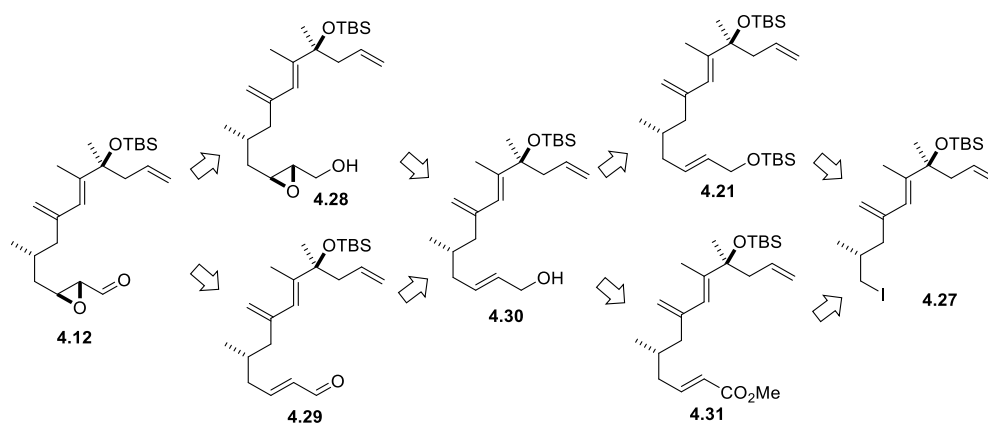
Una vez preparado **4.22**, se transformó el alcohol primario en yoduro, véase **Esquema 4.29**, para realizar el *coupling* de Negishi que nos permitiría alargar la cadena y generar el compuesto α,β -epoxicarbonílico.

**Esquema 4.29. Síntesis del yoduro 4.27**

Para la siguiente reacción, había que volver a estudiar la zincación de un haluro sp^3 del (**4.27**). En este caso, como no existían problemas de quimioselectividad por la presencia de otro haluro

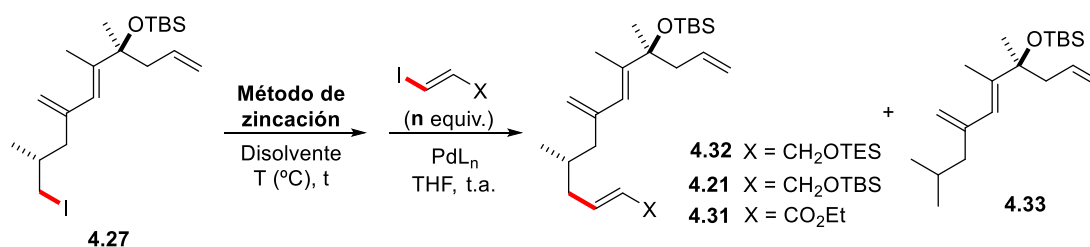
en la molécula, también se probó la litiación con $t\text{BuLi}$ y posterior transmetalación con ZnBr_2 como en el **capítulo 4.4.3** (pág. 66).

Para sintetizar el α,β -epóxido carbonílico **4.12**, necesario para la reacción de Julia–Kocienski, se pensaron en dos alternativas: la epoxidación de Sharpless y la epoxidación organocatalítica de Jørgensen. Para la primera era necesario tener el alcohol α,β -insaturado **4.30**, mientras que para la reacción organocatalítica se necesitaba el aldehído correspondiente **4.29**.



Esquema 4.30. Retrosíntesis del epóxido 4.12

Así pues, decidimos optimizar la formación del organozincato proveniente de **4.27** y la reacción de dicho organozinc con yoduros vinílicos.



Entrada	X	n	Método	Disolv.	T (°C)	t (min)	PdL _n	4.27:4.33:Prod.
1	CH_2OTES	0.9	Huo	DMA	80	480	5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	100:0:0
2	CH_2OTES	0.9	Knochel	THF	t.a.	15	5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	97:3:0
3	CH_2OTES	0.9	Negishi	THF	-78	15	5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0:90:10
4	CH_2OTES	0.9	Smith	Et_2O	t.a.	60	5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0:43:57
5	CH_2OTES	0.9	Smith	THF	t.a.	60	5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	2:53:55
6	CH_2OTBS	1.0	Huo	DMA	80	180	5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 12% DPEphos	100:0:0

7	CH ₂ OTBS	1.0	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	3% Pd ₂ (dba) ₃ 8% DPEphos	0:44:55 (25%)
8	CH ₂ OTBS	1.4	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	5% Pd ₂ (dba) ₃ 12% DPEphos	0:38:62 (50%)
9	CH ₂ OTBS	1.4	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	10% Pd(PPh ₃)	0:32:68 (57%)
10	CH ₂ OTBS	1.4	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	10% Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	0:50:50 (47%)
11	CH ₂ OTBS	2.0	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	5% Pd ₂ (dba) ₃ 12% DPEphos	0:24:76 (76%)
12	CO ₂ Et	1.4	Smith	Et ₂ O	t.a.	60	5% Pd ₂ (dba) ₃ 12% DPEphos	0:38:62 (62%)

Tabla 4.6. Formación del enlace C9–C10

Como se observa en la **Tabla 4.6**, ni la metódica de Huo ni la de Knochel sirvieron para formar el organozincato deseado. Ambos protocolos de inserción directa utilizan zinc activo (activado con I₂ o TMSCl/dibromoetano) y sirven para haluros *sp*³. Aunque a priori deberían haber funcionado en la molécula **4.27**, creemos que la escala en la que se realizan las pruebas (0.1 mmol) es demasiado pequeña para la reacción funcione. En la literatura únicamente encontramos un ejemplo de *cross coupling* utilizando el procedimiento de Hou en una molécula avanzada y el rendimiento de esta unión no supera el 40% de rendimiento.¹⁵⁴ En el caso de la inserción de zinc activado con I₂ en DMA, la reacción ocurre a concentraciones relativamente altas, [1 M]. En nuestro caso la molécula tuvo que ser canulada al vial que contiene el zinc activo, lo que diluyó la solución, por lo que es posible que ésta sea la causa de no observar inserción y recuperar el material de partida.

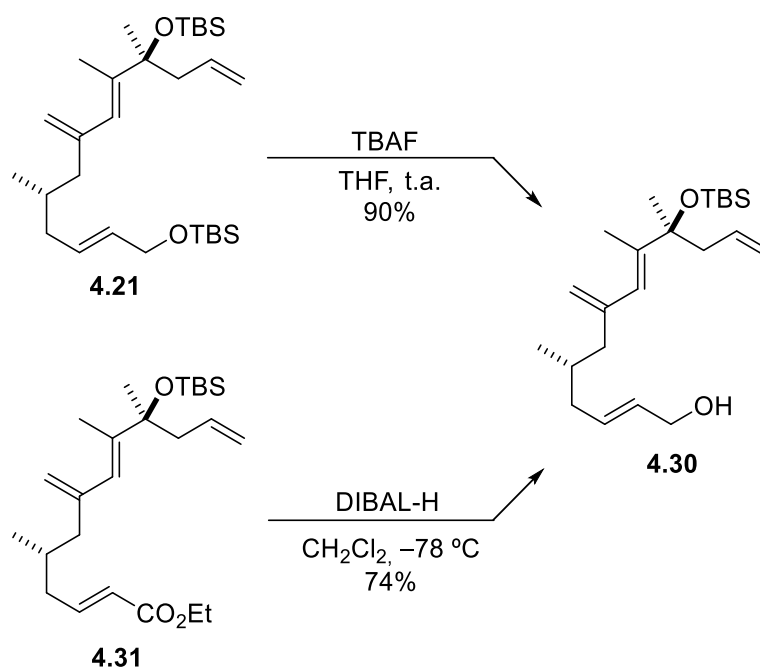
No obstante, cuando la especie de organozinc se generó mediante litiación-transmetalación con ZnBr₂ sí se obtuvo el producto deseado. Aplicando el protocolo estándar del Negishi,¹⁵⁵ a pesar de obtener un 10% de producto, se aisló el compuesto protonado **4.33** como mayoritario. El tratamiento del yoduro **4.27** con 1 equiv. de ZnBr₂ en Et₂O y 3 equiv. de ^tBuLi, donde probablemente se forma un intermedio más reactivo del tipo RZn^tBu, nos llevó a un aumento notable en el rendimiento de la reacción de *cross-coupling*. Smith y colaboradores ya habían utilizado este protocolo en diferentes uniones *Csp*³–*Csp*² dado que es posible efectuar el *coupling* con solo 1.1 equivalentes de yoduro, mientras que la mayoría de reacciones de este tipo requieren un mínimo de 1.5 equivalentes de yoduro alquílico.¹³⁵

Al observar alrededor de un 40% de producto protonado, se decidió aumentar los equivalentes del yoduro vinílico, hasta llegar a 2.0 equivalentes, con lo que el rendimiento de **4.21** mejoró hasta un 76%. Los catalizadores más activos resultaron ser Pd(PPh₃)₄ y la mezcla de Pd₂(dba)₃/DPEphos. El yodoacrilato también resultó efectivo, puesto que se obtuvo **4.31** con un 62% de rendimiento.

4.7.3 Obtención del alcohol alílico 4.30

Para poder aplicar la epoxidación asimétrica, debíamos obtener el alcohol alílico **4.30** o el aldehído α,β -insaturado **4.29**.

Teniendo el alcohol protegido **4.21** y éster etílico **4.31** en nuestras manos, se procedió a la desprotección y reducción, respectivamente, para estudiar cuál era la mejor alternativa para acceder al alcohol **3.25** que nos llevaría a la síntesis de la **Anfidinólida B₂**.



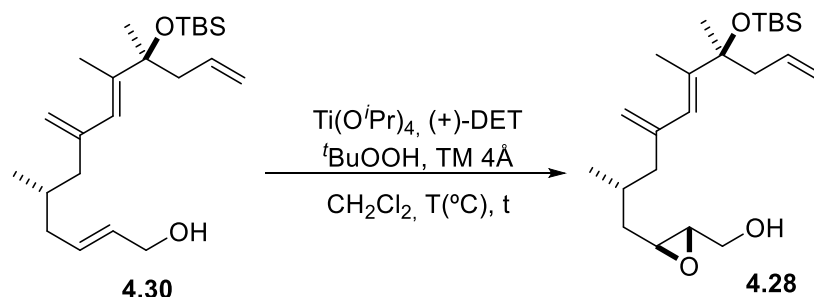
Esquema 4.31. Síntesis del alcohol 3.25

El alcohol alílico **4.30** se aisló con buen rendimiento en ambos casos, obteniendo mejores resultados con la desprotección del éter de silicio **4.21** (90%).

4.7.4 Epoxidación asimétrica de Sharpless

Con el alcohol alílico **4.30** en nuestras manos, nos dispusimos a realizar una epoxidación asimétrica de Sharpless para obtener el epóxido **4.28**. Ésta reacción, ya la habíamos utilizado en la síntesis del **Fragmento I** de la **Anfidinólida B**, capítulo 2.5, pág. 28. La preparación del catalizador es esencial para el éxito en la conversión y selectividad de la reacción. El complejo

no es estable a temperatura ambiente en presencia de tamiz molecular, por lo que hay que mezclar los reactivos *in situ* a bajas temperaturas antes de la epoxidación.



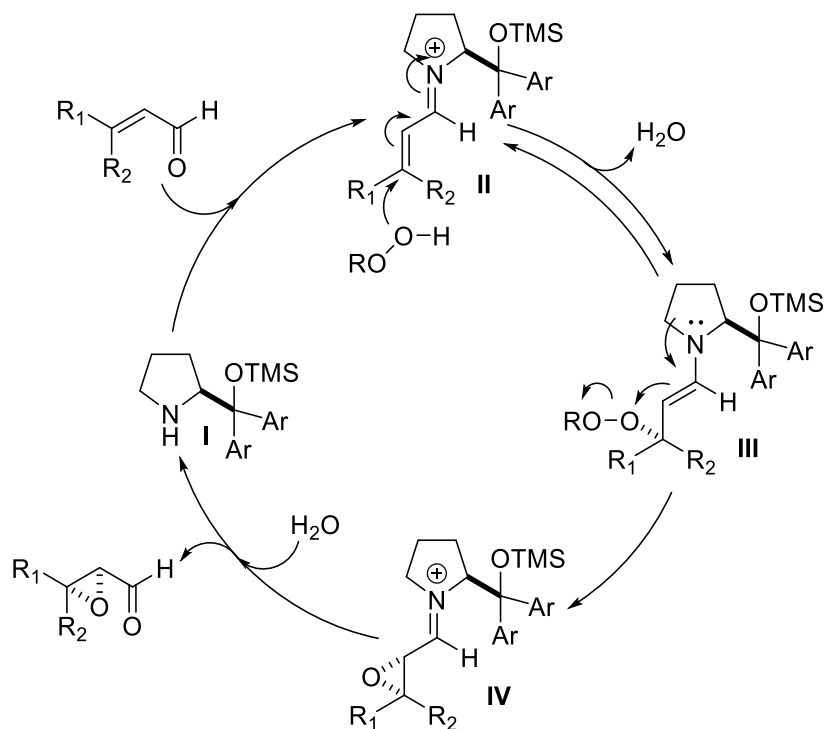
Esquema 4.32. Epoxidación asimétrica de Sharpless

Se probó la epoxidación asimétrica de Sharpless en condiciones catalíticas, estequiométricas y con exceso de catalizador, pero únicamente se obtuvo el producto **4.28** cuando se realizó la reacción estequiométrica. El rendimiento fue del 50%, en una relación 83:3 según el espectro de RMN de ¹H. En el resto de casos se recuperó material de partida inalterado o productos de degradación, seguramente debido a un exceso del oxidante.

Aunque pudo aislarse el epóxido **4.34**, se decidió ensayar la vía de la epoxidación organocatalítica de Jørgensen por si obteníamos mejores resultados.

4.7.5 Epoxidación organocatalítica asimétrica

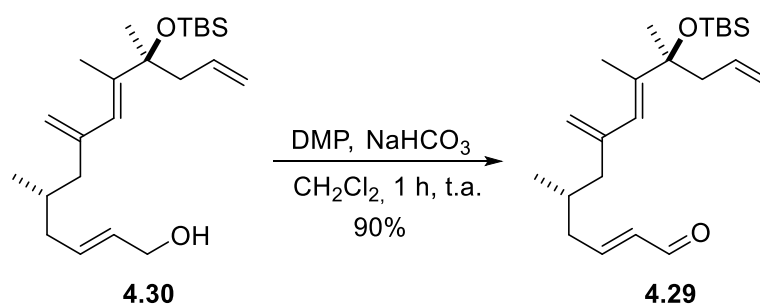
En 2005 Jørgensen y col. presentaron la primera epoxidación organocatalítica asimétrica de aldehídos α,β -insaturados en condiciones “environmentally friendly” (sostenibles) utilizando H₂O₂ como oxidante.¹⁵⁶ El mecanismo propuesto puede observarse en el **Esquema 4.33**, donde la primera etapa del ciclo catalítico conlleva una condensación del catalizador (**I**) con el aldehído formando una sal de iminio intermedia (**II**). En la siguiente etapa el peróxido se adiciona al carbono- β electrófilo, lo que da lugar al intermedio de tipo enamina (**III**). Luego, se forma el epóxido se forma a través del ataque del carbono- α al oxígeno electrófilo, que tras la hidrólisis del intermedio iminio (**IV**) libera el compuesto α,β -epoxicarbonilo y se regenera el catalizador.



Esquema 4.33. Ciclo catalítico de la epoxidación de Jørgensen

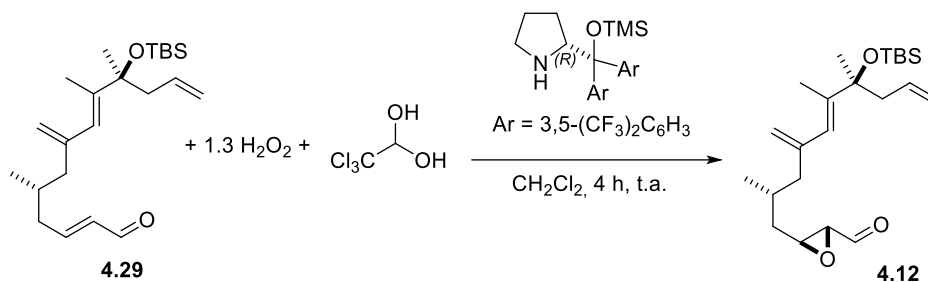
Basándose en estudios mecanísticos, donde observaron que la que reacción era autoinductiva, recientemente publicaron una metódica mejorada que produce excelentes selectividades con una disminución de la carga catalítica gracias a la adición de hidrato de cloral. Éste está involucrado en la transferencia de fase, haciendo que aumente la velocidad de reacción.

Como procedíamos del alcohol alílico, previamente se preparó el aldehído correspondiente mediante una oxidación de Dess–Martin, obteniendo el compuesto **4.29** con un 90% de rendimiento.



Esquema 4.34. Oxidación de Dess–Martin

Con el aldehído **4.29** sintetizado, se procedió a repetir la reacción de epoxidación asimétrica organocatalítica de Jørgensen tanto en presencia del hidrato de cloral como sin él.



Entrada	Catalizador	Hidrato de cloral	4.12
1*	10 mol%	–	55
2	2.5 mol%	5 mol%	80

* La reacción no avanza por lo que se le añaden 1.3 equiv. de H₂O₂ más.

Tabla 4.7. Epoxidación organocatalítica de Jørgensen

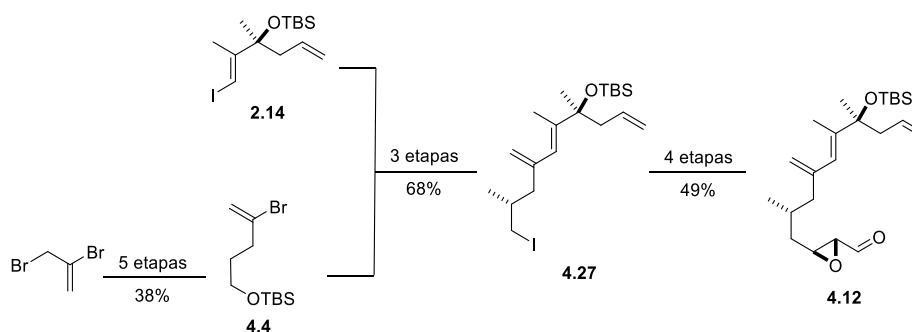
La adición de un 5 mol% de hidrato de cloral aumentó notablemente el rendimiento de la reacción, obteniendo el epoxialdehído **4.12** con un 80% de rendimiento.

4.8 Conclusiones

En este capítulo se han estudiado las reacciones de Negishi en profundidad, para formar las uniones C13–C14 y C8–C9. No conseguimos buenos resultados en la inserción directa del zinc mediante el método de Hou. Creemos que la causa de los pobres rendimientos es la escala de trabajo (muy pequeña). No obstante, se consiguió un 44% de rendimiento con el bromuro **4.5**.

Se han optimizado las condiciones para conseguir que tuvieran lugar las reacciones de Negishi recalitrantes que no funcionaban en condiciones estándares, observando que un tercer equivalente de base y el uso de ligandos difosfina mejoran el rendimiento.

De esta manera, y haciendo uso de reacciones catalíticas para formar el epóxido deseado, se ha conseguido llegar al **Fragmento Oeste** completo en 12 etapas y 13% de rendimiento global.

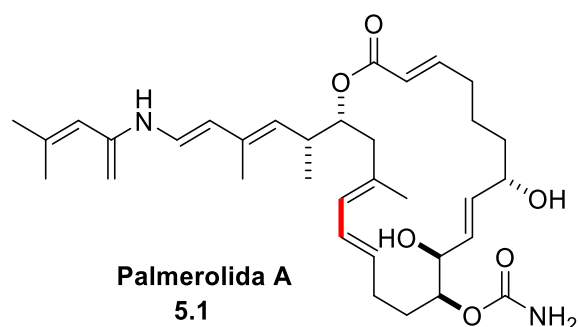


Esquema 4.35. Esquema sintético del Fragmento Oeste (resumen)

CAPÍTULO 5

Síntesis de la Palmerolida A

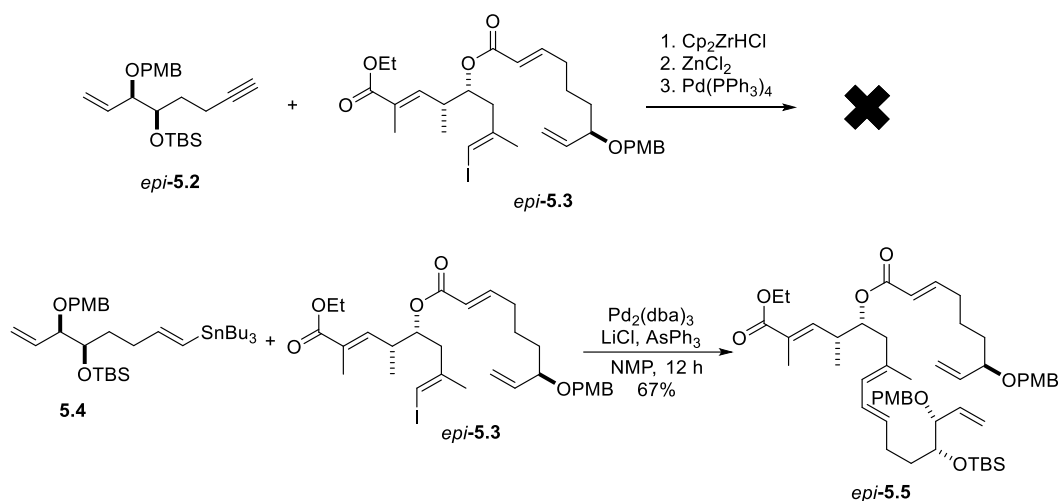
Habiendo resuelto el acoplamiento $C13-C14$ de la **Anfidinolida B₂**, se pensó que estos resultados podrían extrapolarse a otros acoplamientos Csp^2-Csp^2 que habían resultado problemáticos con anterioridad en el grupo. En los apartados siguientes se explicará cómo se aplicaron las mejores condiciones de la reacción de Negishi a la formación del enlace $C15-C16$ de la **Palmerolida A**.



Esquema 5.1. Estructura de la Palmerolida A

5.1 Palmerolida A

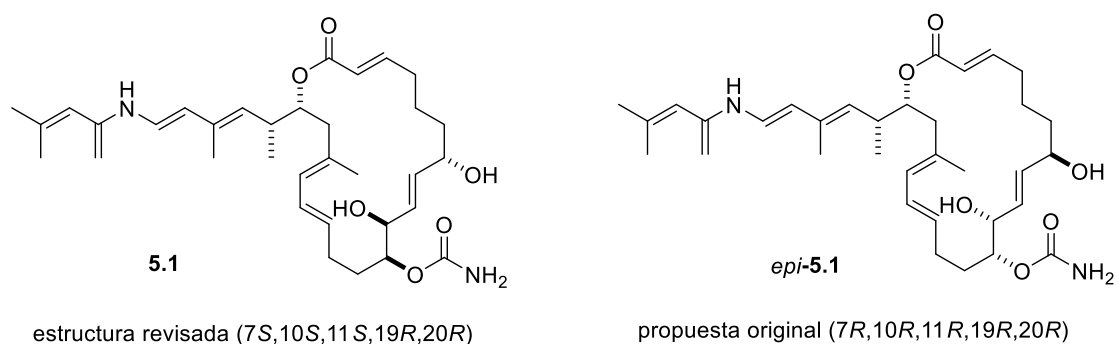
La **Palmerolida A** es un macrólido inhibidor del melanoma ($LC_{50} = 18 \text{ Nm}$) aislado en 2006 por Baker y colaboradores de un tunicado marino de la Antártida.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Su síntesis, abordada por el Alejandro Gómez en su Tesis Doctoral (2004-08, defendida en 2010), había sido diseñada para formar el enlace $C15-C16$ mediante una reacción de Negishi.¹⁶⁰ Desafortunadamente, los resultados para la formación de este enlace Csp^2-Csp^2 no fueron positivos y la síntesis tuvo que seguir por otro camino, que implicó el uso de reactivos de Sn (reacción de Stille) para formar este enlace.



Esquema 5.2. Formación de C15–C16 de la Tesis de Alejandro Gómez

Viendo los resultados positivos que habíamos obtenido en el caso de la **Anfidinolida B₂** y la semejanza de los modelos, se decidió sintetizar de nuevo los fragmentos de la molécula y realizar el *coupling* en las condiciones optimizadas.

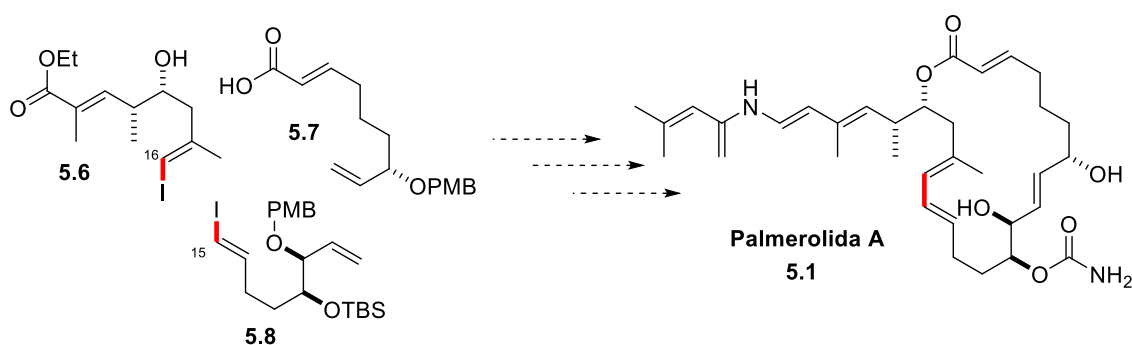
La síntesis de los fragmentos ya fue realizada por el Dr. Alex Gómez, como hemos mencionado. Sin embargo, la configuración absoluta asignada al producto natural, en los inicios de su Tesis, era errónea. Nicolau y colaboradores se dieron cuenta de que los parámetros de RMN de ¹H del compuesto final que ellos obtuvieron, *epi-5.1*, no eran idénticos a los valores publicados de la **Palmerolida A** natural. En esa misma publicación describieron la configuración relativa y absoluta de este producto, 5.1.



Esquema 5.3. Estructuras de la Palmerolida A

Debido a su prometedora actividad antitumoral se han descrito tres síntesis totales,^{161–163} cuatro síntesis formales^{164–167} y varias aproximaciones sintéticas desde su aislamiento.^{168–172}

5.2 Retrosíntesis de la Palmerolida A

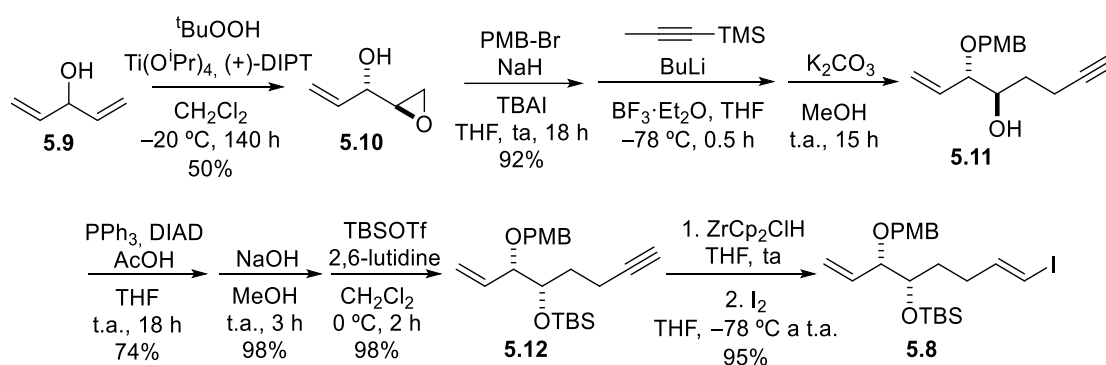


Esquema 5.4. Retrosíntesis de la Palmerolida A

La retrosíntesis planteada por Alejandro Gómez, **Esquema 5.4**, desconectaba la molécula en tres fragmentos de similar complejidad estructural: **Fragmento Oeste** u occidental (**5.6**), **Fragmento Norte** (**5.7**) y **Fragmento Sur** (**5.8**). Aunque ya sintetizó todos los fragmentos, aquí hemos tenido que repetir la síntesis del ácido **5.7** y del yoduro vinílico **5.8** con la configuración correcta de la molécula natural. Para ello tuvimos que cambiar los reactivos quirales de las reacciones realizadas en su día en nuestro grupo por sus enantiómeros.

5.3 Síntesis del Fragmento Sur

El **Fragmento Sur** o meridional fue obtenido como se indica en el **Esquema 5.5**:



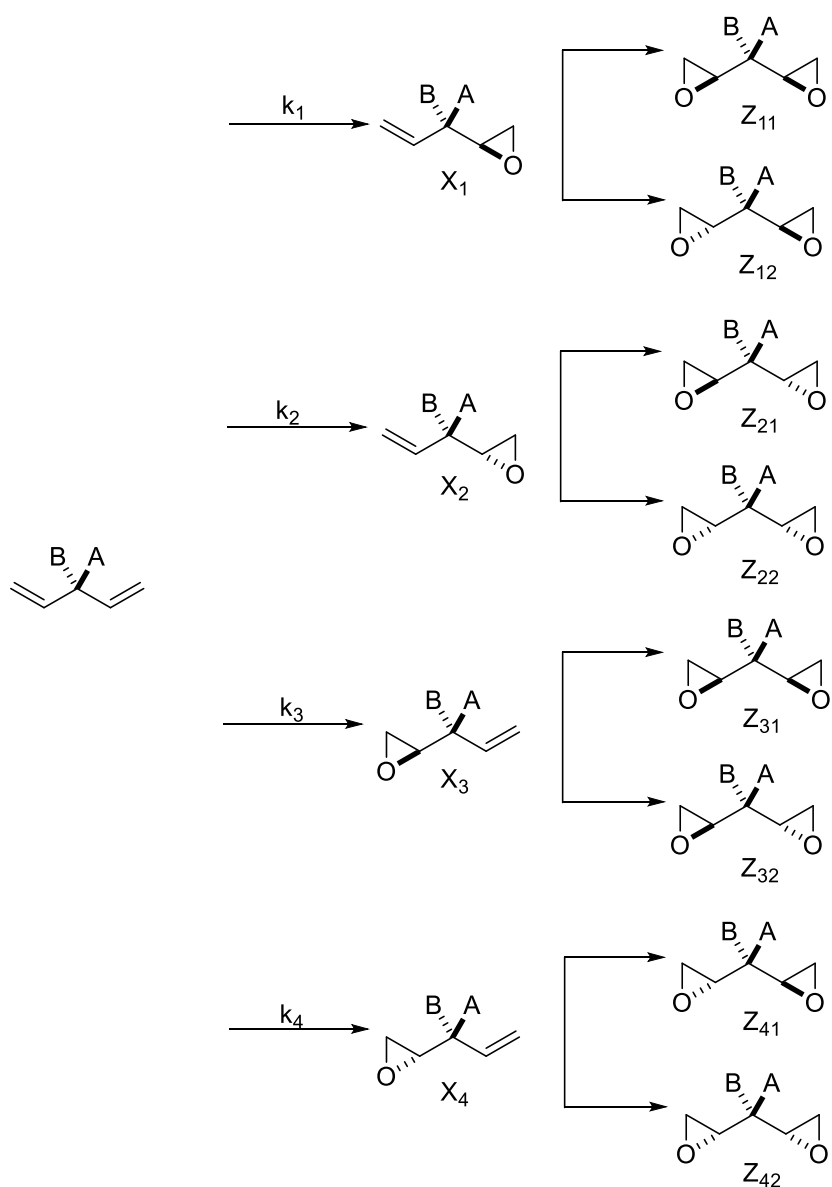
Esquema 5.5. Síntesis del Fragmento Sur

5.3.1 Epoxidación asimétrica de Sharpless del “divinilcarbinol”

Partiendo del 1,4-pentadien-3-ol **5.9** la quiralidad fue introducida mediante la reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless.⁶⁸ Esta reacción, aplicada a derivados del “divinilcarbinol”, es un ejemplo de un proceso que combina una síntesis asimétrica inicial con una posterior

resolución cinética, lo que permite obtener productos con un extraordinario nivel de pureza enantiomérica.¹⁷³

El alcohol *meso* presenta un centro proestereogénico (**Esquema 5.6**). El reactivo quiral puede adicionarse por cualquiera de las cuatro caras heterotópicas del sustrato, dando inicialmente cuatro productos (**X_i**). Cada uno de los compuestos puede convertirse a su vez en un producto de doble adición, puesto que sigue habiendo un doble enlace en cada producto. **X₁** y **X₃** (y **X₂** y **X₄**) son enantiómeros, por lo que la relación **X₁/X₃** nos determinará el exceso enantiomérico y estará asociada al grado de selectividad de la reacción. Esta relación varía con el tiempo, ya que, como se acaba de indicar, cada uno de los compuestos puede convertirse en un producto de doble adición. La relación de formación y destrucción de cada producto **X_i** es diferenciable. Por ejemplo, si $k_1 > k_j$ ($j = 2,3,4$), el enantiómero mayoritario **X₁** mantendrá un alqueno de “reacción lenta” pendiente de reaccionar, mientras que al enantiómero **X₃** tendrá libre el alqueno de “reacción rápida” para una segunda reacción de adición. Por consiguiente, el enantiómero **X₃** se “destruirá” selectivamente, haciendo que la relación **X₁/X₃** aumente con el tiempo. La primera reacción convierte un sustrato aquiral con un átomo proestereogénico en un producto quiral no racémico (síntesis asimétrica) y la segunda reacción realza el exceso enantiomérico (resolución cinética).



Esquema 5.6. Epoxidación asimétrica de Sharpless

En la práctica, el “divinilcarbinol” **5.9** (1,4-pentadien-3-ol) fue epoxidado con *t*-butilhidroperóxido en presencia de tetraisopropóxido de titanio y (+)-tartrato de diisopropilo y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 9 días a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto obtenido se purificó por destilación en un horno Kügelrohr, ya que tenía el mismo R_f que el tartrato de diisopropilo. Obtuvimos **5.10** con un rendimiento del 50% y una pureza diastereomérica del 97%, determinada a través del espectro de RMN de ^{19}F del correspondiente éster de Mosher.

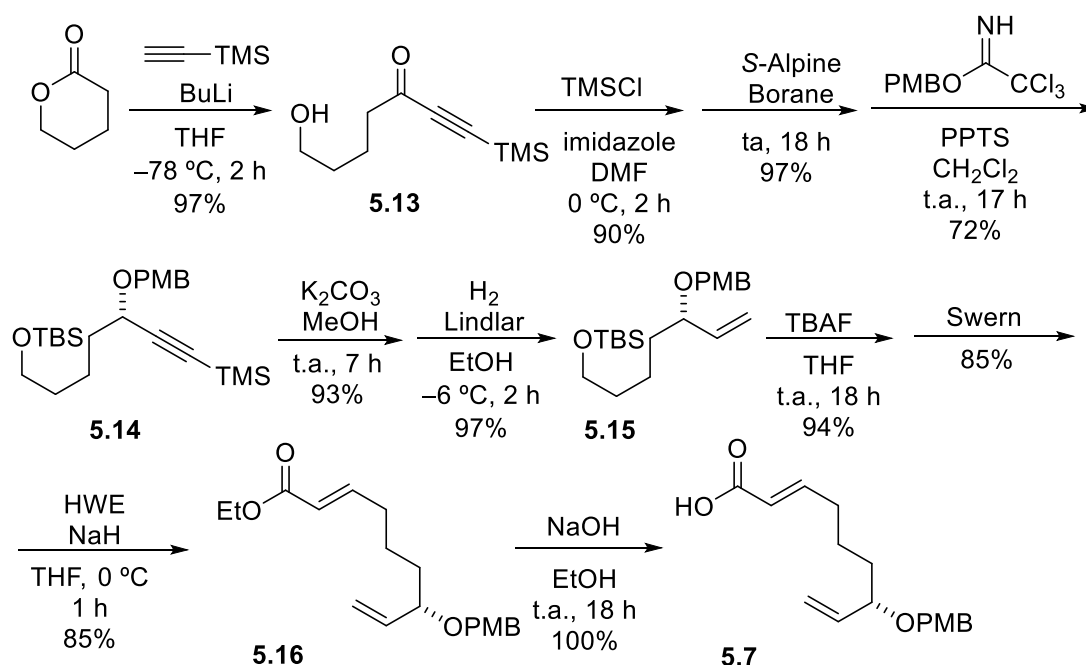
5.3.2 Síntesis del yoduro vinílico 5.8

Tras la reacción de Sharpless, se protegió el alcohol central con PMB y se llevó a cabo la apertura del epóxido por adición del alquino, formando el diol **5.11**. La inversión de la configuración del

alcohol libre se realizó mediante la reacción de Mitsunobu,¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ obteniendo así el diol *syn* en forma de acetato. Alex Gómez ya intentó la reacción de hidrozirconación posterior con dicho acetato, observando que la reacción no funcionaba, bien por incompatibilidad de grupo funcional o por problemas de solubilidad del compuesto. Se desprotegió por tanto este grupo para ser protegido como éter de silicio (**5.12**). Con el diol diprotegido, se llevó a cabo la reacción de hidrozirconación-yodación, obteniéndose el yoduro vinílico **5.8** de forma cuantitativa, (Esquema 5.6).

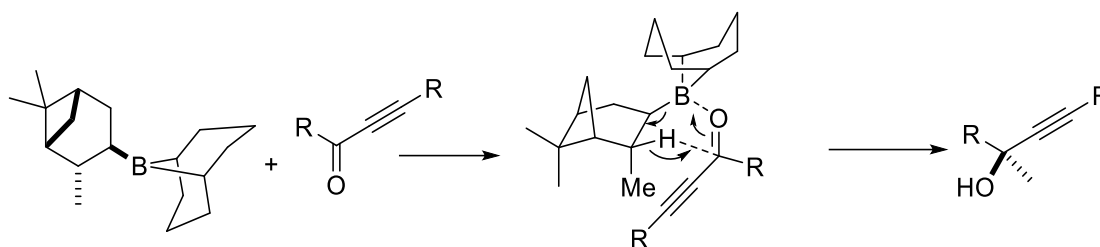
5.4 Síntesis del Fragmento Norte

Para la síntesis del **Fragmento Norte** o septentrional, se siguió la ruta sintética del **Esquema 5.7**:



Esquema 5.7. Síntesis del Fragmento Norte

Comenzamos la síntesis con la δ -valerolactona, adicionando el compuesto organolítico formado a partir del acetileno protegido. El alcohol **5.13** se protegió con cloruro de *ter*-butildimetilsililo para poder llevar a cabo la reducción enantioselectiva de la cetona α,β -acetilénica. De todos los métodos existentes en la literatura para la reducción enantioselectiva de inonas se utilizó el *Alpine-Borane*.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Este reactivo inicialmente se había empleado en la reducción de aldehídos, pero su uso en la reducción de inonas, que suele ser mucho más lenta, fue publicado en 1980 por el grupo de Midland.¹⁸⁰ Se piensa que la reacción transcurre mediante un mecanismo bimolecular de intercambio:



Esquema 5.8. Reducción asimétrica con Alpine-Borane

Para llevar a cabo la reacción se trabajó en las condiciones descritas por Brown y col.,¹⁸¹ ya que son mucho más suaves (temperatura ambiente en vez de reflujo, con un pequeño exceso de Alpine-Borane) que las condiciones propuestas por Midland.¹⁸⁰ Aunque Alex Gómez usó [®]-Alpine-Borane, nosotros, para llegar a la estructura actualmente establecida de la **Palmerolida A**, recurrimos al (*S*)-Alpine-Borane.

Una vez obtenido el centro estereogénico, se procedió a la protección del compuesto en forma de éter de *p*-metoxibencilo (**5.14**). A continuación se eliminó de forma selectiva el TMS del triple enlace y éste se sometió a condiciones controladas de hidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar, consiguiendo de esta manera el alqueno terminal **5.15**.

El siguiente paso a realizar en la síntesis consistía en una reacción de Horner–Wadsworth–Emmons, por lo que se desprotegió el TBS en presencia de fluoruros y se oxidó en condiciones de Swern.¹⁸² El aldehído resultante se hizo reaccionar directamente con el fosfonato deseado, logrando el éster insaturado **5.16** con un rendimiento del 85%. Finalmente, la hidrólisis con una solución de NaOH 1 M en etanol dio el ácido **5.7**.

El tercero de los fragmentos de la **Palmerolida A**, **Fragmento Oeste** u occidental **5.6**, fue sintetizado durante el Máster Experimental de Patricia Fernández siguiendo las condiciones utilizadas por Alex Gómez.¹⁸³ Preparados los tres fragmentos, nos dispusimos a unirlos.

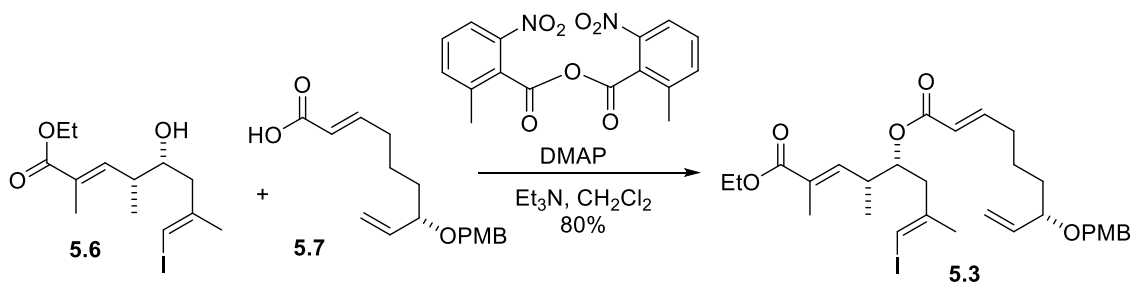
5.5 Esterificación de Shiina

La síntesis de ésteres es un proceso de gran importancia para la química sintética y existen diversos métodos para llevarla a cabo. Aunque haya bastantes esterificaciones efectivas en condiciones ácidas, necesitábamos que la reacción procediera en un medio neutro o moderadamente básico debido a la presencia de éteres de silicio sensibles a los ácidos.

Uno de los métodos más utilizados en la síntesis de ésteres y lactonas es la esterificación de Yamaguchi,^{184,185} en presencia de trietilamina y DMAP, que emplea cloruro 2,4,6-triclorobenzoílo para formar el anhídrido mixto intermedio. Sin embargo, este método usa un

exceso de base y requiere dos etapas: la formación del anhídrido mixto y la acilación del alcohol tras separación por filtración del anhídrido deseado del hidrocloreuro de trietilamonio.

La esterificación de Shiina¹⁸⁶⁻¹⁸⁸, en la que se forma el anhídrido mixto por reacción con el anhídrido del ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (MNBA), DMAP y Et₃N, utiliza una relación casi equimolar de ambos compuestos, además de poder realizar la reacción a temperatura ambiente y proceder en una sola etapa.

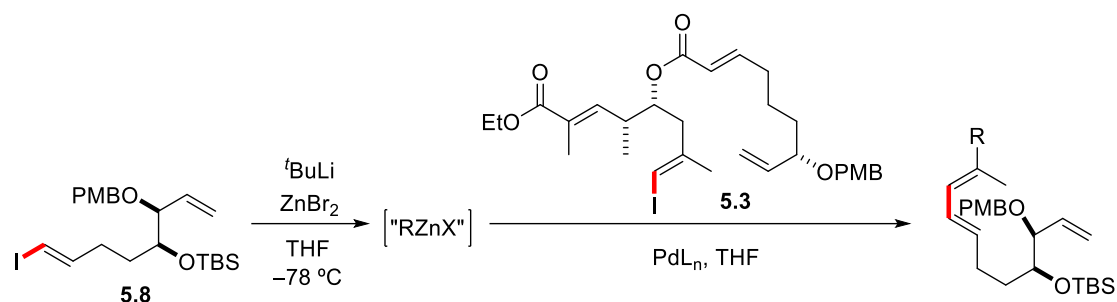


Esquema 5.9. Esterificación de Shiina

Alejandro Gómez ya realizó la esterificación de Yamaguchi en su Tesis Doctoral pero tuvo que utilizar 2 equivalentes del ácido para obtener buenos rendimientos. Por ello, quisimos probar esta vez la esterificación de Shiina en condiciones equimolares, lo que nos permitió obtener el éster deseado **5.3** con un 80% de rendimiento, **Esquema 5.9**.

5.6 Formación del enlace C15–C16 mediante reacción de Negishi

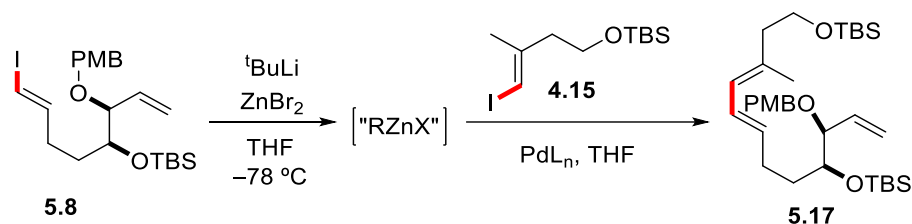
Con estos fragmentos (**5.3** y **5.8**) procedimos a realizar la reacción de Negishi en las condiciones previamente optimizadas y descritas en el **capítulo 4.5** (página 68) (Pd₂dba₃, Xantphos, 3 equiv. ^tBuLi). No obstante, y para nuestra sorpresa, se obtuvo únicamente un 22% de un producto de descomposición que no contenía el grupo PMB (entrada 1). Bajando los equivalentes de ^tBuLi tampoco se obtuvo el producto deseado, recuperándose material de partida y producto hidrolizado. Calentando o aumentando la carga catalítica se observó el mismo resultado: la reacción no funcionó y se recuperó material de partida y producto hidrolizado.



Entrada	^t BuLi	PdL _n	T (°C)	Dieno, %
1	3.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	ta	22% producto descompuesto
2	2.0 equiv.	2% Pd ₂ dba ₃ , 5% Xantphos	ta	0
3	2.0 equiv.	2% Pd ₂ dba ₃ , 5% Xantphos	65	0
4	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	65	0

Tabla 5.1. Reacción de Negishi entre 4.5^a y 4.14

Con la intención de detectar cuál era el problema, se decidió llevar a cabo el acoplamiento de la molécula **5.8** con el modelo utilizado en el capítulo anterior, **4.15**.



Entrada	^t BuLi	PdL _n	T (°C)	5.17, %
1	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	ta	0
2	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	60	0
3	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% DPEphos	60	0
4	2.0 equiv.	5% Pd(PPh ₃) ₄	60	0
5	3.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	ta	0
6	3.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	60	0

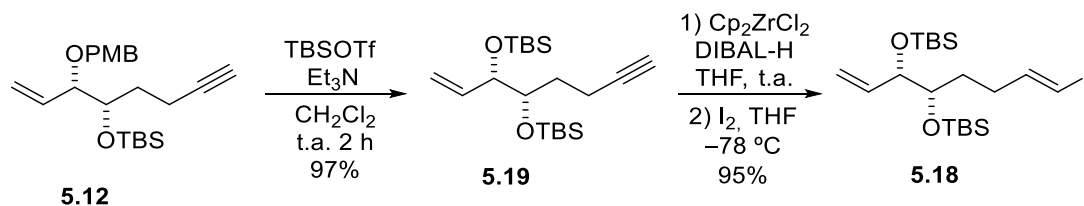
Tabla 5.2. Modelo de Negishi entre 5.8 y 4.15

En ninguno de los casos pudimos conseguir un acoplamiento con el **Fragmento Sur** protegido mediante un grupo PMB, bajo condiciones que habían funcionado con anterioridad. A pesar de

calentar, cambiar catalizadores o aumentar equivalentes de ^tBuLi, siempre obteníamos el producto de protonación del organometálico. Pensando que el problema podría derivar de la orto-litaci3n en el PMB, se decidi3 cambiar el grupo protector a TBS.

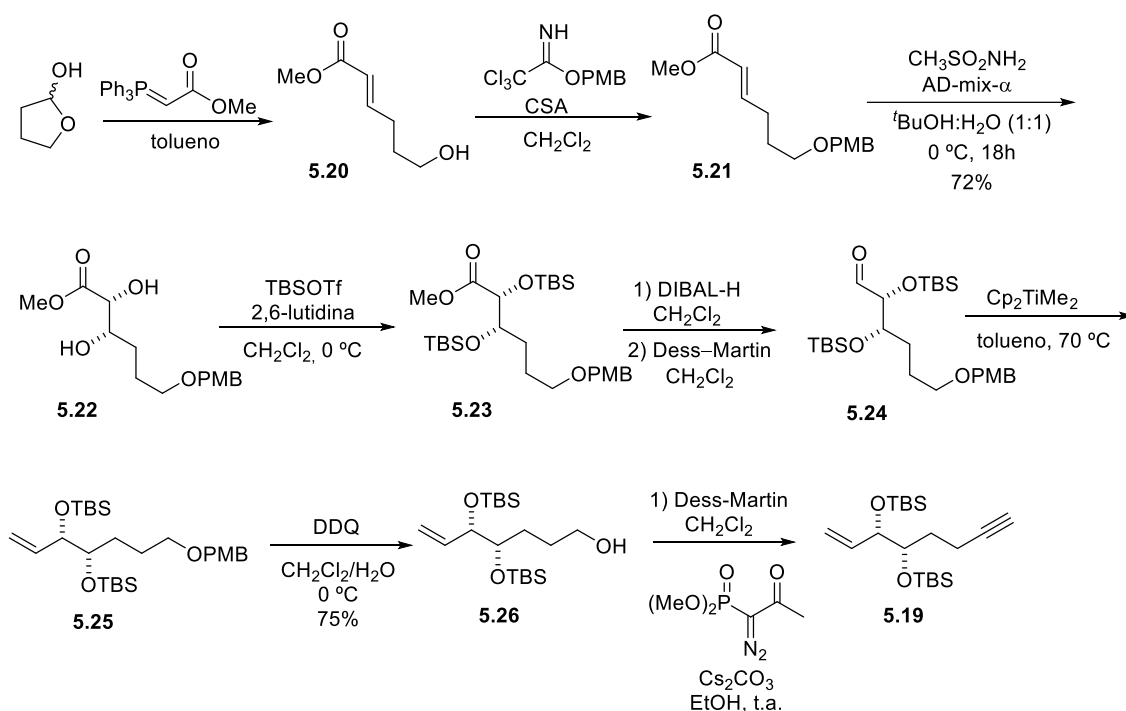
5.6.1 Síntesis de 5.18

El intercambio del grupo PMB por TBS se efectu3 con TBSOTf y Et₃N.¹⁸⁹ Posteriormente se realiz3 la hidrozirconaci3n-yodaci3n, que dio lugar al producto **5.18** con un rendimiento del 95%.



Esquema 5.10. Síntesis de 5.18

Simultáneamente, y aprovechando productos ya sintetizados en el **capítulo 3.3** (página 45) se sintetizó el diol en *sin* **5.19** por una vía alternativa (**Esquema 5.11**)



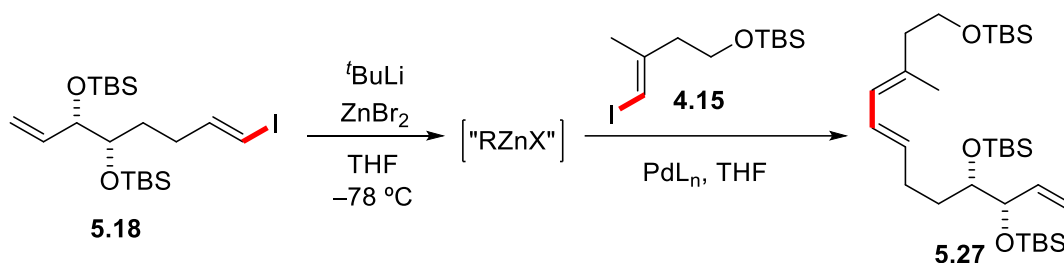
Esquema 5.11. Síntesis alternativa de 5.19

La apertura del γ -butirolactol mediante una reacci3n de Wittig dio lugar al alqueno **5.20**, sin reacciones secundarias de adici3n oxa-Michael, tal como se describe en el **capítulo 3.3** (página 45). Tras la protecci3n del alcohol en forma de PMB, se dihidroxil3 el alqueno mediante la reacci3n de Sharpless y posteriormente se protegi3 el diol formado como bis-OTBS, **5.23**. Para

obtener el doble enlace terminal, se recurrió a la olefinación de Petasis–Tebbe sobre el aldehído **5.24**,⁷⁶ que se obtuvo tras reducción y oxidación del éster metílico. La elongación del otro extremo de la cadena se llevó a cabo mediante desprotección del grupo PMB, oxidación del alcohol a aldehído y homologación de Ohira–Bestmann.¹⁹⁰ De esta manera, pudo obtenerse **5.19** por una vía alternativa. Sin embargo, aunque el tiempo de preparación del yoduro vinílico pudo acortarse (evitando la epoxidación del divinil carbinol, de 9 días), los rendimientos no fueron mejores que los de la ruta que se había seguido antes en el grupo.¹⁶⁰

5.6.2 Optimización de la reacción de Negishi

Una vez obtenido el yoduro **5.18** por ambas vías se procedió a ensayar la reacción de Negishi con **4.15**.



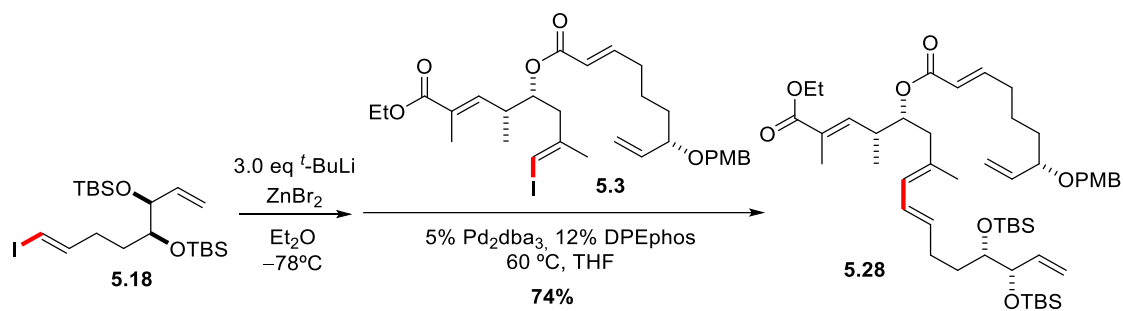
Entrada	^t BuLi	PdL _n	T (°C)	5.27 , %
1	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	ta	0
2	2.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	60	0
3	3.0 equiv.	5% Pd ₂ dba ₃ , 12% Xantphos	60	78

Tabla 5.3. Modelo de Negishi entre 5.18 y 4.15

Las primeras pruebas con 2 equivalentes de ^tBuLi resultaron fallidas a pesar de calentar o aumentar la carga catalítica. Sin embargo, el uso de un tercer equivalente de ^tBuLi, en este caso sí que fue efectivo, obteniéndose el producto de acoplamiento entre **5.18** y **4.15** con un rendimiento del 78%.

Con estos resultados se puede argumentar que el uso del grupo PMB no está indicado para este tipo de reacciones ya que creemos que es propenso a la orto-litaci3n e impide la formaci3n del zincato.

Habiendo comprobado que **5.18** era buen candidato para el *coupling* de Negishi, finalmente aplicamos las condiciones optimizadas al caso que nos interesaba, **Esquema 5.12**.



Esquema 5.12. Formación del enlace C15–C16

Así pues, esta vez fue posible lograr el esperado compuesto **5.28** con un rendimiento del 74%. Habíamos conseguido resolver el reto de la formación del enlace C15–C16 de la **Palmerolida A** vía una reacción de Negishi.

5.7 Conclusiones

Con el objetivo de obtener muestra de **Palmerolida** para verificar su mecanismo de acción biológica, nuestro grupo se había enfrentado a problemas en la formación del enlace C15–C16 mediante una reacción de Negishi. Gracias a la optimización de esta reacción para enlaces impedidos, que realizamos en la síntesis de la **Anfidinolida B₂**, pudimos aplicar tales condiciones a la síntesis de la **Palmerolida A**. Actualmente, un estudiante de Máster está repitiendo esta ruta para obtener más producto y poder continuar con la síntesis hasta la **Palmerolida D** (el congénere más activo *in vivo* frente a melanomas cutáneos).

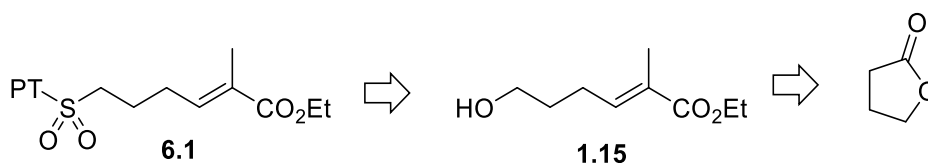
CAPÍTULO 6

Síntesis y optimización del Fragmento IV

Una vez sintetizados el **Fragmento II** y el **Fragmento Oeste**, únicamente quedaba sintetizar el fragmento *C1–C6*, el más sencillo de todos, para poder comenzar a unirlos y obtener la **Anfidinolida B₂**.

6.1 Retrosíntesis

El análisis retrosintético del **Fragmento IV** se presenta en el **Esquema 6.1**:

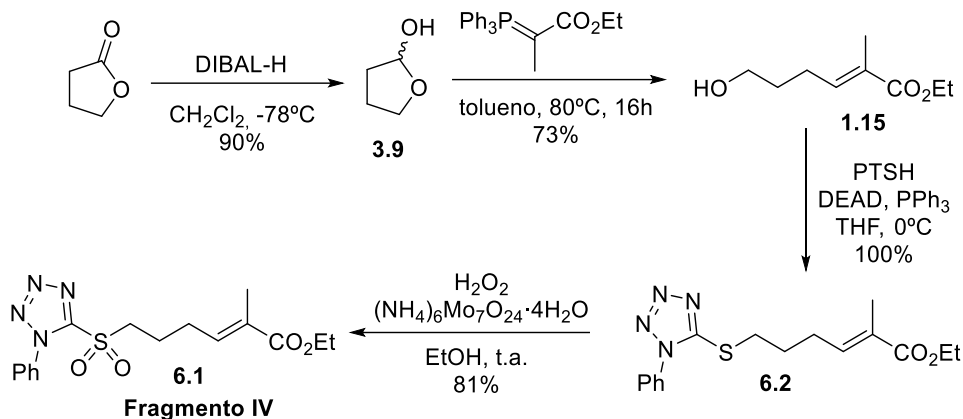


Esquema 6.1. Retrosíntesis del Fragmento IV

La sulfona **6.1** con la que llevar a cabo la reacción de Julia–Kocienski con el **Fragmento Oeste** provendría del alcohol **1.15**. Éste se sintetizaría por medio de una olefinación de tipo Wittig del lactol derivado de la γ -butirolactona, consiguiendo así el doble enlace trisustituído de configuración *E*.

6.2 Síntesis de la sulfona 6.1

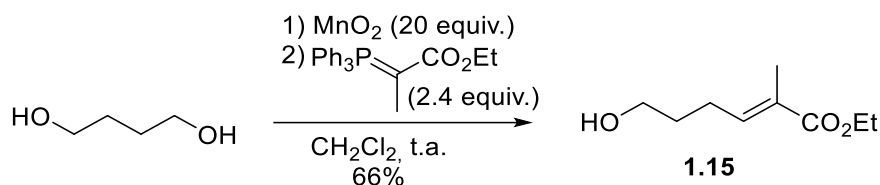
La γ -butirolactona se redujo con DIBAL-H en diclorometano para obtener el lactol **3.9**, producto que ya se había utilizado en el **capítulo 3.3.2** para las pruebas de apertura de lactoles (véase página 46). Posteriormente se llevó a cabo una olefinación de tipo Wittig para obtener el alqueno **1.15** (*E:Z* 96:4). Con el fin de preparar el tioéter **6.2**, se llevó a cabo una reacción de Mitsunobu con 1-feniltetrazol-5-tiol, DEAD y PPh₃. La oxidación del tioéter permitió obtener la sulfona **6.1** que se utilizaría en la siguiente reacción de Julia–Kocienski.



Esquema 6.2. Síntesis del Fragmento IV

6.3 Alternativa a la síntesis de 1.15

Como el lactol **3.9** es volátil y la purificación hay que hacerla a presión controlada para que el rendimiento no disminuya, el objetivo propuesto fue modificar la ruta sintética para llegar al compuesto **1.15**. Era conocido que en la reacción de desimetrización de dioles publicada por Graham y col. se usan dioles desactivados para una reacción en tándem de oxidación-olefinación de Wittig.¹⁹¹ Partiendo del 1,4-butanodiol se llegó al hidroxi-ester α,β -insaturado deseado, con MnO_2 (Aldrich, 10 μm , 90%) como oxidante. Sin embargo, aun tratándose de un buen método, el rendimiento (66%) resultó ser más bajo que empleando la ruta sintética anterior.

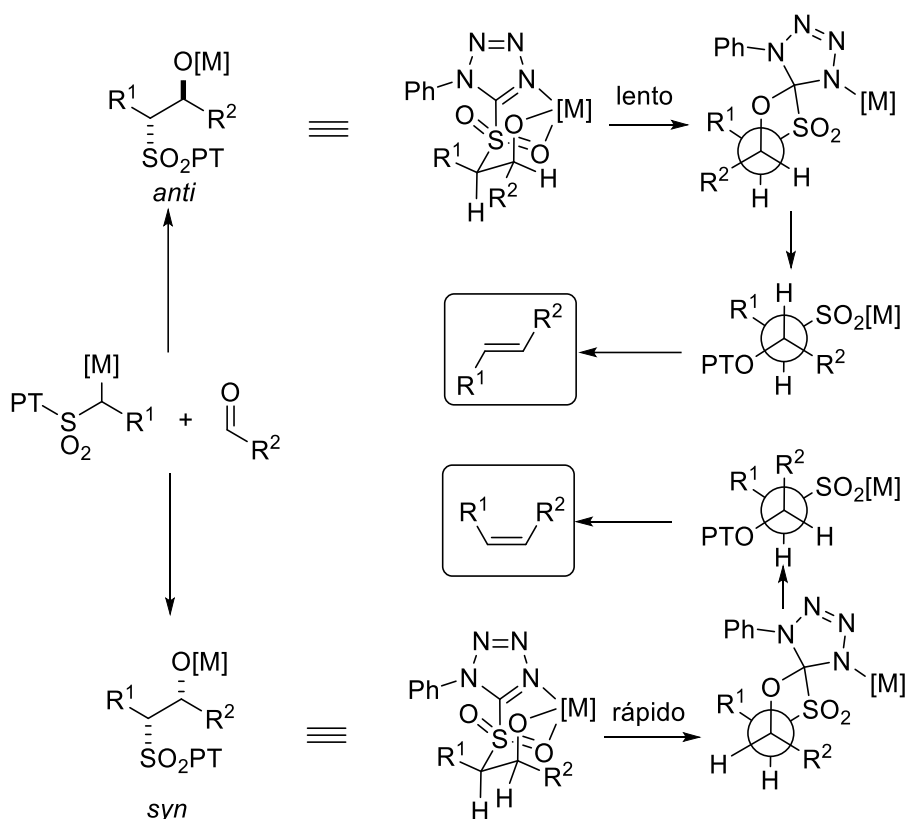


Esquema 6.3. Vía alternativa para la síntesis de 1.1

6.4 Reacción de Julia–Kocienski

Con la sulfona **6.1** y el aldehído del **Fragmento Oeste 4.12**, preparado en el **capítulo 4.7.5** (página 80), nos dispusimos a llevar a cabo la unión de ambos mediante una olefinación de Julia–Kocienski.

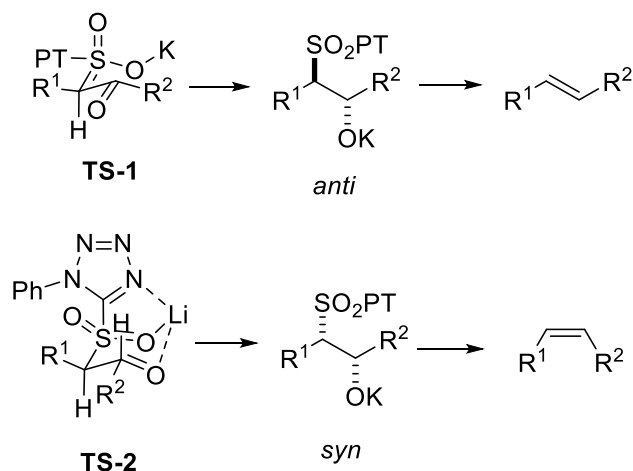
Ésta es una versión mejorada de la reacción de olefinación de Julia¹⁹² donde, partiendo de un aldehído y una 1-feniltetrazol-5-il sulfona se obtienen alquenos de configuración *E* con buena selectividad. El mecanismo generalmente aceptado para la reacción de Julia–Kocienski se reproduce en el **Esquema 6.4**:



Esquema 6.4. Mecanismo de la reacción de Julia–Kocienski

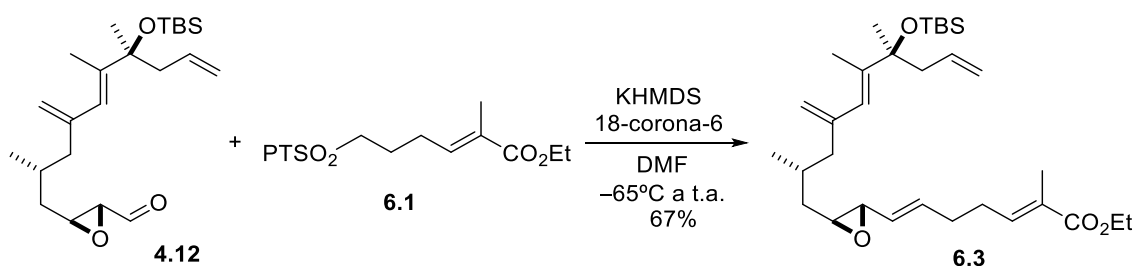
Primeramente, la sulfona metalada reacciona con el aldehído para dar los alcóxido *anti* y *syn*. Posteriormente tiene lugar la transposición de Smiles donde, tras la β -eliminación antiperiplanar se obtienen las olefinas *E* y *Z* correspondientes.

Como la primera reacción entre la sulfona y el aldehído suele ser irreversible, la selectividad estará determinada por la relación entre la formación del aducto *syn* y *anti*. Generalmente, cuando la adición procede vía un estado de transición abierto (**TS-1**), con un contra-anión grande y disolventes polares, se obtiene la olefina *E*. Por el contrario, las reacciones con Li y disolventes no polares tienden a ir por un estado de transición cerrado (**TS-2**) y se forma preferentemente el alqueno *Z*.¹⁹³



Esquema 6.5. Propuesta de selectividad de la reacción

En nuestro grupo, Jorge Esteban y Laura Mola habían optimizado las condiciones (KHMDs, 18-corona-6, DMF) para efectuar este tipo de reacciones en la síntesis de la **Anfidinolida E** (en curso), por lo que hicimos uso de ellas para efectuar nuestra reacción.

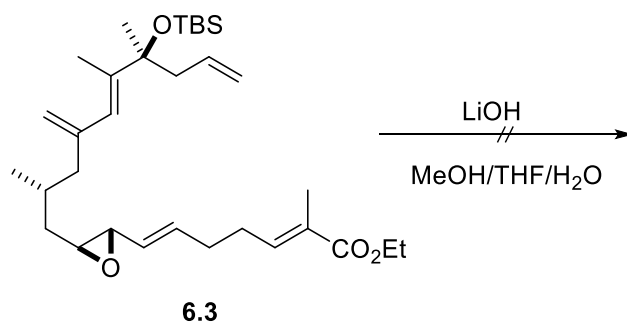


Esquema 6.6. Reacción de Julia-Kocienski

La reacción de Julia-Kocienski entre el aldehído **4.12** y **6.1** dio lugar al alqueno **6.3** con moderado rendimiento. Esta reacción debería de repetirse a mayor escala para poder optimizarla y mejorar los resultados obtenidos.

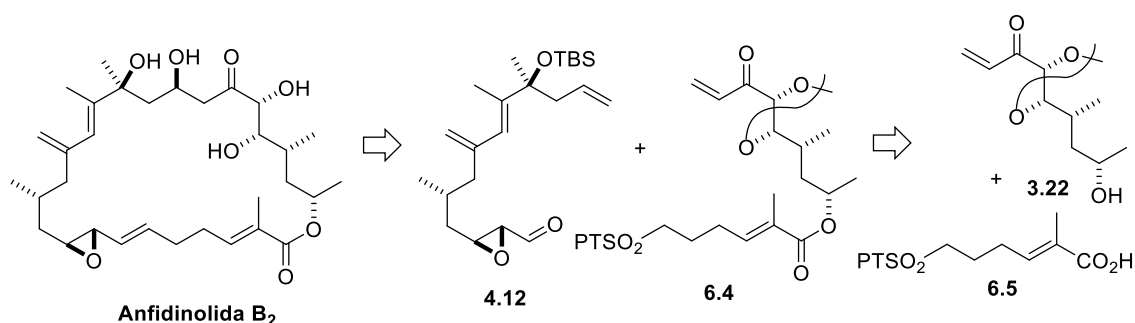
6.5 Saponificación del éster

Una vez obtenido el esqueleto C1-C19 de la **Anfidinolida B₂**, debíamos saponificar **6.3** para realizar la esterificación con el **Fragmento II, 3.22**.



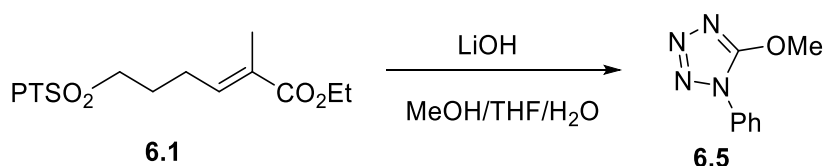
Esquema 6.7. Saponificación del éster 6.3

Sin embargo, ninguna de las pruebas realizadas resultó exitosa, obteniendo o bien material de partida o bien descomposición del producto cuando **6.3** fue tratado con LiOH (10 equiv.) en MeOH/THF/H₂O. Al no contar con más material para seguir la síntesis, y viendo que la saponificación no era tan trivial con una molécula tan compleja, se decidió invertir el orden de unión y efectuar primeramente la unión del **Fragmento IV** con el **Fragmento II** y posteriormente realizar la reacción de Julia–Kocienski entre el **Fragmento Oeste** y el **Fragmento Este**.



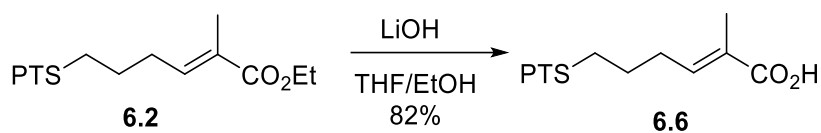
Esquema 6.8. Nueva retrosíntesis de la Anfidinolida B₂

Para poder unir los dos fragmentos, debíamos saponificar primero el éster **6.1**. Las pruebas realizadas con este compuesto tampoco fueron satisfactorias, observando degradación del tetrazol a causa del alcóxido generado, **6.5**.

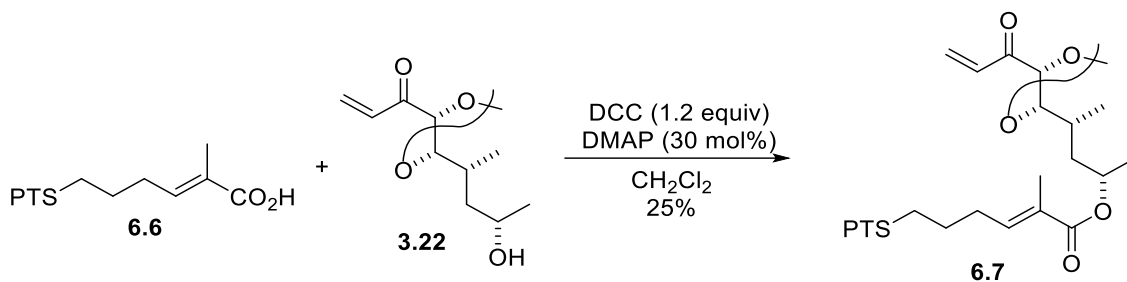


Esquema 6.9. Saponificación de 6.1

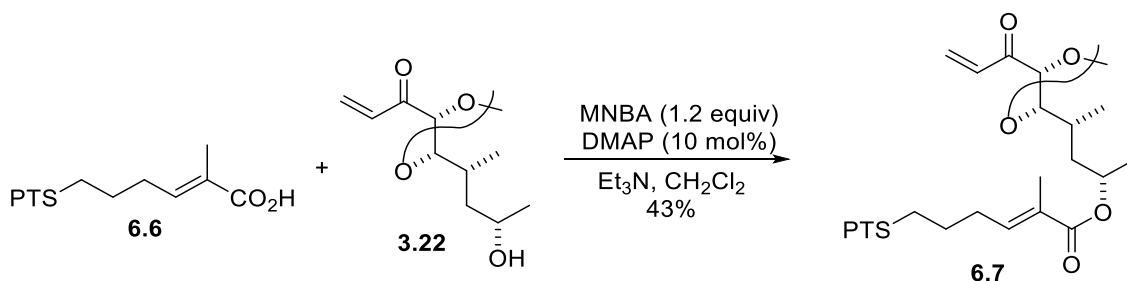
Decidimos entonces llevar a cabo la saponificación con el tioéter **6.3**, y oxidar a sulfona una vez estuviera unido al **Fragmento II**.

**Esquema 6.10. Saponificación del tioéter**

Este ácido se empleó para la esterificación con el alcohol **3.22** mediante el procedimiento de Steglich. Éste es un método suave para la esterificación de ácidos lábiles, donde se utiliza DCC como agente acoplador.

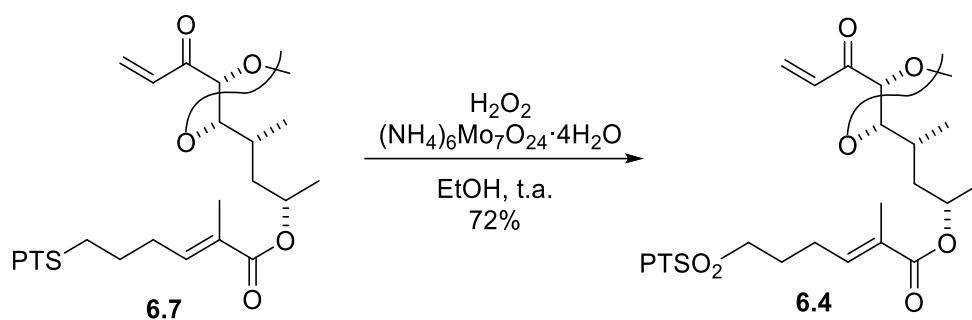
**Esquema 6.11. Esterificación de Steglich**

Sin embargo, el rendimiento fue muy bajo y se optó por ensayar la esterificación de Shiina, con la que se habían obtenido resultados satisfactorios anteriormente en la síntesis de la **Palmerolida A** (capítulo 5.5, página 89).

**Esquema 6.12. Reacción de Shiina**

El rendimiento mejoró, aunque sigue siendo bajo. No obstante, es una reacción sin optimizar que únicamente hemos podido intentar una vez y con poca cantidad.

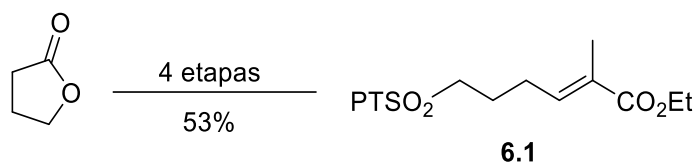
Para poder realizar la reacción de Julia–Kocienski con el **Fragmento Este**, debíamos oxidar el tioéter **6.7** a la correspondiente sulfona. A pesar de ser un compuesto delicado y contener una cetona vinílica terminal, la sulfona **6.4** se obtuvo con buen rendimiento.



Esquema 6.13. Obtención de la sulfona 6.4

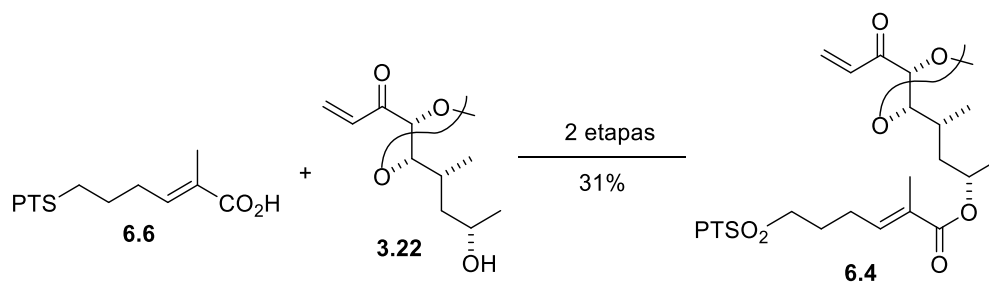
6.6 Conclusiones

- Se ha conseguido la síntesis del último fragmento de la **Anfidinólida B₂**, el **Fragmento IV** (C1–C6), en 4 etapas y un 53% de rendimiento.



Esquema 6.14. Esquema sintético del Fragmento IV

- A pesar de haber unido los **Fragmentos IV** y **Oeste** mediante la reacción de Julia-Kocienski, la saponificación del compuesto **6.3** no ha podido llevarse a cabo. Sin embargo, se ha conseguido con el tioéter **6.2** con el que se ha llegado al **Fragmento Este** al completo **6.4**.



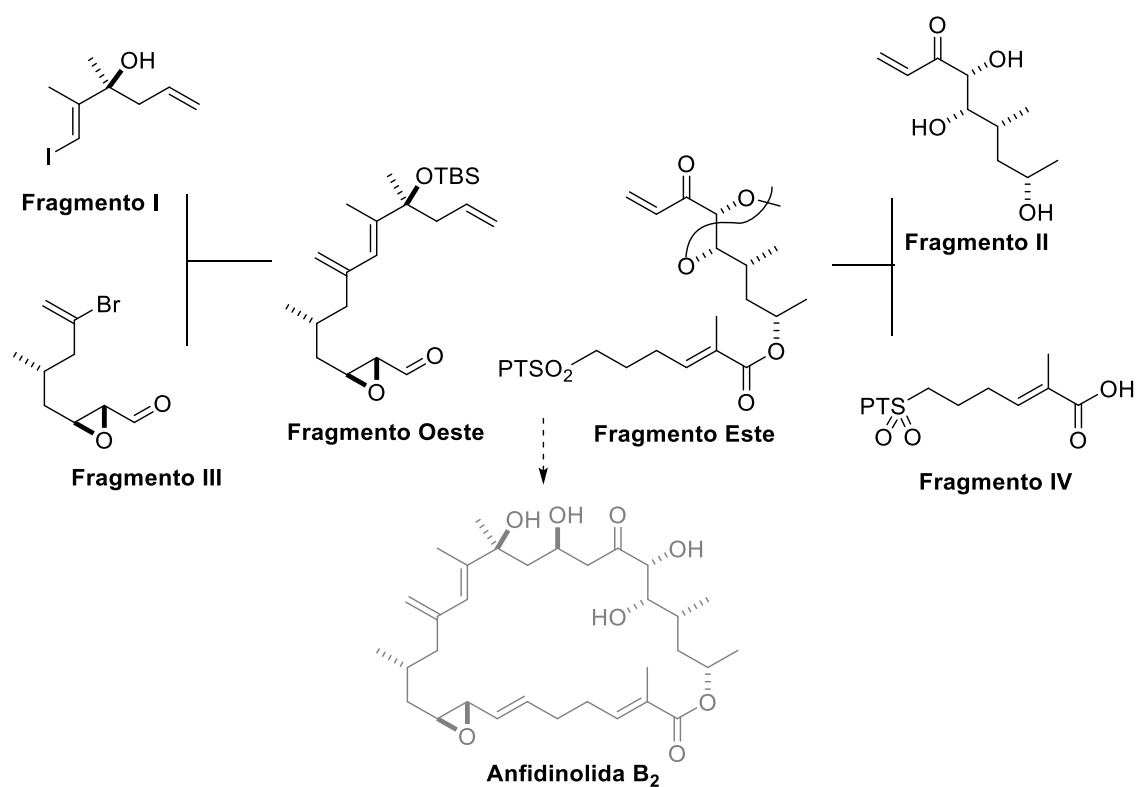
Esquema 6.15. Síntesis del Fragmento Este

CAPÍTULO 7

Etapas Finales

7.1 Fragmentos sintetizados

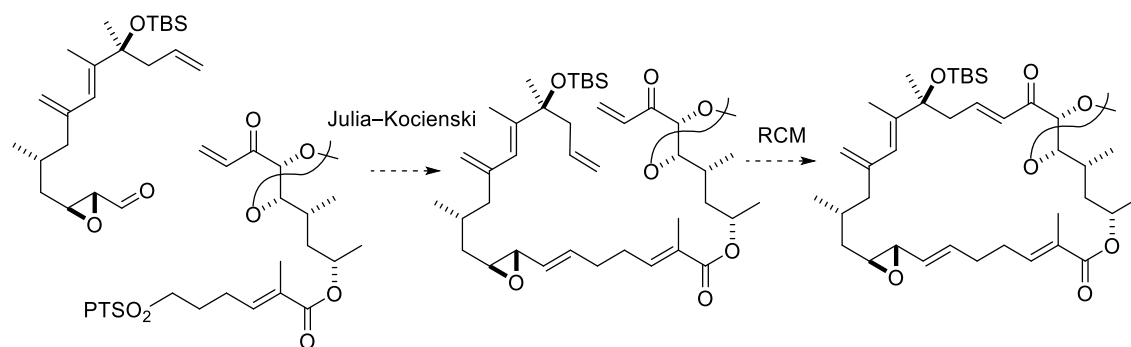
En la presente Tesis Doctoral se ha expuesto la síntesis de los cuatro fragmentos de la **Anfidinolida B₂** y la unión de ellos para llegar a la obtención del **Fragmento Oeste** y **Fragmento Este**.



Esquema 7.1. Fragmentos sintetizados de la Anfidinolida B₂

7.2 End game

Una vez finalizada la síntesis del **Fragmento Este** y el **Fragmento Oeste**, los pasos a seguir para la obtención del macrociclo de la **Anfidinolida B₂** se muestran en el **Esquema 7.2**.



Esquema 7.2. Formación del macrociclo

Con la reacción de Julia–Kocienski, generaremos la olefina que unirá los dos fragmentos. Seguidamente, una metátesis de las olefinas terminales nos conducirá al macrociclo de 26 miembros de la **Anfidinolida B₂**.

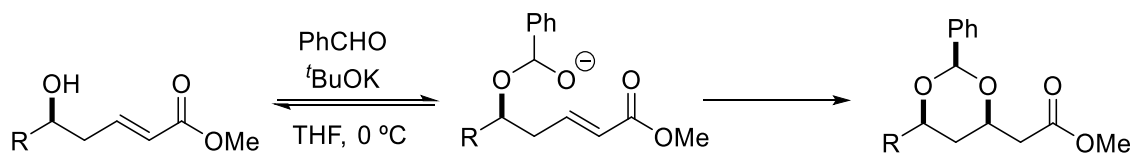
Para completar la síntesis quedaría insertar de forma estereoselectiva el alcohol en *C18* mediante una adición al sistema carbonílico α,β -insaturado.

7.2.1 Formación de 1,3-dioles

Los *sin*-dioles 1,3 y 1,2 son patrones que se encuentran en una gran variedad de moléculas naturales. Por este motivo, existen varios procedimientos para obtenerlas.

7.2.1.1 Metodica de Evans

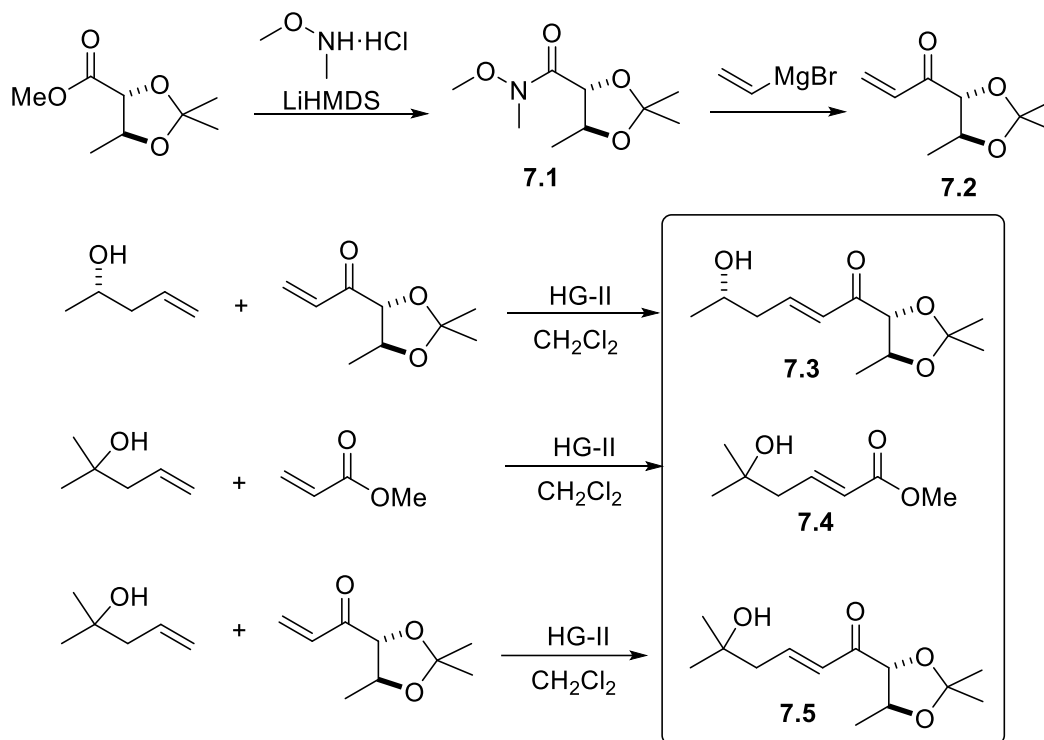
Uno de los protocolos más utilizados es el publicado por David A. Evans y col. en 1993.¹⁹⁴ En dicho artículo se describe la formación de sistemas de 1,3-dioles *sin*, formados por adición conjugada intramolecular de un alcóxido hemiacetalico formado *in situ* por reacción con el alcohol homoalílico. Los sustratos presentados en este estudio son ésteres y amidas α,β -insaturadas, con grupo hidroxilo primario o secundario en posición homoalílica. En nuestro caso, en cambio, teníamos una cetona con un alcohol terciario, por lo que se decidió ensayar la reacción con modelos parecidos al **Fragmento Norte** de la **Anfidinolida B₂**.



Esquema 7.3. Formación de 1,3-dioles de Evans

Se estudió por separado la reacción de una cetona parecida a la nuestra con un alcohol homoalílico secundario (**7.3**), un alcohol terciario con un éster α,β -insaturado (**7.4**) y por último

otro compuesto que tuviese el alcohol terciario y la cetona (**7.5**). Estos modelos se sintetizaron según se indica en el **Esquema 7.4**:

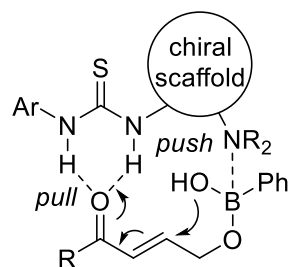


Esquema 7.4. Síntesis de los modelos de carbonilos α,β -insaturados

Sin embargo, al llevar a cabo la reacción de estos modelos con benzaldehído en presencia de una base, se observó que en ninguno de los casos se obtenía el producto deseado, recuperándose el material de partida inalterado. Por esta razón, decidimos descartar el procedimiento de Evans para la formación del estereocentro en el **C18**, ya que los ensayos con los modelos nos demuestran que no es aplicable a cetonas ni a alcoholes terciarios.

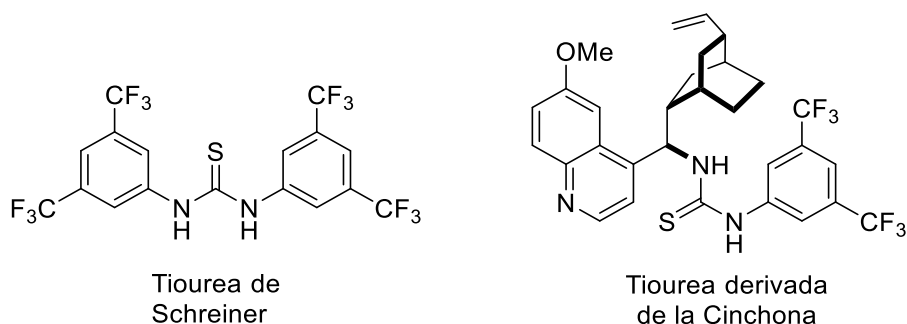
7.2.1.2 Método de Falck

En 2007 Falck y col. describieron un método organocatalítico y enantioselectivo para preparar *syn*-dioles 1,2- y 1,3- utilizando cetonas α,β -insaturadas.¹⁹⁵ En este protocolo tiene lugar una adición de oxi-Michael u oxa-Michael de un ácido hemiéster borónico, formado *in situ* por el ácido borónico y la δ -hidroxi- α,β -enona, catalizada por una amina terciaria. La versión enantioselectiva de esta reacción utiliza catalizadores bifuncionales quirales del tipo tiourea/amina terciaria. En este caso, la tiourea se coordina con el carbonilo y el nitrógeno de la amina terciaria al boro, facilitando así la adición conjugada. Finalmente, la oxidación del boronato cíclico (1,3-dioxa-2-borinano) con H_2O_2 permite aislar el diol deseado en buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.

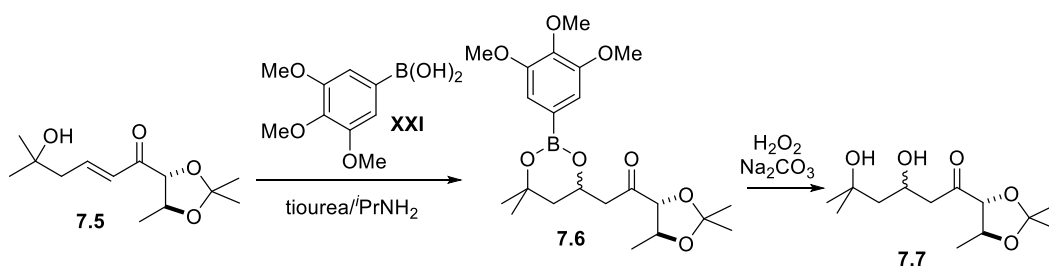


Esquema 7.5. Adición conjugada. Método de Falck

Decidimos probar esta reacción en nuestro modelo del **Fragmento Norte 7.5**, tanto con una tiourea quiral como con la tiourea aquiral de Schreiner, ya que esperábamos que en la molécula final el hidroxilo en C16 actuara como grupo director en la adición, formándose el diol *sin* en C18.



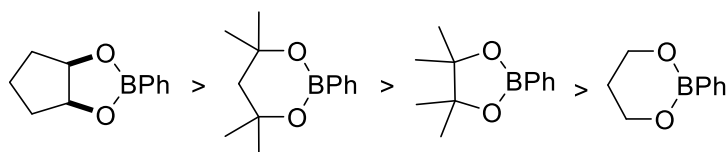
A pesar de conseguir el producto deseado, el rendimiento no fue muy alto en las primeras pruebas, obteniendo mayoritariamente el aducto **7.6**.



Se decidió entonces realizar la reacción en dos etapas, aislando el boronato cíclico (el borinano **7.6**) con buen rendimiento y estudiando la eliminación del ácido borónico mediante un método más suave. El método de oxidación puede que no sea óptimo para aplicarlo a la síntesis total de la **Anfidinolida B₂** en una etapa tan avanzada, ya que la molécula tiene otros grupos funcionales que pueden reaccionar bajo estas condiciones.

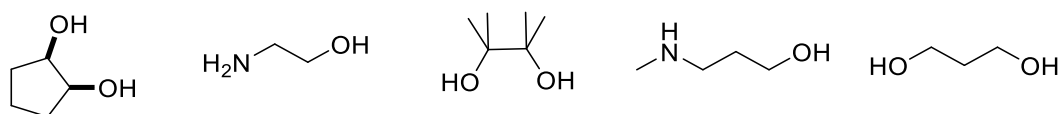
Por ello que se optó por la transesterificación del éster borónico con dioles y aminoalcoholes para formar una especie termodinámicamente más estable y liberar así nuestra molécula. La estabilidad relativa de un gran número de fenilboronatos ya fue estudiada por Brown y col.,

concluyendo que los *cis*-1,2-ciclopentanodiolos forman fenilboronatos más estables que los boronatos cíclicos de seis miembros, como es nuestro caso.¹⁹⁶



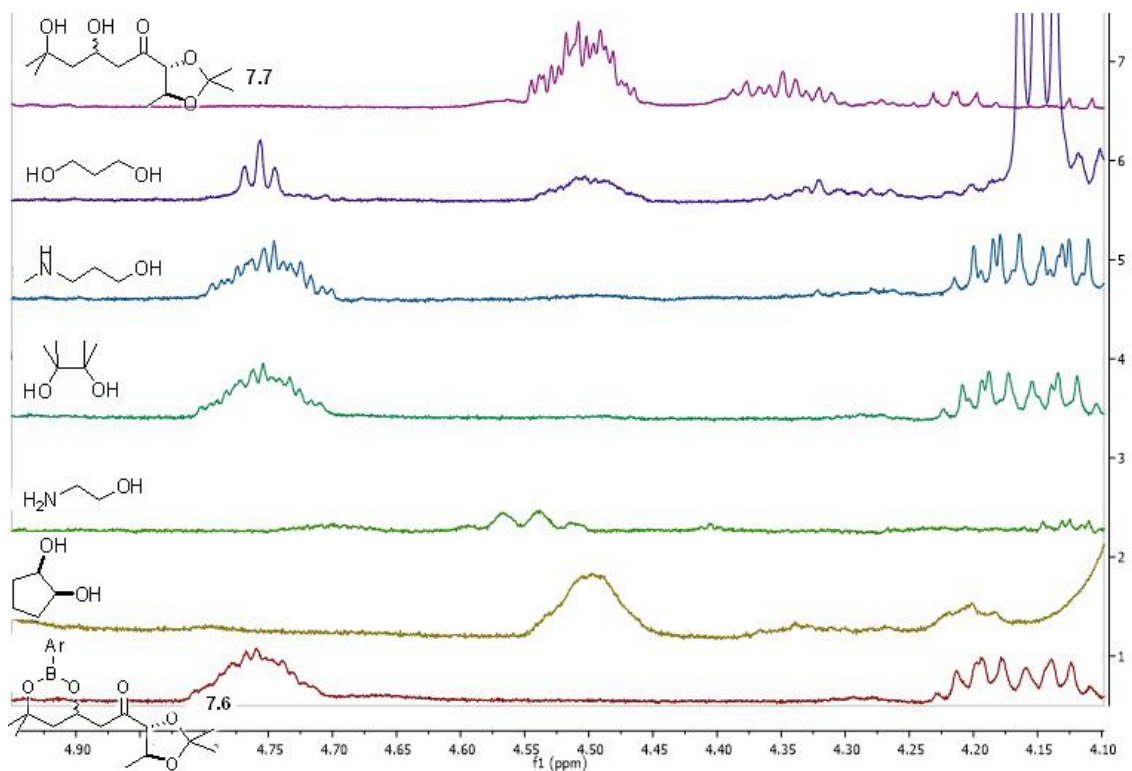
Esquema 7.6. Orden de estabilidad termodinámica de boronatos

Este estudio se realizó con 3 equivalentes de los dioles y aminoalcoholes que se observan en el **Esquema 7.7** en CDCl_3 .



Esquema 7.7. Dioles y aminoalcoholes

Todas las reacciones fueron monitorizadas por RMN de ^1H cada 5-10 minutos hasta que llegaron al equilibrio, lo que ocurrió siempre antes de los 20 minutos. En el **Esquema 7.8** se pueden apreciar los equilibrios en cada uno de los casos.

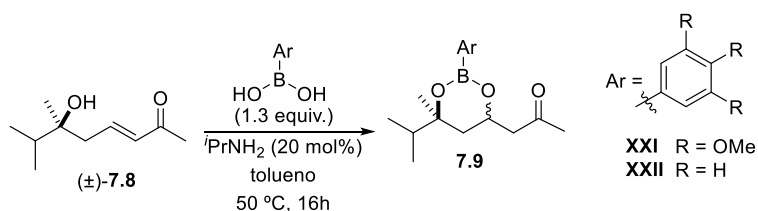


Esquema 7.8. Transboronación con dioles y aminoalcoholes

Como ya habían descrito Brown y col.,¹⁹⁶ el diol cíclico (*cis*) resultó el termodinámicamente más estable, seguido del 1,3-propanodiol. No obstante, no se observó transboronación con el pinacol, a pesar de haberse descrito que sus boronatos son más estables que los boronatos formados con el 1,3-propanodiol.¹⁹⁶

Cabe destacar que cuando se utilizó la tiourea de Schreiner se obtuvo una mezcla de diastereómeros en proporción 1:1, mientras que con la tiourea derivada de la cinchona únicamente se observó un diastereómero.

En la misma línea, Helena Mora en su Máster estudió esta reacción con el modelo **7.8** y comprobó que, al contrario de los resultados mostrados por Falck, el ácido fenilborónico (ácido bencenoborónico) daba mejores rendimientos que el ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (ácido 3,4,5-trimetoxibencenoborónico). Aunque la adición del hemiéster borónico al doble enlace conjugado puede ser más rápida con este último, la formación del hemiéster puede ser más lenta, por lo que al tratarse de un hidroxilo terciario la primera etapa quizás tenga lugar con muy bajo rendimiento. Además, observamos que la tiourea no era necesaria para que la reacción tuviera lugar.



Entrada	Ácido borónico	Tiourea	Rendimiento
1	XXI	-	29
2	XXI	0.2	31
3	XXII	-	77
4	XXII	0.2	81

Tabla 7.1. Estudios de la reacción de formación del boronato cíclico (Máster de Helena Mora)

Mediante el análisis de los espectros de ¹H y ¹³C, H. Mora estimó una relación diastereomérica aproximada de 80:20 en el nuevo centro creado (ambos como mezcla racémica). Por espectros de NOESY determinó que el diastereómero mayoritario corresponde al diol *sin*. Estos resultados, aunque sean preliminares y aplicados a modelos sencillos, parecen confirmar que la transformación puede ser aplicada a la síntesis de la **Anfidinolida B₂**.

CAPÍTULO 8

Experimental Section

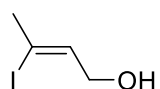
General Experimental Methods

All reactions were conducted in oven-dried glassware under an inert atmosphere of nitrogen with anhydrous solvents. The solvents and reagents were purified and dried according to standard procedures. Specific rotations were determined at 20°C on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter. IR spectra were recorded on either a Perkin-Elmer 681 or a Nicolet 510 FT spectrometer and only the more representative frequencies (cm^{-1}) are reported. ^1H NMR (400 MHz) and ^{13}C NMR (100.6 MHz) spectra were recorded on a Varian Mercury-400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and referenced to internal TMS (δ 0.00) for ^1H NMR and CDCl_3 (δ 77.16) for ^{13}C NMR; coupling constants (J) are quoted in Hz; data are reported as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad; where appropriate, 2D techniques were also used to assist in structure elucidation. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained from the Unitat d'Espectrometria de Masses, Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona. Flash chromatography was performed on Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm). Analytical thin-layer chromatography was carried out on Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates.

8.1 Fragment I

(2Z)-3-Iodo-2-buten-1-ol 1.7⁵²

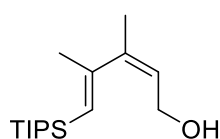
A 65% solution of Red-Al in toluene (32.6 mL, 107 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 2-butyne-1-ol (5.00 mL, 66.8 mmol) in anhydrous Et_2O (67 mL) at 0 °C. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction was cooled to 0 °C and quenched by addition of a solution of iodine (51.0 g, 200 mmol) in THF (200 mL). Stirring was continued overnight at room temperature and then a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL) and HCl 2 M (20 mL) were added to the reaction flask and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The reddish residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to afford **1.7** (9.5 g, 72% yield).



Yellow oil; **Rf** 0.27 (hexanes/EtOAc, 85:15); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (tq, *J* = 6.0, 1.5, 1H, *H17*), 4.17 (dq, *J* = 6.0, 1.5, 2H, *H18*), 2.54 (q, *J* = 1.3, 3H, *Me16*); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 134.1, 100.0, 67.4, 33.6; IR (film) 3313, 2950, 2911, 2871, 1720, 1649, 1426, 1375, 1256, 1222, 1073, 1005 cm⁻¹.

(2Z,4E)-3,4-Dimethyl-5-triisopropylsilyl-2,4-pentadien-1-ol 1.6

A mixture of 1-triisopropylsilyl-1-propyne (3.53 g, 17.9 mmol) and 9-BBN (2.40 g, 19.7 mmol) was stirred for 1 h at 90 °C. It was then allowed to cool to room temperature before adding THF (5 mL) and NaOH 2.0 M (18 mL, 36 mmol). This mixture was then transferred *via* cannula to a flask containing a solution of vinyl iodide **1.7** (3.20 g, 16.1 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (184 mg, 0.16 mmol) in THF (36 mL). The resulting mixture was then heated at 70 °C for 12 h. The reaction was quenched by addition of 3 M NaOH (7 mL) followed by H₂O₂ (6 mL). The mixture was diluted with water and extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10) afforded the desired product **1.6** (3.81 g, 88% yield).

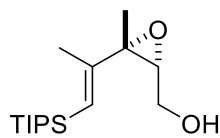


Colorless oil; **Rf** 0.29 (hexanes/EtOAc, 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (t, *J* = 6.6, 1H, *H17*), 5.07 (s, 1H, *H14*), 4.15 (d, *J* = 6.6, 2H, *H18*), 1.86 (s, 3H, *Me15*), 1.85 (s, 3H, *Me16*), 1.17 – 1.11 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.07 – 1.02 (m, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 146.8, 123.2, 122.7, 60.6, 23.0, 22.1, 18.9, 12.3; IR (ATR) 3434, 1721, 1463, 1382, 1086, 1018 cm⁻¹; HRMS (ESI+) calcd for C₁₆H₃₂NaOSi⁺ [*M*+Na]⁺ 291.2115, found 291.2115.

(2R,3S,4E)-2,3-Epoxy-3,4-dimethyl-5-triisopropylsilyl-4-penten-1-ol 1.5

(-)-Diisopropyl tartrate (387 μL, 2.38 mmol), titanium tetraisopropoxide (506 μL, 1.70 mmol) and *tert*-butyl peroxide (2.77 mL, 25.5 mmol) were added to a suspension of 4 Å molecular sieves (400 mg) in CH₂Cl₂ (28 mL) at -10 °C. After 10 min at that temperature, the suspension was cooled to -20 °C before the addition of alcohol **1.6** (4.58 g, 17.0 mmol). The resulting mixture was stirred for 45 min at -20 °C and then it was allowed to warm to 0 °C and was monitored by TLC (hexanes/EtOAc, 8:2). When the starting material was completely consumed, the reaction was quenched by addition of water (10 mL) and NaOH 1 M (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered

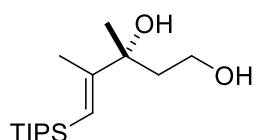
and concentrated. The crude oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford the desired product **1.5** (4.65 g, 92% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.36 (hexanes/EtOAc, 8:2); $[\alpha]^{20}_D$ -12.4 (c 1.1, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45 (s, 1H, *H*14), 3.70 (m, 1H, *H*18), 3.51 (m, 1H, *H*18'), 3.10 (dd, 1H, *J* = 6.7, 4.3, *H*17), 1.84 (s, 3H, *Me*15), 1.57 (m, 1H, *OH*), 1.46 (s, 3H, *Me*16), 1.19 – 1.11 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.05 – 1.03 (m, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 120.6, 66.3, 64.4, 61.9, 22.6, 20.3, 18.6, 11.9; **IR** (ATR) 3376 (br), 2940, 2890, 2864, 1617, 1458 cm⁻¹; **HRMS** (ESI⁺) calcd for C₁₆H₃₃O₂Si⁺ [*M*+*H*]⁺ 285.2244, found: 285.2243.

(3*R*,4*E*)-3,4-Dimethyl-5-triisopropylsilyl-4-pentene-1,3-diol **2.2**

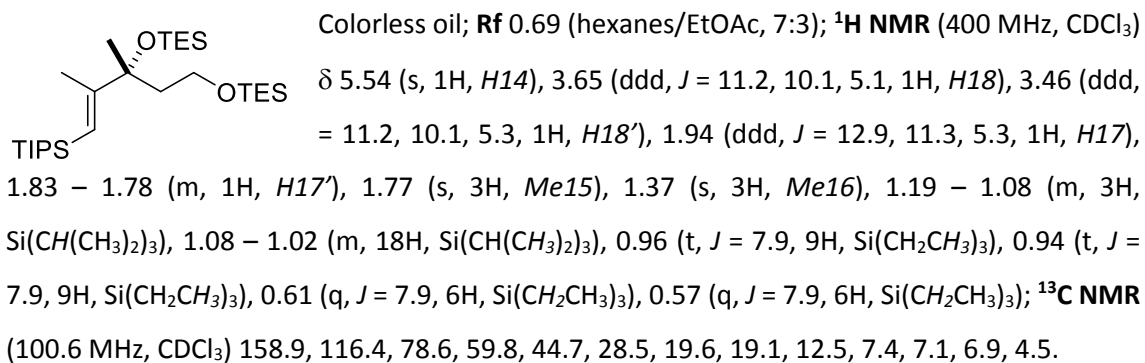
A 65% solution of Red-Al in toluene (1.0 mL, 3.1 mmol) was added dropwise to a solution of epoxide **1.5** (735 mg, 2.58 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. After 1 h, an aqueous saturated solution of Rochelle's salt was added and the mixture was stirred over 1 h. After separating the phases, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded **2.2** (741 mg, 99% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.25 (hexanes/EtOAc, 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (q, *J* = 0.8, 1H, *H*14), 3.77 (t, *J* = 5.4, 2H, *H*18), 2.49 (br, 2H, *OH*), 1.90 (t, *J* = 5.4, 2H, *H*17), 1.80 (s, 3H, *Me*15), 1.37 (s, 3H, *Me*16), 1.18 – 1.10 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.07 – 1.05 (m, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 159.3, 116.7, 78.5, 60.5, 40.9, 28.9, 22.4, 19.9, 12.4.

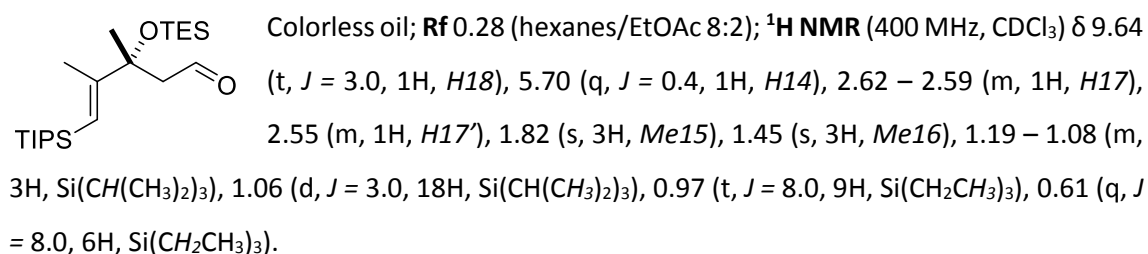
(1*E*,3*R*)-2,3-Dimethyl-3,5-bis(triethylsilyloxy)-1-triisopropylsilyl-1-pentene **2.6**

TESOTf (0.63 mL, 2.78 mmol) was added to a stirred solution of diol **2.2** (363 mg, 1.26 mmol) and 2,6-lutidine (0.56 mL, 3.78 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL) at 0 °C. After 30 min, water (8 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 6 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 98:2) afforded **2.6** (515 mg, 76% yield).



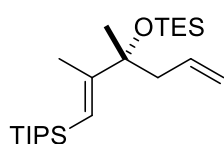
(3*R*,4*E*)-3,4-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-5-(triisopropylsilyl)pent-4-enal **2.7**

Freshly distilled (COCl)₂ (465 μ L, 5.42 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (869 μ L, 12.2 mmol) in CH₂Cl₂ at –78 °C. After 10 min, vinylsilane **2.6** (365 mg, 0.68 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was transferred *via* cannula and the reaction was allowed to warm to –35 °C. After 45 min at this temperature it was cooled to –78 °C and Et₃N (2.84 mL, 20.4 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 2 h at room temperature. It was then diluted with Et₂O (5 mL) and the organic extract was washed with saturated NaHCO₃ solution (4 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded the desired aldehyde **2.7** in almost quantitative yield (271 mg, 0.68 mmol).



(1*E*,3*R*)-2,3-Dimethyl-3-triethylsilyloxy-1-triisopropylsilyl-1,5-hexadiene **2.8**

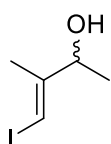
Cp₂TiMe₂ (2.80 mL, 2.10 mmol) was added to a solution of aldehyde **2.7** (289 mg, 0.70 mmol) in toluene (7.0 mL) and the reaction was heated at 70 °C overnight. It was then filtered through a Celite pad and washed with hexanes (3 mL). The solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded **2.8** (235 mg, 85% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.91 (hexanes/EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20} - 4.9$ (*c* 1.00, CHCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 – 5.67 (m, 1H, *H18*), 5.46 (q, *J* = 0.6, 1H, *H14*), 4.99 – 4.95 (m, 1H, *H19*), 4.95 – 4.93 (m, 1H, *H19'*), 2.36 – 2.24 (m, 1H, *H17*), 1.76 (d, *J* = 0.6, 3H, *Me15*), 1.36 (s, 3H, *Me16*), 1.17 – 1.11 (m, 3H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.04 (d, *J* = 5.8, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.96 (t, *J* = 8.0, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 8.0, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 133.7, 118.8, 116.3, 27.6, 19.6, 18.9, 12.2, 6.7, 6.4; IR (neat) 2923, 2865, 1458, 1014, 905, 883, 741 cm⁻¹.

(±)-(3*E*)-4-Iodo-3-methyl-3-buten-2-ol **2.13**⁸⁵

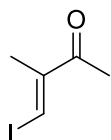
A 2 M solution of trimethylaluminium in hexanes (4.30 mL, 8.55 mmol) was added to a stirred solution of Cp₂ZrCl₂ (417 mg, 1.42 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) at –23 °C. After 30 min, H₂O (51 μ L, 2.8 mmol) was carefully added during 20 min. After 30 min, a solution of 3-butyne-2-ol (200 mg, 2.85 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added *via* canula. The reaction mixture was stirred overnight at –23 °C before a solution of iodine (940 mg, 3.70 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise. After 20 min, the mixture was allowed to warm to room temperature, water (8 mL) was slowly added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 6 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded **2.13** (263 mg, 43% yield).



Yellow oil; **Rf** 0.58 (hexanes/EtOAc, 7:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (q, *J* = 1.0, 1H, *H14*), 4.44 – 4.32 (m, 1H, *H16*), 1.84 (d, *J* = 1.0, 3H, *Me15*), 1.30 (d, *J* = 6.4, 3H, *Me16*); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 77.7, 72.6, 21.8, 20.0.

(3*E*)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-2-one **2.12**

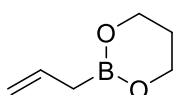
Freshly distilled oxalyl chloride (1.50 mL, 17.7 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (2.50 mL, 35.4 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at –78 °C. After 30 min a solution of alcohol **2.13** (2.50 g, 11.8 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was transferred *via* canula. After 30 min Et₃N (8.20 mL, 59.0 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 2 h at 0 °C. Then, it was diluted with Et₂O (20 mL) and the organic extract was washed with saturated NaHCO₃ solution (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded the desired ketone **2.12** in 80% yield (1.98 g, 9.45 mmol).



Yellowish oil; **Rf** 0.60 (hexanes/EtOAc, 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (q, *J* = 1.2, 1H, *H*14), 2.35 (s, 3H, *Me*16), 2.01 (d, *J* = 1.2, 3H, *Me*15).

***B*-Allyl-1,3,2-dioxaborinane**⁹³

To an oven-dried 500 mL round-bottom flask charged with a magnetic stir bar and flushed with argon, was added trimethyl borate (10.4 g, 100 mmol) in Et₂O (100 mL) and cooled to -78 °C. A solution of allylmagnesium bromide (1.0 M in Et₂O, 14.5 g, 100 mmol) was added dropwise from an addition funnel over 30 min. The reaction was stirred for 2 h at -78 °C and allowed to warm to room temperature. The reaction was cooled to 0 °C, and 3 M HCl (120 mL) was added slowly through an addition funnel. The mixture was stirred until all solids were solved, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to 200 mL in a dry 500 mL round-bottom flask. To the resultant solution 1,3-propanediol (7.2 mL, 100 mmol) and flame-dried 4-Å molecular sieves (20 g) were added. The suspension was allowed to stir at room temperature for 16 h. The reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel and the molecular sieves were washed with Et₂O (2 x 75 mL). The solvent was removed with a rotary evaporator without allowing the water bath to exceed 25 °C. The crude product was then solved in pentane (150 mL) to give a cloudy suspension and filtered through a pad of Celite®. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting clear liquid was dissolved in pentane:Et₂O 2:1 (100 mL) and loaded on a short, pre-equilibrated silica gel column and flushed with an additional 200 mL of solvent. The solution is concentrated in an oven-dried 500 mL round bottom flask, charged with a magnetic bar, placed in an ice bath and concentrated to constant weight under high vacuum with stirring, to yield *B*-allyl-1,3,2 dioxaborinane (11.4 g, 90% yield) as a colorless liquid. The spectral data was in agreement with reported values.¹⁹⁷

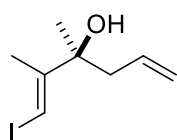


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (ddt, *J* = 17.6, 10.0, 7.7, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.5, 4H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.3, 2H).

(1*E*,3*S*)-1-Iodo-2,3-dimethylhexa-1,5-dien-3-ol *ent*-1.1

A 5 mL round-bottom flask was charged with a stir bar and flushed with Ar. To the flask was added (*S*)-(-)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naphthol (42 mg, 0.094 mmol), *t*-BuOH (692 mg,

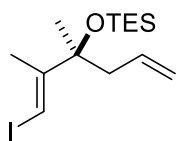
9.36mmol) and *B*-allyl-1,3,2-dioxaborinane (883 mg, 7.02 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 min and ketone **2.12** (983 mg, 4.68 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, dissolved in hexanes and purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 98:2) to afford the homoallylic alcohol *ent*-**1.1** in 92% yield and 89% ee.



Colorless oil; **R_f** 0.35 (hexanes/EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ – 32.9 (*c* 1.00, CHCl₃) for an enantiomerically enriched sample with 89% ee. The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Chiralpak IA column (hexanes/*i*PrOH, 99:1), 1.0 mL/min, 20 °C, 254 nm, τ_{major} = 8.44 min, τ_{minor} = 9.17 min); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (q, *J* = 1.0, 1H, *H*14), 5.66 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 8.4, 6.4, 1H, *H*18), 5.20 – 5.11 (m, 2H, *H*19), 2.51 (ddt, *J* = 13.9, 6.4, 1.2, 1H, *H*17), 2.26 (dd, *J* = 13.9, 8.4, 1H, *H*17'), 1.89 (d, *J* = 1.0, 3H, *Me*15), 1.34 (s, 3H, *Me*16); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.6, 133.0, 120.0, 78.2, 76.5, 45.2, 27.3, 21.9.

(1*E*,3*S*)-1-iodo-2,3-dimethyl-3-triethylsilyloxy-1,5-hexadiene *ent*-**2.11**

TESOTf (1.00 mL, 4.72 mmol) was added to a stirred solution of alcohol *ent*-**1.1** (1.08 g, 4.29 mmol) and 2,6-lutidine (0.74 mL, 6.4 mmol) in CH₂Cl₂ (43 mL) at 0 °C. After 30 min, water (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded *ent*-**2.11** in quantitative yield.

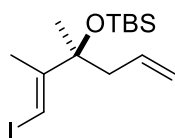


Colorless oil; **R_f** 0.81 (hexanes/EtOAc, 98:2); $[\alpha]_D^{20}$ +5.7 (*c* 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (s, 1H, *H*14), 5.71 – 5.59 (m, 1H, *H*18), 5.05 – 4.94 (m, 2H, *H*19), 2.37 – 2.24 (m, 2H, *H*17), 1.84 (s, 3H, *Me*15), 1.38 (s, 3H, *Me*16), 0.94 (t, *J* = 7.9, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.59 (q, *J* = 8.2, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.9, 134.2, 117.3, 79.3, 78.4, 46.7, 26.8, 21.7, 7.3, 6.8.

(1*E*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-2,3-dimethyl-1,5-hexadiene **2.14**

TBSOTf (0.55 mL, 2.4 mmol) was added to a stirred solution of alcohol *ent*-**1.1** (505 mg, 2.00 mmol) and 2,6-lutidine (0.35 mL, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL) at 0 °C. After 30 min, water (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined

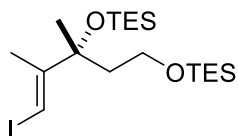
organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded **2.14** in quantitative yield (730 mg).



Colorless oil; **Rf** 0.86 (hexanes/EtOAc, 96:4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (q, *J* = 1.0, 1H, *H14*), 5.65 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.0, 1H, *H18*), 5.04 – 4.95 (m, 2H, *H19*), 2.35 (dd, *J* = 14.2, 7.3, 1H, *H107*), 2.28 (dd, *J* = 14.2, 6.9, 1H, *H17'*), 1.84 (d, *J* = 1.0, 3H, *Me15*), 1.38 (s, 3H, *Me16*), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 134.2, 117.4, 79.4, 78.4, 46.5, 26.9, 26.1, 25.9, 21.8, 18.6, -1.8, -2.4.

(1E,3R)-1-Iodo-2,3-dimethyl-3,5-bis(trimethylsilyloxy)-1-pentene **2.9**

Vinyl silane **2.6** (234 mg, 0.45 mmol) was dissolved in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (2 mL) and then cooled to 0 °C. Ag₂CO₃ (38 mg, 0.14 mmol) was then added and the flask was protected from light. *N*-iodosuccinimide (123 mg, 0.55 mmol) was added to the solution and after 20 min the reaction was quenched by addition of an aqueous saturated Na₂S₂O₃ solution (1 mL), diluted with water (1 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 97:3) afforded the desired product, **2.9** (198 mg, 91%).

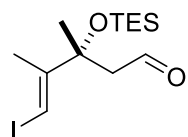


Colorless oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 97:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (q, *J* = 1.0, 1H, *H14*), 3.61 (ddd, *J* = 10.1, 9.5, 5.5, 1H, *H18*), 3.45 (ddd, 10.1, 9.6, 5.8, 1H, *H18'*), 1.91 (ddd, *J* = 13.6, 9.5, 5.8, 1H, *H17*), 1.83 (d, *J* = 1.0, 3H, *Me15*), 1.77 (ddd, *J* = 13.6, 9.5, 5.5, 1H, *H17'*), 1.39 (s, 3H, *Me16*), 0.95 (t, *J* = 7.9, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.94 (t, *J* = 7.9, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 7.9, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.57 (q, *J* = 7.9, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

(1E,3R)-5-Iodo-3,4-dimethyl-3-triethylsilyloxy-4-pentenal **2.10**

Freshly distilled (COCl)₂ (180 μL, 1.36 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (190 μL, 2.73 mmol) in CH₂Cl₂ at -78 °C. After 10 min, vinylsilane **2.9** (218 mg, 0.45 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was transferred *via* cannula and the reaction was allowed to warm to -35 °C. After 45 min at this temperature it was cooled to -78 °C and Et₃N (750 μL, 5.46 mmol) was added

dropwise and the reaction was stirred for 2 h at room temperature. Then, it was diluted with Et₂O (10 mL) and the organic extract was washed with saturated NaHCO₃ solution (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded the desired aldehyde **2.10** in almost quantitative yield (271 mg).

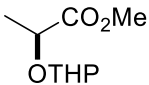


Colorless oil; **Rf** 0.48 (hexanes/EtOAc, 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (dd, *J* = 3.2, 2.7, 1H, *H18*), 6.51 (q, *J* = 1.0, 1H, *H14*), 2.63 (dd, *J* = 15.2, 2.7, 1H, *H17*), 2.42 (dd, *J* = 15.2, 3.2, 1H, *H17'*), 1.90 (d, *J* = 1.0, 3H, *Me15*), 1.49 (s, 3H, *Me16*), 0.95 (t, *J* = 7.9, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.63 (q, *J* = 7.9, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

8.2 Fragment II

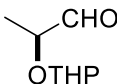
Methyl (2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate 3.3

3,4-Dihydro-2H-pyran (3.4 mL, 38 mmol) was added to a solution of methyl (S)-lactate (3.0 mL, 3.9 g, 31 mmol) in dichloromethane (15 mL). The mixture was cooled at 0 °C and camphorsulphonic acid (15 mg, 0.06 mmol) was added. After stirring for 1.5 h at this temperature the reaction mixture became pale purple. The volatile compounds were evaporated under reduced pressure and the crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3), to furnish **3.3** (5.9 g, 100% yield) as a mixture of diastereomers.

 Colorless oil; **Rf** 0.54 (hexanes/EtOAc, 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.72 – 4.62 (m, 1H, *THP*), 4.44 (q, *J* = 7.0, 0.66H, *H25*), 4.22 (q, *J* = 6.8, 0.34H, *H25*), 3.95 – 3.89 (m, 1H, *THP*), 3.74 (s, 3H, *CH₃O*), 3.56 – 3.43 (m, 1H, *THP*), 1.92 – 1.72 (m, 1H, *THP*), 1.72 – 1.59 (m, 5H, *THP*), 1.46 (d, *J* = 7.0, 3 x 0.66H, *H26*), 1.40 (d, *J* = 6.8, 3 x 0.34H, *Me26*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 98.2, 97.3, 72.2, 69.6, 62.3, 62.1, 51.7, 51.6, 30.3, 30.0, 25.1, 19.0, 18.9, 18.5, 17.9; **IR** (neat) 1741 cm⁻¹; **MS** (ESI+) [*M*+Na]⁺ 211.1.

(2S)-2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanal 3.4

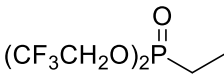
DIBAL-H (1 M in hexanes, 10.7 mL, 10.7 mmol) was added dropwise to a solution of compound **3.3** (2.00 g, 10.7 mmol) in dichloromethane (21 mL) at -78 °C, and the resulting mixture was stirred for 1 h. A saturated aqueous solution of Rochelle's salt was then added (20 mL) and the mixture was vigorously stirred for 2 h to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded the title compound as a mixture of diastereomers (1.42 g, 85% yield).

 Colorless oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc, 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 – 9.64 (m, 1H, *CHO*), 4.71 (dd, *J* = 4.4, 2.9, 0.66H, *THP*), 4.64 (dd, *J* = 5.4, 2.7, 0.34H, *THP*), 4.24 (qd, *J* = 7.1, 1.3, 0.66H, *H25*), 3.98 (qd, *J* = 6.9, 2.3, 0.34H, *H25*), 3.93 – 3.83 (m, 1H, *THP*),

3.56 – 3.41 (m, 1H, *THP*), 1.93 – 1.44 (m, 6H, *THP*), 1.35 (d, $J = 7.1$, 3 x 0.66H, *Me26*), 1.27 (d, $J = 6.9$, 3 x 0.34H, *Me26*); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 203.0, 99.2, 98.1, 78.4, 76.3, 63.4, 62.6, 30.5, 30.4, 25.3, 25.1, 19.8, 19.2, 15.6, 15.0; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; MS (ESI+) $[M+\text{Na}]^+$ 181.1.

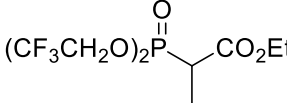
Bis(2,2,2-trifluoroethyl) ethylphosphonate **3.6a**⁹⁶

Ethylphosphonic dichloride (5.00 g, 34.0 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise with vigorous stirring to a mixture of trifluoroethanol (6.95 g, 69.7 mmol) and triethylamine (10 mL, 7.25 g, 68 mmol) in THF (60 mL). The solution was then stirred for 2 h at room temperature. The resulting triethylamine hydrochloride was filtered, washed with THF and the organic filtrate concentrated under reduced pressure. Product **3.6a** (8.4 g, 90% yield) was used without further purification in the next step.

 Brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.45 – 4.32 (m, 4H, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.94 (dq, $J = 18.8, 7.7$, 2H, CH_3CH_2), 1.23 (dt, $J = 21.6, 7.7$, 3H, CH_3CH_2). Spectroscopic data are in agreement with those previously reported in the literature.⁹⁶

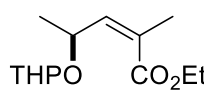
Ethyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)propanoate **3.6**⁹⁶

HMDS (16.7 mL, 80.1 mmol) in THF (53 mL) was added dropwise to a stirred solution of *n*-BuLi in hexanes (1.6 M, 45.7 mL, 73.1 mmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After 15 min, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and phosphonate **3.6a** (9.55 g, 34.8 mmol) and ethyl chloroformate (3.4 mL, 3.86 g, 36 mmol) in THF (120 mL) were added *via* cannula simultaneously. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over 30 min. It was then treated with aqueous HCl until the pH of the mixture was acid. Then the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 30 mL) and the combined organic layers dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure, obtaining product **3.6** (9.0 g, 74% yield).

 Brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 – 4.34 (m, 4H, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.17 (q, $J = 7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.12 (dq, $J = 22.4, 7.4$, 1H, CH_3CH), 1.45 (dd, $J = 19.4, 7.4$, 3H, CH_3CH), 1.23 (t, $J = 7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Spectroscopic data are in agreement with those previously reported in the literature.⁹⁶

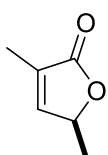
Ethyl (2Z,4S)-2-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-pentenoate 3.5

A solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 26.8 mL, 13.4 mmol) was added dropwise to a stirred solution of phosphonate **3.6** (4.63 g, 13.4 mmol) and 18-crown-6 (8.17 g, 30.9 mmol) in THF (30 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was left to warm to room temperature for 15 min and then cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of aldehyde **3.4** (1.62 g, 10.30 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min. The reaction was then warmed to room temperature over 2 h and quenched by addition of a saturated NH_4Cl aqueous solution. The layers were separated, the organic layer was washed with H_2O (3 x 20 mL) and the aqueous layers extracted with Et_2O (3 x 10 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (40 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ EtOAc 6:4) to give Z olefin **3.5** (2.45 g, 82% yield).

 Colorless oil; **Rf** 0.6 (hexanes/ EtOAc , 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (dq, $J = 8.0, 1.4, 0.5\text{H}$, H_{24}), 5.79 (dq, $J = 8.5, 1.4, 0.5\text{H}$, H_{24}), 5.14 – 5.03 (m, 1H, H_{25}), 4.65 (t, $J = 3.8, 0.5\text{H}$, THP), 4.54 (t, $J = 3.9, 0.5\text{H}$, THP), 4.23 – 4.16 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.92 – 3.81 (m, 1H, THP), 3.51 – 3.41 (m, 1H, THP), 1.92 (d, $J = 1.4, 3 \times 0.5\text{H}$, Me_{23}), 1.91 (d, $J = 1.2, 3 \times 0.5\text{H}$, Me_{23}), 1.60 – 1.46 (m, 6H, THP), 1.33 – 1.27 (m, 6H, $\text{Me}_{26} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 163.6, 146.6, 144.7, 98.9, 97.9, 72.0, 70.0, 64.2, 64.0, 61.7, 61.5, 32.3, 32.3, 26.7, 26.6, 21.6, 21.5, 21.3, 21.2, 21.1, 15.4.

(S)-3,5-Dimethylfuran-2(5H)-one 3.1⁹⁹

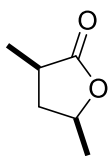
30% (v/v) sulfuric acid (0.1 mL, 20% mmol) was added to a solution of alkene **3.5** (1.31 g, 5.41 mmol) in MeOH (55 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h, quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated at 300 mmHg and $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ EtOAc , 7:3) to obtain **3.1** (556 mg, 91%).



Colorless oil; **Rf** 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2); [α]²⁰_D +89.6 (*c* 1.00, CHCl₃) [lit.⁹⁹ +91.5 (*c* 1.24, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 – 6.99 (m, 1H, *H*24), 5.03 – 4.94 (m, 1H, *H*25), 1.92 (t, *J* = 1.7, 3H, *Me*26), 1.41 (d, *J* = 6.8, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 149.9, 129.8, 77.2, 19.2, 10.7; **IR** (neat) 3000, 2950, 1770, 1670, 1460, 1340, 1210, 1100, 1090, 1030, 1000, 950, 860, 760 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calcd for C₆H₉O₂⁺ [*M*+H]⁺ 113.0597, found 113.0597.

(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one **3.2**¹⁰²

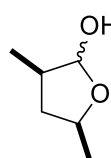
Rhodium on alumina (384 mg, 0.19 mmol) was added to a stirred solution of lactone **3.1** (209 mg, 1.86 mmol) in ethyl acetate (3.7 mL) under a nitrogen atmosphere. The suspension was stirred under a hydrogen atmosphere for 6 h. The mixture was then filtered through Celite, washed with ethyl acetate and concentrated at 300 mmHg to obtain product **3.2** (175 mg, 82%) as a colorless oil, which was used without further purification in the next step.



Colorless oil; **Rf** 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2); [α]²⁰_D -2.8 (*c* 1.00, CHCl₃) [lit.¹⁰² -4.6 (*c* 1.00, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 – 4.40 (m, 1H, *H*25), 2.71 – 2.59 (m, 1H, *H*23), 2.49 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 5.4, 1H, *H*24), 1.46 (td, *J* = 12.3, 10.4, 1H, *H*24'), 1.39 (d, *J* = 6.4, 3H, *Me*26), 1.24 (d, *J* = 7.0, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 180.7, 76.1, 40.3, 37.5, 22.1, 16.3; **IR** (neat) 1765, 1460, 1390, 1350, 1180, 1050, 955 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calcd for C₆H₁₁O₂⁺ [*M*+H]⁺ 115.0754, found 115.0769.

(3*R*,5*S*)-3,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-ol **1.9**

DIBAL-H (1 M in hexane, 14.0 mL, 14.0 mmol) was added dropwise to a solution of compound **3.2** (1.45 g, 12.7 mmol) in dichloromethane (120 mL) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 15 min at this temperature. A saturated aqueous solution of Rochelle's salt was then added (50 mL) and the mixture was vigorously stirred for 2 h to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (hexanes/EtOAc, 7:3) gave compound **1.9** (1.32 g, 90%).



Colorless oil; **Rf** 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (d, *J* = 7.0, 0.37H, *H*₂₂), 5.10 (d, *J* = 3.5, 0.63H, *H*₂₂), 4.33 (dp, *J* = 9.2, 6.1, 0.63H, *H*₂₅), 4.13 (dp, *J* = 10.0, 6.1, 0.37H, *H*₂₅), 3.16 (brs, 1H, OH), 2.85 (brs, 1H, OH), 2.30 – 2.12 (m, 1.63H, *H*₂₃+*H*₂₄), 2.09 – 2.00 (m, 0.37H, *H*₂₄), 1.47 – 1.34 (m, 0.37H, *H*_{24'}), 1.32 (d, *J* = 3.1, 3x0.37H, *Me*₂₆), 1.25 (d, *J* = 6.1, 0.63x3H, *Me*₂₆), 1.13 – 1.10 (m, 0.63H, *H*_{24'}) 1.10 (d, *J* = 7.0, 3x0.37H, *Me*₂₃), 1.09 (d, *J* = 7.0, 3x0.63H, *Me*₂₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 104.88, 99.48, 76.47, 74.79, 42.12, 41.20, 39.98, 38.84, 23.31, 21.35, 18.24, 12.92; **IR** (neat) 3388, 2964, 1079, 1000 cm⁻¹; **HRMS** (ESI+) calcd for C₆H₁₂NaO₂⁺ [*M*+Na]⁺ 139.0730, found 139.0743.

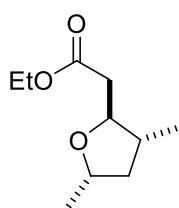
General procedure for the Horner–Wadsworth–Emmons reaction

The base (see **Tabla 3.1**) was added to a solution of the desired phosphonate in the indicated solvent. After stirring for 30 minutes, this mixture was added dropwise to a solution of lactol **1.9** (30 mg, 0.26 mmol) in the solvent (3.7 mL) indicated in the table at the temperature shown, and the mixture was stirred for 16 h. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added (2 mL), and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 3 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4) afforded the desired product.

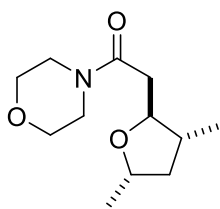
General procedure for the Wittig reaction

The phosphonium ylide (see **Tabla 3.2**) (1.3 mmol) was added to a solution of lactol **2.8** (116 mg, 1 mmol) in toluene (6.25 mL) and trifluoroethanol (2.0 mmol) when applicable (see **Tabla 3.2**). The reaction mixture was warmed to the temperature shown for 16 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4) to obtain the desired alkene.

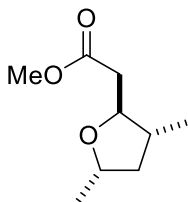
Ethyl 2-((2*S*,3*R*,5*S*)-3,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)acetate **3.8a**



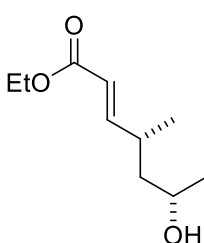
Colorless oil; **Rf** 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (q, *J* = 7.2, 2H, CH₃CH₂O), 4.11 – 4.05 (m, 1H, *H*₂₅), 3.90 (td, *J* = 7.5, 5.5, 1H, *H*₂₂), 2.51 – 2.46 (m, 2H, *H*₂₁), 2.22 – 2.13 (m, 1H, *H*₂₄), 2.02 – 1.94 (m, 1H, *H*₂₃), 1.26 (t, *J* = 7.1, 3H CH₃CH₂O), 1.22 (d, *J* = 6.1, 3H, *Me*₂₆), 1.21 – 1.15 (m, 1H, *H*_{24'}), 1.04 (d, *J* = 6.6, 3H, *Me*₂₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 171.7, 81.4, 74.7, 60.6, 43.3, 40.6, 39.9, 21.6, 17.1, 14.4.

2-((2S,3R,5S)-3,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)-1-(morpholinyl)ethanone 3.8b

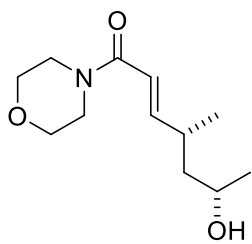
Colorless oil; **Rf** 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 – 4.01 (m, 1H, H₂₅), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H₂₂), 3.72 – 3.47 (m, 8H, OCH₂CH₂N), 2.61 – 2.47 (m, 2H, H₂₁), 2.22 – 2.10 (m, 1H, H₂₄), 2.09 – 1.97 (m, 1H, H₂₃), 1.28 – 1.23 (m, 1H, H_{24'}), 1.21 (d, *J* = 6.0, 3H, Me₂₆), 1.06 (d, *J* = 6.5, 3H, Me₂₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 169.8, 82.1, 74.8, 67.0, 46.8, 43.3, 42.1, 40.6, 38.2, 21.7, 17.0; **MS** (ESI+) [*M*+H]⁺ 228.2.

Methyl 2-((2S,3R,5S)-3,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)acetate 3.8c

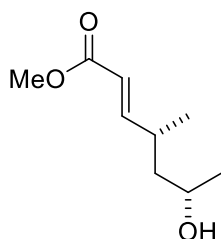
Colorless oil; **Rf** 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 – 4.03 (m, 1H, H₂₅), 3.96 – 3.86 (m, 1H, H₂₂), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 2.54 – 2.47 (m, 2H, H₂₁), 2.22 – 2.13 (m, 1H, H₂₄), 2.04 – 1.94 (m, 1H, H₂₃), 1.22 (d, *J* = 6.1, 3H, Me₂₆), 1.20 – 1.15 (m, 1H, H_{24'}), 1.04 (d, *J* = 6.6, 3H, Me₂₃).

Ethyl (2E,4R,6S)-6-hydroxy-4-methyl-2-heptenoate 1.8a

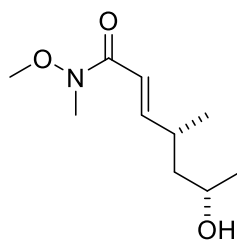
Colorless oil; [α]_D²⁰ = -19.2 (c 1.10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (dd, *J* = 15.7, 7.8, 1H, H₂₂), 5.80 (dd, *J* = 15.7, 1.2, 1H, H₂₁), 4.18 (q, *J* = 7.1, 2H, CH₃CH₂O), 3.90 – 3.82 (m, 1H, H₂₅), 2.56 – 2.47 (m, 1H, H₂₃), 1.44 – 1.36 (m, 1H, H₂₄), 1.34 – 1.25 (m, 1H, H_{24'}), 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃CH₂O), 1.20 (d, *J* = 6.1, 3H, Me₂₆), 1.09 (d, *J* = 6.7, 3H, Me₂₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 154.4, 119.7, 65.8, 60.4, 45.4, 33.6, 24.0, 19.3, 14.4; **IR** (neat) 3500, 3000, 1730, 1660, 1380, 1300, 1190, 1140 cm⁻¹.

(2E,4R,6S)-6-Hydroxy-4-methyl-1-(4-morpholinyl)-2-hepten-1-one 1.8b

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (dd, *J* = 15.1, 7.7, 1H, H₂₂), 6.18 (dd, *J* = 15.1, 1.1, 1H, H₂₁), 3.92 – 3.82 (m, 1H, H₂₅), 3.72 – 3.42 (m, 8H, OCH₂CH₂N), 2.58 – 2.46 (m, 1H, H₂₃), 1.64 – 1.54 (m, 1H, H₂₄), 1.45 – 1.37 (m, 1H, H_{24'}), 1.21 (d, *J* = 6.1, 3H, Me₂₆), 1.09 (d, *J* = 6.7, 3H, Me₂₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 152.3, 117.3, 66.6, 65.3, 46.0, 45.4, 42.1, 33.6, 23.8, 19.3.

Methyl (2E,4R,6S)-6-hydroxy-4-methyl-2-heptenoate 1.8c

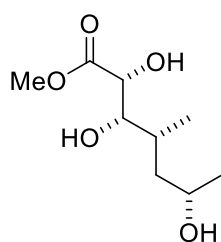
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (dd, *J* = 15.7, 7.8, 1H, *H*22), 5.78 (dd, *J* = 15.7, 1.1, 1H, *H*21), 3.89 – 3.76 (m, 1H, *H*25), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.59 – 2.42 (m, 1H, *H*23), 1.62 – 1.53 (m, 1H, *H*24), 1.42 – 1.30 (m, 1H, *H*24'), 1.18 (d, *J* = 6.1, 3H, *Me*26), 1.06 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 154.7, 119.3, 65.9, 51.6, 45.4, 33.6, 24.1, 19.3.

(2E,4R,6S)-6-Hydroxy-N-methoxy-N,4-dimethyl-2-heptenamide 1.8d

Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (dd, *J* = 15.5, 8.0, 1H, *H*22), 6.36 (dd, *J* = 15.5, 1.0, 1H, *H*21), 3.90 – 3.77 (m, 1H, *H*25), 3.67 (s, 3H, CH₃ON), 3.21 (s, 3H, CH₃N), 2.62 – 2.44 (m, 1H, *H*23), 1.61 (ddd, *J* = 13.8, 8.0, 6.7, 1H, *H*24), 1.39 (ddd, *J* = 13.7, 7.7, 5.1, 1H, *H*24'), 1.17 (dd, *J* = 5.9, 4.3, 3H, *Me*26), 1.07 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*23).

Methyl (2R,3S,4R,6S)-2,3,6-trihydroxy-4-methylheptanoate 3.11C

AD-mix-α (4.20 g) was added to a stirred solution of alkene **1.8C** (172 mg, 1.00 mmol) in a mixture of ^tBuOH:H₂O (1:1) (10 mL) at 0 °C. After the addition of methanesulfonamide (285 mg, 3.00 mmol) the mixture was stirred at 0 °C overnight. The reaction was then quenched with Na₂S₂O₃·5H₂O (1.38 g, 5.54 mmol) and stirred for 45 min at room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (EtOAc) to obtain **3.11C** (145 mg, 70% yield).

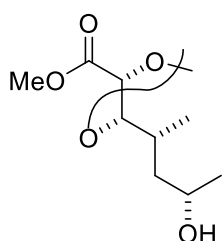


Colorless oil; **Rf** 0.1 (hexanes/EtOAc, 6:4); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35 – 4.31 (br, 1H, *H*21), 3.94 – 3.79 (br, 1H, *H*25), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.67 – 3.54 (m, 1H, *H*22), 1.97 – 1.87 (m, 1H, *H*23), 1.64 – 1.49 (m, 1H, *H*24), 1.27 – 1.19 (m, 1H, *H*24'), 1.18 (d, *J* = 6.1, 3H, *Me*26), 1.02 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 76.8, 71.6, 66.3, 52.9, 42.6, 33.8, 24.8,

16.6; **HRMS** (ESI+) calcd for C₉H₁₈NaO₅⁺ [*M*+Na]⁺ 229.1046, found 229.1049.

Compound 3.12

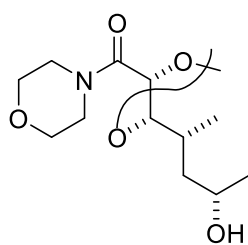
2,2-Dimethoxypropane (1.2 mL, 9.5 mmol) and PPTS (10 mg, 0.04 mmol) were dissolved in a solution of **3.11C** (98 mg, 0.48 mmol) in dichloromethane (8 mL) and stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added (5 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) gave compound **3.12** (114 mg, 97%).



Colorless oil; **Rf** 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (d, *J* = 7.2, 1H, *H*21), 4.12 (dd, *J* = 7.1, 4.3, 1H, *H*22), 3.95 – 3.86 (m, 1H, *H*25), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 2.12 – 2.01 (m, 1H, *H*23), 1.55 (ddd, *J* = 13.9, 8.0, 3.1, 1H, *H*24), 1.45 (s, 3H, CH₃C), 1.41 (s, 3H, CH₃C), 1.39 – 1.30 (m, 1H, *H*24'), 1.20 (d, *J* = 6.2, 3H, *Me*26), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 111.2, 83.2, 76.9, 65.9, 52.7, 43.2, 32.3, 27.1, 25.9, 24.9, 14.3.

Compound 3.21

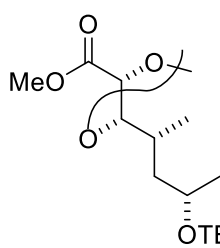
Compound **3.12** (156 mg, 0.633 mmol) was dissolved in morpholine (6 mL) and the solution was heated at 80 °C overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) furnishing the desired compound **3.21** (171 mg, 90% yield).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (dd, *J* = 6.8, 5.3, 1H, *H*22), 4.24 (d, *J* = 6.8, 1H, *H*21), 3.94 – 3.86 (m, 1H, *H*25), 3.82 – 3.50 (m, 8H, OCH₂CH₂N), 2.02 – 1.90 (m, 1H, *H*23), 1.47 – 1.42 (m, 1H, *H*24), 1.41 (s, 3H, CH₃C), 1.34 (s, 3H, CH₃C), 1.33 – 1.31 (m, 1H, *H*24'), 1.19 (d, *J* = 6.2, 3H, *Me*26), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H, *Me*23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 110.0, 81.2, 75.5, 65.9, 46.3, 43.0, 42.8, 32.6, 26.9, 26.0, 24.6, 15.3.

Compound 3.13

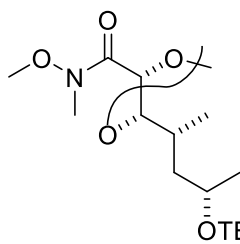
tert-Butyldiphenylsilylchloride (0.10 mL, 0.40 mmol) was added to a solution of **3.12** (90 mg, 0.36 mmol) and imidazole (30 mg, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (3.6 mL). After stirring for 5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (1 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (2 x 1 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) to give compound **3.13** (157 mg, 90%).



Colorless oil; **Rf** 0.74 (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.65 (m, 4H, *Ph*), 7.46 – 7.33 (m, 6H, *Ph*), 4.25 (d, *J* = 7.0, 1H, *H*₂₁), 4.00 (dd, *J* = 7.0, 4.6, 1H, *H*₂₂), 3.98 – 3.87 (m, 1H, *H*₂₅), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 2.14 – 2.01 (m, 1H, *H*₂₃), 1.69 (ddd, *J* = 13.3, 8.8, 3.4, 1H, *H*₂₄), 1.42 (s, 3H, CH₃C), 1.41 (s, 3H, CH₃C), 1.27 (ddd, *J* = 13.6, 10.1, 3.5, 1H, *H*_{24'}), 1.09 – 1.04 (m, 12H, *Me*₂₆ + *t*Bu), 0.78 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*₂₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 136.0, 134.9, 134.1, 129.7, 129.5, 127.7, 127.5, 111.0, 83.5, 76.9, 67.4, 52.3, 44.1, 31.7, 27.2, 27.1, 26.7, 25.8, 24.5, 13.6.

Compound 3.15

A solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 0.43 mL, 0.43 mmol) was added dropwise to a stirred solution of compound **3.13** (69 mg, 0.14 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (21 mg, 0.22 mmol) in THF (1.0 mL) at –10 °C. After 15 min, the solution was left to warm to room temperature for 2 h, diluted with Et₂O and quenched by addition of a saturated NH₄Cl aqueous solution. The layers were separated and the organic phase was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) to obtain compound **3.15** (44 mg, 62%).

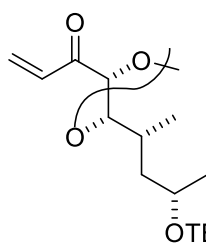


Colorless oil; **Rf** 0.23 (hexanes/EtOAc, 9:1); **[α]²⁰_D** = –3.0 (c 1.05, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.64 (m, 4H, *Ph*), 7.45 – 7.33 (m, 6H, *Ph*), 4.58 (br, 1H, *H*₂₁), 4.27 – 4.19 (m, 1H, *H*₂₂), 3.99 – 3.88 (m, 1H, *H*₂₅), 3.74 (s, 3H, CH₃ON), 3.23 (s, 3H, CH₃N), 2.12 – 1.99 (m, 1H, *H*₂₃), 1.64 – 1.51 (m, 1H, *H*₂₄), 1.44 (s, 3H, (CH₃)₂C),

1.43 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.32 – 1.17 (m, 1H, H24'), 1.03 (s, 12H, ^tBu + Me26), 0.80 (d, *J* = 6.6, 3H, Me23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 136.1, 136.0, 135.0, 134.2, 129.7, 129.5, 127.7, 127.5, 110.5, 82.9, 74.6, 67.4, 61.7, 43.9, 32.6, 31.6, 27.3, 27.2, 26.3, 24.6, 19.5, 14.4; MS (ESI+) [*M*+H]⁺ 514.3 .

Compound 3.14

A solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.22 mL, 0.22 mmol) was added to a stirred solution of amide **3.15** (38 mg, 0.073 mmol) in THF (0.50 mL) at 0 °C. The solution was left to warm to room temperature for 1 h and quenched by addition of 2.0 M HCl (0.4 mL). The layers were separated, the aqueous layer extracted with Et₂O (3 x 1 mL) and the combined organic phases washed with a saturated aqueous NaCl solution (2mL). After drying with Na₂SO₄ and concentrating under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to obtain product **3.14** in quantitative yield (35 mg).

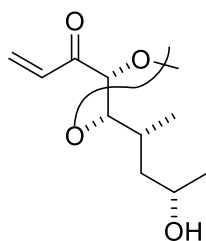


Colorless oil; R_f 0.56 (hexanes/EtOAc, 9:1); [α]_D²⁰ +5.7 (*c* 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.64 (m, 4H, *Ph*), 7.46 – 7.31 (m, 6H, *Ph*), 6.82 (dd, *J* = 17.4, 10.6, 1H, H19), 6.42 (dd, *J* = 17.4, 1.6, 1H, CHH_{trans}=CH), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.6, 1H, CHH_{cis}=CH), 4.26 (d, *J* = 6.8, 1H, H21), 3.97 (dd, *J* = 6.7, 5.1, 1H, H22), 3.94 – 3.89 (m, 1H, H25), 2.07 – 1.97 (m, 1H, H23), 1.70 – 1.60 (m, 1H, H24), 1.42 (s, 3H, CH₃C), 1.34 (s, 3H, CH₃C), 1.24 – 1.18 (m, 1H, H24'), 1.06 (d, *J* = 6.2, 3H, Me26), 1.04 (s, 9H, ^tBu), 0.79 (d, *J* = 6.7, 3H, Me23); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 199.0, 136.1, 135.0, 134.2, 131.7, 130.2, 129.7, 129.5, 127.7, 127.5, 110.5, 82.4, 82.2, 67.5, 43.9, 32.2, 27.2, 27.1, 26.3, 24.6, 19.5, 14.2; IR (neat) 3066, 3047, 1698, 1609 cm⁻¹; HRMS (ESI+) calcd for C₂₉H₄₄NO₄Si⁺ [*M*+NH₄]⁺ 498.3034, found 498.3023.

Compound 3.22

A solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 2.90 mL, 2.90 mmol) was added to a stirred solution of amide **3.21** (292 mg, 0.969 mmol) in THF (7 mL) at 0 °C. The solution was left to warm to room temperature for 1 h and quenched by addition of 2.0 M HCl (5 mL). The layers were separated, the aqueous layer extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and the combined organic phases washed with a saturated aqueous NaCl solution (10 mL). After drying with Na₂SO₄ and concentrating under reduced pressure, the residue was purified by flash column

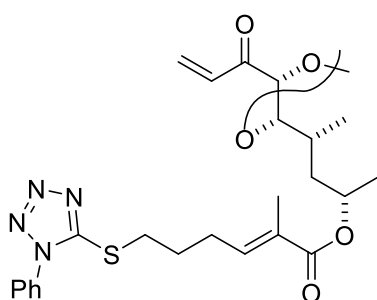
chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) to obtain product **3.22** in quantitative yield (235 mg, 0.969 mmol).



Colorless oil; **Rf** 0.56 (hexanes/EtOAc, 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (dd, *J* = 17.4, 10.6, 1H, *H*19), 6.44 (dd, *J* = 17.4, 1.7, 1H, *H*18), 5.84 (dd, *J* = 10.6, 1.7, 1H, *H*18'), 4.28 (d, *J* = 7.0, 1H, *H*21), 4.12 (dd, *J* = 7.0, 4.6, 1H, *H*22), 3.94–3.89 (m, 1H, *H*25), 2.07–1.97 (m, 1H, *H*23), 1.70–1.60 (m, 1H, *H*24), 1.47 (s, 3H, OCCH₃), 1.36 (s, 3H, OCCH₃), 1.24–1.18 (m, 1H, *H*24'), 1.21 (d, *J* = 6.2, 3H, *Me*26), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H, *Me*23); **IR** (neat) 3066, 3047, 1698, 1609 cm⁻¹.

Compound 6.7

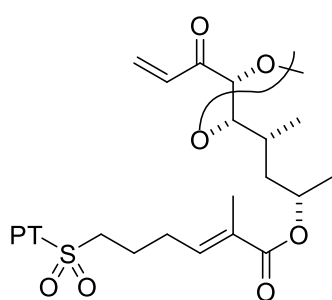
DMAP (4.4 mg, 0.036 mmol), 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (150 mg, 0.43 mmol) and triethylamine (163 μL, 1.17 mmol) were added to a stirred solution of acid **6.6** (133 mg, 0.43 mmol) in dichloromethane (3 mL). After 20 min, a solution of alcohol **3.22** (88 mg, 0.36 mmol) in dichloromethane (4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and then a saturated aqueous ammonium chloride solution (10 mL) was added. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded **6.7** (82 mg, 43% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.21 (hexanes/EtOAc, 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.51 (m, 5H, *Ph*), 6.86 (dd, *J* = 17.4, 10.6, 1H, *H*19), 6.70 (tq, *J* = 7.3, 1.4, 1H, *H*3), 6.42 (dd, *J* = 17.4, 1.6, 1H, CHH_{trans}=CH), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.6, 1H, CHH_{cis}=CH), 5.13 – 5.04 (m, 1H, *H*25), 4.23 (d, *J* = 7.0, 1H, *H*21), 4.06 (dd, *J* = 6.9, 4.3, 1H, *H*22), 3.41 (t, *J* = 7.2, 2H, *H*6), 2.38 – 2.31 (m, 2H, *H*4), 2.04 – 1.97 (m, 2H, *H*5), 1.90 – 1.84 (m, 1H, *H*23), 1.82 (s, 3H, *Me*2), 1.80 – 1.75 (m, 1H, *H*24), 1.45 (s, 3H, CH₃C), 1.44 – 1.39 (m, 1H, *H*24'), 1.34 (s, 3H, CH₃C), 1.25 (d, *J* = 6.1, 3H, *Me*26), 0.98 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*23); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 167.6, 154.3, 139.9, 133.8, 131.5, 130.5, 130.3, 129.9, 129.5, 124.0, 110.5, 82.1, 81.9, 68.9, 40.4, 32.9, 32.2, 28.2, 27.6, 26.9, 26.1, 21.0, 14.0, 12.7; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₇H₃₇N₄O₅S⁺ [*M*+H]⁺ 529.2479, found 529.2408.

Compound 6.4

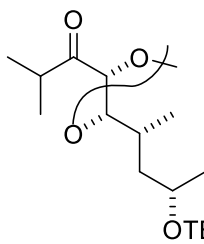
33% H₂O₂ (145 μL, 1.55 mmol) was added carefully to a mixture of thioether **6.7** (82 mg, 0.15 mmol) and ammonium molybdate tetrahydrate (38 mg, 0.03 mmol) in EtOH (1.5 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 12 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with H₂O (1 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 2 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Sulfone **6.4** (14 mg, 16%) was obtained after flash column chromatography (CH₂Cl₂).



Colorless oil; **Rf** 0.28 (hexanes/EtOAc, 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.65 (m, 2H, *Ph*), 7.65 – 7.58 (m, 3H, *Ph*), 6.87 (dd, *J* = 17.4, 10.6, 1H, *H19*), 6.67 (tq, *J* = 7.4, 1.5, 1H, *H3*), 6.42 (dd, *J* = 17.5, 1.7, 1H, CHH_{trans}=CH), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.7, 1H, CHH_{cis}=CH), 5.15 – 5.04 (m, 1H, *H25*) 4.23 (d, *J* = 7.0, 1H, *H21*), 4.07 (dd, *J* = 7.0, 4.2, 1H, *H22*), 3.77 (dd, *J* = 9.0, 6.2, 2H, *H6*), 2.42 (q, *J* = 7.3, 2H, *H4*), 2.20 – 2.11 (m, 2H, *H5*), 1.91 – 1.85 (m, 1H, *H23*), 1.84 (s, 3H, *Me2*), 1.84 – 1.77 (m, 1H, *H24*), 1.45 (s, 3H, *CH₃C*), 1.44 – 1.39 (m, 1H, *H24'*), 1.32 (s, 3H, *CH₃C*), 1.27 (d, *J* = 6.2, 3H, *Me26*), 0.98 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me23*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 167.2, 154.3, 138.1, 133.0, 131.5, 131.3, 130.4, 129.7, 125.0, 110.4, 81.9, 81.7, 69.0, 55.3, 40.3, 31.9, 27.9, 26.8, 26.0, 21.8, 21.3, 13.7, 12.6; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₇H₄₀N₅O₇S⁺ [*M*+NH₄]⁺ 578.2643, found 578.2652.

Compound 3.16

A solution of ⁱPrMgCl (2.0 M in THF, 856 μmol, 295 μL) was dropwisely added to a mixture of ester **3.13** (83 mg, 0.171 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (33 mg, 0.34 mmol) in THF (1.0 mL) at –15 °C. The solution was stirred for 1 h before quenching with a saturated solution of NH₄Cl (1 mL). The layers were separated, extracted with EtOAc (3 x 2 mL) and the combined organic layers dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 95:5) to afford **3.16** (36 mg, 42% yield).

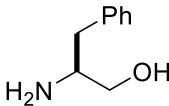


Colorless oil; **Rf** 0.46 (hexanes/EtOAc, 95:5); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃)
 δ 7.72 – 7.65 (m, 4H, *Ar*), 7.42 – 7.33 (m, 6H, *Ar*), 4.20 (d, $J = 7.0$, 1H, *H*₂₁), 3.94 – 3.89 (m, 2H, *H*₂₂ + *H*₂₅), 3.16 – 3.04 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.04 – 1.95 (m, 1H, *H*₂₃), 1.65 (ddd, $J = 13.6, 8.7, 3.7$, 1H, *H*₂₄), 1.40 (s, 3H, CCH₃), 1.33 (s, 3H, CCH₃), 1.28 – 1.18 (m, 1H, *H*_{24'}), 1.14 (d, $J = 7.0$, 3H, CHCH₃), 1.07 (d, $J = 6.8$, 3H, CHCH₃), 1.05 (d, $J = 6.1$, 3H, *Me*₂₆), 1.04 (s, 9H, ^{*t*}*Bu*), 0.78 (d, $J = 6.7$, 3H, *Me*₂₃); **MS** (ESI+) [*M*+NH₄]⁺ 514.3.

8.3 Fragment III

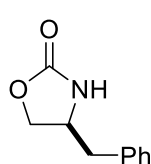
(2S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol 4.3a

In a 3-necked round bottom flask, NaBH₄ (8.25 g, 218 mmol) was dissolved in THF (160 mL) and L-Ph-Alanine (15.0 g, 90.8 mmol) was then added. The suspension was cooled to 0 °C and a solution of I₂ (23.1 g, 90.8 mmol) in THF (80 mL) was carefully added dropwise. The reaction was stirred overnight at reflux. After cooling to room temperature, MeOH was added until a precipitate appeared and a solution of 20% KOH (200 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 3.5 h. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The crude product was used in the next step without further purification.

 White solid; **Rf** 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2); [α]²⁰_D -21.7 (c 1.00, CHCl₃) [lit.¹⁹⁸ -27 (c 1.0, CHCl₃)]; **mp** 85 – 87 °C (lit.¹⁹⁹ 85 – 87 °C); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H, *Ph*), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.9, 1H, *CH_aH_bOH*), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 7.3, 1H, *CH_aH_bOH*), 3.18 – 3.07 (m, 1H, *CHNH₂*), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 5.2, 1H, *CH_aH_bPh*), 2.54 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, *CH_aH_bPh*), 2.41 (s, br, 3H, *NH₂+OH*); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 138.5, 129.2, 128.6, 126.4, 66.1, 54.2, 40.7; **IR** (KBr) 3357, 3300, 3353, 3050, 2919, 2850, 1601, 1577, 1492, 1453, 1065, 1065 cm⁻¹; **MS** (ESI+) [*M*+H]⁺ 152.1.

(4S)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-one 4.3b

A 100 mL round bottom flask was charged with aminoalcohol **4.3a** (13.7 g, 90.8 mmol), K₂CO₃ (1.88 g, 13.7 mmol) and (EtO)₂CO (22.0 g, 182 mmol). It was then placed in an aluminium block previously heated to 135 °C. After distilling all the EtOH (10 mL), the mixture was allowed to cool to room temperature before being poured into H₂O (100 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was recrystallized in hexanes/EtOAc 1:2 to furnish the desired product **4.3b** (11.5 g, 72% yield over two steps).

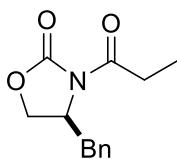


White solid; [α]²⁰_D +4.7 (c 1.10, EtOH) [lit.²⁰⁰ +4.9 (c 1.10, EtOH)]; **mp** 87 – 89 °C (lit.²⁰¹ 87 – 89 °C); **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 – 7.15 (m, 5H, *Ph*), 5.80 – 5.50 (br s, 1H, *NH*), 4.44 (t, *J* = 8.2, 1H, *CH*), 4.18 – 4.05 (m, 2H, *CH₂CH*), 2.89 – 2.85 (m,

2H, CH₂Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.4, 135.9, 130.0, 127.2, 69.5, 53.7, 41.3; IR (KBr) 3267, 1755, 1705, 1407, 1251, 1096, 1021, 937, 705 cm⁻¹.

(4S)-4-Benzyl-N-propionyl-1,3-oxazolidin-2-one **1.14**

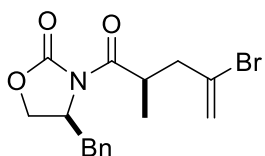
Oxazolidinone **4.3b** (4.00 g, 22.6 mmol) was dissolved in THF (10 mL) under nitrogen and the solution was cooled down to -78 °C. A 1.6 M solution of BuLi (21.8 mL, 22.6 mmol) was slowly added and then propionyl chloride (3.40 mL, 39.0 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -78 °C for another 30 min and then allowed to warm up to room temperature. The excess propionyl chloride was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), the combined organic layers were washed with 1 M NaOH solution (15 mL) and brine (15 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. After recrystallization from EtOAc, **1.14** was obtained as a white solid (4.60 g, 87% yield).



White solid; [α]_D²⁰ +88.9 (c 1.00, CHCl₃) [lit.²⁰² +92.3 (c 1.00, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.26 (m, 3H, Ph), 7.23 – 7.19 (m, 2H, Ph), 4.71 – 4.64 (m, 1H, NCH), 4.19 (m, 2H, CH₂O), 3.31 (dd, J = 13.3, 3.3, 1H, CH₆CH₆Ph), 3.06 – 2.86 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.77 (dd, J = 13.4, 9.6, 1H, OCH_aCH_b), 1.21 (t, J = 7.3, 3H, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.0, 153.4, 135.2, 129.3, 128.8, 127.2, 66.1, 55.0, 37.8, 29.1, 8.2; MS (ESI+) [M+Na]⁺ 256.1.

(4S)-4-Benzyl-3-[(2R)-4-bromo-2-methyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one **1.13**

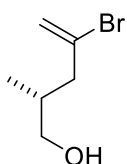
A 1 M solution of NaHMDS in THF (61.5 mL, 61.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **1.14** (13.6 g, 56.0 mmol) in anhydrous THF (280 mL) at -78 °C. After 30 min, 2,3-dibromopropene (10.9 mL, 112 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resultant mixture was stirred at -78 °C for 2 h (controlled by TLC). A saturated solution of NH₄Cl (5 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to furnish the desired product **1.13** (15.0 g, 74% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.23 (hexanes/EtOAc, 8:2); $[\alpha]^{20}_D +37.8$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂) [lit.¹²⁸ (for its enantiomer) -39.1 (*c* 1.00, CH₂Cl₂)]; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H, *Ar*), 5.69 (s, 1H, *H13'*), 5.50 (s, 1H, *H13''*), 4.67 (m, 1H, *CHHO*), 4.24 – 4.18 (m, 3H, *CHHO+CHN+H11*), 3.29 (dd, *J* = 13.2, 2.3, 1H, *CH_aH_bPh*), 3.00 (dd, *J* = 14.5, 7.6, 1H, *H12*), 2.75 (dd, *J* = 13.2, 9.8, 1H, *CH_aH_bPh*), 2.52 (dd, *J* = 14.5, 6.6, 1H, *H12'*), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.8, *Me11*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 152.8, 135.2, 131.2, 129.4, 128.9, 127.3, 119.0, 66.1, 55.3, 44.6, 37.9, 36.6, 16.9; **IR** (KBr): 3068, 3026, 2974, 1705 cm⁻¹; **MS** (ESI+) [*M*+Na]⁺ 374.0.

(2*R*)-4-Bromo-2-methyl-4-penten-1-ol **1.12**

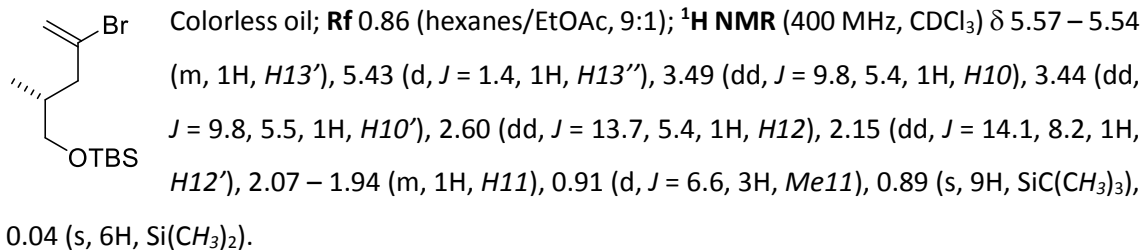
NaBH₄ (1.12 g, 29.8 mmol) was added in portions over one hour to a solution of compound **1.13** (3.60 g, 10.0 mmol) in a THF/pH 7 buffer 3:1 (19 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and then 1 M HCl was added until pH 7 was reached. After stirring vigorously for 2 h, the mixture was diluted with Et₂O (20 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted twice with Et₂O (2 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 6:4) to afford alcohol **1.12** (1.59 g, 89% yield).



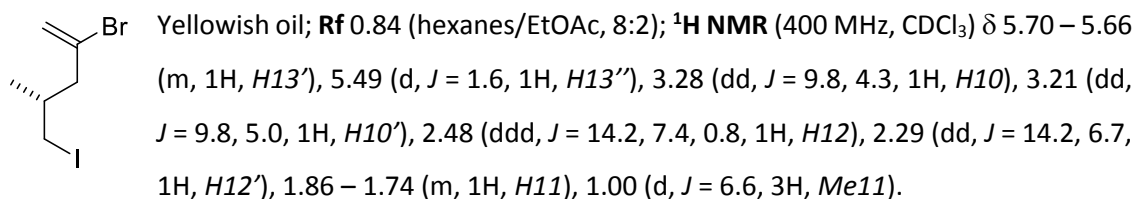
Colorless oil; **Rf** 0.40 (hexanes/EtOAc, 6:4); $[\alpha]^{20}_D +12.8$ (*c* 1.0, CHCl₃) [lit.²⁰³ for the enantiomer, -8.1 (*c* 3.0, CHCl₃)]; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (q, *J* = 1.2, 1H, *H13'*), 5.45 (d, *J* = 1.5, 1H, *H13''*), 3.54 (t, *J* = 5.5, 2H, *H10*), 2.58 (ddd, *J* = 14.3, 5.9, 0.9, 1H, *H12*), 2.23 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 0.7, 1H, *H12'*), 2.11 – 2.02 (m, 1H, *H11*), 0.95 (d, *J* = 6.8, 3H, *Me11*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 133.1, 118.1, 67.0, 45.1, 34.1, 15.8; **MS** (ESI+) [*M*+NH₄]⁺ 196.0.

(4*R*)-2-Bromo-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-pentene **4.4**

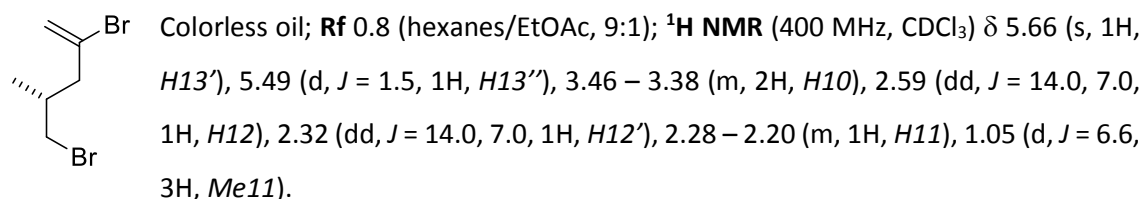
TBSCl (1.00 g, 6.62 mmol) and imidazole (564 mg, 8.28 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **1.12** (989 mg, 5.50 mmol) in CH₂Cl₂ (55 mL) at room temperature. After 30 min, water (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded **4.4** (1.40 g, 87% yield).

**(4R)-2-Bromo-5-iodo-4-methyl-1-pentene 4.2**

PPh₃ (1.20 g, 4.58 mmol), imidazole (339 mg, 4.98 mmol) and iodine (1.16 g, 4.58 mmol) were sequentially added to a solution of alcohol **1.12** (357 mg, 1.99 mmol) in dichloromethane (12 mL) at 0 °C. Stirring was continued for 2.5 h at that temperature and then a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) was added. The mixture was diluted with H₂O (10 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexanes) afforded the desired product **4.2** (471 mg, 82% yield).

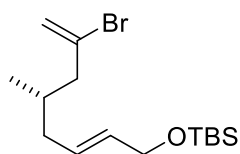
**(4R)-2,5-Dibromo-4-methyl-1-pentene 4.5**

PPh₃ (2.60 g, 9.90 mmol) was added to a solution of alcohol **1.12** (1.19 g, 6.63 mmol) in dichloromethane (63 mL) at 0 °C. When a homogeneous clean solution was observed NBS (1.77 g, 9.90 mmol) was slowly added and the mixture was allowed warm to room temperature. Stirring was continued for 2 h and then the mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by flash column chromatography (hexanes) afforded the desired product **4.5** (1.16 g, 72% yield).



(4*S*,6*E*)-2-Bromo-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylocta-1,6-diene 4.6

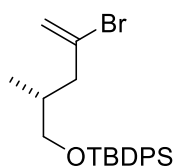
A dry round-bottom flask was charged, under N₂, with dry DMA (0.4 mL), I₂ (5.2 mg, 20 μmol) and zinc dust (40 mg, 0.62 mmol). The mixture was stirred at 23 °C until the red color of I₂ disappeared (ca. 2 min). Vinyl iodide **4.2** (122 mg, 0.41 mmol) was added, and the mixture was stirred at 80 °C for 3 h. The mixture was cooled to 23 °C and **4.5** (100 mg, 0.41 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 20 μmol) were added successively. Stirring was continued for 6 h and then a 1 M HCl (1 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 1 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaCl (3 x 5 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/CH₂Cl₂, 9:1) affording the desired compound **4.6** (61 mg, 44% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.25 (hexanes/CH₂Cl₂, 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 – 5.51 (m, 3H, *H*8 + *H*9 + *H*13), 5.42 (d, *J* = 1.5, 1H, *H*13'), 4.17 – 4.10 (m, 2H, *H*7), 2.42 (ddd, *J* = 14.3, 5.6, 1.0, 1H, *H*12), 2.17 (ddd, *J* = 14.3, 7.8, 0.7, 1H, *H*12'), 2.12 – 2.03 (m, 1H, *H*10), 1.98 – 1.87 (m, 2H, *H*10' + *H*11), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.4, 3H, *Me*11), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 133.9, 131.5, 128.8, 117.8, 64.0, 48.4, 38.8, 31.4, 26.1, 18.8, 18.6, 4.9; **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₅H₂₉BrNaOSi⁺ [*M*+Na]⁺ 355.1063, found 355.1074.

(4*R*)-2-Bromo-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-methyl-1-pentene 4.4a

TBDPSCI (0.29 mL, 1.1 mmol) and imidazole (97 mg, 1.4 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **1.12** (170 mg, 0.95 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. After 30 min, water (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded **4.4a** (385 mg, 97% yield).

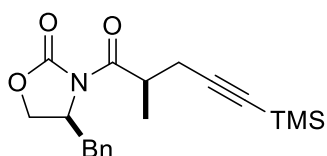


Colorless oil; **Rf** 0.82 (hexanes/EtOAc, 8:2); [**α**]_D²⁰ +8.5 (c 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.63 (m, 4H, *Ph*), 7.46 – 7.35 (m, 6H, *Ph*), 5.55 – 5.53 (m, 1H, *H*13'), 5.41 (d, *J* = 1.4, 1H, *H*13''), 3.56 (dd, *J* = 9.9, 5.3, 1H, *H*10), 3.51 (dd, *J* = 9.9, 5.6, 1H, *H*10'), 2.69 (dd, *J* = 14.1, 5.5, 1H, *H*12), 2.20 (dd, *J* = 14.1, 8.4, 1H, *H*12'), 2.13 – 2.05 (m, 1H, *H*11), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me*11); **¹³C**

NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 135.6, 133.7, 133.5, 129.5, 127.6, 117.7, 67.6, 45.1, 34.0, 26.8, 19.3, 15.8; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₂H₃₀BrOSi⁺ [M+H]⁺ 417.1244, found 417.1252.

(S)-4-Benzyl-3-((R)-2-methyl-5-(trimethylsilyl)-4-pentynoyl)-1,3-oxazolidin-2-one 4.7²⁰⁴

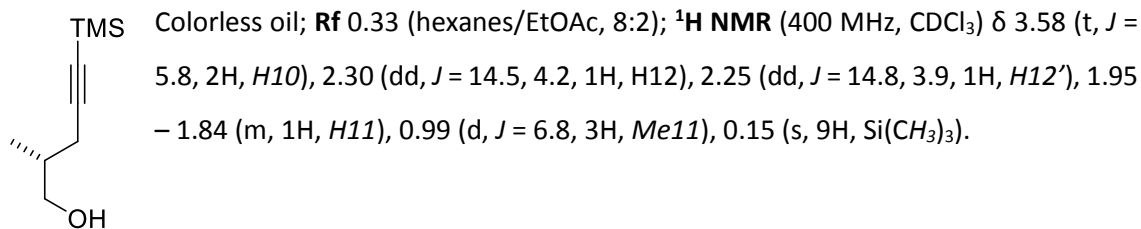
A 1 M solution of NaHMDS in THF (14.5 mL, 14.5 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **1.14** (3.09 g, 13.2 mmol) in anhydrous THF (132 mL) at -78 °C. After 30 min, 3-bromo-1-trimethylsilyl-1propyne (3.25 mL, 19.8 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resultant mixture was stirred at -50 °C for 2 h. A saturated solution of NH₄Cl (50 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) furnishing the desired product **4.8a** (2.76 mg, 62% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.64 (hexanes/EtOAc 3:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.36 (m, 3H, Ar), 7.22 (d, *J* = 7.5, 2H, Ar), 4.68 – 4.72 (m, 1H, CHN), 4.16 – 4.22 (m, 2H, CH₂O), 3.93 (dd, *J* = 13.5, 7.0, 1H, H₁₁), 3.30 (dd, *J* = 7.0, 2.5, 1H, CHPh), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 4.5, CHPh), 2.62 (dd, *J* = 13.0, 7.0, 1H, H₁₂), 2.53 (dd, *J* = 13.0, 8.0, 1H, H_{12'}), 1.26 (d, *J* = 6.5, 3H, Me₁₁), 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

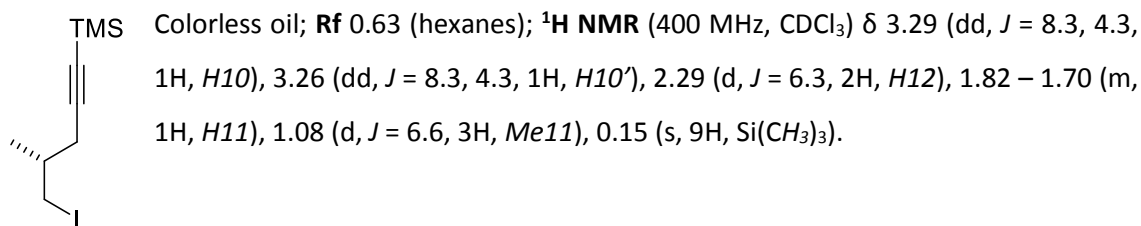
(2R)-2-Methyl-5-(trimethylsilyl)-4-pentyn-1-ol 4.8²⁰⁴

LiBH₄ (2 M in THF, 12.0 mL, 24.0 mmol) was added dropwise to a solution of compound **4.8a** (2.76 g, 8.03 mmol) in a mixture of Et₂O (80 mL) and H₂O (430 μ L, 24.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C before the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted twice with Et₂O (2 x 20 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) furnishing alcohol **4.8** (1.16 mg, 85% yield).



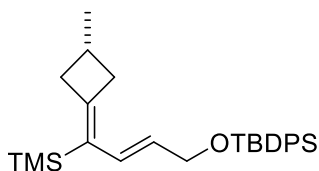
(4*R*)-5-Iodo-4-methyl-1-trimethylsilyl-1-pentyne 4.9²⁰⁴

PPh₃ (865 mg, 3.29 mmol), imidazole (337 mg, 4.95 mmol) and iodine (837 mg, 3.29 mmol) were sequentially added to a solution of alcohol **4.8** (281 mg, 1.65 mmol) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C. Stirring was continued for 3.5 h at that temperature and then a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) was added. The mixture was diluted with H₂O (10 mL) and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by flash column chromatography (hexanes) afforded the desired product **4.9** (366 mg, 80% yield).



Cyclobutane 4.10

A solution of ^tBuLi (1.7 M in pentane, 0.62 mL, 1.1 mmol) was added dropwise to a mixture of vinyl iodide **4.9** (100 mg, 0.36 mmol) and ZnBr₂ (80 mg, 0.36 mmol) in anhydrous Et₂O (1.2 mL), under Ar at –78 °C. The reaction was stirred for 1 hour at room temperature (until a homogeneous solution is observed) and a solution of vinyl iodide (150 mg, 0.36 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 30 μmol) in Et₂O (2.4 mL) was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of H₂O (5 mL), the organic layer was washed with NH₄Cl (2 x 5 mL) and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes) giving the compound **4.10** (92 mg, 57% yield).

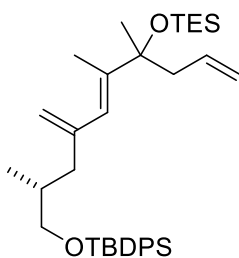


Colorless oil; **Rf** 0.27 (hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 6.21 (d, *J* = 15.9, 1H), 5.58 (dt, *J* = 16.2, 5.3, 1H), 4.24 (d, *J* = 5.1, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 153.9, 135.7, 135.7, 134.1, 130.2, 129.7, 129.5, 127.7, 127.5, 65.4, 41.5, 40.5, 27.0, 25.2, 22.3, 19.4, 0.7; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₈H₄NaOSi₂⁺ [*M*+Na]⁺ 471.2510, found 471.2531.

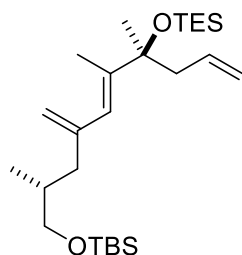
General procedure for the Negishi reaction

A solution of the corresponding vinyl bromide (2.18 mmol) in anhydrous Et₂O (7.2 mL), under Ar, in a flame-dried round-bottom flask was added *via* cannula to a previously flame-dried round-bottom flask containing ZnBr₂ (540 mg, 2.39 mmol). The mixture cooled to –78 °C and a 1.7 M solution of ^tBuLi in pentane (3.17 mL, 6. mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 1 hour at room temperature (until homogeneous solution is observed). A solution of the coupling partner (2.4 mmol) and Pd₂dba₃ (60 mg, 65 μmol) with the corresponding phosphine ligand (170 μmol) in THF (3.5 mL) was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of H₂O (5 mL), organic layer was washed with NH₄Cl (2 x 5 mL) and aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes) giving the desired cross-coupling compounds in the yields shown in **Tabla 4.2** and **Tabla 4.3**.

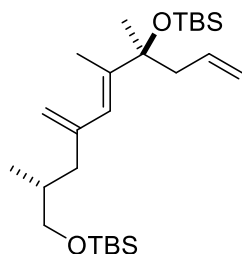
Compound 4.17



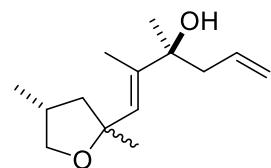
Colorless oil; 55% yield; **Rf** 0.30 (hexanes/CH₂Cl₂, 95:5); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.62 (m, 4H, *Ph*), 7.46 – 7.32 (m, 6H, *Ph*), 5.81 (s, 1H, *H14*), 5.78 – 5.59 (m, 1H, *H18*), 5.00 – 4.95 (m, 2H, *H13* + *H19*), 4.95 – 4.92 (m, 1H, *H19'*), 4.80 – 4.74 (m, 1H, *H13'*), 3.46 (d, *J* = 5.4, 2H, *H10*), 2.40 – 2.33 (m, 1H, *H12*), 2.30 (d, *J* = 7.0, 2H, *H17*), 1.85 – 1.76 (m, 2H, *H11* + *H12'*), 1.73 (s, 3H, *H15*), 1.35 (s, 3H, *Me16*), 1.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.94 (t, *J* = 8.0, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.88 (d, *J* = 6.3, 3 x 0.5H, *Me11*), 0.85 (d, *J* = 6.3, 3 x 0.5H, *Me11'*), 0.58 (q, *J* = 7.6, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

Compound 4.19

Colorless oil; 78% yield; **Rf** 0.42 (hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.82 (s, 1H, *H14*), 5.81 – 5.63 (m, 1H, *H18*), 5.00 – 4.96 (m, 2H, *H13* + *H19*), 4.96 – 4.93 (m, 1H, *H19'*), 4.81 – 4.76 (m, 1H, *H13'*), 3.46 – 3.34 (m, 2H, *H10*), 2.33 – 2.22 (m, 3H, *H17* + *H12*), 1.76 (d, $J = 1.2$, 3H, *Me15*), 1.73 – 1.63 (m, 2H, *H11* + *H12'*), 1.35 (s, 3H, *Me16*), 0.95 (t, $J = 7.9$, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 (d, $J = 6.5$, 3H, *Me11*), 0.59 (q, $J = 8.0$, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 142.5, 135.2, 125.1, 116.5, 114.2, 78.0, 68.2, 46.9, 42.3, 34.6, 26.9, 26.1, 18.4, 16.5, 14.7, 7.3, 6.9, -5.2.

Compound 4.13

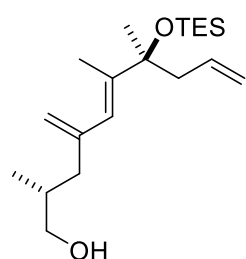
Colorless oil; 87% yield; **Rf** = 0.45 (hexanes); $[\alpha]_D^{20} = -6.4$ (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H, *H14*), 5.76 – 5.64 (m, 1H, *H18*), 5.01 – 4.97 (m, 2H, *H13* + *H19*), 4.97 – 4.93 (m, 1H, *H19'*), 4.81 – 4.77 (m, 1H, *H13''*), 3.41 (dd, $J = 9.9, 5.6$, 1H, *H10*), 3.36 (dd, $J = 9.7, 6.1$, 1H, *H10'*), 2.36 – 2.28 (m, 2H, *H17*), 2.25 (dd, $J = 13.2, 5.5$, 1H, *H12*), 1.82 – 1.74 (m, 4H, *Me15* + *H12'*), 1.73 – 1.66 (m, 1H, *H11*), 1.35 (s, 3H, *Me16*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.89 (s, 9H, *TBS*), 0.83 (d, $J = 6.5$, 3H, *Me11*), 0.10 (s, 3H, *TBS*), 0.05 (s, 3H, *TBS*), 0.03 (s, 6H, *TBS*); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 142.4, 135.2, 125.2, 116.6, 114.3, 78.2, 68.1, 46.7, 42.2, 34.6, 27.0, 26.2, 25.9, 18.7, 18.5, 16.7, 14.8, -1.6, -2.2, -5.2, -5.2.

(1E,3R)-1-((4R)-2,4-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)-2,3-dimethylhexa-1,5-dien-3-ol 4.26

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (s, 0.5H, *H14*), 5.74 – 5.60 (m, 1H, *H18*+*H18a*), 5.58 (s, 0.5H, *H14a*), 5.13 – 5.09 (m, 2H, *H19*+*H19a*+*H19'*+*H19a'*), 3.96 (t, $J = 7.8$, 0.5H, *H10*), 3.88 (t, $J = 7.9$, 0.5H, *H10a*), 3.35 (t, $J = 7.9$, 0.5H, *H10'*), 3.30 (t, $J = 8.4$, 0.5H, *H10a'*), 2.46 (dd, $J = 13.8, 6.3$, 1H, *H17*+*H17a*), 2.42 – 2.28 (m, 1H, *H11*+*H11a*), 2.28 – 2.17 (m, 1H, *H17'*+*H17a'*), 2.12 (m, 1H, *H12*+*H12a*), 1.78 (s, 1.5H, *H15*), 1.76 (s, 1.5H, *H15a*), 1.39 (s, 1.5H, *Me13*), 1.31 (s, 1.5H, *Me13a*), 1.30 (s, 1.5H, *Me16*), 1.29 (s, 1.5H, *Me16a*), 1.05 (d, $J = 6.6$, 1.5H, *H11*), 1.01 (d, $J = 6.6$, 1.5H, *H11a*); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) 140.35, 134.00, 133.93, 132.07, 130.76, 118.97, 118.89, 83.65, 83.51, 73.83, 73.59, 48.79, 47.92, 45.14, 45.09, 34.17, 33.93, 27.67, 27.42, 27.34, 18.25, 17.56, 13.89, 13.43. **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2^+$ [$M+H$] $^+$ 225.3520, found 225.1867.

(2*R*,5*E*,7*S*)-2,6,7-Trimethyl-4-methylene-7-((triethylsilyl)oxy)deca-5,9-dien-1-ol 4.24

A solution of hydrogen fluoride (70%, 251 μmol , 6.3 μL) was added to a stirred solution of diene **4.19** (239 μmol , 77 mg) in pyridine (1.6 mL) at 0 °C. The solution was stirred for 2 h at this temperature. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO_3 (2 mL), stirred for 30 min and extracted with Et_2O (2 x 3 mL). Organic phase was washed with brine (2 x 5 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/ EtOAc , 8:2) to afford compound **4.24** (15 mg, 30% yield).

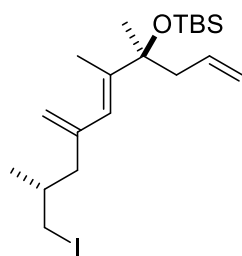


Colorless oil; **R_f** 0.47 (hexanes/ EtOAc , 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H, *H*14), 5.76 – 5.64 (m, 1H, *H*18), 5.04 – 4.96 (m, 2H, *H*13 + *H*19), 4.96 – 4.93 (m, 1H, *H*19'), 4.83 – 4.78 (m, 1H, *H*13'), 3.53 – 3.39 (m, 2H, *H*10), 2.38 – 2.25 (m, 2H, *H*17), 2.21 (dd, $J = 13.2, 5.8$, 1H, *H*12), 1.89 (dd, $J = 13.0, 8.5$, 1H, *H*12'), 1.76 (s, 3H, *Me*15), 1.73 – 1.70 (m, 1H, *H*11), 1.36 (s, 3H, *Me*16), 0.95 (t, $J = 7.9$, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, $J = 6.7$, 3H, *Me*11), 0.60 (q, $J = 8.0$, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

Compound 4.27

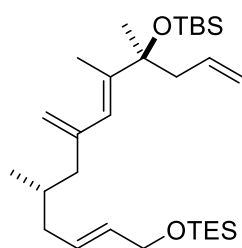
A solution of TBAF (1M in THF, 2.0 mL, 1.99 mmol) was slowly added to a solution of **4.13** (882 mg, 1.81 mmol) in THF (181 mL). The solution was stirred at room temperature for 20 min, before saturated aqueous NH_4Cl (80 mL) and EtOAc (80 mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 80 mL) and combined organic phases were washed with brine (2 x 100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly used in the next step.

The crude alcohol was dissolved in CH_2Cl_2 (22 mL) and imidazole (445 mg, 6.54 mmol), PPh_3 (1.14 g, 4.36 mmol) and iodide (1.1 g, 4.36 mmol) were added sequentially. The solution was stirred for 30 minutes before a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) was added. The phases were separated, extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) and organics were washed with brine (2 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes) to obtain compound **4.27** (543 mg, 67% yield in two steps).



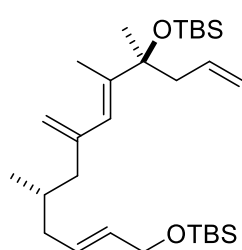
colorless oil; **Rf** = 0.58 (hexanes); $[\alpha]_D^{20} = +8.7$ (*c* 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (s, 1H, *H*14), 5.75 – 5.64 (m, 1H, *H*18), 5.08 – 5.05 (m, 1H, *H*13), 5.01 – 4.99 (m, 1H, *H*19), 4.98 – 4.93 (m, 1H, *H*19'), 4.87 – 4.83 (m, 1H, *H*13'), 3.21 (dd, *J* = 9.6, 4.4, 1H, *H*10), 3.09 (dd, *J* = 9.5, 5.9, 1H, *H*10'), 2.35 – 2.30 (m, 2H, *H*17), 2.14 (dd, *J* = 13.5, 7.3, 1H, *H*12), 2.03 – 1.94 (m, 1H, *H*12'), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*15), 1.59 – 1.48 (m, 1H, *H*11), 1.36 (s, 3H, *Me*16), 0.95 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*11), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.11 (s, 3H, *TBS*), 0.06 (s, 3H, *TBS*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 143.2, 135.0, 124.6, 116.7, 115.3, 78.3, 46.6, 45.3, 33.3, 27.2, 26.2, 25.8, 20.8, 18.7, 18.1, 17.8, 14.8, -1.6, -2.1, -2.8, -3.4 (es como su hubiera 2 *TBS*); **IR** (neat) cm⁻¹ 2956, 2927, 2855, 1255, 1017; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₀H₃₇INaOSi⁺ [*M*+Na]⁺ 471.1551, found 471.1539.

Compound 4.32



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (s, 1H, *H*14), 5.70 – 5.58 (m, 1H, *H*18), 5.58 – 5.45 (m, 2H, *H*8 + *H*9), 4.97 – 4.88 (m, 3H, *H*13 + *H*19), 4.77 – 4.71 (m, 1H, *H*19'), 4.10 – 4.02 (m, 2H, *H*7), 2.35 – 2.21 (m, 2H, *H*17), 2.09 – 1.96 (m, 2H, *H*10 + *H*12), 1.88 – 1.74 (m, 2H, *H*10' + *H*12'), 1.71 (s, 3H, *Me*15), 1.60 – 1.51 (m, 1H, *H*11), 1.31 (s, 3H, *Me*16), 0.92 (t, *J* = 7.9, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.56 (q, *J* = 7.9, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃); **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₉H₅₇O₂Si₂⁺ [*M*+H]⁺ 493.3892 found 493.3895.

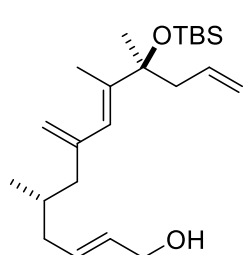
Compound 4.21



Yellowish oil; **Rf** = 0.63 (hexanes/CH₂Cl₂ 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.6$ (*c* 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (s, 1H, *H*14), 5.75 – 5.63 (m, 1H, *H*18), 5.64 – 5.46 (m, 1H, *H*8+*H*9), 5.00 – 4.93 (m, 3H, *H*13'+*H*18'+*H*18''), 4.81 – 4.76 (m, 1H, *H*13''), 4.16 – 4.09 (m, 2H, *H*7), 2.36 – 2.28 (m, 2H, *H*17), 2.08 (dd, *J* = 13.4, 6.4, 1H, *H*12), 2.05 – 2.00 (m, 1H, *H*10), 1.87 (dd, *J* = 11.3, 5.8, 1H, *H*12'), 1.82 (dd, *J* = 12.0, 4.7, 1H, *H*10'), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me*15), 1.64 – 1.56 (m, 1H, *H*11), 1.35 (s, 3H, *Me*16), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.82 (d, *J* = 6.5, 3H, *Me*11), 0.10 (s, 3H, *TBS*), 0.06 (s, 6H, *TBS*), 0.05 (s, 3H, *TBS*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 142.4, 135.1, 130.8, 129.8, 125.2, 116.6, 114.3, 78.3, 64.2, 46.7, 45.8, 39.5, 31.8, 27.1, 26.2, 26.1, 19.5, 18.7, 18.6, 14.8, -1.6, -2.2, -4.9; **IR** (neat) cm⁻¹ 2954, 2928, 2856, 1254, 1096, 834, 773; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₉H₅₆NaO₂Si₂ [*M*+Na]⁺ 515.3711, found: 515.3710.

Alcohol 4.30

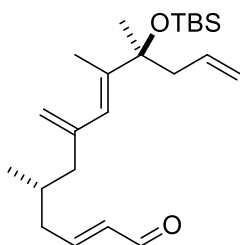
A solution of TBAF (1M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol) was slowly added to a solution of **4.21** (50 mg, 0.10 mmol) in THF (10 mL). The solution was stirred at room temperature for 1 hour, before saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and EtOAc (10mL) were added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and combined organic phases were washed with brine (2 x 10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) to obtain alcohol **4.30** (34 mg, 89% yield).



Rf = 0.6 (hexanes/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ (c 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (s, 1H, *H14*), 5.76 – 5.60 (m, 3H, *H18+H8 +H9*), 5.02 – 4.93 (m, 3H, *H13'+H19'+H19''*), 4.80 (s, 1H, *H13''*), 4.12 – 4.05 (m, 2H, *H7*), 2.37 – 2.27 (m, 2H, *H17*), 2.11 – 2.03 (m, 2H, *H12+H10*), 1.93 – 1.80 (m, 2H, *H12'+H10'*), 1.76 (s, 3H, *Me15*), 1.65 – 1.58 (m, 1H, *H11*), 1.36 (s, 3H, *Me16*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.84 (d, *J* = 6.6, 3H, *Me11*), 0.10 (s, 3H, *TBS*), 0.05 (s, 3H, *TBS*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 145.1, 142.3, 135.0, 131.8, 130.3, 124.9, 116.4, 114.2, 78.1, 63.8, 46.5, 45.6, 39.3, 31.5, 26.9, 26.0, 19.3, 18.5, 14.6, -1.8, -2.3; IR (neat) cm⁻¹ 3334 (broad), 2954, 2927, 2856, 1254, 834, 773; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₃H₄₂NaO₂Si [*M+Na*]⁺ 401.2846, found 401.2847.

Aldehyde 4.29

NaHCO₃ (227mg, 2.70 mmol) and Dess-Martin periodinane (171 mg, 0.40 mmol) were added to a solution of alcohol **4.30** (102 mg, 0.27 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes at that temperature before warming up to room temperature. After 1 hour an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (5 mL) was added, the layers were separated, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

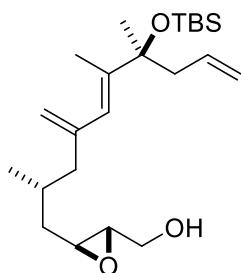


Rf 0.66 (hexanes/EtOAc 8:2); $[\alpha]_D^{20} = +4.7$ (c 0.80, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, *J* = 7.9, 2H, *H7*), 6.83 – 6.74 (m, 1H, *H9*), 6.10 (ddt, *J* = 15.5, 7.9, 1.3, 1H, *H8*), 5.87 (q, *J* = 1.3, 1H, *H14*), 5.75 – 5.63 (m, 1H, *H18*), 5.02 – 4.95 (m, 3H, *H13'+H19'+H19''*), 4.84 – 4.81 (m, 1H, *H13''*), 2.36 – 2.30 (m, 3H, *H17+H10*), 2.17 – 1.94 (m, 3H, *H12+H10'*), 1.83 – 1.76 (m, 1H, *H11*), 1.76 (d, *J* = 1.3, 3H, *Me15*), 1.36 (s, 3H, *Me16*), 0.92 – 0.88 (m, 12H, SiC(CH₃)₃+*Me11*), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 194.0, 157.7, 144.6, 143.0, 135.0, 134.4, 124.7, 116.6, 115.0, 78.3, 46.6, 45.9, 39.7, 31.4, 27.2, 26.2,

26.2, 19.7, 18.7, 14.8, -1.6, -2.1; **HRMS** (ESI+) calcd for $C_{23}H_{41}O_2Si$ $[M+H]^+$ 377.2870, found 377.2879.

Epoxyde 4.28

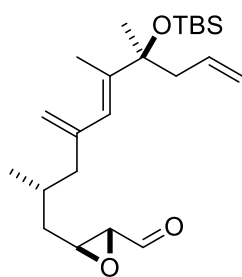
L-(+)-diethyl tartrate (12 μ L, 0.073 mmol) and titanium isopropoxide (20 μ L, 0.068 mmol) were added dropwise to a stirring mixture of molecular sieves (4 \AA , 12 mg) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 10 min before tertbutyl hydroperoxide (94 μ L, 0.52 mmol) was added. The solution was stirred for another 10 min and after that time, it was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. The allylic alcohol **4.30** (20 mg, 0.052 mmol) in dichloromethane (0.2 mL) was then added to the mixture and the reaction was stirred during 12 h at that temperature. The reaction was quenched with water (0.1 mL) and filtered with Celite. The concentrated crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to obtain compound **4.28** (10 mg, 50% yield).



Yellowish oil; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc 8:2); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.85 (q, $J = 1.2$, 1H, H_{14}), 5.76 – 5.63 (m, 1H, H_{18}), 5.01 – 4.94 (m, 3H, $H_{13'}+H_{19'}+H_{19''}$), 4.83 – 4.79 (m, 1H, $H_{13''}$), 3.94 – 3.87 (m, 1H, H_7), 3.67 – 3.58 (m, 1H, H_7'), 2.94 (td, $J = 6.0, 2.4$, 1H, H_9), 2.88 (dt, $J = 4.8, 2.5$, 1H, H_8), 2.38 – 2.26 (m, 2H, H_{17}), 2.12 (dd, $J = 13.4, 6.7$, 1H, H_{12}), 1.97 (dd, $J = 13.2, 8.0$, 1H, H_{12}'), 1.84 – 1.77 (m, 1H, H_{11}), 1.76 (d, $J = 1.3$, 3H, Me_{15}), 1.70 – 1.61 (m, 1H, H_{10}), 1.36 (s, 3H, Me_{16}), 1.28 – 1.21 (m, 1H, H_{10}'), 0.93 (d, $J = 6.6$, 3H, Me_{11}), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS); **^{13}C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) 144.8, 142.8, 135.1, 124.9, 116.6, 114.7, 78.3, 61.7, 58.9, 54.7, 46.7, 46.2, 38.6, 29.7, 27.1, 26.2, 19.7, 18.7, 14.8, -1.6, -2.2; **HRMS** (ESI+) calcd for $C_{23}H_{42}NaO_3Si^+$ $[M+Na]^+$ 417.2795, found 417.2792.

Compound 4.12

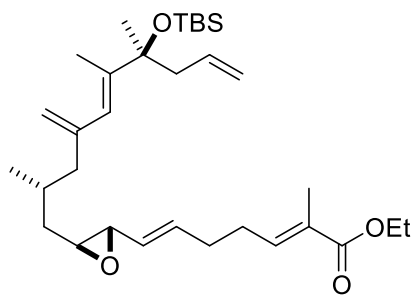
(*R*)- α,α -Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilylether (11 mg, 0.018 mmol) and chloral hydrate (6 mg, 0.037 mmol) were added at ambient temperature to a solution of aldehyde **4.29** (282 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) followed by addition of 33% H_2O_2 (aq.) (100 μ L, 0.97 mml). After 5 hours of reaction time the crude reaction mixture was passed through a silica gel flash column (hexanes/EtOAc, 9:1) to give compound **4.12** (234mg, 80% yield).



Yellowish oil; ; **Rf** 0.4 (hexanes/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +32.3$ (*c* 0.80, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, *J* = 6.3, 1H, *H7*), 5.86 (s, 1H, *H14*), 5.76 – 5.63 (m, 1H, *H18*), 5.01 – 4.92 (m, 3H, *H13'*+*H19*), 4.84 – 4.81 (m, 1H, *H13''*), 3.21 (ddd, *J* = 8.1, 4.4, 2.0, 1H, *H9*), 3.10 (dd, *J* = 6.3, 1.9, 1H, *H8*), 2.39 – 2.26 (m, 2H, *H17*), 2.12 (dd, *J* = 13.4, 7.0, 1H, *H12*), 2.01 (dd, *J* = 13.6, 7.4, 1H, *H12'*), 1.88 – 1.77 (m, 1H, *H11*), 1.75 (s, *Me15*), 1.70 – 1.60 (m, 1H, *H10*), 1.45 – 1.37 (m, 1H, *H10'*), 1.36 (s, 3H, *Me16*), 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H, *Me11*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.10 (s, 3H, *TBS*), 0.06 (s, 3H, *TBS*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 198.6, 144.5, 135.1, 124.7, 116.6, 115.0, 114.1, 78.3, 59.7, 55.6, 46.6, 46.1, 38.1, 30.4, 29.8, 27.2, 26.9, 26.2, 19.7, 14.8, -1.6, -2.1; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₃H₄₀NaO₃Si⁺ [*M*+Na]⁺ 415.2639, found 415.2654.

Compound 6.3

A solution of KHMDS (0.5M in toluene, 0.38 mL, 0.19 mmol) was slowly added to a solution of sulfone 6.1 (74 mg, 0.20 mmol) in DMF (0.6 mL) at -65 °C. After 30 min, aldehyde 4.12 (50 mg, 0.127 mmol) in DMF (0.6 mL) was added via cannula and the reaction was allowed to room temperature for 5 h. The reaction was quenched with brine (5 mL), the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) to obtain compound **6.3** (44 mg, 67% yield).

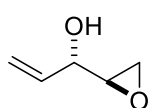


Rf 0.5 (hexanes/EtOAc 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (tq, *J* = 7.2, 1.4, 1H, *H3*), 5.88 (dt, *J* = 15.5, 6.5, 1H, *H6*), 5.85 (s, 1H, *H14*), 5.75 – 5.65 (m, 1H, *H18*), 5.23 (dd, *J* = 15.5, 8.0, 1H, *H7*), 5.01 – 4.94 (m, 3H, *H13'*+*H19'*+*H19''*), 4.83 – 4.79 (m, 1H, *H13''*), 4.19 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH₂CH₃), 3.02 (dd, *J* = 8.0, 2.1, 1H, *H8*), 2.81 – 2.76 (m, 1H, *H9*), 2.35 – 2.30 (m, 2H, *H17*), 2.28 – 2.20 (m, 2H, *H5*+*H4*), 2.24 (dd, *J* = 13.3, 6.9, 1H, *H12*), 1.97 (dd, *J* = 13.1, 8.1, 1H, *H12'*), 1.83 (s, 1H, *Me2*), 1.84 – 1.77 (m, 1H, *H11*), 1.76 (d, *J* = 1.1, 3H, *Me15*), 1.69 – 1.62 (m, 1H, *H10*), 1.36 (s, 3H, *Me16*), 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH₂CH₃), 1.28 – 1.21 (m, 1H, *H10'*), 0.93 (d, *J* = 6.6, 3H, *Me11*), 0.90 (s, 9H, *TBS*), 0.10 (s, 3H, *TBS*), 0.06 (s, 3H, *TBS*); **HRMS** (ESI+) calcd for C₃₂H₅₈NO₄Si⁺ [*M*+Na]⁺ 548.4130, found 548.4124.

8.4 Palmerolide A

(2R,3S)-1,2-Epoxy-4-penten-3-ol 5.10²⁰⁵

Ti(OⁱPr)₄ (2.93 mL, 9.60 mmol) and a solution of (–)-diisopropyl D-tartrate (2.31 mL, 10.8 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) were added sequentially via cannula to a previously oven-dried round-bottom flask with a magnetic bar, 4 Å molecular sieves (6.0 g) and CH₂Cl₂ (165 mL) at –23 °C. The reaction mixture was stirred at that temperature as TBHP (5.5 M in decanes, 44.0 mL, 241 mmol) was added at a moderate rate. The resulting mixture was stirred at –23 °C for 30 min and 1,4-pentadien-3-ol (12.00 mL, 123.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 140 h at –23 °C before addition of a saturated aqueous Na₂SO₄ solution (8.8 mL). It was diluted with Et₂O (125 mL) and stirred vigorously during 2 h at room temperature. The resulting mixture was filtered under Celite[®] which was washed with Et₂O. The solvent was removed under vacuum without heating the solution, and the crude was purified with a K ugelrohr at 60 – 70 °C (2.5 mbar) to obtain 6.031 g (50% yield) of the desired product.



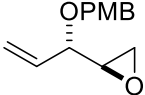
Colorless oil; **Rf** 0.18 (hexanes/EtOAc, 8:2); [α]_D²⁰ +40.2 (c 0.96, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 – 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.2, 1H, CH₂=CH), 5.39 (dd, *J* = 17.2, 1.4, 1H, CHH=CH), 5.26 (dd, *J* = 10.5, 1.3, 1H, CHH=CH), 4.31 (m, 1H, CHOH), 3.10 – 3.09 (m, 1H, CHO), 2.80 – 2.76 (m, 2H, CH₂O), 2.29 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 117.6, 70.2, 53.9, 43.5; **IR** (film) 3400, 3019, 2920, 1100; **EM** (CI) 101.5 [*M*+H]⁺.

The spectroscopic data were identical to those described in literature.²⁰⁵ An analytical amount of the epoxyalcohol was transformed, following a general procedure,^x to the corresponding Mosher ester. The ¹⁹F NMR showed a 97% diastereomeric purity.

(2R,3S)-1,2-Epoxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-pentene 5.10b²⁰⁵

4-Methoxybenzyl bromide (2.30 g, 23.0 mmol) and tetrabutylammonium iodide (121 mg, 0.33 mmol) were sequentially added to a stirring solution of epoxide **5.10** (1.64 g, 16.4 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. Immediately NaH (95%, 468 mg, 18.5 mmol) was carefully added in portions. The reaction was allowed to warm to room temperature and the mixture was stirred overnight before it was diluted with Et₂O (20 mL) and cooled to 0 °C to neutralize the excess of hydride by dropwise addition of water. The organic layer was washed with H₂O (10 mL) and a

saturated solution of NaCl (2 x 10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to obtain the desired product (4.66 g, 92% yield).

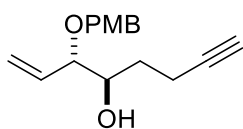
 Colorless oil; **Rf** 0.44 (hexanes/EtOAc, 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.87 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar), 5.86 – 5.77 (m, 1H, CH₂=CH), 5.36 (m, 1H, CHH=CH), 5.32 (m, 1H, CHH=CH), 4.56 (d, *J* = 11.6, 1H, CHHAr), 4.39 (d, 1H, *J* = 11.6, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (m, 1H, CHOPMB), 3.05 (ddd, *J* = 4.1, 4.0, 2.4, 1H, CHO), 2.76 (dd, *J* = 5.2, 4.4, 1H, CHHO), 2.66 (dd, *J* = 5.2, 2.8, 1H, CHHO); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 134.5, 130.1, 129.3, 119.4, 113.7, 79.1, 70.3, 55.2, 53.2, 44.8; **IR** (film) 1612, 1530, 1250; **EM** (CI) 238.3 [M+NH₄]⁺.

Spectroscopic data are identical to previously reported data in the literature.²⁰⁵

(3*S*,4*R*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)oct-1-en-7-yn-4-ol (5.11)

A solution of ⁿBuLi (1.6 M in hexanes, 5.43 mL, 8.69 mmol) was slowly added under a N₂ atmosphere to a stirring solution of 1-trimethylsilylpropyne (1.02 g, 9.05 mmol) in THF (10 mL) at –78 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min and then warmed up to –23 °C over 45 min during which time it acquired a deep red colour. It was then cooled to –78 °C and a solution of epoxide **5.10b** (798 mg, 3.62 mmol) in THF (5 mL) was slowly added via cannula followed by the immediate addition of BF₃·THF (1.1 mL, 8.7 mmol). The colour instantly disappeared. After stirring for 30 min, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The mixture was poured into Et₂O (30 mL) and stirred for 1 h at room temperature. The phases were then separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude (3*S*,4*R*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-8-trimethylsilyl-1-octen-7-yn-4-ol was used in the next step without further purification.

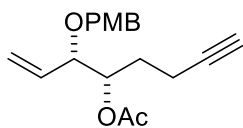
The previous residue was diluted in MeOH (22 mL) and K₂CO₃ (1.25 g, 9.05 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Afterwards, H₂O (10 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous one was extracted with more CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to obtain compound **5.11** (773 mg, 82% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.27 (hexanes/EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20} +44.1$ (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 5.73 (ddd, 1H, *J* = 17.4, 10.4, 7.2, CH₂=CH), 5.29 (d, 1H, *J* = 10.4, CHH=CH), 5.20 (d, 1H, *J* = 17.2, CHH=CH), 4.46 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.20 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 3.73 – 3.69 (m, 1H, CHOPMB), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.63 – 3.60 (m, 1H, CHOH), 2.28 – 2.18 (m, 2H, CH₂), 1.84 (s, 1H, C≡CH), 1.63 – 1.42 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 134.5, 130.1, 129.3, 120.1, 113.7, 84.1, 83.0, 71.8, 70.0, 68.4, 55.1, 30.9, 14.8; **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₆H₂₄NO₃⁺ [*M*+NH₄]⁺ 278.1751, found 278.1745.

(3*S*,4*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)oct-1-en-7-yn-4-yl acetate **5.11b**

PPh₃ (9.81 g, 37.4 mmol) and glacial acetic acid (2.14 mL, 37.4 mmol) were added to a stirred solution of **5.11** (2.49 g, 9.35 mmol) in THF (120 mL) under Ar. The reaction mixture was cooled to –23 °C and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (7.72 mL, 37.4 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at –23 °C for 4 h during which time a precipitate appeared. After stirring at room temperature overnight, the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to obtain protected **5.11b** (365 mg, 74% yield).

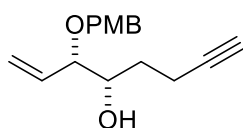


Colorless oil; **Rf** 0.44 (CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 5.73 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 7.2, CH₂=CH), 5.29 – 5.36 (m, 2H, CH₂=CH), 5.08 (dt, 1H, *J* = 9.2, 4.4, CHOAc), 4.58 (d, 1H, *J* = 12.0, CHHAr), 4.31 (d, 1H, *J* = 12.0, CHHAr), 3.83 (dd, 1H, *J* = 7.2, 4.6, CHOPMB), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.12 – 2.17 (m, 2H, CH₂), 2.06 (t, 1H, *J* = 2.6, C≡CH), 1.74 – 1.90 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 170.5, 159.2, 134.2, 130.1, 129.3, 119.4, 113.7, 83.2, 79.5, 76.7, 73.6, 68.7, 55.2, 29.0, 21.0, 14.8; **IR** (film) 3430, 2980, 2870, 1640; **EM** (CI) 320.2 [*M*+NH₄]⁺.

(3*S*,4*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)oct-1-en-7-yn-4-ol **5.11c**

A 1 M solution of NaOH (6.70 mL, 6.70 mmol) was added to a stirred solution of acetate **5.11b** (0.806 g, 2.67 mmol) in MeOH (15 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched by addition of a 1 M solution of HCl (6.70 mL, 6.70 mmol), the phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL) and the combined organic fractions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The

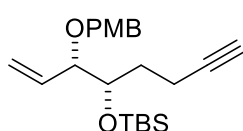
desired (3*S*,4*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-octen-7-yn-4-ol was obtained in 98% yield (0.694 g, 2.67 mmol) and used in the next step without further purification.



Colorless oil; **Rf** 0.54 (hexanes/EtOAc, 75:25); $[\alpha]_D^{20} +14.3$ (c 1.00, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.6, Ar), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7, Ar), 5.74 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 8.0, CH₂=CH), 5.30 – 5.41 (m, 2H, CH₂=CH), 4.57 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.28 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.68 – 3.63 (m, 1H, CHOPMB), 3.60– 3.57 (m, 1H, CHO), 2.41 – 2.26 (m, 2H, CH₂), 1.93 (t, 1H, *J* = 2.6, C≡CH), 1.75 – 1.67 (m, 1H, CHH), 1.63 – 1.54 (m, 1H, CHH); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 135.3, 130.2, 129.8, 120.6, 114.1, 84.4, 84.0, 72.3, 70.2, 68.6, 55.5, 31.7, 15.0; **IR** (film) 3431, 2941, 1642; **EM** (Cl) 278.3 [*M*+NH₄]⁺.

(3*S*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-(4-methoxybenzyloxy)oct-1-en-7-yne **5.12**

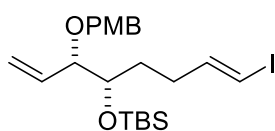
2,6-Lutidine (0.47 mL, 4.0 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl triflate (0.75 mL, 3.2 mmol) were added under N₂ to a stirred solution of **5.11c** (0.694 g, 2.67 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h at this temperature, a saturated solution of NaHCO₃ (2 mL) was added. The phases were separated and the organic fraction was washed with a 1 M solution of NaHSO₄, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 75:25) to give **5.12** (0.980 g, 98% yield).



Colourless oil; **Rf** 0.82 (hexanes/EtOAc, 75:25); $[\alpha]_D^{20} -16.7$ (c 0.92, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.3, 2H, Ar), 6.89 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar), 5.86 – 5.78 (m, 1H, CH₂=CH), 5.33 – 5.29 (m, 2H, CH₂=CH), 4.57 (d, *J* = 11.6, 1H, CHHAr), 4.34 (d, *J* = 11.6, 1H, CHHAr), 3.88 – 3.84 (m, 1H, CHO), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.77 – 3.74 (m, 1H, CHO), 2.32–2.16 (m, 2H, CH₂), 1.95 (t, *J* = 2.6, 1H, C≡CH), 1.88 – 1.80 (m, 1H, CHH), 1.62 – 1.53 (m, 1H, CHH), 0.89 (s, 9H, ^tBu), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 134.9, 130.7, 129.2, 118.2, 113.6, 84.5, 82.3, 72.4, 70.1, 68.3, 55.3, 31.3, 25.9, 18.1, 14.7, -4.8, -4.3; **IR** (film) 3428, 2921, 2867; **HRMS** (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₈NO₃Si⁺ [*M*+NH₄]⁺ 392.2615, found 392.2630.

(1E,5S,6S)-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-6-(4-methoxybenzyloxy)-1,7-octadiene 5.8

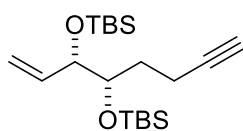
A solution of DIBALH (1.0 M in hexanes, 0.33 mL, 0.33 mmol) was slowly added under argon to a stirred solution of Cp_2ZrCl_2 (0.096 g, 0.33 mmol) in THF (0.8 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 30 min at 0 °C and a solution of **5.12** (0.103 g, 0.275 mmol) in THF (0.2 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirred until a homogeneous solution was obtained. It was then cooled to -78 °C and a solution of I_2 (98 mg, 0.39 mmol) in THF (0.5 mL) was added. After 30 min at -78 °C, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl, extracted with ether, washed successively with saturated aqueous solutions of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/ CH_2Cl_2 , 6:4) to yield **5.8** (0.124 g, 95% yield).



Yellowish oil; **R_f** 0.46 (hexanes/ CH_2Cl_2 , 6:4); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, J = 9.1, 2H, Ar), 6.90 (d, J = 8.7, 2H, Ar), 6.57 – 6.46 (dt, J = 14.2, 7.0, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$), 5.99 (dt, J = 14.4, 1.4, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$), 5.79 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.35 – 5.25 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.58 (d, J = 11.6, 1H, CHHAr), 4.31 (d, J = 11.6, 1H, CHHAr), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.77 – 3.64 (m, 2H, CHOTBS , CHOPMB), 2.21 – 2.12 (m, 1H, CHH), 2.06 – 1.96 (m, 1H, CHH), 1.74 – 1.65 (m, 1H, CHH), 1.50 – 1.38 (m, 1H, CHH), 0.89 (m, 9H, tBu), 0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.01 (s, 3H, SiCH_3); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 146.6, 135.0, 130.8, 129.4, 118.2, 113.8, 82.5, 74.6, 73.4, 70.3, 55.4, 32.3, 31.3, 26.0, 18.3, -4.1, -4.6; **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{INO}_3\text{Si}^+$ [$M+\text{NH}_4$]⁺ 520.1738, found 520.1741.

(3S,4S)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)oct-1-en-7-yne 5.19

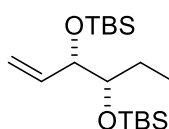
TBSOTf (0.32 mL, 1.41 mmol) was added dropwise to a solution of **5.12** (231 mg, 0.62 mmol) in dichloromethane (5 mL) at room temperature under argon. One hour later, Et_3N (0.21 mL, 1.5 mmol) was added and the resulting solution was stirred for 20 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with pH 7 phosphate buffer and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes) to give the corresponding alkyne (0.220 g, 97% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.32 (hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 3.9, 1H, CH=CH₂), 5.23 (dt, *J* = 17.3, 2.3, 1H, CH=CHH), 5.10 (dt, *J* = 10.7, 2.1, 1H, CH=CHH), 4.17 – 4.07 (m, 1H, CHOTBS), 3.72 (ddd, *J* = 9.2, 4.6, 3.0, 1H, CHOTBS), 2.24 (dddd, *J* = 16.7, 7.7, 5.1, 2.6, 1H, CHH), 2.19 – 2.05 (m, 1H, CHH), 1.87 (t, *J* = 2.6, 1H, C≡CH), 1.75 (dddd, *J* = 13.7, 9.0, 7.5, 3.0, 1H, CHH), 1.43 – 1.32 (m, 1H, CHH), 0.86 (s, 9H, ^tBu), 0.85 (s, 9H, ^tBu), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

(1E,5S,6S)-5,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-1,7-octadiene **5.18**

A solution of DIBALH (1.0 M in hexanes, 0.42 mL, 0.42 mmol) was added slowly under argon to a stirred solution of Cp₂ZrCl₂ (0.123 g, 0.42 mmol) in THF (1.0 mL) at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 30 min at 0 °C and a solution of the previously obtained alkyne **5.19** (0.131 g, 0.35 mmol) in THF (0.2 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirred until a homogeneous solution was obtained. It was then cooled to –78 °C and a solution of I₂ (0.124 g, 0.490 mmol) in THF (0.5 mL) was added. After 30 min at –78 °C, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl, extracted with ether, washed successively with saturated solutions of Na₂S₂O₃, NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes) to yield **5.18** (0.281 g, 95% yield).

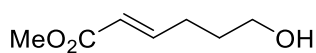


Colorless oil; **Rf** 0.52 (hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (dt, *J* = 14.2, 7.0, 1H, CH=CHI), 5.97 (d, *J* = 14.5, 1H, CHI), 5.95 (ddd, *J* = 17.2, 10.7, 4.0, 1H, CH₂=CH), 5.26 (dt, *J* = 17.3, 2.0, 1H, CHH=CH), 5.14 (dt, *J* = 10.7, 2.1, 1H, CHH=CH), 4.15 (m, 1H, CHOTBS), 3.57 (m, 1H, CHOTBS), 2.24 – 2.12 (m, 1H, CHH), 2.06 – 1.94 (m, 1H, CHH), 1.72 – 1.63 (m, 1H, CHH), 1.36 – 1.25 (m, 1H, CHH), 0.91 (s, 9H, ^tBu), 0.90 (s, 9H, ^tBu), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 6H, 2×SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 146.9, 136.7, 115.1, 75.2, 74.6, 74.5, 32.8, 29.8, 26.0, 26.0, 18.3, 18.2, –4.0, –4.4, –4.6, –4.7; **HRMS** (ESI+) calcd for C₂₀H₄₂I₂O₂Si₂⁺ 497.1763, found 497.1750.

Methyl (*E*)-6-hydroxyhex-2-enoate **5.20**

Methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (6.10 g, 18.3 mmol) was added to a solution of lactol **3.9** (1.61 g, 18.3 mmol) in toluene (114 mL). The reaction mixture was warmed to reflux for 16 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by

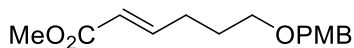
flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to obtain the desired alkene (2.16 g, 83% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (dt, *J* = 15.7, 7.0, 1H, CH=CH), 5.86 (dt, *J* = 15.7, 1.6, 1H, CH=CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂), 2.31 (qd, *J* = 7.0, 1.6, 2H, CH₂), 1.73 (tt, *J* = 7.0, 6.1, 2H, CH₂).

Methyl (*E*)-6-(4-methoxybenzyloxy)hex-2-enoate **5.21**

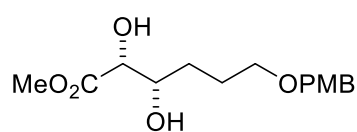
CSA (343 mg, 1.48 mmol) was added to a stirring solution of ester **5.20** (1.06 g, 7.39 mmol) in dichloromethane (19 mL) at room temperature. Afterwards, 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (3.13 g, 11.1 mmol) was added and the reaction was followed by TLC until the alcohol was consumed. The mixture was washed with a saturated solution of Na₂CO₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to obtain the desired protected ester **5.21** (1.62 g, 83% yield). Spectroscopic data were identical to those previously reported.²⁰⁶



Colorless oil; **Rf** 0.55 (hexanes/EtOAc, 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.6, 2H, *Ar*), 6.96 (br d, *J* = 15.7, 7.0, 1H, CH=CH), 6.88 (dt, *J* = 8.6, 1.8, 2H, *Ar*), 5.82 (dt, *J* = 15.7, 1.5, 1H, CH=CH), 4.42 (s, 2H, CH₂*Ar*), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂), 2.30 (qd, *J* = 7.0, 1.5, 2H, CH₂), 1.76 (m, 2H, CH₂).

Methyl (*2R,3S*)-2,3-dihydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)hexanoate **5.22**

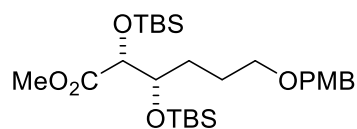
AD-mix-α (12.2 g) was added to a stirred solution of alkene **5.21** (1.62 g, 6.11 mmol) in a mixture of ^tBuOH:H₂O (1:1) (60 mL) at 0 °C. After the addition of methanesulfonamide (1.70 g, 18.3 mmol) the mixture was stirred at 0 °C overnight. The reaction was then quenched with Na₂S₂O₃·5H₂O (8.28 g, 33.2 mmol) and stirred for 45 min at room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) to obtain **5.22** (1.51 g, 83% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.22 (m, 2H, Ar), 6.90 – 6.85 (m, 2H, Ar), 4.45 (s, 2H, CH₂Ar), 4.11 – 4.06 (dd, *J* = 5.9, 2.1, 1H, CHOH), 3.95 – 3.88 (m, 1H, CHOH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.55 – 3.44 (m, 2H, CH₂OPMB), 3.05 (d, *J* = 6.1, 1H, OH), 2.85 (d, *J* = 7.0, 1H, OH), 1.82 – 1.69 (m, 4H 2 x CH₂).

Methyl (2*R*,3*S*)-2,3-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)hexanoate **5.23**

TBSOTf (2.10 mL, 9.07 mmol) was added to a stirred solution of diol **5.22** (1.13 g, 3.78 mmol) and 2,6-lutidine (1.31 mL, 11.3 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C. After 30 min, water (20 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes) afforded **5.23** in quantitative yield (1.991 g).



Colorless oil; **Rf** 0.71 (hexanes/EtOAc, 8:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.87 (d, *J* = 8.7, 2H, Ar), 4.42 (s, 2H, CH₂Ar), 4.18 (d, *J* = 4.0, 1H, CHOTBS), 3.85 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 4.2, 1H, CHOTBS), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂OPMB), 1.84 – 1.72 (m, 2H, CH₂), 1.62 – 1.49 (m, 1H, CHH), 1.47 – 1.35 (m, 1H, CHH), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃).

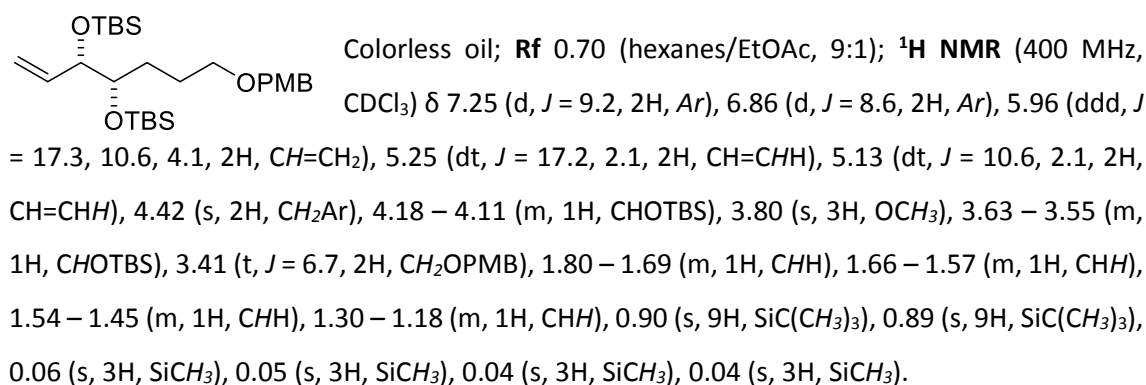
(3*S*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(4-methoxybenzyloxy)hept-1-ene **5.25**

DIBAL-H (1 M in hexanes, 5.11 mL, 5.11 mmol) was added dropwise to a solution of compound **5.23** (1.08 g, 2.05 mmol) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 10 min. A saturated aqueous solution of Rochelle's salt was then added (20 mL) and the mixture was vigorously stirred for 30 min to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 25 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure.

The previous residue was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) at room temperature and NaHCO₃ (1.4 g, 16.7 mmol) and Dess – Martin periodinane (852 mg, 2.01 mmol) were added sequentially. Stirring was continued for 20 min and saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL), aqueous Na₂S₂O₃ (1.5

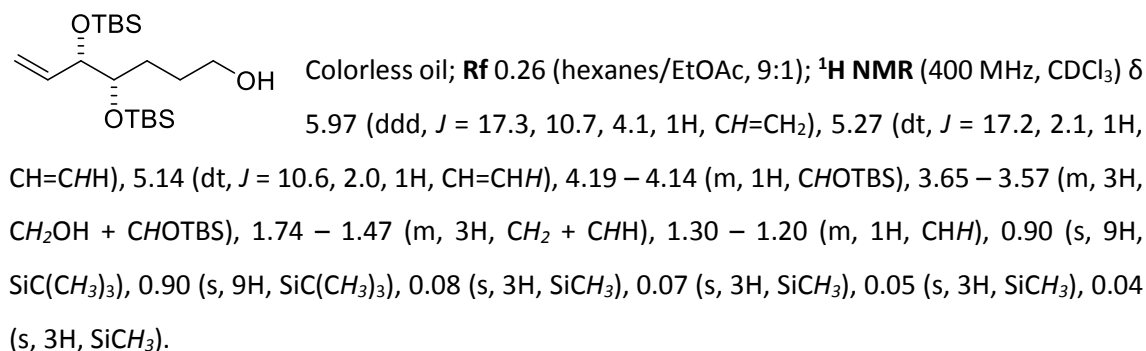
M, 2 mL), and Et₂O (5 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 30 more min and the aqueous layer was further extracted with Et₂O (2 x 5 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo.

Cp₂TiMe₂ (0.5 M in toluene, 10.0 mL, 5.01 mmol) was added to a solution of the previous crude product in toluene (16 mL) and the reaction was heated to 70 °C overnight. Then it was filtered through a Celite pad and washed with hexanes (10 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford compound **5.25** (300 mg, 30% yield over 3 steps).



(4S,5S)-4,5-Bis(tert-butyldimethylsilyloxy)hept-6-en-1-ol 5.26

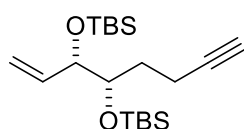
DDQ (179 mg, 0.79 mmol) was added to a stirring solution of **5.25** (300 mg, 0.60 mmol) in a 18:1 mixture of CH₂Cl₂/H₂O (6 mL) at 0 °C. After 2 h, the reaction was diluted with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL). The phases were separated and the aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layer was washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to obtain the desired alcohol (202 mg, 90% yield).



(3S,4S)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)oct-1-en-7-yne 5.19

NaHCO₃ (403 mg, 4.80 mmol) and Dess–Martin periodinane (307 mg, 0.72 mmol) were added sequentially to a solution of **5.26** (181 mg, 0.48 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at room temperature and stirring was continued for 1 h. A saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL), aqueous Na₂S₂O₃ (1.5 M, 2 mL), and Et₂O (5 mL) were then added. The reaction mixture was stirred for 30 more min and the aqueous layer was further extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo.

Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (182 mg, 0.95 mmol) in EtOH (3.5 mL) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of the previous residue and Cs₂CO₃ (370 mg, 1.14 mmol) in EtOH (3 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was then diluted with Et₂O (2 mL) and a saturated aqueous NH₄Cl solution (3 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 2 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and water (5 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 98:2) to afford desired product **5.19** (56 mg, 32% yield).

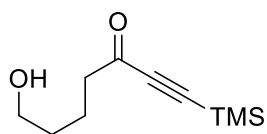


Colorless oil; *R_f* 0.32 (hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 3.9, 1H, CH=CH₂), 5.23 (dt, *J* = 17.3, 2.3, 1H, CH=CHH), 5.10 (dt, *J* = 10.7, 2.1, 1H, CH=CHH), 4.17 – 4.07 (m, 1H, CHOTBS), 3.72 (ddd, *J* = 9.2, 4.6, 3.0, 1H, CHOTBS), 2.24 (dddd, *J* = 16.7, 7.7, 5.1, 2.6, 1H, CHH), 2.19 – 2.05 (m, 1H, CHH), 1.87 (t, *J* = 2.6, 1H, C≡CH), 1.75 (dddd, *J* = 13.7, 9.0, 7.5, 3.0, 1H, CHH), 1.43 – 1.32 (m, 1H, CHH), 0.86 (s, 9H, ^tBu), 0.85 (s, 9H, ^tBu), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

7-Hydroxy-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-one 5.13²⁰⁷

ⁿBuLi (1.6 M in hexanes, 45.0 mL, 72.1 mmol) was added dropwise to a stirring solution of trimethylsilylacetylene (10.4 mL, 72.1 mmol) in THF (137 mL) at –78 °C. The mixture was allowed to warm up to 0 °C and was then added *via* cannula to a solution of δ-valerolactone (8.00 g, 80.7 mmol) in THF (200 mL) at –78 °C. The reaction was stirred for 1 h at that temperature before addition of HCl (1.0 M in Et₂O, 76 mL). The mixture was poured into a saturated solution of NaCl (480 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous

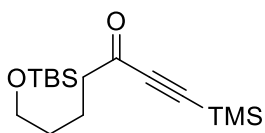
MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.



Colorless oil; **Rf** 0.58 (CH₂Cl₂, EtOAc, 8:2); **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (t, *J* = 6.4, 2H, CH₂), 2.43 (t, *J* = 7.2, 2H, CH₂), 1.52 – 1.60 (m, 2H, CH₂), 1.37 – 1.44 (m, 2H, CH₂), 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 187.7, 102.0, 97.9, 62.2, 44.8, 31.7, 19.9, –0.3; **EM** (CI) 216.6 [*M*+NH₄]⁺.

7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-one **5.13b**²⁰⁷

Imidazole (8.00 g, 117 mmol) and TBSCl (14.1 g, 93.9 mmol) were added to a stirring solution of alcohol **5.13** (15.5 g, 78.2 mmol) in anhydrous DMF (70 mL) and the solution was stirred at room temperature overnight. H₂O (300 mL) and hexanes (300 mL) were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with hexanes (2 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/CH₂Cl₂, 1:1) to obtain protected alcohol **5.13b** (20.3 g, 83% yield).

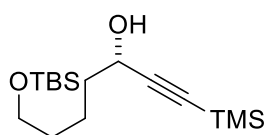


Colorless oil; **Rf** 0.61 (CH₂Cl₂); **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (t, *J* = 6.2, 2H, CH₂OTBS), 2.58 (t, *J* = 7.2, 2H, CH₂), 1.77 – 1.69 (m, 2H, CH₂), 1.57 – 1.51 (m, 2H, CH₂), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 187.8, 102.0, 97.6, 62.6, 45.0, 31.9, 25.9, 20.5, 18.3, –0.8, –5.3; **EM** (CI) 313.7 [*M*+H]⁺.

(*S*)-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-ol **5.13c**²⁰⁷

(*S*)-Alpine-Borane (0.5 M in THF, 35.6 mL, 17.8 mmol) was added to an oven-dried round bottom flask. After removing the solvent under reduced pressure (30 mbar, 40 °C), the flask was charged with nitrogen and cooled at 0 °C. Ketone **5.13b** (3.71 g, 11.9 mmol) was added dropwise during 30 min. When the addition was finished, the mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. Propionaldehyde (1.02 mL, 14.2 mmol) was slowly added to remove the remaining Alpine-Borane and the mixture was stirred for 1 h. The excess of volatile compounds were removed under reduced pressure for 1 h (2.5 mbar, 70 °C) and the resulting mixture was diluted with Et₂O (45 mL) and cooled at 0 °C. Ethanolamine (1.30 mL, 21.5 mmol)

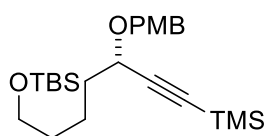
was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The heterogeneous mixture was then filtered, and the filter cake washed with Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5) to obtain compound **5.13c** (3.62 g, 97 % yield).



Colorless oil; **Rf** 0.33 (CH₂Cl₂/EtOAc, 98:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (t, *J* = 6.4, 1H, CHO), 3.61 (t, *J* = 6.2, 2H, CH₂OTBS), 1.73 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.56 – 1.48 (m, 4H, 2xCH₂), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 106.8, 89.2, 63.0, 62.8, 37.4, 32.3, 25.9, 21.5, 18.3, –0.2, –5.3; **EM** (CI) 332.6 [*M*+NH₄]⁺.

(3S)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-(trimethylsilyloxy)hept-1-yne
5.14

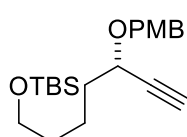
A solution of 4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (9.217 g, 32.62 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL) was added via cannula to a solution **5.13c** (3.421 g, 10.87 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (200 mL) under N₂ at room temperature. PPTS (0.856 g, 3.372 mmol) was then added and the resultant mixture was stirred for 17 h. After addition of a saturated solution of NaHCO₃ (50 mL), the phases were separated and the organic layer was washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) furnishing the desired product (3.414 g, 72%).



Colorless oil; **Rf** 0.67 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.87 (d, *J* = 8.8, 2H, Ar), 4.71 (d, *J* = 11.4, 1H, CHHAr), 4.43 (d, *J* = 11.4, 1H, CHHAr), 4.03 (t, *J* = 6.6, 1H, CHOPMB), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (t, *J* = 6.2, 2H, CH₂OTBS), 1.73 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.53 – 1.49 (m, 4H, 2xCH₂), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 130.2, 129.6, 113.7, 105.0, 90.5, 70.0, 68.7, 63.1, 55.2, 35.5, 32.5, 26.0, 21.7, 18.4, 0.0, –5.3; **IR** (film) ν 2955, 2860, 2159, 1613, 1520; **MS** (CI) 452.4 [*M*+NH₄]⁺.

(3S)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)hept-1-yne 5.14b

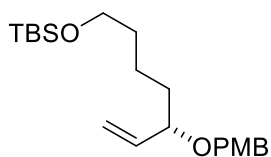
K_2CO_3 (723 mg, 5.23 mmol) was added to a stirred solution of **5.14** (1.52 g, 3.49 mmol) in MeOH (34 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. Afterwards, H_2O (10 mL) and Et_2O (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with more Et_2O . The organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/ $EtOAc$, 9:12) to obtain compound **5.14b** (1.18 g, 93% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.62 (CH_2Cl_2 / $EtOAc$, 9:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 6.87 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 4.73 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 4.44 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 4.04 (dt, $J = 6.4$, 2.0, 1H, CHOPMB), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (t, $J = 6.0$, 2H, CH_2OTBS), 2.45 (d, $J = 2.0$, 1H, $C\equiv CH$), 1.79 – 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.52 – 1.50 (m, 4H, $2\times CH_2$), 0.89 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 129.9, 129.6, 113.8, 83.0, 73.7, 63.0, 55.2, 35.4, 32.4, 26.0, 21.6, 18.3, –5.3; **EM** (CI) 380.3 [$M+NH_4$] $^+$.

(S)-tert-butyl((5-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-6-en-1-yl)oxy)dimethylsilane **5.15**

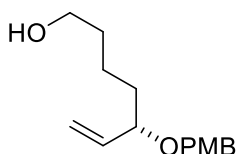
$Pd/CaCO_3$ (5% Pd basis, 760 mg, 0.355 mmol) and quinoline (2.9 mL, 25 mmol) were added to a solution of alkyne **5.14b** (1.17 g, 3.22 mmol) in absolute $EtOH$ (160 mL) at $-5^\circ C$ under a nitrogen atmosphere. After purging with hydrogen the suspension was energetically stirred for 1.5 h and the heterogeneous mixture was filtered under Celite[®] and cleaned with $EtOH$. Solvent was evaporated under vacuum and the crude was purified by flash column chromatography (hexanes/ $EtOAc$, 8:2) to afford the desired alkene (1.14 g, 97% yield).



Colorless oil; **Rf** 0.77 (CH_2Cl_2 , $EtOAc$, 8:2); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 6.86 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 5.72 (ddd, $J = 17.2$, 10.4, 7.6, 1H, $CH=CH_2$), 5.22 – 5.16 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.52 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 4.27 (d, $J = 11.6$, 1H, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (q, $J = 6.7$, 1H, CHOPMB), 3.58 (t, $J = 6.4$, 2H, CH_2OTBS), 1.68 – 1.61 (m, 2H, CH_2), 1.53 – 1.46 (m, 4H, $2\times CH_2$), 0.89 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 139.2, 130.9, 129.3, 116.9, 113.7, 80.2, 69.7, 63.1, 55.2, 35.3, 32.7, 26.0, 21.7, 18.3, –5.3; **EM** (CI) 382.5 [$M+NH_4$] $^+$.

(S)-5-(4-methoxybenzyloxy)hept-6-en-1-ol 5.15b

A solution of TBAF (1 M in THF, 3.1 mL, 3.1 mmol) was added to a stirring solution of alkene **5.15** (1.04 g, 2.85 mmol) in anhydrous THF (140 mL) at room temperature. After being stirred for 4h, the reaction mixture was concentrated and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 7:3) to obtain alcohol **5.15b** (663 mg, 93% yield).

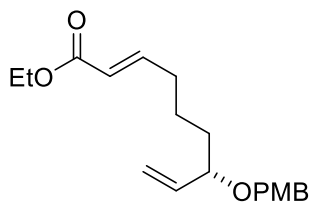


Colorless oil; **Rf** 0.59 (CH₂Cl₂/EtOAc, 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.4, 2H, *Ar*), 6.86 (d, *J* = 8.8, 2H, *Ar*), 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.0, 1H, CH=CH₂), 5.23 – 5.17 (m, 2H, CH=CH₂), 4.52 (d, *J* = 11.2, 1H, CHHAr), 4.27 (d, *J* = 11.2, 1H, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.73 – 3.68 (m, 1H, CHOPMB), 3.57 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂OH), 1.68 – 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.55 – 1.47 (m, 4H, 2xCH₂); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 139.0, 130.6, 129.1, 117.0, 113.6, 79.6, 69.6, 62.5, 55.1, 35.1, 32.7, 21.4; **EM** (CI) 268.4 [*M*+NH₄]⁺.

Ethyl (S,E)-7-(4-methoxybenzyloxy)nona-2,8-dienoate 5.16

Freshly distilled oxalyl chloride (264 μL, 3.21 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (648 μL, 7.41 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at –78 °C. After 30 min a solution of alcohol **5.15b** in CH₂Cl₂ (5 mL) was transferred *via* canula. After 30 min Et₃N (2.06 mL, 14.8 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with water and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford the crude aldehyde as a pale yellow oil.

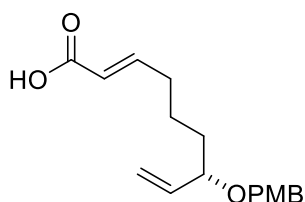
Triethyl phosphonoacetate (543 μL, 2.72 mmol) was added to a stirred solution of NaH (60 % dispersion in mineral oil, 109 mg, 2.72 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C. After being stirred for 1 h, a solution of the above aldehyde in THF (15 mL) was added *via* cannula and the reaction was allowed to warm to room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) furnishing compound **5.16** (668 mg, 85% yield).



Colorless oil; Rf 0.6 (hexanes/EtOAc, 8:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 6.91 – 6.84 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.80 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 5.71 (d, $J = 15.6$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.64 (ddd, $J = 17.2$, 10.4, 7.6, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 – 5.11 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.45 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 4.19 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 4.10 (q, $J = 7.2$, 2H, CH_2CH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.66 – 3.61 (m, 1H, CHOPMB), 2.12 – 2.07 (m, 2H, CH_2), 1.63 – 1.39 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.21 (t, $J = 7.2$, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 158.8, 148.8, 138.7, 130.4, 129.1, 121.2, 117.0, 113.5, 79.5, 69.5, 59.9, 55.0, 34.7, 31.8, 23.7, 14.0; **EM** (CI) 336.3 $[M+\text{NH}_4]^+$.

(2E,7S)-7-(4-methoxybenzyloxy)nona-2,8-dienoic acid **5.7**

A 1 M aqueous solution of NaOH (14.0 mL, 14.0 mmol) was added to a solution of **5.16** (1.787 g, 5.61 mmol) in EtOH (31 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 20 min at 0 °C and overnight at room temperature. It was then cooled to 0 °C and quenched by the addition of a 1 M solution of HCl (14.0 mL, 14.0 mmol). After diluting with EtOAc (6 mL) and H_2O (6 mL), the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated. Compound **5.7** was obtained in quantitative yield (1.628 g, 5.61 mmol) and used without further purification.

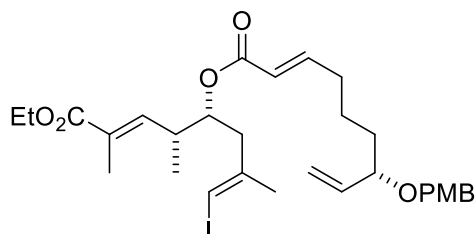


Colorless oil; Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 7:3) 0.21; $[\alpha]_D^{20} +29.2$ (c 1.00, CHCl_3) [lit.²⁰⁸ (for the enantiomer) -31.9 (c 0.55, CHCl_3)]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 7.04 (dt, $J = 15.6$, 7.0, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.87 (d, $J = 8.4$, 2H, Ar), 5.79 (dt, $J = 15.6$, 1.4, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.72 (ddd, $J = 17.2$, 10.4, 8.0, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.24 – 5.18 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.53 (d, $J = 11.6$, 1H, CHHAr), 4.26 (d, $J = 11.2$, 1H, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.77 – 3.63 (m, 1H, CHOPMB), 2.21 – 2.16 (m, 2H, CH_2), 1.67 – 1.46 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 159.0, 151.8, 138.8, 130.6, 129.3, 120.8, 117.2, 113.7, 79.6, 69.6, 55.2, 34.9, 32.0, 23.7; **IR** (film) ν 2941, 1694, 1649. NMR data agree with those reported.²⁰⁸

Diester **5.3**

Triethylamine (TEA, 57 μL , 0.41 mmol), DMAP (2 mg, 0.02 mmol) and 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (MNBA, 76 mg, 0.22 mmol) were added to a stirred solution of **5.24** (0.066 g, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) under N_2 . After stirring for 20 min at room temperature,

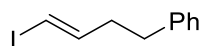
a solution of alcohol **5.6** (0.067 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was transferred via cannula. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to afford **5.3** (94 mg, 80% yield).



Colourless oil; **Rf** 0.52 (hexanes/EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20}$ +19.1 (c 0.6, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7, *Ar*), 6.92 (dt, 1H, *J* = 13.9, 6.1, CH=C), 6.87 (d, *J* = 8.7, 2H, *Ar*), 6.56 (dq, *J* = 10.3, 1.4, 1H, CH=C), 5.91 (q, *J* = 1.0, 1H, CHI), 5.79 – 5.67 (m, 2H, CH=CH + CH=CH₂), 5.26 – 5.17 (m, 2H, CH₂=CH), 5.05 – 4.97 (m, 1H, CHOCO), 4.52 (d, *J* = 11.5, 1H, CHHAr), 4.27 (d, *J* = 11.5, 1H, CHHAr), 4.20 (q, *J* = 7.1, 2H, CH₂CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.75 – 3.67 (m, 1H, CHOPMB), 2.82 – 2.70 (m, 1H, CH), 2.41 (d, *J* = 6.1, 2H, CH₂), 2.22 – 2.14 (m, 2H, CH₂), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.71 – 1.47 (m, 4H, 2xCH₂), 1.30 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 166.1, 159.2, 150.0, 143.9, 141.8, 139.1, 130.9, 129.5, 129.0, 121.1, 117.4, 113.9, 79.9, 77.9, 73.9, 69.9, 60.9, 55.4, 42.2, 37.4, 35.1, 32.3, 24.2, 24.0, 16.1, 14.4, 13.0; **HRMS** (ESI+) calcd for C₃₀H₄₁INaO₆ [*M*+Na]⁺ 647.1840, found 647.1841.

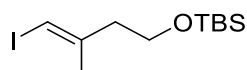
(*E*)-1-Iodo-4-phenyl-1-butene (**5.26**)²⁰⁹

Prepared according to literature procedures. NMR data agree with those reported.²⁰⁹



(*E*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-2-methyl-1-butene (**5.27**)²¹⁰

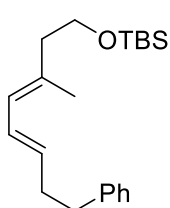
Prepared according to literature procedures. NMR data agree with those reported.²¹⁰



General procedure for the Negishi cross-coupling reactions

The corresponding vinyl iodide (0.18 mmol) was dissolved in anhydrous THF (0.54 mL), under Ar, in a flame-dried round-bottom flask and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A 1.7 M solution of $t\text{BuLi}$ in pentane (217 μL , 0.370 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 30 min. A freshly prepared 1.0 M solution of ZnBr_2 in THF (0.220 mL, 0.220 mmol) was then transferred via cannula to the flask and left at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. A solution of the coupling partner (0.14 mmol) and either $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.3 mg, 1.4 μmol) or Pd_2dba_3 (1.3 mg, 1.4 μmol) with the corresponding phosphine ligand (3.5 μmol) in THF (0.33 mL) was then added via cannula. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at the temperature and for the time indicated. The reaction was quenched by addition of diluted HCl (1 mL) and extracted with Et_2O ($3 \times 2\text{ mL}$). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude products were analysed by ^1H NMR spectroscopy (conversion %). Separation by flash column chromatography with 99:1 hexanes/ Et_2O (followed in one case by preparative TLC) gave the desired cross-coupling compounds in the yields shown in Table T1.1.

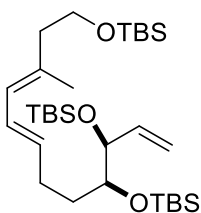
(3E,5E)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-8-phenyl-3,5-octadiene 4.16



Colorless oil; **Rf** (hexanes/ Et_2O , 99:1) 0.49; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H, Ph), 7.21 – 7.16 (m, 3H, Ph), 6.27 (ddt, $J = 15.1, 10.8, 1.4, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.81 (d, $J = 10.8, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{C}$), 5.62 (dt, $J = 15.1, 6.9, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.68 (t, $J = 7.1, 2\text{H}$, CH_2O), 2.70 (t, $J = 7.4, 2\text{H}$, CH_2Ph), 2.41 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.25 (t, $J = 7.1, 2\text{H}$, CH_2C), 1.75 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$);

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 133.9, 131.8, 128.6, 128.4, 127.2, 126.5, 125.9, 62.5, 43.3, 36.2, 34.9, 26.1, 18.5, 17.2, -5.1 ; **HRMS** (ESI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NOSi}^+$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$ 348.2717, found 348.2708.

(3S,4R,7E,9E)-3,4,12-Tris(tert-butyl dimethylsilyloxy)-10-methyl-1,7,9-dodecatriene 5.27



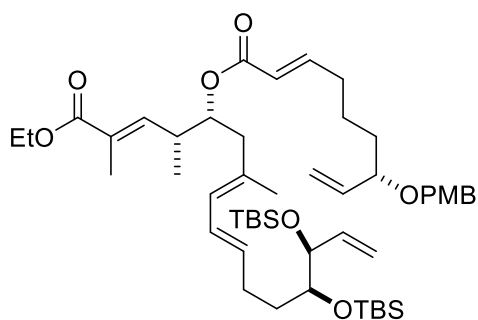
Colorless oil; **Rf** 0.2 (hexanes); $[\alpha]_D^{20} -33.4$ (c 0.2, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.21 (dd, $J = 15.0, 10.8, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.97 (ddd, $J = 17.2, 10.7, 4.1, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.79 (d, $J = 10.8, 1\text{H}$, $\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 5.54 (dt, $J = 15.0, 7.0, 1\text{H}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.25 (dt, $J = 17.2, 2.1, 1\text{H}$, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.13 (dt, $J = 10.6, 2.0, 1\text{H}$, $\text{CHH}=\text{CH}$), 4.17–4.11 (m, 1H, CHOTBS), 3.67 (t, $J = 7.2, 2\text{H}$, CH_2OTBS), 3.58

(ddd, $J = 9.1, 4.5, 3.0, 1\text{H}$, CHOTBS), 2.24 (t, $J = 7.1, 1\text{H}$, CCH_2), 2.28 – 2.19 (m, 1H, CHH), 2.08 – 1.96 (m, 1H, CHH) 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.34 – 1.28 (m, 2H, CH_2), 0.90 (s, 18H, $2 \times t\text{Bu}$), 0.89 (m, 9H,

SiC(CH₃)₃, 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 12H, 2 x Si(CH₃)₂); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 137.0, 133.2, 133.0, 126.7, 126.6, 114.9, 75.4, 74.9, 62.6, 43.3, 31.1, 29.6, 26.1, 26.0, 26.0, 18.5, 18.3, 18.2, 17.2, -4.0, -4.4, -4.6, -4.7, -5.1; HRMS (ESI+) calcd for C₃₁H₆₅O₃Si₃⁺ [M+H]⁺ 569.4236, found 569.4227.

Compound 5.28

Rf 0.2 (hexanes/EtOAc, 95:5); [α]_D²⁰ -13.8 (c 0.3, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J =



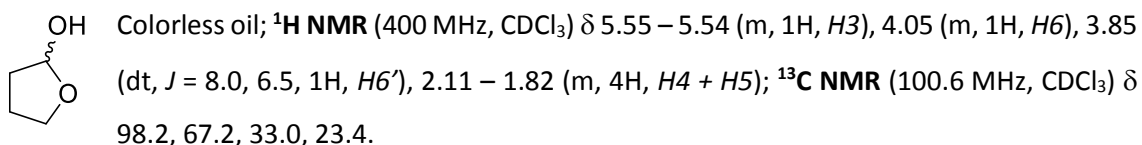
8.7, 2H, Ar), 6.95 – 6.89 (m, 1H, CH=CH), 6.87 (d, J = 8.7, 2H, Ar), 6.59 (dq, J = 10.3, 1.4, 1H, CH=C), 6.16 (dd, J = 15.0, 10.8, 1H, =CH-CH=C), 5.96 (ddd, J = 17.3, 10.6, 4.1, 1H, CH=CH₂), 5.78 – 5.68 (m, 3H, C=CH, CH-COO, CH=CH₂), 5.50 (dt, J = 15.0, 7.0, 1H, CH=CH), 5.25 (dt, J = 17.3, 2.1, 1H, CHH=CH), 5.25 – 5.17 (m, 2H, 2CHH=CH), 5.12 (dt, J = 10.6, 2.1, 1H,

CHH=CH), 5.02 (ddd, J = 8.1, 6.6, 4.7, 1H, CHO), 4.52 (d, J = 11.4, 1H, CHHAr), 4.27 (d, J = 11.5, 1H, CHHAr), 4.19 (q, J = 7.1, 3H, CH₂CH₃), 4.16 – 4.12 (m, 1H, CHOTBS), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.72 – 3.68 (m, 1H, CHOPMB), 3.57 (ddd, J = 8.9, 4.5, 2.9, 1H, CHOTBS), 2.77 (dq, J = 10.4, 6.7, 1H, CHMe), 2.31 – 2.19 (m, 5H, 2 x CH₂+CHH), 2.07 – 1.94 (m, 1H, CHH), 1.82 (d, J = 1.4, 3H, CH₃C), 1.73 (s, 3H, CH₃C), 1.67 – 1.45 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.29 (t, J = 7.1, 3H, CH₃CH₂), 1.02 (d, J = 6.8, 3H, CH₃CH), 0.91 – 0.89 (m, 18H, 2 x ^tBu), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 166.3, 159.2, 149.4, 142.7, 139.1, 137.0, 133.6, 131.4, 130.9, 129.5, 128.5, 128.3, 126.6, 121.4, 117.4, 114.9, 113.9, 79.9, 75.4, 74.9, 74.9, 69.9, 60.7, 55.4, 42.5, 37.1, 35.2, 32.2, 30.9, 29.9, 26.0, 26.0, 24.0, 18.4, 18.2, 16.9, 15.8, 14.4, 12.9, -4.0, -4.4, -4.6, -4.7; HRMS (ESI+) calcd for C₅₀H₈₆NO₈Si₂⁺ [M+NH₄]⁺ 884.5886, found 884.5874.

8.5 Fragment IV

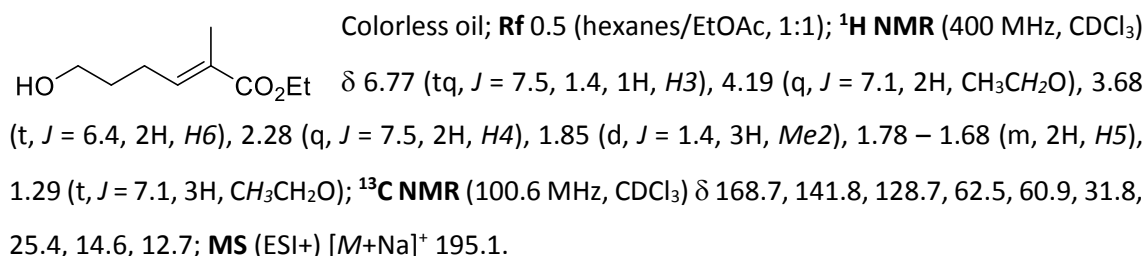
Tetrahydrofuran-2-ol **3.9**

DIBAL-H (1 M in hexanes, 30 mL, 30 mmol) was added dropwise to a solution of γ -butyrolactone (2.0 mL, 26 mmol) in dichloromethane (130 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred for 2 h. A saturated aqueous solution of Rochelle's salt was added (30 mL) and the mixture was vigorously stirred for 2 h to obtain a clean phase separation. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL), the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography of the residue ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92:8) gave the tetrahydrofuran-2-ol (2.06 g, 90% yield).



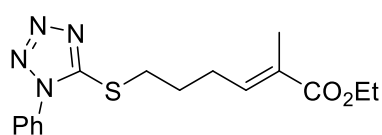
Ethyl (*E*)-6-hydroxy-2-methylhex-2-enoate **1.15**¹⁹¹

(1-Ethoxycarbonyl ethylidene)triphenylphosphorane (5.14 g, 14.2 mmol) was added to a solution of lactol **3.9** (500 mg, 5.67 mmol) in toluene (56 mL). The reaction mixture was warmed to reflux for 16 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) to obtain the desired alkene (*E/Z* 96:4) (712 mg, 73% yield).



Ethyl (*E*)-2-Methyl-6-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylthio)hex-2-enoate **6.2**

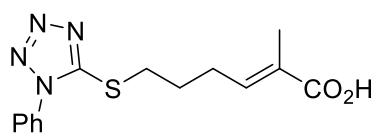
To a solution of alcohol **1.15** (460 mg, 2.67 mmol) in THF (26 mL), triphenylphosphine (1.05 g, 4.00 mmol) and 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (713 mg, 4.0 mmol) were added. The mixture was cooled to 0 °C and then, DEAD (40% in toluene, 2.2 mL, 4.8 mmol) was added. The solution was stirred for 1 h and after this time, quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) and the combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/Et₂O, 1:1) to give compound **6.2** (887 mg, 100%).



Colorless oil; **Rf** 0.44 (hexanes/EtOAc, 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.64 (m, 2H, *Ar*), 7.63 – 7.55 (m, 3H, *Ar*), 6.66 (t, *J* = 7.4, 1H, *H3*), 4.18 (q, *J* = 7.1, 2H, CH₃CH₂O), 3.74 (t, *J* = 7.0, 2H, *H6*), 2.40 (q, *J* = 7.3, 2H, *H4*), 2.18 – 2.07 (m, 2H, *H5*), 1.83 (s, 3H, *Me2*), 1.28 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃CH₂O); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): 141.2, 131.6, 131.3, 125.3, 62.1, 34.2, 29.6, 28.9, 15.8, 14.0; **HRMS** (ESI+) calcd for C₁₆H₂₁N₄O₂S⁺ [*M*+*H*]⁺ 333.1380, found 333.1377.

(*E*)-2-Methyl-6-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)hex-2-enoic acid **6.6**

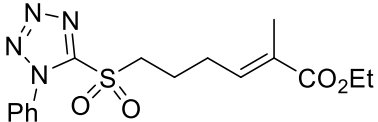
A solution of LiOH (378 mg, 15.8 mmol) in water (16 mL) was added to a stirring solution of **6.2** (526 mg, 1.58 mmol) in a mixture of THF (55 mL) and water (55 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h before it was diluted with EtOAc (100 mL) and 1M HCl was added until pH 1 was reached. A saturated solution of NaCl (50 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain acid **6.6** (270 mg, 56% yield).



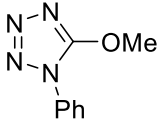
Colorless oil; **Rf** 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.51 (m, 5H, *Ph*), 6.87 (tq, *J* = 7.4, 1.3, 1H, *H3*), 3.42 (t, *J* = 7.1, 2H, *H6*), 2.38 (q, *J* = 7.4, 2H, *H4*), 2.08 – 1.98 (m, 2H, *H5*), 1.85 (d, *J* = 1.1, 3H, *Me2*); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 173.2, 154.2, 142.7, 133.7, 130.3, 130.0, 128.6, 124.0, 32.8, 28.1, 27.8, 12.3.

Ethyl (*E*)-2-Methyl-6-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)hex-2-enoate **6.1**

33% H₂O₂ (0.40 mL, 4.5 mmol) was added carefully to a mixture of thioether **6.2** (150 mg, 0.451 mmol) and ammonium molybdate tetrahydrate (111 mg, 0.09 mmol) in EtOH (4.5 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 12 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with H₂O (2 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 2 mL). The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Sulfone **6.1** (133 mg, 81% yield) was obtained after flash column chromatography (CH₂Cl₂).


 Colorless oil; **Rf** 0.51 (CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.63 (m, 2H, *Ph*), 7.63 – 7.54 (m, 3H, *Ph*), 6.66 (td, *J* = 7.4, 1.2, 1H, *H3*), 4.18 (q, 7.1, 2H, CH₃CH₂O), 3.74 (t, *J* = 7.8, 2H, *H6*), 2.40 (q, *J* = 7.3, 2H, *H4*), 2.18 – 2.07 (m, 2H, *H5*), 1.83 (d, *J* = 0.8, 3H, *Me2*), 1.27 (t, *J* = 7.1, 3H, CH₃CH₂O); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) 167.0, 154.7, 139.5, 134.3, 132.9, 131.6, 131.1, 126.4, 62.1, 56.7, 28.2, 22.6, 15.6, 13.9; **MS** (ESI+) [*M*+Na]⁺ 387.1.

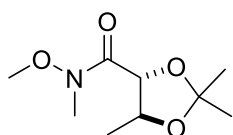
5-Methoxy-1-phenyl-1H-tetrazole **6.5**


 White solid; **Rf** 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 7.4, 2H, *Ph*), 7.53 (t, *J* = 7.0, 2H, *Ph*), 7.47 (d, *J* = 7.1, 1H, *Ph*), 4.33 (s, 3H, *OMe*); **MS** (ESI+) [*M*+H]⁺ 177.1. NMR data agreed with those reported.²¹¹

8.6 End game

(4R,5S)-N-methoxy-N,2,2,5-tetramethyl-1,3-dioxolane-4-carboxamide **S7.1**

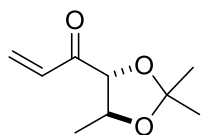
A solution of LiHMDS (1.0 M in THF, 1.8 mL, 1.8 mmol) was added dropwise to a solution of ester (105 mg, 0.60 mmol) and N,O-Dimethylhydroxylamin hydrochloride (91 mg, 0.93 mmol) in THF (3.7 mL) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 min, the solution was left to warm to room temperature for 2 h, diluted with Et₂O and quenched by addition of saturated NH₄Cl aqueous solution. The layers were separated and organic phase dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 6:4) to obtain the desired compound (103 mg, 85%).



Rf 0.45 (hexanes/EtOAc 6:4); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 – 4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 5.9$, 3H), **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 111.9, 80.1, 76.4, 63.2, 33.96, 29.1, 27.7, 19.8; **MS (ESI+)** $[M+H]^+$ 204.2.

1-((4R,5S)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-one **7.2**

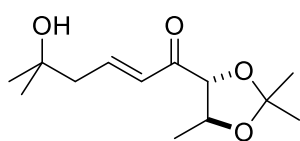
A solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.7 mL, 0.7 mmol) was added to a stirred solution of amide **7.1** (47 mg, 0.23 mmol) in THF (1.4 mL) at 0°C . The solution was left to warm to room temperature for 1 h and quenched by addition of 2.0 M HCl (0.4 mL). The layers were separated, the aqueous layers extracted with Et₂O (3 x 1 mL) and combined organic phases washed with a saturated aqueous NaCl solution (2mL). Before drying with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) to obtain compound **7.2**.



Rf 0.57 (hexanes/EtOAc 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dd, $J = 17.4$, 10.6, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.4$, 1.3, 1H), 5.84 (dd, $J = 10.6$, 1.3, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 5.5$, 3H); **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 131.2, 130.7, 110.4, 85.9, 74.5, 27.4, 26.3, 18.6.

(E)-5-hydroxy-5-methyl-1-((4R,5S)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-2-en-1-one 7.5

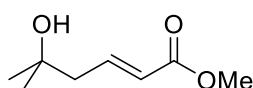
To a mixture of 2-methylpent-4-en-2-ol (71 mg, 0.71 mmol) and enone **7.2** (81 mg, 0.48 mmol) was added a solution of Hoveyda-Grubbs' 2nd-generation catalyst (30 mg, 0.047 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), and the resultant solution was stirred at 35°C for 21 h. After cooling to room temperature, the resultant mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) gave enone **7.5** (78 mg, 70%).



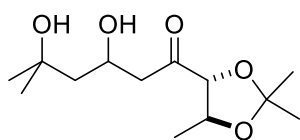
Rf 0.11 (hexanes/EtOAc 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dt, *J* = 15.6, 7.7, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.7, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 7.7, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 5.8, 3H), 1.27 (s, 6H).

(E)-methyl 5-hydroxy-5-methylhex-2-enoate 7.4

To a mixture of 2-methylpent-4-en-2-ol (100 mg, 1.00 mmol) and methyl acrylate (0.36 mg, 4.0 mmol) was added a solution of Hoveyda-Grubbs' 2nd-generation catalyst (15 mg, 0.025 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), and the resultant solution was stirred over night at room temperature. The resultant mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) gave enone **7.4** (126 mg, 80%).



Rf 0.15 (hexanes/EtOAc 8:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (dt, *J* = 15.6, 7.8, 1H), 5.89 (dt, *J* = 15.6, 1.4, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (dd, *J* = 7.8, 1.2, 2H), 1.26 (s, 6H).

3,5-dihydroxy-5-methyl-1-((4R,5S)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hexan-1-one 7.7

N,N-Diisopropylamine (3.1 μL, 0.022 mmol) was added to a stirring, rt mixture of (3,4,5-trimethoxyphenyl)boronic acid (50 mg, 0.23 mmol), alcohol **7.5** (43 mg, 0.18 mmol), 1,3-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (18 mg, 0.036 mmol) and powdered 4Å molecular sieves (freshly dried by flame under vacuum for 30 min and cooled under nitrogen) in anhydrous toluene (1.2 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C for 24 h, then diluted with EtOAc (2.5 mL) and a mixture of aqueous hydrogen peroxide (0.1 mL, 33% in water) and saturated sodium

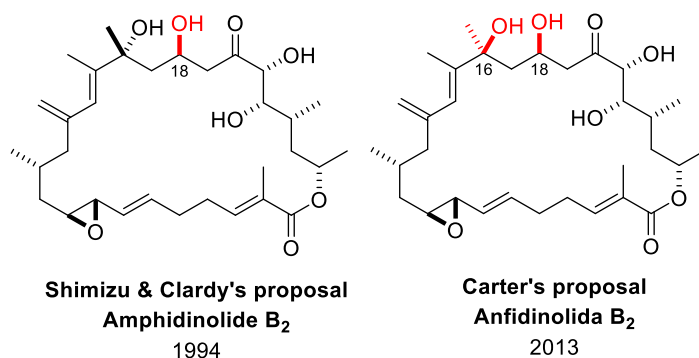
carbonate solution (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 min, before quenching with saturated NaHCO_3 - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (5/1, v/v, 5 mL). After stirring for 10 min, the mixture was saturated with solid NaCl, and extracted with EtOAc (30 mL x 4) and CH_2Cl_2 (30 mL x 3). The combined organic extracts were dried over NaSO_4 , evaporated to dryness, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexanes/EtOAc (1:1) as eluent to give a mixture of **7.6** and **7.7**.

CAPÍTULO 9

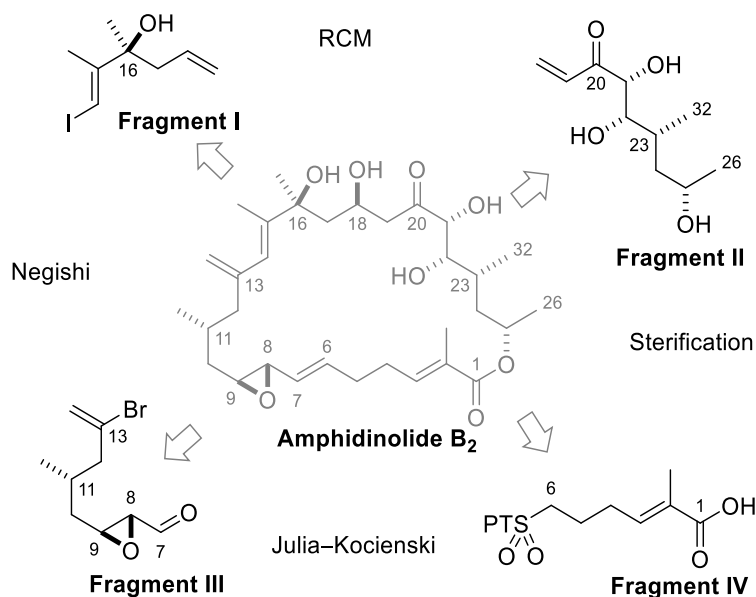
Summary and Conclusions

9.1 Introduction

The present Doctoral Thesis describes our efforts towards the Total Synthesis of **Amphidinolide B₂**, a novel macrolide with potent cytotoxicity against lymphoma murine cells and humane carcinoma cells. It was isolated by Shimizu and co-workers in 1994 from Brewer's Bay, St. Thomas, Virgin Island. It is a 26-membered ring macrolactone, with an allylic epoxide, four double bonds and 9 stereogenic centres. However, the absolute configuration is still unknown as Carter and co-worker synthetised the proposed structure and observed that the spectroscopic data were not in agreement with those reported by Shimizu. After exhaustive study of the coupling constants of the synthetised compound, they proposed a new structure for **Amphidinolide B₂**, where the two alcohols in C16 and C18 have a *syn* relative configuration.



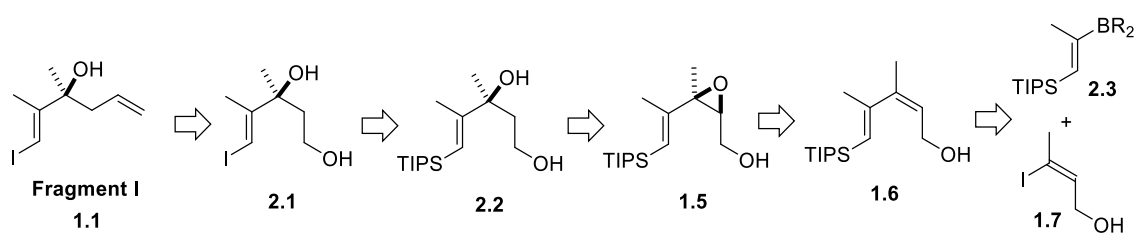
Our retrosynthetic analysis was based in four main disconnections that lead to four principal fragments.



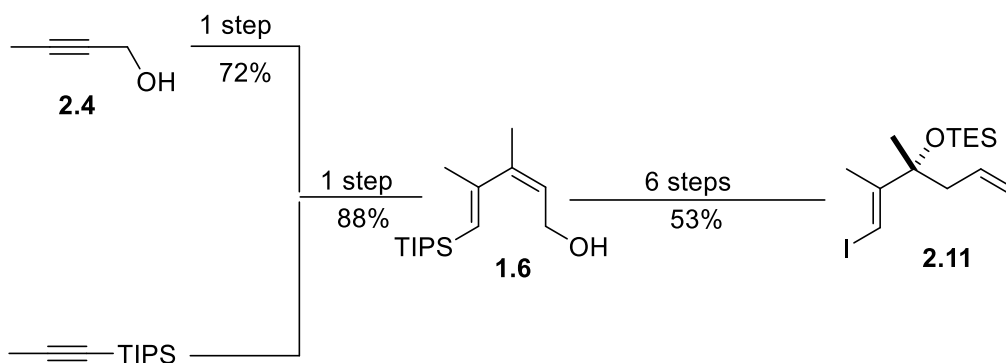
We planned to create the *C*13–*C*14 diene using a Pd catalysed Negishi cross-coupling between **Fragment I** and **Fragment III**, whereas **Fragment III** and **Fragment IV** could be joined by a Julia-Kocienski reaction. The coupling between **Fragment II** and **Fragment IV** could be performed by a esterification reaction. A final ring-closing metathesis followed by an oxy-Michael reaction to furnish the *C*18 stereocenter should provide the final molecule.

9.2 Synthesis of Fragment I

In the second chapter of this Thesis the synthesis of **Fragment I** has ben optimised. The first approach to this synthon is described in the scheme below:

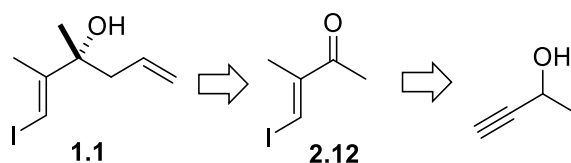


The quaternary center can be formed by a Sharpless asymmetric epoxidation followed by regioselective aperture of epoxide **1.5**, obtaining diol **2.2**. At the same time, the diene **1.6** could come from a cross-coupling reaction between **2.3** and **1.7**.

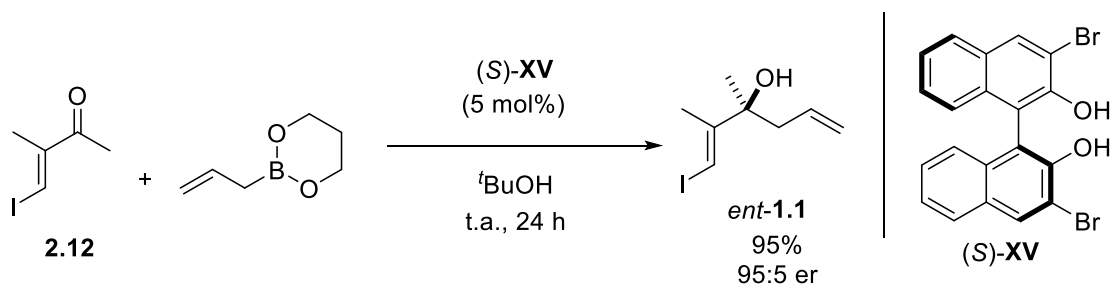


Fragment I could be achieved by this route in 8 steps with 33% overall yield.

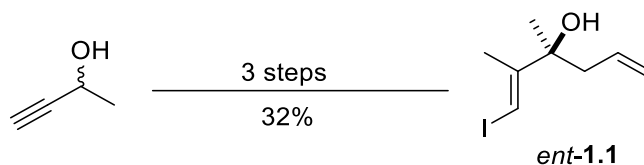
However, we decided to shorten the synthesis of this fragment via an asymmetric allylation of methyl ketone **2.12**.



After screening some of the latest methods for asymmetric ketone allylation developed in the last 10 years, we found the Schaus protocol to be the best in our case: addition of an allylic borane and a chiral diol gave us excellent results in terms of enantioselectivity and yield.

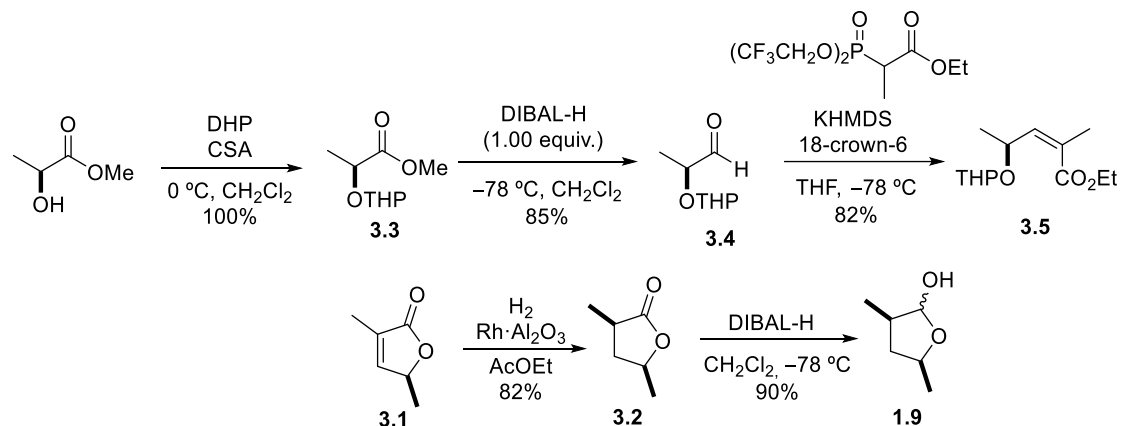


This new route, allowed us to prepare compound **1.1** in 3 steps and 32% overall yield.

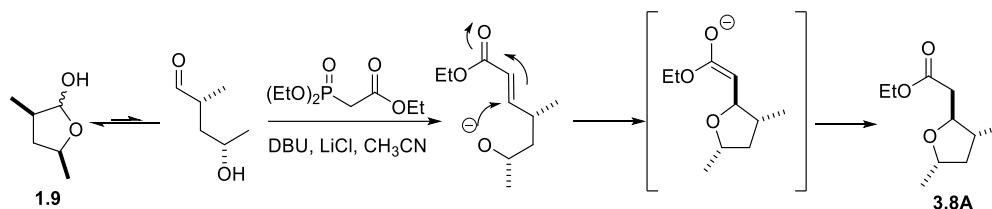


9.3 Synthesis of Fragment II

As shown in chapter 3, the synthesis of **Fragment II** starts from methyl (*S*)-lactate. Mireia Sidera, in her Doctoral Thesis already optimised the synthetic route towards lactol **1.9**.

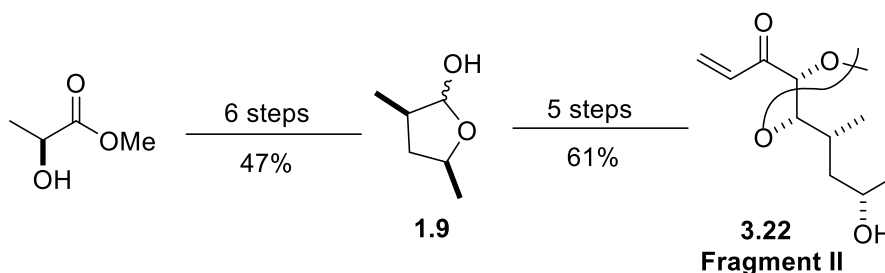


We envisaged the next step as an olefination reaction. However, this reaction was not trivial and an exhaustive study was carried out. The Horner–Wadsworth–Emmons reaction (in Masamune–Roush conditions) didn't afford the desired compound but the tetrahydrofuran arising from an intramolecular oxy-Michael addition.



Different parameters were changed in order to obtain the desired olefin. Nevertheless, we couldn't avoid the cyclisation of the product. We decided then to test the Wittig olefination. With this protocol, the olefin could be obtained when 0.9 equivalents of ylide were used or 2.0 equivalents of trifluoroethanol were added. In those cases, we didn't observe the conjugate addition product.

Once the synthesis of the alkene was solved, a Sharpless dihydroxylation of the ester gave us the *syn* diol, which was protected as an isopropylidene ketal. After some functional group exchange, the synthesis of **Fragment II** was achieved in 11 steps and 29% overall yield.

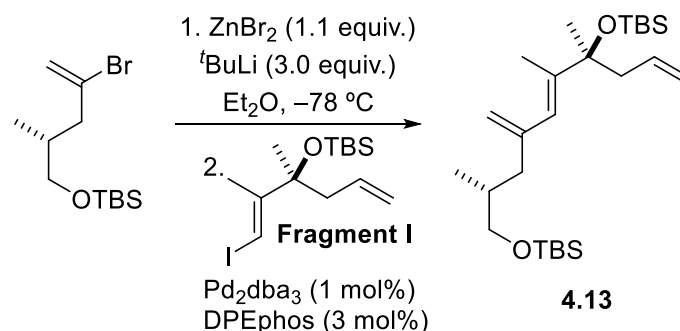


9.4 Synthesis of Fragment III

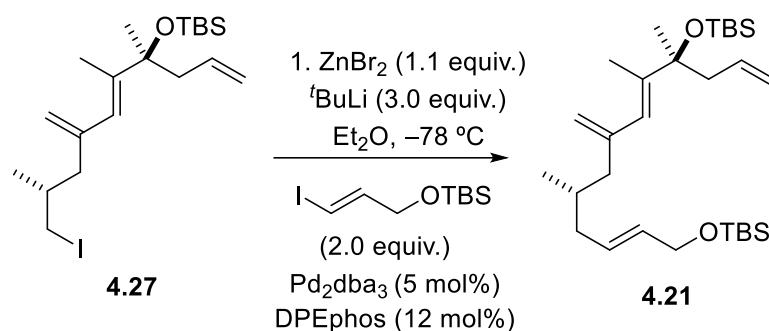
In this chapter, the Negishi reaction to form the *C8–C9* and *C13–C14* bonds has been studied in depth. First, the sp^3 – sp^2 coupling for the formation of the *C8–C9* bond has been investigated. However, due to the low scale we were working with, we couldn't exceed a 44% yield.

We then decided to change the strategy and try the *C13–C14* bond formation before the elongation of **Fragment III**. Mireia Sidera had already studied this reaction with the tertiary alcohol already installed, without success. Nevertheless, the Negishi coupling could be achieved when the epoxide was used instead. We decided to continue exploring the Negishi reaction with the allylic alcohol, as it was a more convergent route to the total synthesis of **Amphidinolide B₂**.

After studying different catalyst, ligands varying the equivalents of $t\text{BuLi}$, we found that the coupling could be performed when biphosphine ligands were used. Also, the best yields were obtained when Smith protocol was applied to the reaction, which involves premixing of the alkenyl halide with ZnX_2 before the addition of $t\text{BuLi}$.

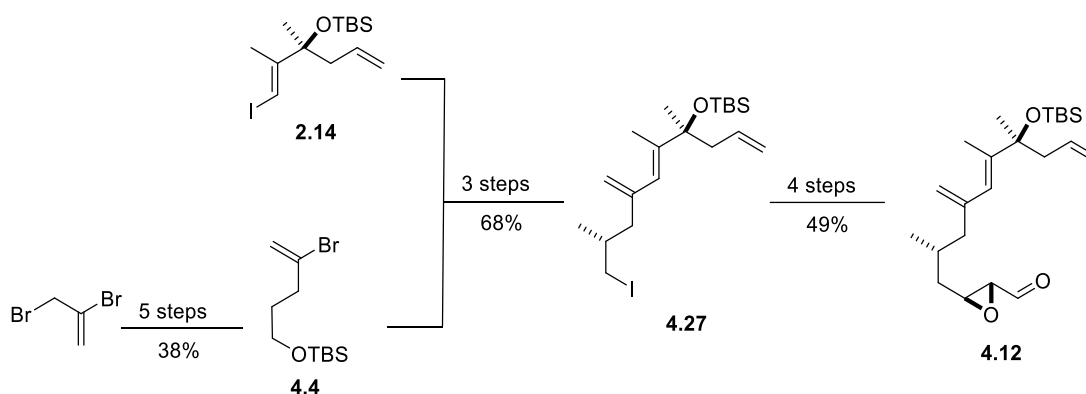


At this point, we retook the study of the Negishi cross-coupling again for the formation of the *C8–C9* double bond. In contrast with the first Csp^3 – Csp^2 study, in this case the desired allylic alcohol was obtained in good yield and high stereoselectivity, which enabled us to continue the synthesis.



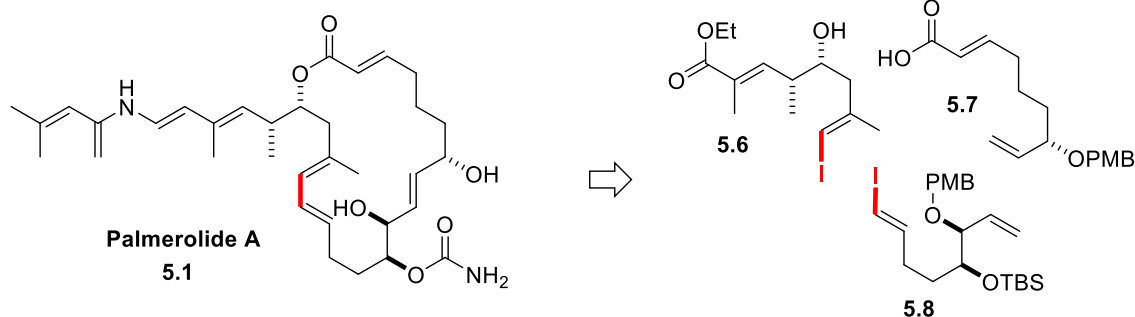
Finally, Jørgensen's catalytic asymmetric epoxidation allowed us to form the α,β -epoxy aldehyde to perform the Julia-Kocienski olefination.

The West Fragment could be achieved in 12 steps and a 13% overall yield.



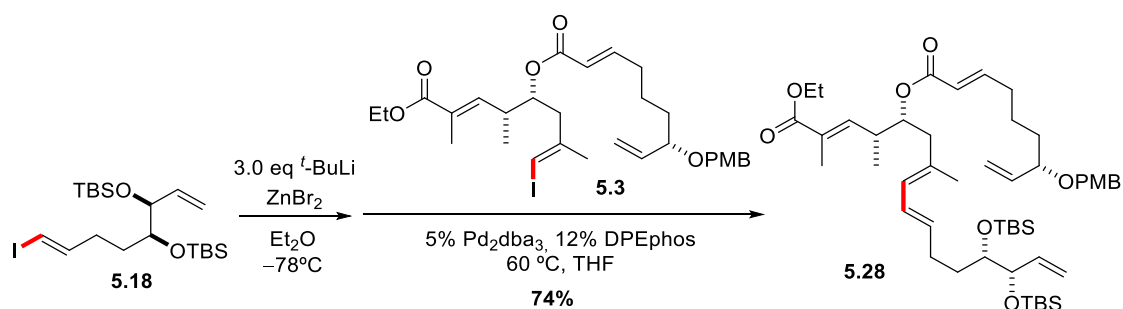
9.5 Studies on the synthesis of Palmerolide A

Taking advantage of the Negishi reaction study performed in Chapter 4, we decided to focus our attention in the challenging C₁₅–C₁₆ bond formation of **Palmerolide A**, a melanoma-inhibiting macrolide. The synthesis had already been previously studied in our group by Álex Gómez. However, the Negishi reaction didn't work and finally the synthesis involved a Stille reaction for the formation of this bond. In order to avoid the use of tin and considering the structural similarity of the two dienes, we applied the best conditions of the Negishi reaction found in the previous chapter to the **Palmerolide A** synthesis.



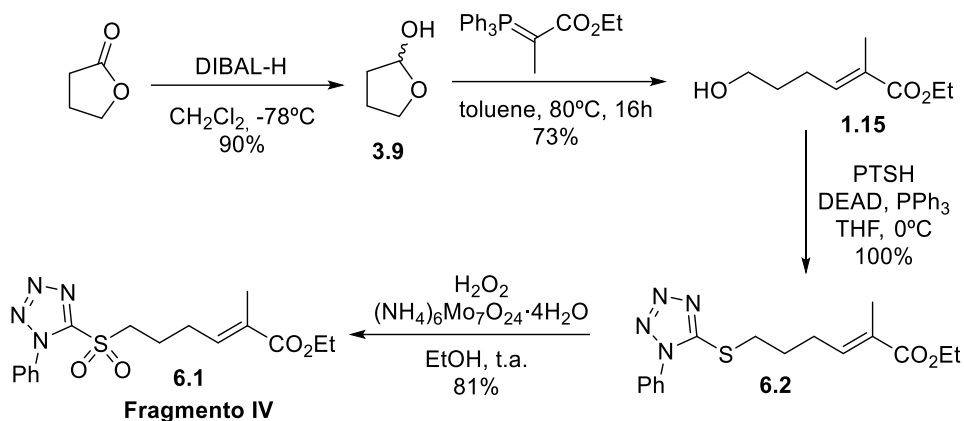
The three fragments were synthesised following Álex Gómez's thesis. However, chiral reagents were changed by their enantiomers, as the absolute configuration was unknown when Álex started the synthesis of **Palmerolide A**.

Once the fragments were synthesised, we performed the Negishi reaction using the previously optimised conditions. Nevertheless, even when heating or increasing the catalytic loading, we couldn't observe the desired cross-coupling product. After considerable experimentation, we realized that the allylic PMB group was not compatible with the reaction. When we changed the PMB group for a TBS ether, we obtained the coupling product in 78% yield.

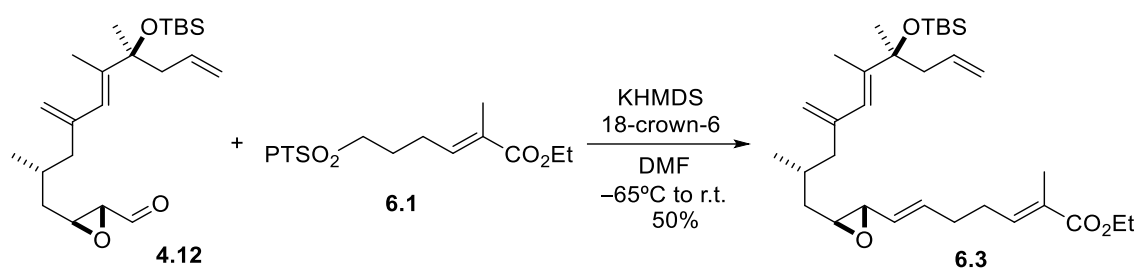


9.6 Synthesis of Fragment IV and study of the end game

Fragment IV is the simplest of all. The synthesis starts from γ -butirolactone and sulfone **6.1** is obtained in 4 steps and 53%.

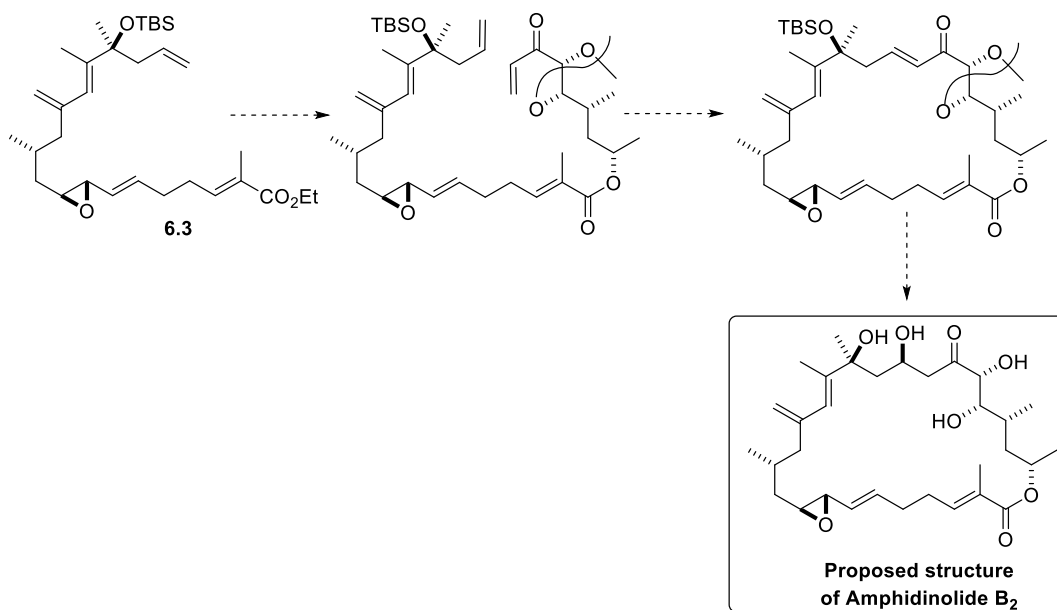


This compound was used for the Julia–Kocienski olefination obtaining **6.3** in moderate yield.



However, the saponification couldn't be achieved at this point and further studies are still required.

Unfortunately, we haven't had enough time to continue with the synthesis, which implies a saponification, ester formation, ring-closing metathesis to form the macrolactone and the final directed oxy-Michael addition to obtain the C18 stereogenic center.



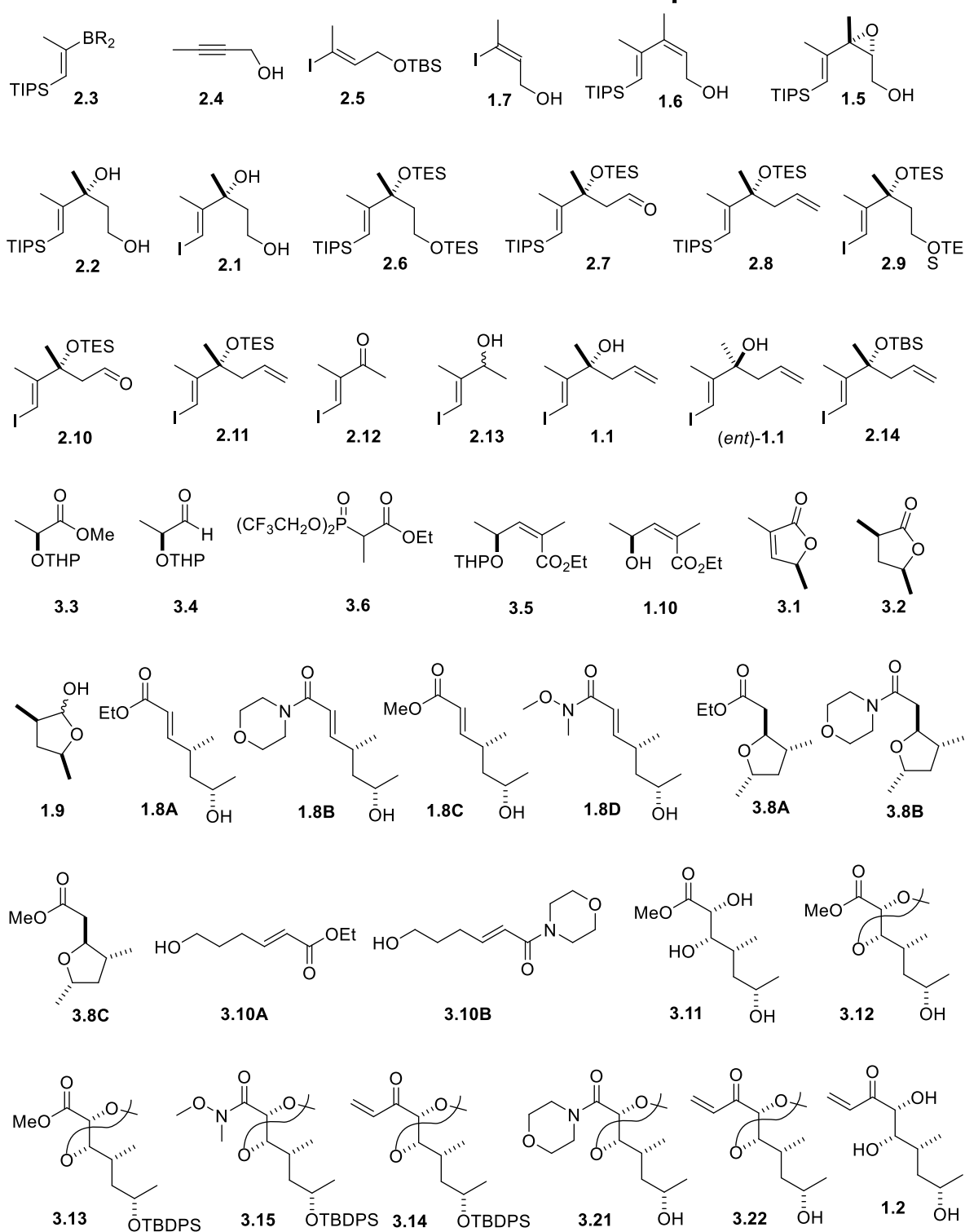
CAPÍTULO 10 Acrónimos

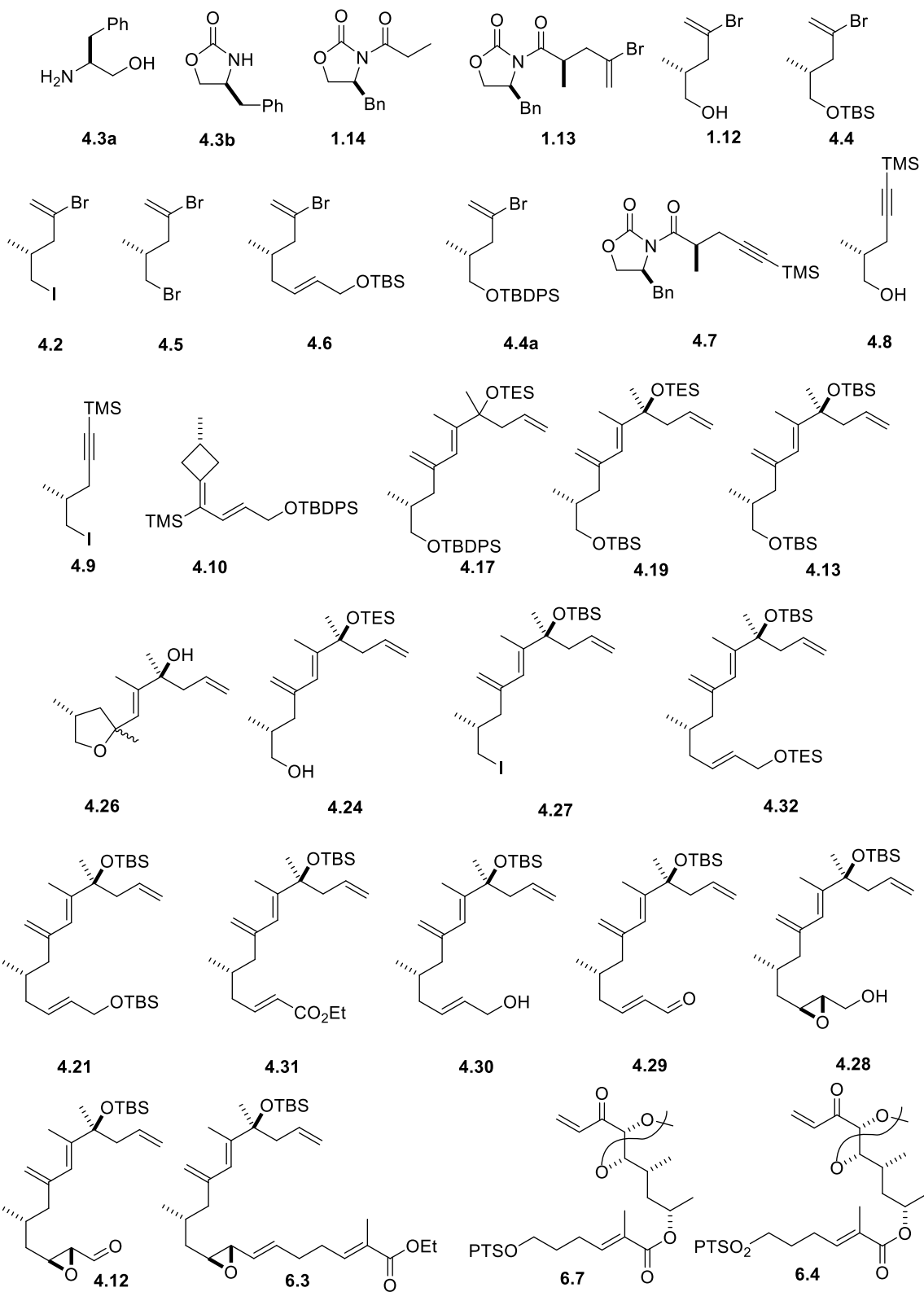
La mayoría de los acrónimos y abreviaturas utilizadas están basados en la lista “*Standard abbreviations and acronyms. Guidelines for authors*” *J. Org. Chem.* Hemos añadido algunos más tal y como se indica a continuación:

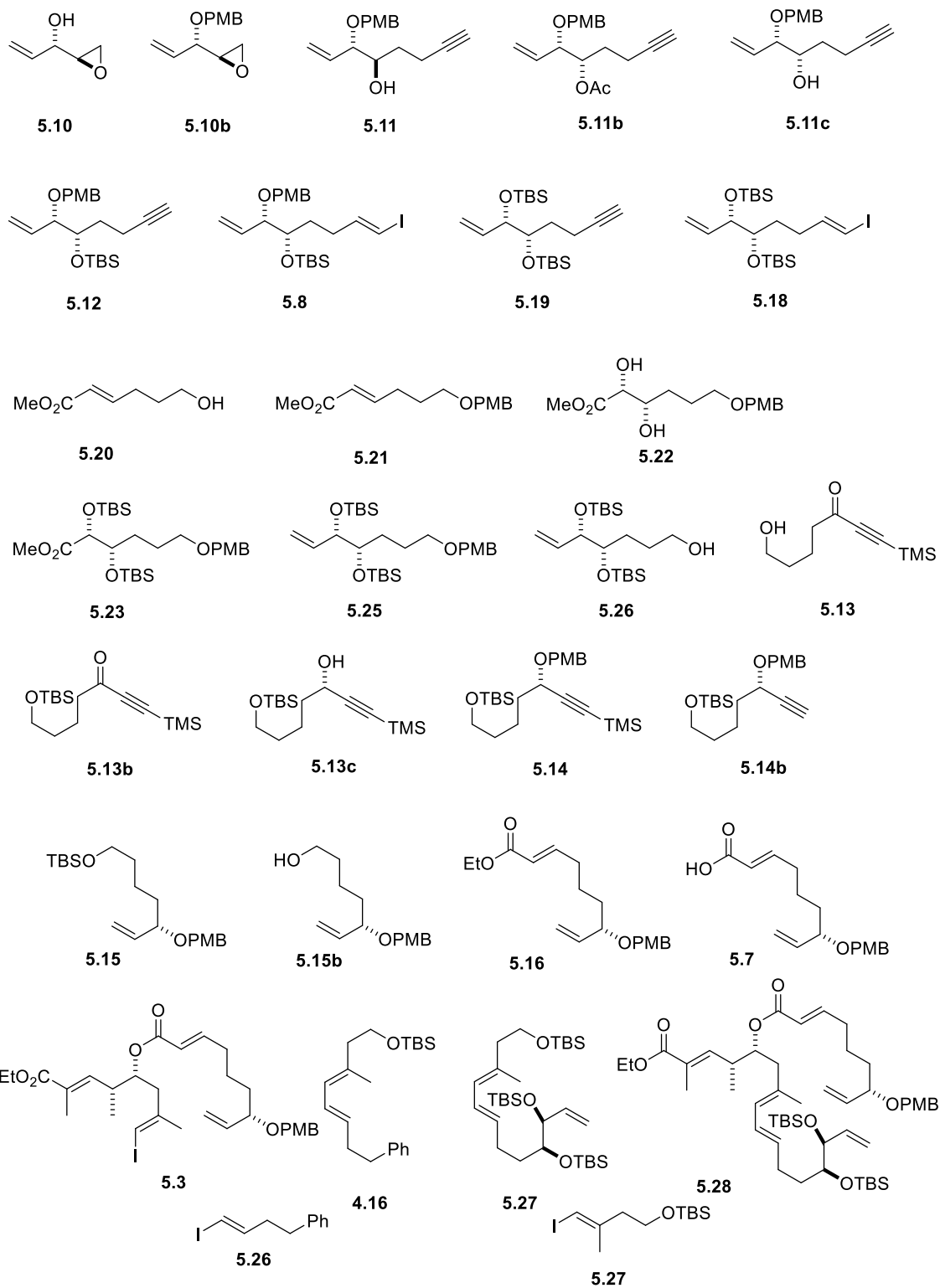
(DHQD)₂PHAL	hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether	ICN	cyanogen iodide
(DHQ)₂PHAL	hydroquinine 1,4-phthalazinediyl diether	Ipy₂BF₄	
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane	KIP buffer	
ADH	alcohol dehydrogenase	LDA	lithium diisopropylamide
B3LYP	3-parameter hybrid Becke exchange/ Lee–Yang–Parr correlation functional	mCPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
C-31+G(d)		MM2	
CSA	camphorsulfonic acid	MNBA	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
Cy₂BH	dicyclohexylborane	MP2	
dba	dibenzylideneacetone	NADP⁺	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
DEAD	diethyl azodicarboxylate	NISac	<i>N</i> -iodosaccharin
DET	diethyl tartrate	NMR	nuclear magnetic resonance
DHP	dihidropirán	pK_a	acidity constant
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	PMP	<i>p</i> -methoxybenzyl
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride	PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
DIH	1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin-	PT	1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl
DIPT	diisopropyl tartrate	RCM	ring-closure metathesis
DMA	dimethylacetamide	Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine	R_f	retention factor
DMF	dimethylformamide	RuPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
DMP	Dess-Martin periodinane	Sia₂BH	disiamylborane
DMSO	dimethyl sulfoxide	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
DPEphos	(oxydi-2,1-phenylene)bis(diphenylphosphine)	TBAI	tetrabutylammonium iodide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propane	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>dr</i>	diastereomer ratio	TES	triethylsilyl
<i>er</i>	enantiomer ratio	Tf	trifluoromethanesulfonyl
GDH cofactor	glucose dehydrogenase	TFE	2,2,2-trifluoroethanol
HG	Hoveyda-Grubbs	THF	tetrahydrofuran
HMDS	hexamethyldisilazane	THP	tetrahydropyran-2-yl
		TIPS	triisopropylsilyl
		TMS	trimethylsilyl
		Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
		Xphos	2-dicyclohexylphosphino-

2',4',6'-triisopropylbiphenyl

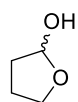
CAPÍTULO 11 Índice de compuestos



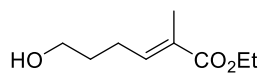




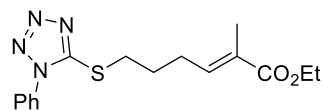
SÍNTESIS TOTAL DE ANFIDINOLIDA B₂



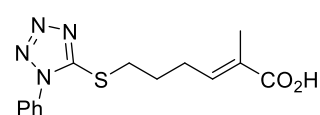
3.9



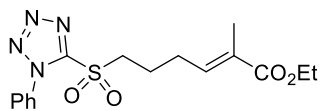
1.15



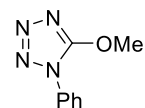
6.2



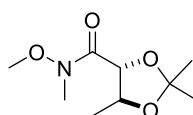
6.6



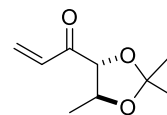
6.1



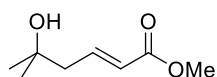
6.5



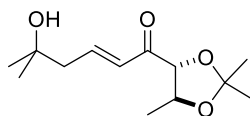
7.1



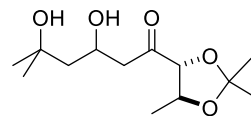
7.2



7.4



7.5



7.7

CAPÍTULO 12 Bibliografía

- (1) Dias, D. A.; Urban, S.; Roessner, U. *Metabolites* **2012**, *2*, 303.
- (2) Ortel, B.; Tanew, A.; Hönigsmann, H. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1988**, *18*, 693.
- (3) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670.
- (4) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R. *Nature* **2004**, *430*, 900.
- (5) Haefner, B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 536.
- (6) MarinLit <http://pubs.rsc.org/marinlit>.
- (7) Gerwick, W. H.; Fenner, A. M. *Microb. Ecol.* **2013**, *65*, 800.
- (8) Wallace, M. S. *Expert Rev. Neurother.* **2006**, *6*, 1423.
- (9) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; De la Calle, F.; Garcia, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *4*.
- (10) Wöhler, F. *Ann. Phys. Chemie* **1828**, *88*, 253.
- (11) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- (12) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
- (13) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- (14) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057.
- (15) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Morrison, D. E.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087.
- (16) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- (17) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023.
- (18) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnett, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Hauck, F. P.; Itô, S.; Langemann, A.; Le Goff, E.; Leimgruber, W.; Lwowski, W.; Sauer, J.; Valenta, Z.; Volz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800.
- (19) Conover, L. H.; Butler, K.; Johnston, J. D.; Korst, J. J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3222.

- (20) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*.
- (21) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*.
- (22) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*.
- (23) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.
- (24) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755.
- (25) Ishibashi, M.; Ohizumi, Y.; Hamashima, M.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *10*, 1127.
- (26) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Walchli, M. R.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 490.
- (27) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Nozoe, S. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1036.
- (28) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents* **2001**, *1*, 131.
- (29) Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77.
- (30) Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451.
- (31) Kobayashi, J. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 271.
- (32) Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.
- (33) Sánchez, D.; Andreou, T.; Costa, A. M.; Meyer, K. G.; Williams, D. R.; Barasoain, I.; Díaz, J. F.; Lucena-Agell, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 150623081629002.
- (34) Mola, L.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 900.
- (35) Bauer, I.; Maranda, L.; Shimizu, Y.; Peterson, R. W.; Cornell, L.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2657.
- (36) Lu, L.; Zhang, W.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7253.
- (37) Lu, L.; Zhang, W.; Nam, S.; Horne, D. A.; Jove, R.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2213.
- (38) Sidera, M. Tesis doctoral: Aproximació a la síntesi total d'una macròlida citotòxica: Amfidinolida B1, 2011.
- (39) Usui, T.; Kazami, S.; Dohmae, N.; Mashimo, Y.; Kondo, H.; Tsuda, M.; Terasaki, A. G.; Ohashi, K.; Kobayashi, J.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1269.
- (40) Kobayashi, J.; Shimbo, K.; Sato, M.; Tsuda, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6585.

- (41) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Beaufils, F.; Laurich, D.; Tamiya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265.
- (42) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Morency, L.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Laurich, D.; Beaufils, F.; Tamiya, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3983.
- (43) Zhang, W.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4209.
- (44) Hara, A.; Morimoto, R.; Iwasaki, Y.; Saitoh, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9877.
- (45) Kobayashi, J.; Shimbo, K.; Sato, M.; Shiro, M.; Tsuda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2805.
- (46) Esteban, J. Tesis doctoral: Total Synthesis of Amphidinolide E, 2010.
- (47) Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, p. 667.
- (48) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 333.
- (49) Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068.
- (50) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.
- (51) Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675.
- (52) Dakoji, S.; Li, D.; Agnihotri, G.; Zhou, H.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9749.
- (53) Denmark, S. E.; Pan, W. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 98.
- (54) Chan, K.-K.; Cohen, N.; De Noble, J. P.; Specian, A. C.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497.
- (55) Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595.
- (56) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- (57) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.
- (58) Soderquist, J. A.; Colberg, J. C.; Del Valle, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4873.
- (59) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- (60) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Eur. J.* **1995**, *95*, 2457.
- (61) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
- (62) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- (63) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.

- (64) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.
- (65) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.
- (66) Soderquist, J.; Colberg, J. *Synlett* **1989**, *1989*, 25.
- (67) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (68) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- (69) Corey, E. J.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3171.
- (70) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; De Vries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613.
- (71) Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2364.
- (72) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley: Hoboken, 2000.
- (73) Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719.
- (74) Davie, C. P.; Danheiser, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5867.
- (75) Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4934.
- (76) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
- (77) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252.
- (78) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.
- (79) Yoshida, T.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985.
- (80) Negishi, E.; Kondakov, D. Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577.
- (81) Barrett, A. G. M.; Bennett, A. J.; Menzer, S.; Smith, M. L.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 162.
- (82) Powell, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 453.
- (83) Lipshutz, B. H.; Lee, C.-T.; Servesko, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4713.
- (84) Alvarez, R.; Lopez, S.; De Lera, A. R. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 127.
- (85) Alvarez, R.; Herrero, M.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6793.

- (86) Smith, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.-W.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Spoons, P. G.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10478.
- (87) Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556.
- (88) Yamamoto, H.; Wadamoto, M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 692.
- (89) Casolari, S.; D'Addari, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061.
- (90) Kim, J. G.; Waltz, K. M.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580.
- (91) Wooten, A. J.; Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 381.
- (92) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12660.
- (93) Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679.
- (94) Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J.; Harutyunyan, S. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1478.
- (95) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- (96) Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2391.
- (97) Edmonds, M.; Abell, A. *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (98) Kang, S.-K.; Lee, D.-H. *Synlett* **1991**, *1991*, 175.
- (99) Chiarello, J.; Joullié, M. M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3379.
- (100) Momose, T.; Hirai, Y.; Yokota, K.; Yamaaki, T. *Heterocycles* **1990**, *30*, 1101.
- (101) Takano, S.; Kudo, J.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2405.
- (102) Classen, T.; Korpak, M.; Schölzel, M.; Pietruszka, J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1321.
- (103) Korpak, M.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1420.
- (104) Shi, L.; Lei, X.; Zhang, J.; Lin, G. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 555.
- (105) Reynolds, N. T.; Rovis, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6368.
- (106) Maier, C. A.; Wünsch, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4923.
- (107) Haselgrove, T. D.; Jevric, M.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14739.
- (108) Barrett, A. G. M.; Carr, R. A. E.; Attwood, S. V.; Richardson, G.; Walshe, N. D. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4840.

- (109) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- (110) Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624.
- (111) Uenishi, J.; Iwamoto, T.; Tanaka, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3262.
- (112) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2054.
- (113) Mas, G.; González, L.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8805.
- (114) Chopard, P. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 107.
- (115) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- (116) Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038.
- (117) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- (118) Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079.
- (119) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
- (120) Martín, R.; Romea, P.; Tey, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **1997**, 1414.
- (121) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. *J. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461.
- (122) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989.
- (123) Deng, L.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Zhao, G. *Synlett* **2007**, 87.
- (124) Aparicio Pelaez, D. Máster: Estudios sintéticos sobre la Anfidinolida B1, Universitat de Barcelona, 2013.
- (125) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.
- (126) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
- (127) Evans, D. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23.
- (128) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921.
- (129) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 71.
- (130) Harrowven, D. C. *Synthesis* **2003**, 632.
- (131) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

- (132) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
- (133) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358.
- (134) Prasad, A. S. B.; Stevenson, T. M.; Citineni, J. R.; Nyzam, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7237.
- (135) Smith, A. B.; Beauchamp, T. J.; Lamarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654.
- (136) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- (137) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253.
- (138) Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.
- (139) Rieke, R. D. *Science* **1989**, *246*, 1260.
- (140) Huo, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423.
- (141) Baldwin, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- (142) Crandall, J. K.; Keyton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1653.
- (143) Fujikura, S.; Inoue, M.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1999.
- (144) Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3080.
- (145) Kranenburg, M.; Kamer, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 25.
- (146) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383.
- (147) Takamura, H.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5329.
- (148) Ye, Z.; Gao, T.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5979.
- (149) Johnson, H. W. B.; Majumder, U.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 848.
- (150) Crimmins, M. T.; Brown, B. H.; Plake, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1371.
- (151) Araoz, R.; Servent, D.; Molgoí, J.; Iorga, B. I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499.
- (152) Sous, M. E. *Arkivoc* **2006**, 3579.
- (153) Smith, P. M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3541.
- (154) Li, W.-D. Z.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3069.
- (155) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298.

- (156) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- (157) Diyabalanage, T.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5630.
- (158) Riesenfeld, C. S.; Murray, A. E.; Baker, B. J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1812.
- (159) Noguez, J. H.; Diyabalanage, T. K. K.; Miyata, Y.; Xie, X.-S.; Valeriote, F. a; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6608.
- (160) Gómez Castel, A. Tesis doctoral: Nuevo auxiliar quiral y aplicación a una síntesis de la Palmerolida A, Universitat de Barcelona, 2010.
- (161) Jiang, X.; Liu, B.; Lebreton, S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386.
- (162) Nicolaou, K. C.; Guduru, R.; Sun, Y.-P.; Banerji, B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5896.
- (163) Penner, M.; Rauniyar, V.; Kaspar, L. T.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14216.
- (164) Jägel, J.; Maier, M. *Synthesis* **2009**, 2881.
- (165) Prasad, K. R.; Pawar, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4252.
- (166) Gowrisankar, P.; Pujari, S. A.; Kaliappan, K. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5858.
- (167) Lisboa, M. P.; Jones, D. M.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 886.
- (168) Chandrasekhar, S.; Vijeender, K.; Chandrashekar, G.; Raji Reddy, C. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 2473.
- (169) Cantagrel, G.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 2983.
- (170) Wen, Z. K.; Xu, Y. H.; Loh, T. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13284.
- (171) Lebar, M. D.; Baker, B. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1557.
- (172) Jena, B. K.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3415.
- (173) Schreiber, S. L.; Schreiber, T. S.; Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525.
- (174) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- (175) Kato, K.; Mitsunobu, O. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4227.
- (176) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1981, 1.
- (177) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5211.

- (178) Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371.
- (179) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.
- (180) Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867.
- (181) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.
- (182) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
- (183) Fernández, P. Máster: Stereoselective synthesis of the C1-C8 and C16-C23 fragments of Palmerolide D, Universitat de Barcelona, 2013.
- (184) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- (185) Parenty, a; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1.
- (186) Shiina, I.; Fukui, H.; Sasaki, A. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2312.
- (187) Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, 286.
- (188) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822.
- (189) Oriyama, T.; Yatabe, K.; Kawada, Y.; Koga, G. *Synlett* **1995**, *1995*, 45.
- (190) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- (191) Phillips, D. J.; Pillinger, K. S.; Li, W.; Taylor, A. E.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10528.
- (192) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.
- (193) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348.
- (194) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.
- (195) Li, D. R.; Murugan, A.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 46.
- (196) Brown, H. C.; Roy, C. D. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **2007**, *138*, 879.
- (197) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868.
- (198) Umbreen, S.; Brockhaus, M.; Ehrenberg, H.; Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4585.
- (199) Poornachandran, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2177.

- (200) Oishi, S.; Yoshimoto, J.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8748.
- (201) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.
- (202) Tyrrell, E.; Tsang, M. W. H.; Skinner, G. A.; Fawcett, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9841.
- (203) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- (204) Forsyth, C. J.; Xu, J.; Nguyen, S. T.; Samdal, I. A.; Briggs, L. R.; Rundberget, T.; Sandvik, M.; Miles, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15114.
- (205) Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730.
- (206) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.
- (207) Brosius, A. D.; Overman, L. E.; Schwink, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700.
- (208) Pujari, S. A.; Gowrisankar, P.; Kaliappan, K. P. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 3137.
- (209) Cheung, L. L. W.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1281.
- (210) Foote, K. M.; Hayes, C. J.; John, M. P.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3917.
- (211) Vollmar, A.; Hassner, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 491.