

Tesi Doctoral

**Síntesi Estereoselectiva Catalitzada per Pal·ladi
de Sistemes Poliòlics**

Yohan GEORGES

Departament de Química Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona

Memòria presentada per Yohan Georges
per a accedir al títol de Doctor per la
Universitat de Barcelona

Dirigit i revisat per:

Dr. Xavier Ariza Piquer

Dr. Jordi Garcia Gómez

Barcelona, març de 2007

Primero de todo quiero dar las gracias a mis dos directores de Tesis: Xavier Ariza y Jordi Garcia, por haberme dado la oportunidad de venir a Catalunya, al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona. He apreciado mucho sus consejos, ayudas y enseñanzas a lo largo de esos cuatro años (2003-2007). Merci también a Jean-Marc Campagne, que me ha integrado en su equipo durante unos meses en su laboratorio de Gif-Sur-Yvette.

También quiero agradecer a la Generalitat de Catalunya por la beca que me ha concedido y que me ha permitido disfrutar de la vida en Barcelona.

...y simplemente gracias a todos los profesores y amigos, con mención especial a los miembros del ex-07b.

« Quand tu commences quelque chose:
premièrement, tu le finis
et deuxièmement, tu le fais bien »

Philippe Georges

General index

GENERAL INDEX

RESULTS AND DISCUSSION	5
<i>General Introduction</i>	7
Capítulo 1. ADICIONES ESTEREOSELECTIVAS DE ALQUINOS SOBRE ALDEHÍDOS	15
1. Introducción	19
2. Alquínulos de zinc generados con dialquilzinc	20
3. Alquínulos de zinc generados con Zn(OTf) ₂	33
4. Síntesis de 2-alquín-1,4-dioles y derivados	37
5. Posibilidades y limitaciones de la metodología sintética disponible: una visión general	39
6. Adiciones enantioselectivas de alquínzinc sobre aldehídos lineales y aromáticos	41
7. Conclusiones	44
Capítulo 2. FORMACIÓN DE 1,2- Y 1,3-DIOLES PROTEGIDOS EN FORMA DE ACETALES	45
1. Introducción	49
2. Formación de acetales de cinco miembros	53
3. Formación de acetales de seis miembros	72
4. Transferencia de quiralidad vía heterociclos de boro y silicio	78
5. Conclusiones	83
Capítulo 3. FORMACIÓN DE 1,2-DIOLES Y 1,2-AMINOALCOHOLES PROTEGIDOS EN FORMA DE CARBONATOS O CARBAMATOS CÍCLICOS	87
1. Introducción	91
2. Formación de oxazolidin-2-onas	92
3. Formación de 1,3-dioxolan-2-onas	98
4. Formación de 1,3-dioxan-2-onas	113
5. Conclusiones	114
Capítulo 4. ISOMERIZACIÓN DE ACETATOS ALÍLICOS	117
1. Introducción	121
2. Primeros ensayos	124
3. Optimización de las condiciones de reacción	127
4. Extensión de la reacción a diferentes cadenas laterales	131
5. Transformación del grupo estirilo	139
6. Síntesis del pentaacetato de D-arabitol	143
7. Síntesis de la espicigerolida	145
8. Conclusiones	150
Summary and conclusion	151

EXPERIMENTAL DETAILS	159
BIBLIOGRAPHY	299
ABBREVIATIONS	309
COMPOUND INDEX	313

Results and discussion

General Introduction

Many natural products and some other compounds with pharmacological properties contain polyol and polyaminoalcohol chains in their framework. (+)-Roxaticin,¹ Erythromycin A² or Phytosphingosine³ are representative examples (Figure 1). Consequently, the stereoselective construction of these substructures has become an important area of investigation in the organic synthetic chemistry field and significant progress has been made recently. Research in this area has provided many efficient and useful methodologies to obtain them with the adequate stereochemistry.⁴

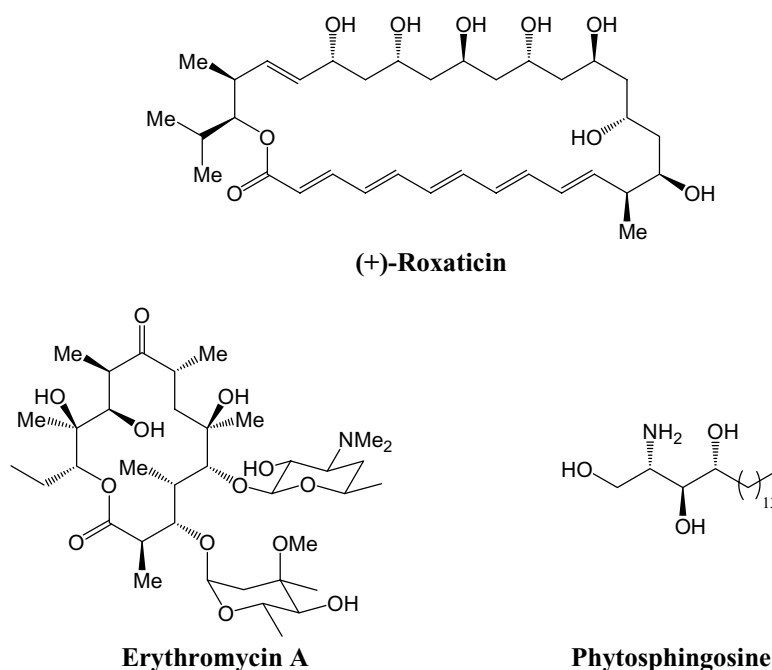
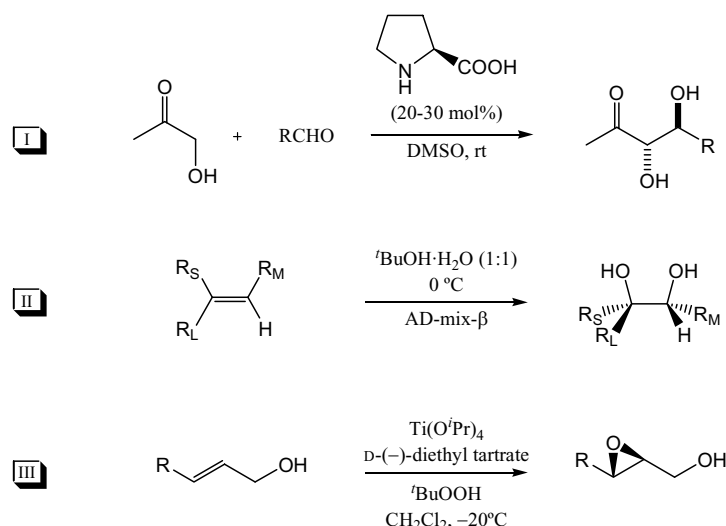


Figure 1

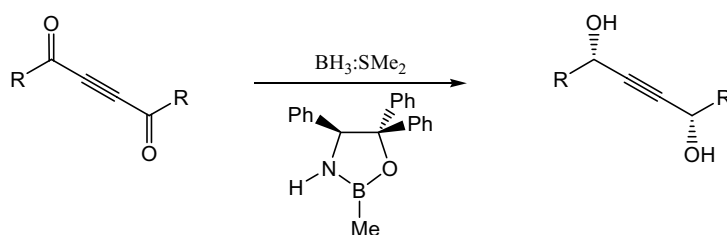
A plethora of versatile catalytic methods have been developed for the synthesis of 1,2-diols or 1,2,3-trihydroxylated species.⁵ For example, aldol condensation was used by List, Barbas III and co-workers to promote the L-proline catalyzed addition of hydroxyacetone to aldehydes (Scheme 1, I).^{6,7} Sharpless and col. used direct dihydroxylation to prepare 1,2-diols by adding a mixture called AD-mix (α or β , depending on the used chiral ligand (DHQD)₂-PHAL or (DHQ)₂-PHAL), to olefins (Scheme 1, II).⁸ Asymmetric epoxydation of allylic alcohols was another approach described by Sharpless and col.,⁹ where 2,3-epoxyalcohols could be obtained with excellent enantiomeric excess. (Scheme 1, III).

Nevertheless, many processes are still to be discovered for the generation of C-C bonds and/or for the functionalization of the resulting chain.



Scheme 1

In our research group, asymmetric preparation of unsaturated alcohols was conducted by the stereoselective reduction of prochiral ketones and diketones with borane in the presence of chiral oxazaborolidinones derived from (*S*) or (*R*)-phenylglycine.¹⁰ The best results were obtained for the reduction of 2-alkyne-1,4-diones into *syn*-2-alkyne-1,4-diols.



Scheme 2

The transformation of symmetrical diketones gives rise to the formation of diols with the same absolute configuration at both stereocenters. Therefore, we came up with a new route to C_2 -symmetric *syn*-1,4-diols with high enantiopurity. The other minor product formed during the reaction was the *anti*-diastereomer (*meso* compound).

It should be remarked that those propargylic diols are versatile synthons which have been used in our laboratory for the total synthesis of some natural products. Thus, the (*6S,9S*)-7-tetradecyn-6,9-diol has been used as starting material in the synthesis of two biologically active lactones: the (–)-phaseolinic acid and the (–)-methylenolactocin.¹¹

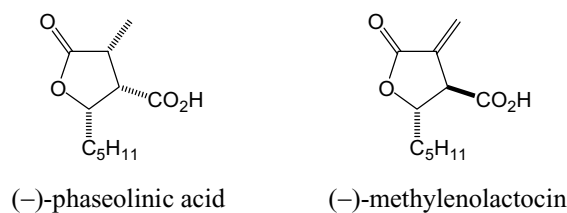
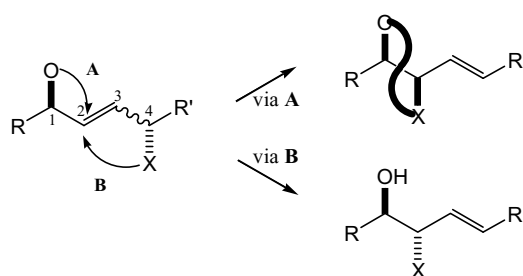


Figure 2

The aim of this work is the development of synthetic methodology to construct polyol and polyaminoalcohol chains where each chiral centre could be introduced independently from the others. Thus, we would like to use a process to transfer chirality in a 2-unsaturated-1,4-diol. We envisaged two different possibilities to accomplish it: the first one, from C_1 to C_2 (via **A** in Scheme 3) through cyclization to oxazolidinones, ketals or cyclic carbonates; but we also would like to transfer chirality from C_4 to C_2 (via **B** in Scheme 3) by a sigmatropic rearrangement of allylic acetates ($X = \text{OAc}$).



Scheme 3

Keeping these approaches in mind, our final goal would be to obtain a useful method to synthesize a variety of polyamino and polyhydroxylated compounds (Figure 3), by convenient transformation of the olefins.

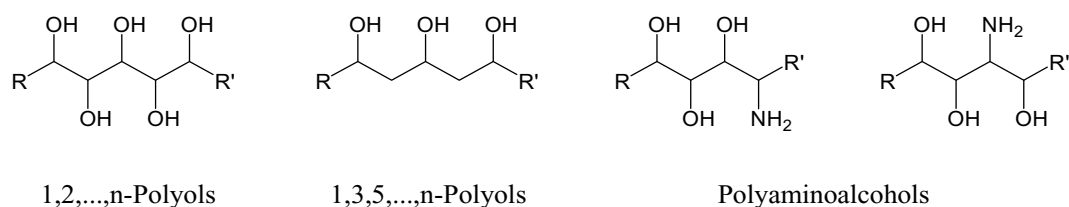
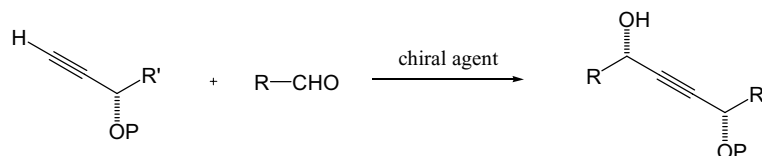


Figure 3

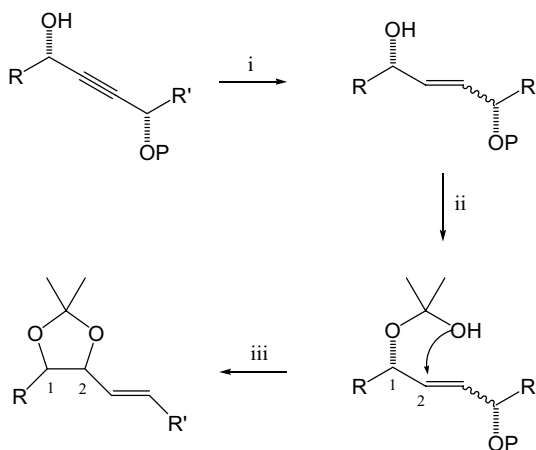
Firstly, we needed a general method to synthesize enantiomerically pure allylic alcohols and non-symmetrical 1,4-diols. Recently, Carreira and col. described the

efficient formation of propargylic alcohols by addition of an alkynylzinc to an aldehyde using *N*-methylephedrine as chiral agent.¹² Shortly afterwards, we extended this methodology to the use of chiral *O*-protected 1-alkyn-3-ols as alkynes to afford asymmetric *syn* and *anti* 1,4-diols (Scheme 4).¹³ Unfortunately, the scope of this reaction was limited to α - and β -branched aldehydes and failed with the linear and the aromatic ones. Therefore, in the first chapter of this work, we explored the synthesis of 1,4-diols by alkyne addition to aldehydes (branched and linear).



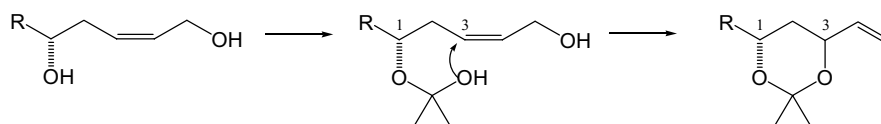
Scheme 4

In the second chapter, we probed the transfer of chirality from C_1 to C_2 in a three-step process: (i) reduction of the triple bond to an olefin *E* or *Z*; (ii) transformation of the free hydroxy group to an hemiketal; (iii) metal-catalyzed stereoselective cyclization to a ketal (Scheme 5).



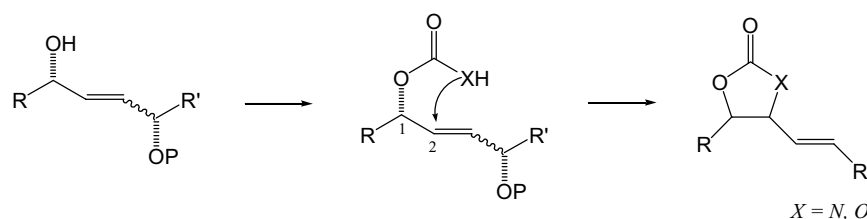
Scheme 5

We also considered the cyclization of pent-2-ene-1,5-diols to obtain 1,3-dioxolan structures. These 1,5-diols can be obtained easily according to a methodology developed in the group of Dr. Jean-Marc Campagne at Gif-Sur-Yvette (France). In this case, we would observe the transfer of chirality from C_1 to C_3 (Scheme 6), and therefore, we could also obtain 1,3-diols stereoselectively.



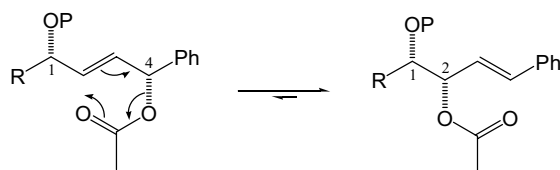
Scheme 6

In the third chapter, we tried the transfer of chirality of 1,4-diols from C_1 to C_2 by the cyclization of carbonates (or carbamates) instead of ketals (Scheme 7). In this case, stereoselective formation of cyclic carbonates (or carbamates) would be our aim.



Scheme 7

Chapter four was devoted to the study of the transfer of chirality from C_4 to C_2 using a [3,3]-sigmatropic rearrangement (Scheme 8). 1,3-Allylic rearrangements are well-known processes. This reversible process usually ends up in a thermodynamic mixture of starting material and product since both have similar structural features. However, we expected that with a benzylic acetate the equilibrium would be shifted to the right (Scheme 8). The conjugation between the phenyl group and the double bond would be the determining factor.



Scheme 8

Finally, we demonstrated the usefulness of some of our strategies in the synthesis of a natural product. Keeping them in mind, we synthesized the Spicigerolide **1**, a lactone with five chiral centers (four consecutive).

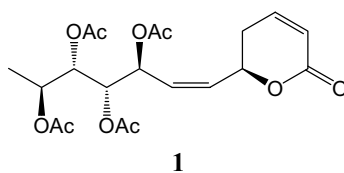


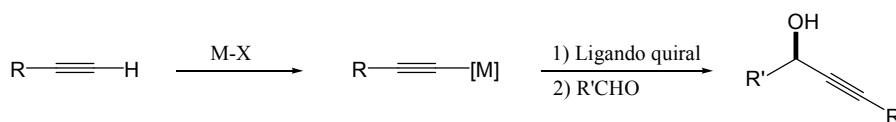
Figure 4

Capítulo 1.
ADICIONES ESTEREOSELECTIVAS DE
ALQUINOS SOBRE ALDEHÍDOS

1. Introducción	19
2. Alquiluros de zinc generados con dialquilzinc	20
2.1. <i>Aminoalcoholes y derivados como ligandos quirales con R_2Zn</i>	20
2.2. <i>Aminoalcoholes y derivados como ligandos quirales con $Ti(O^iPr)_4$ y Et_2Zn</i>	27
2.3. <i>Derivados del BINOL como ligandos quirales</i>	29
3. Alquiluros de zinc generados con $Zn(OTf)_2$	33
3.1. <i>Reacciones de Carreira</i>	33
3.2. <i>Otros métodos</i>	36
4. Síntesis de 2-alkin-1,4-dioles y derivados	37
5. Posibilidades y limitaciones de la metodología sintética disponible: una visión general	39
6. Adiciones enantioselectivas de alquilzinc sobre aldehídos lineales y aromáticos	41
6.1. <i>Reacción de Carreira con un derivado de la efedrina</i>	41
6.2. <i>Reacción con Et_2Zn y efedrina</i>	42
6.3. <i>Uso del complejo $Ti(O^iPr)_4/BINOL$</i>	43
7. Conclusiones	44

1. Introducción

La adición estereoselectiva de compuestos organometálicos sobre aldehídos o cetonas usando un ligando quiral permite, a priori, la formación de alcoholes ópticamente activos. En la literatura, podemos encontrar centenares de amino alcoholes quirales que han sido utilizados como inductores quirales fundamentalmente en la adición de Et_2Zn a aldehídos aromáticos.¹⁴ El creciente interés en sintetizar alcoholes propargílicos centró la atención sobre el uso de alquínilmetales.¹⁵ Al igual que en el caso del dietilzinc, el carácter nucleófilo de los alquíniluros permite su adición sobre un aldehído y la estereoquímica resultante viene, en general, determinada por el ligando quiral empleado.



Esquema 9

Uno de los primeros ejemplos de adiciones enantioselectivas sobre aldehídos fue descrito por Mukaiyama *et al.*¹⁶ A pesar de que obtuvieron buenos resultados en la adición de un acetiluro de litio sobre el benzaldehído, necesitaron cuatro equivalentes de un diaminoalcohol quiral para que la estereoselectividad fuera alta. Más tarde, Corey y Cimprich probaron la adición de alquínilboranos en presencia de una cantidad catalítica de oxazaborolidinas.¹⁷ Si bien obtuvieron adición con excelentes estereoselectividades, el método implicaba la formación previa de un alquínilestaño.

En los últimos años, han aparecido un gran número de trabajos en los que se usa alquínilzinc gracias a que su formación se hace fácilmente a partir de un alquino y un dialquílzinc o $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ y además tienen la particularidad de ser compatibles con numerosos grupos funcionales. En el apartado siguiente, se describen los resultados más relevantes de estos trabajos.

2. Alquínulos de zinc generados con dialquilzinc

2.1. Aminoalcoholes y derivados como ligandos quirales con R_2Zn

En 1990, Soai y col. presentaron la síntesis enantioselectiva y catalítica de alcoholes propargílicos ópticamente activos por alquínulación de aldehídos.¹⁸ Prepararon los dialquínulzinc calentando *in situ* un alquino terminal con Et_2Zn en un disolvente adecuado¹⁹ y emplearon tres aminoalcoholes diferentes como ligando. Los rendimientos obtenidos fueron excelentes pero los excesos enantioméricos no superaron el 43% en el mejor de los casos (**2** con $R = nC_4H_9$, 20 mol%).

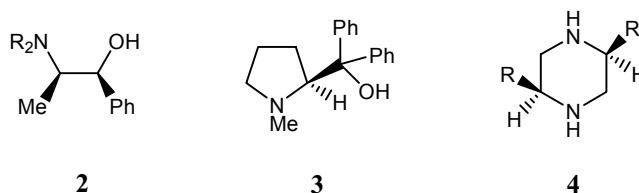
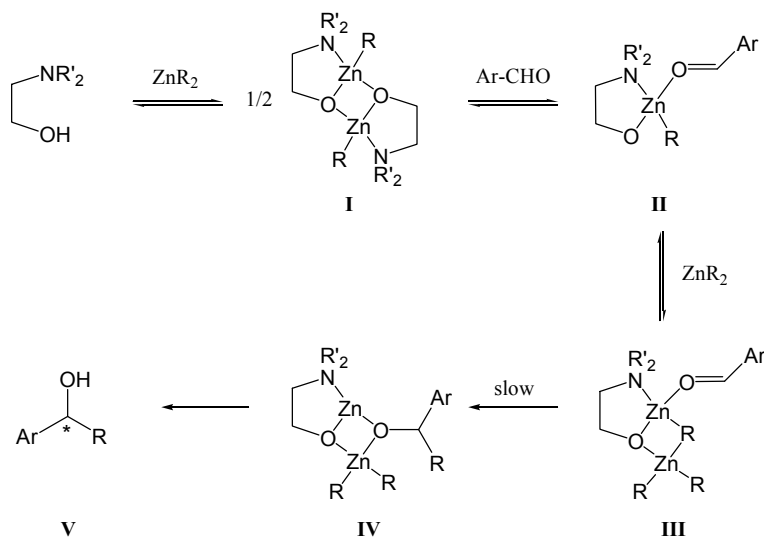


Figura 5

El mecanismo de la reacción puede ser parecido al propuesto por Noyori y col. en 1989 en la adición de un dialquilzinc sobre un aldehído en presencia de DAIB, un aminoalcohol quiral.²⁰ Los autores propusieron la formación de la estructura dinuclear **I** entre el aminoalcohol (simplificado en el Esquema 10) y un dialquilzinc. La posterior adición de benzaldehído permitía la ruptura del dímero para formar un complejo mononuclear **II**. En presencia de otro equivalente de dialquilzinc, se formaba el complejo **III** donde el ataque intramolecular del grupo R sobre el benzaldehído permitía llevar a cabo la formación de un alcóxido **IV**. Finalmente, se recuperaba el alcohol con excesos enantioméricos moderados.



En la reacción de Soai, el ataque intramolecular se produce con un alquililuro. Basándonos en los trabajos de Chan²¹ y Superchi²² se puede proponer un intermedio de reacción donde el aldehído se coordina a dos átomos de zinc (Figura 6).

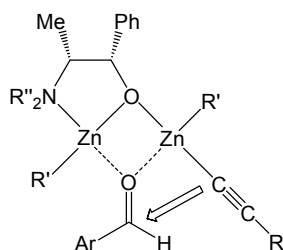
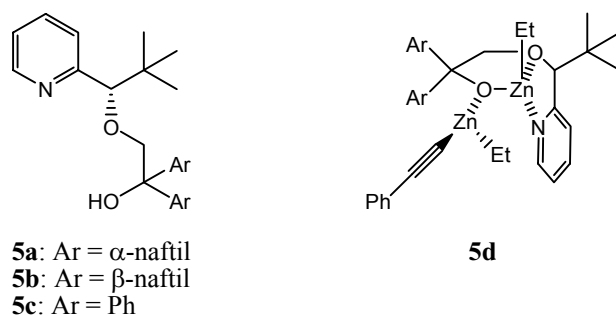


Figura 6

Posteriormente a los trabajos de Soai, Hoshino y col. describieron la adición de alquinos sobre aldehídos lineales y aromáticos empleando un ligando tridentado que contenía un grupo piridina **5** (Tabla 1).²³ Su estudio demostró que la naturaleza del dialquilzinc empleado era importante, obteniéndose los excesos enantioméricos más elevados a temperatura ambiente.²⁴ El dialquilzinc se formaba primero refluendo el alquino con Et₂Zn. A continuación se añadía el ligando (10 mol%) y el aldehído. Cabe suponer la formación de un intermedio de reacción como **5d** que permitía la discriminación de una de las caras del aldehído. El ligando con el grupo más voluminoso (α -naftilo, **5a**) daba los mejores resultados (Tabla 1, entrada 1-3).



Entrada	Alquino	(S)-5	Aldehído	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%)	ee (%)
1	PhC \equiv CH	5a	PhCHO	t.a.	7	93	81
2	PhC \equiv CH	5b	PhCHO	t.a.	7	87	81
3	PhC \equiv CH	5c	PhCHO	t.a.	7	82	66
4	PhC \equiv CH	5a	n C $_8$ H $_{17}$ CHO	t.a.	1	82	76
5	PhC \equiv CH	5a	c C $_6$ H $_{11}$ CHO	0	10	88	91

Tabla 1

Li *et al.* prefirieron usar Me $_2$ Zn en la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos.²⁵ Los ligandos escogidos resultaron fácilmente asequibles (**6** y **7**) a partir de aminoalcoholes comerciales. Las reacciones se realizaron a -20 °C con un 10 mol% de catalizador y se obtuvieron rendimientos altos y excesos enantioméricos de hasta el 85%. Otra serie de experimentos entre el fenilacetileno y el 2-clorobenzaldehído permitió probar nuevos catalizadores (**8-10**) pero los excesos enantioméricos ($\leq 57\%$) fueron muy inferiores a los anteriores (80% con **6**). También realizaron estudios de RMN y demostraron por primera vez que la adición del ligando es una condición necesaria en la formación del alquinilzinc.

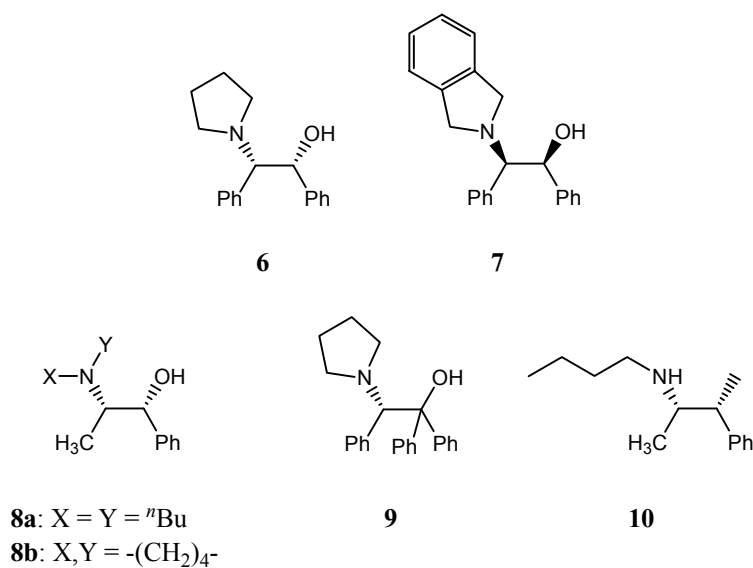


Figura 7

Braga *et al.* estudiaron el empleo de ciertos dímeros como ligandos quirales que poseían una función disulfuro en su estructura (**11-12**). El tratamiento de una solución de alquino en THF a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con Et_2Zn y 5-10 mol% de catalizador, seguido de la adición del aldehído proporcionaba el producto deseado con rendimientos de moderados a buenos y hasta un 60% de exceso enantiomérico con la oxazolidina **11**.²⁶ También observaron que el uso del dímero **12** conducía a productos racémicos y que el monómero **13** generaba excesos enantioméricos muy bajos. La presencia de la oxazolidina y del disulfuro derivado de la (*R*)-cisteína parecía clave en el éxito de la adición.

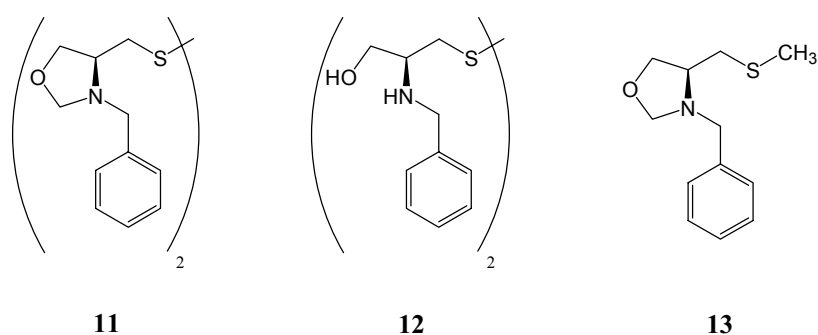
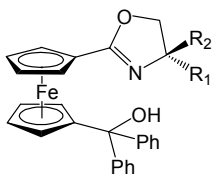


Figura 8

La estructura de ferroceno también se ha utilizado por Hou y col. como base de algunos ligandos con actividad catalítica en la alquilación de aldehídos aromáticos y alifáticos.²⁷ Las reacciones se realizaron con 2 eq. de fenilacetileno, 2.2 eq. de Et_2Zn y un 10 mol% de catalizador por 1 eq. de aldehído en CH_2Cl_2 .

La oxazolona **14d** dio los mejores resultados y se empleó para una nueva serie de adiciones. Los resultados descritos para la serie aromática eran bastante buenos (Tabla 2, entradas 1-3) pero se observaba una disminución de los excesos enantioméricos para los aldehídos alifáticos (Tabla 2, entradas 4 y 5). El cinamaldehído, un aldehído α,β -insaturado, resultó ser el peor sustrato en esta reacción (Tabla 2, entrada 6).



14a: R₁ = *i*Pr; R₂ = H

14b: R₁ = *t*Bu; R₂ = H

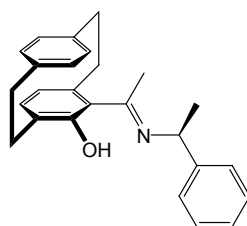
14c: R₁ = Bn; R₂ = H

14d: R₁ = H; R₂ = Ph

Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	90	87
2	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	72	67
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	82	90
4	Me ₂ CHCHO	88	83
5	Me ₃ CCHO	88	75
6	PhCH=CHCHO	88	54

Tabla 2

Dahmen decidió probar el derivado de [2.2]paraciclofano **15** como agente quiral en la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos y alifáticos.²⁸ Emplearon en estas pruebas Me₂Zn, solamente un 5 mol% de catalizador y un aditivo: el dimetiléter del polietilenglicol (2.5 mol%). Obtuvieron excelentes rendimientos y excesos enantioméricos para los aldehídos aromáticos pero los alifáticos no dieron buenos resultados, particularmente los aldehídos lineales como el butanal.



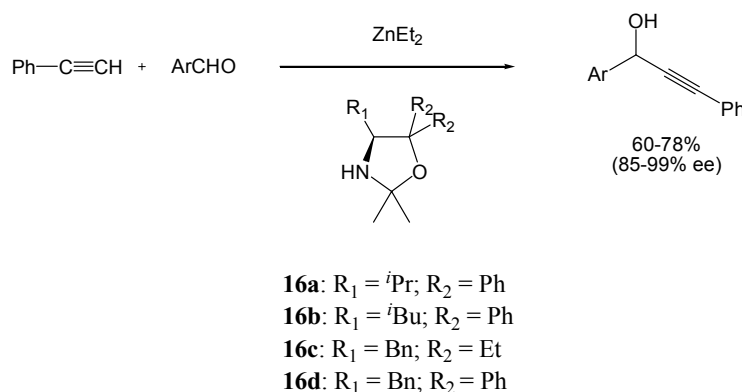
15

Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	90	92
2	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	86	>98
3	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	87	80
4	^c C ₆ H ₁₁ CHO	82	77
5	ⁿ C ₃ H ₇ CHO	85	38

Tabla 3

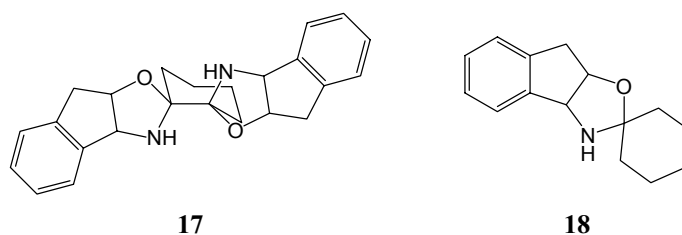
El grupo de trabajo de Wang también estudió la alquilación de aldehídos aromáticos catalizada por oxazolidinas.²⁹ Trabajaron sobre diferentes parámetros de reacción y concluyeron que el ligando **16d** daba los mejores excesos enantioméricos (76% contra 28, 68 y 5% para **16a**, **16b** y **16c** respectivamente).

Un estudio de la influencia de los disolventes en la reacción demostró que la mezcla tolueno-éter era la más eficiente. La cantidad de Et_2Zn también parecía determinante y los mejores resultados se obtuvieron con el uso de 1.4 equivalentes. Con estas condiciones optimizadas, exploraron la adición de fenilacetileno a diferentes aldehídos aromáticos en presencia de un 10% de catalizador. Obtuvieron rendimientos moderados (60-78%) pero con buenos excesos enantioméricos (85-99% ee).



Esquema 11

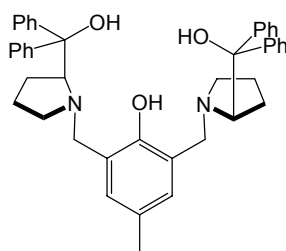
Muy recientemente, Wolf *et al.* han descrito una bisoxazolidina **17** como catalizador.³⁰ Una investigación muy completa sobre la adición del fenilacetileno a aldehídos aromáticos y alifáticos permitió obtener unas condiciones muy optimizadas. El alquino y el Me_2Zn se tenían que usar en cantidad equimolar junto a un 10 mol% de catalizador. Además, la reacción se tenía que llevar a cabo a una temperatura de $-4\text{ }^\circ\text{C}$ con una mezcla de disolvente hexano/tolueno (5.6/1). Los resultados fueron muy satisfactorios con los aldehídos aromáticos pero obtuvieron excesos enantioméricos un poco más bajos con los aldehídos alifáticos. Cuando utilizaron una monooxazolidina **18**, el exceso enantiomérico sólo fue del 17%.



Entrada	Alquino	Catalizador	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhC≡CH	17	PhCHO	90	93
2	PhC≡CH	17	^c C ₆ H ₁₁ CHO	95	77
3	PhC≡CH	17	Me ₃ CCHO	99	83
4	PhC≡CH	18	PhCHO	76	17

Tabla 4

Trost *et al.* usaron un nuevo catalizador bimetálico derivado de la prolina **19**.³¹ La combinación de dos equivalentes de alquilzinc sobre el catalizador permitió la adición de alquinos a aldehídos aromáticos, alifáticos o bien α,β -insaturados. En la Tabla 5, se pueden observar los resultados para algunas de las adiciones del fenilacetileno sobre aldehídos aromáticos donde utilizaban 3 eq. de alquino, 3 eq. de Me₂Zn y 10 mol% de **19** a 3 °C en tolueno.



19

Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	95	81
2	<i>o,o</i> -(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ CHO	87	99
3	2-naftaldehído	89	75
4	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	91	68
5	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	78	83

Tabla 5

2.2. Aminoalcoholes y derivados como ligandos quirales con $Ti(O^iPr)_4$ y Et_2Zn

Al inicio de esta Tesis empezaron a aparecer en la literatura diferentes trabajos que adicionaban $Ti(O^iPr)_4$ para que se pudiese complejar previamente al ligando quiral utilizado. De esta manera, el uso combinado de $Ti(O^iPr)_4/Et_2Zn$ con ciertos aminoalcoholes, dioles y derivados pasó a ser una metódica alternativa a las anteriores. Presumiblemente, estos trabajos tienen su origen en las versiones equivalentes de adición de Et_2Zn a aldehídos, inicialmente desarrollados por Ohno y col.³² y posteriormente ampliamente estudiados con TADDOLes por Seebach y col.³³

En este sentido, Kamble y Singh probaron el uso de alcaloides derivados de la quina para catalizar la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos.³⁴ Examinaron esta reacción empleando Et_2Zn , la quinidina **20** y la cinconidina **21** en presencia o no de $Ti(O^iPr)_4$. Los resultados fueron bastante decepcionantes, tanto los rendimientos (23-87%) como los excesos enantioméricos (61-85%).

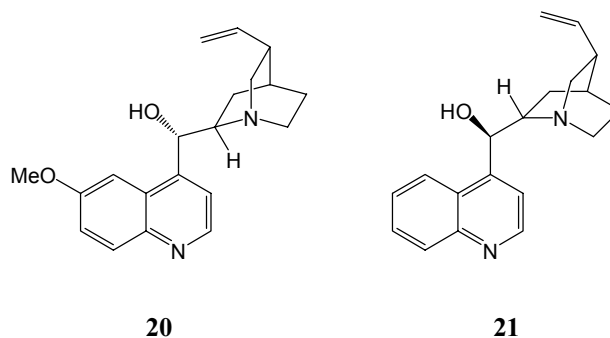
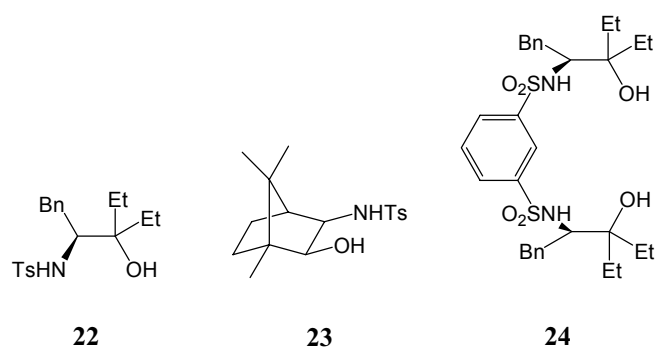


Figura 9

Más tarde, el propio Wang también realizó las adiciones enantioselectivas de alquinos con $Ti(O^iPr)_4$ a aldehídos aromáticos usando sulfonamidas como ligandos quirales.³⁵ Se exploraron catalizadores tan diferentes como **22**,^{35a} derivados de la L-fenilalanina, una alcanforsulfonamida **23**^{35b} y una bisulfonamida con simetría C_2 **24**,^{35c} con resultados similares. Los rendimientos y los excesos enantioméricos fueron muy buenos y sólo se observó una disminución de rendimiento en el caso del β -naftaldehído. Un factor a destacar era la cantidad de catalizador empleada: si bien para los catalizadores **22** y **23** se usaron cargas de 20% y 10%, para el **24**, tan sólo se necesitó un 4%.

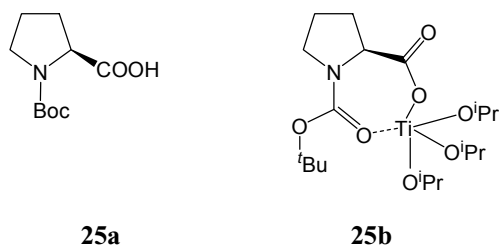


Entrada	Aldehído	Rdto (%) ^a (22)	ee (%)	Rdto (%) ^b (23)	ee (%)	Rdto (%) ^c (24)	ee (%)
1	PhCHO	92	95	93	97	92	95
2	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	88	90	85	95	89	91
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	80	98	81	92	89	91
4	β-naftaldehído	71	95	75	98	68	91

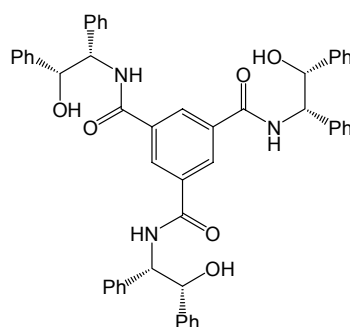
^a La relación Et₂Zn/fenilacetileno/aldehído/Ti(O^{*i*}Pr)₄/ligando fue 3:3:1:0.6:0.2; ^b La relación Et₂Zn/fenilacetileno/aldehído/Ti(O^{*i*}Pr)₄/ligando fue 3:3:1:0.4:0.1; ^c La relación Et₂Zn/fenilacetileno/aldehído/Ti(O^{*i*}Pr)₄/ligando fue 3:3:1:0.24:0.04.

Tabla 6

Wang y col. también demostraron que podían ser útiles algunos ligandos quirales muy sencillos como la Boc-L-prolina **25a** (10 mol%).³⁶ Cuando se combinaba con Et₂Zn y Ti(O^{*i*}Pr)₄, se podían realizar adiciones de alquinos a aldehídos aromáticos. La presencia del Ti(O^{*i*}Pr)₄ provocaba la formación del complejo **25b**, necesario para la obtención de excesos enantioméricos superiores al 5%. La relación Ti(O^{*i*}Pr)₄/ligando óptima resultó ser 3:1 y la mezcla tolueno/éter (1/3) el mejor disolvente. Si bien la estructura del complejo catalítico parecía ser diferente a todos los casos anteriores, los rendimientos (hasta 84%) y los excesos enantioméricos (hasta 77%) no mejoraban los obtenidos hasta entonces con aminoalcoholes como ligandos.


Figura 10

En 2005, Xu y col. desarrollaron la primera alquilación enantioselectiva de aldehídos catalizada por un complejo compuesto por Ti(IV) y un ligando tris(β -hidroxi amida) de simetría C_3 **26**.³⁷ En el trabajo se describe el uso de 4 eq. de fenilacetileno y Et_2Zn por 1 eq. de aldehído y un 20 mol% de catalizador. La proporción ideal ligando/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ era de 1:6. Estas condiciones condujeron a rendimientos y excesos enantioméricos buenos en sistemas aromáticos y α,β -insaturados pero perdían eficacia y estereoselectividad con aldehídos alifáticos (Tabla 7, entrada 7).

**26**

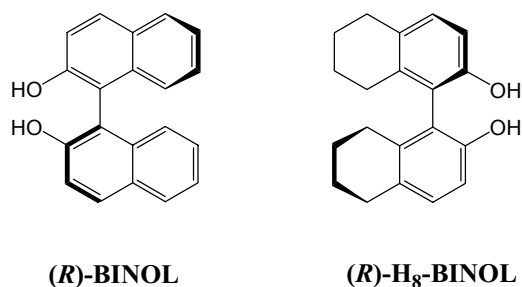
Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	84	87
2	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	86	92
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	84	82
4	<i>o</i> -FC ₆ H ₄ CHO	83	87
5	1-naftaldehído	72	90
6	PhCH=CHCHO	81	91
7	Me ₂ CHCHO	64	47

Tabla 7

2.3. Derivados del BINOL como ligandos quirales

Mención aparte merece la utilización de derivados del BINOL en la alquilación de aldehídos. Dos grupos de investigación (Chan y Pu) descubrieron casi simultáneamente que la adición enantioselectiva de fenilacetileno a aldehídos lineales y aromáticos se podía hacer usando como catalizador un complejo $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$.^{38,39} El procedimiento utilizado por el grupo de Chan consistía en la mezcla de fenilacetileno (1.3 eq.) y el Me_2Zn (1.2 eq.) en tolueno a 0 °C, para

después añadir una solución de ligando (20 mol%) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.5 eq.) en THF y finalmente el aldehído.

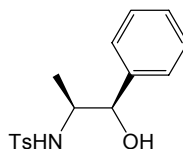


Entrada	Aldehído	Ligando	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	(R)-BINOL	84	90
2	PhCHO	(R)-H ₈ -BINOL	85	92
3	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	(R)-BINOL	88	64
4	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	(R)-H ₈ -BINOL	90	76
5	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	(R)-BINOL	88	92
6	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	(R)-H ₈ -BINOL	87	95
7	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	(R)-H ₈ -BINOL	89	95
8	2-naftaldehído	(R)-H ₈ -BINOL	75	80
9	Me ₂ CHCHO	(R)-H ₈ -BINOL	84	82
10	^c C ₆ H ₁₁ CHO	(R)-H ₈ -BINOL	86	74
11	ⁿ C ₃ H ₇ CHO	(R)-H ₈ -BINOL	87	77

Tabla 8

En los resultados recogidos en la Tabla 8 se puede observar que el H₈-BINOL era mejor ligando (comparar las entradas 1-2, 3-4 y 5-6) y que los excesos enantioméricos más bajos se obtenían una vez más para los aldehídos alifáticos (entradas 9-11).

También probaron añadir aditivos en sus reacciones para aumentar los rendimientos y los excesos enantioméricos. Así pues, la adición de una sulfonamida **27** (10 mol%) como co-catalizador mejoró significativamente la estereoselectividad (Tabla 9).⁴⁰ La adición de un derivado fenólico (10 mol%) también ayudó a mejorar los excesos enantioméricos.⁴¹ El más elevado fue obtenido con el propio fenol (96% ee).



Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	83	96
2	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	82	99
3	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	85	99
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	86	95
5	2-naftaldehído	81	95

Tabla 9

A diferencia de los trabajos anteriores, Pu y col. consiguieron buenos resultados tanto con aldehídos aromáticos como con aldehídos alifáticos.³⁹ Para ello, calentaban primero el fenilacetileno (1.1 mmol) y el Me₂Zn (1.0 mmol) en tolueno durante 5 h, antes de añadir el BINOL (0.2 mmol), el Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.5 mmol) y finalmente el aldehído. La reacción tenía lugar a temperatura ambiente.

La Tabla 10 refleja unos excelentes excesos enantioméricos, tanto para los aldehídos aromáticos como para los alifáticos. Incluso los aductos derivados de aldehídos lineales como el nonanal y el butanal presentaban excesos enantioméricos muy elevados (91 y 93% respectivamente).

Entrada	Aldehído	Condiciones ^a	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	A	77	96
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CHO	A	74	96
3	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	A	79	97
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	B	93	97
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	B	97	94
6	2-naftaldehído	A	77	98
7	ⁿ C ₈ H ₁₇ CHO	B	96	91
8	ⁿ C ₃ H ₇ CHO	B	91	93
9	Me ₂ CHCHO	B	84	97
10	^c C ₆ H ₁₁ CHO	B	58	95
11	PhCH=CHCHO	B	89	97

^a Condiciones A: 1 mmol de aldehído, condiciones B: 0.5 mmol

Tabla 10

Pu y col. han trabajado, entre otros, con BINOLes modificados con resultados parecidos en el caso del Salen **28**⁴² y del H₈-BINOL 3,3'-difuncionalizado **29**.^{43,44}

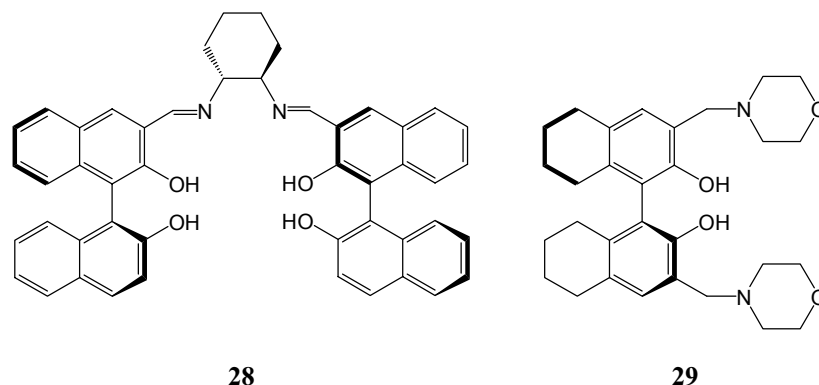
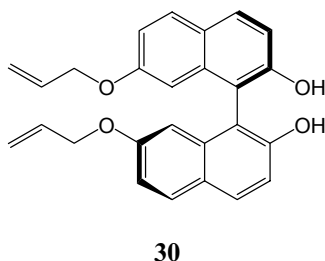


Figura 11

Jiang, Gong y col. probaron otro tipo de modificaciones, los BINOLes 7,7'-difuncionalizados.⁴⁵ Con 20 mol% de catalizador **30** y 50 mol% de Ti(O^{*i*}Pr)₄ en CH₂Cl₂, obtuvieron buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos en la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos. Con aldehídos alifáticos, tuvieron que forzar un poco las condiciones (40 mol% de catalizador y 100 mol% de Ti(O^{*i*}Pr)₄).



Entrada	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	91	95
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	71	92
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	79	93
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	93	91
5	PhCH=CHCHO	69	93
6	Me ₂ CHCHO	64	92
7	ⁿ C ₃ H ₇ CHO	73	93

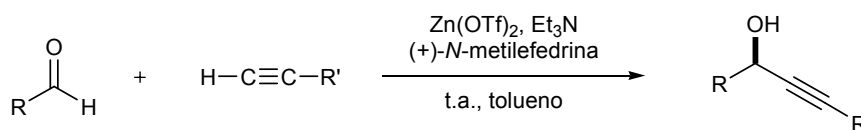
Tabla 11

3. Alquiniuros de zinc generados con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$

3.1. Reacciones de Carreira

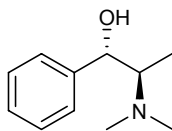
Poco antes del inicio de esta Tesis, aparecieron en la literatura unos trabajos de Carreira y col.^{12,46} donde se describía una obtención muy eficiente de alcoholes propargílicos ópticamente activos. El proceso se basaba en la activación de un alquino terminal con trifluorometansulfonato de zinc que permitía a la trietilamina su desprotonación para formar un acetiluro de zinc que se adicionaba sobre aldehídos en presencia de un aminoalcohol quiral, la *N*-metilefedrina. La estereoquímica venía determinada por la (+) o (-)-*N*-metilefedrina empleada.

El éxito de esta adición dependía mucho del procedimiento experimental. La preparación previa de una mezcla vigorosamente agitada de 1.1 eq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 1.2 eq. de (+)-NME y 1.2 eq. de Et_3N en tolueno durante 2 h a temperatura ambiente era clave. Se añadía posteriormente 1 eq. de alquino, 1.2 eq. de aldehído y se agitaba la mezcla entre 3 y 5 h a t.a. (Esquema 12).



Esquema 12

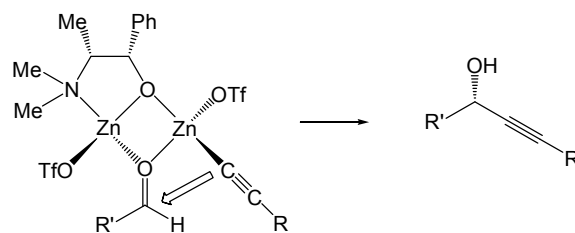
Los autores describieron el uso de muchos alquinos y aldehídos diferentes, pero a diferencia de otros trabajos citados antes, se obtuvieron mejores resultados sobre los aldehídos alifáticos.^{12b} En efecto, los rendimientos y estereoselectividades fueron, en general, excelentes. En cambio, el rendimiento fue sólo moderado para los aldehídos α,β -insaturados (Tabla 12, entrada 5) y aromáticos (Tabla 12, entradas 8 y 9), y era totalmente ineficaz con aldehídos alifáticos lineales.

**(+)-*N*-metilefedrina**

Entrada	Alquino	Aldehído	Tiempo (h)	Rdto (%)	ee (%)
1	PhC≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	1	99	96
2	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	4	98	99
3	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	Me ₂ CHCHO	2	90	99
4	PhC≡CH	Me ₂ CHCHO	2	95	90
5	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	PhCH=CHCHO	20	39	80
6	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	Me ₃ CCHO	2	84	99
7	PhC≡CH	Me ₃ CCHO	2	99	94
8	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	PhCHO	20	52	96
9	PhC≡CH	PhCHO	20	53	94
10	Me ₃ Si≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	2	93	98
11	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	Me ₃ CCH ₂ CHO	2	72	99
12	PhC≡CH	Me ₃ CCH ₂ CHO	2	90	97
13	Me ₃ SiCH ₂ ≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	4	84	98
14	TBSOCH ₂ ≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	5	83	98
15	(EtO) ₂ CHC≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	9	90	98
16	CH ₂ =C(Me)C≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	3	94	98
17	Me ₂ C(OH)C≡CH	Me ₂ CHCHO	4	97	98

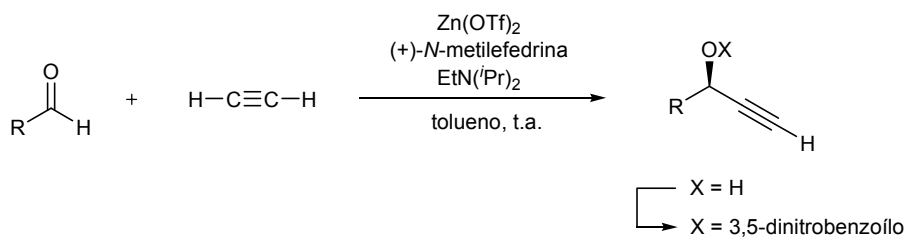
Tabla 12

A priori, se puede pensar en una reacción que pasa por un intermedio (Esquema 13) como el propuesto anteriormente (Figura 6). La (+)-*N*-metilefedrina se coordinaba a dos átomos de Zn que a su vez se coordinaban al alquino y al aldehído. De esta manera favorecía el ataque del alquino terminal sobre una cara del aldehído para formar estereoselectivamente un alcohol.



Esquema 13

El mismo Carreira y col. extendieron estas adiciones asimétricas del acetileno a aldehídos.^{46a} Eso permitió la formación enantioselectiva de 1-alcin-3-oles con el grupo hidroxilo libre o protegido en forma de ester (Esquema 14). Tuvieron estereoselectividades muy altas (91-98%) pero rendimientos muy variables (28-92%).



Esquema 14

Posteriormente, Anand y Carreira consiguieron una variante catalítica de la reacción usando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (20 mol%), de Et_3N (50 mol%) y del ligando, la *N*-metilefedrina (22 mol%).^{46b} El procedimiento era similar al presentado anteriormente con la temperatura de la reacción como única diferencia significativa. En este caso, se necesitaban 60 °C para conseguir rendimientos y excesos enantioméricos elevados. Una vez más, los aldehídos alifáticos lineales daban rendimientos muy bajos.

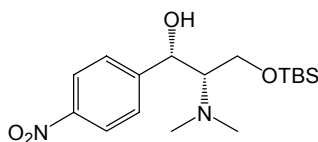
Entrada	Alquino	Aldehído	Tiempo (h)	Rdto (%)	ee (%)
1	Bn ₂ NCH ₂ C≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	2	91	97
2	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	4	89	94
3	PhC≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	5	94	86
4	Me ₂ C(OTMS)C≡CH	Me ₂ CHCHO	5	77	98
5	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	ⁿ C ₇ H ₁₅ CHO	20	45	92
6	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	Me ₃ CCHO	24	77	93
7	Bn ₂ NCH ₂ C≡CH	ⁿ C ₇ H ₁₅ CHO	24	55	91

Tabla 13

3.2. Otros métodos

Jiang y col. describieron en el año 2002 una variante del protocolo de Carreira cambiando la *N*-metilefedrina por otro aminoalcohol: el (1*S*,2*S*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)propan-1-ol **31**.⁴⁷ Este ligando quiral se sintetizaba a partir del producto comercial (1*S*,2*S*)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propano-1,3-diol.

Sorprendentemente, los autores describían buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos, incluso en el caso de los aldehídos lineales.

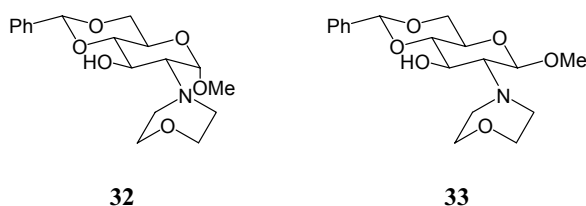


31

Entrada	Alquino	Aldehído	Rdto (%)	ee (%)
1	PhC≡CH	Me ₂ CHCHO	99	98
2	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	Me ₂ CHCHO	99	>99
3	Ph(CH ₂) ₂ C≡CH	ⁿ C ₇ H ₁₅ CHO	94	99
4	PhC≡CH	PhCHO	85	97
5	ⁿ C ₄ H ₉ ≡CH	^c C ₆ H ₁₁ CHO	82	95

Tabla 14

En la misma línea, Davis y col. describieron muy recientemente alquilaciones enantioselectivas a aldehídos empleando $Zn(OTf)_2$ y un aminoalcohol derivado de un carbohidrato como ligando quiral (**32** y **33**).⁴⁸ Aunque obtuvieron rendimientos bajos para el pivalaldehído (Tabla 15, entradas 3 y 4), los aldehídos lineales (Tabla 15, entrada 5) y los aromáticos (Tabla 15, entradas 8-10) dieron buenas selectividades en la mayoría de los casos. También consiguieron efectuar la adición de fenilacetileno al ciclohexanocarbaldehído usando una cantidad catalítica de ligando **32** (Tabla 15, entrada 7).



Entrada	Ligando	Aldehído	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rdto (%)	ee (%)
1	32	Me ₂ CHCHO	23	40	80	95
2	33	Me ₂ CHCHO	23	40	70	97
3	32	Me ₃ CCHO	40	40	51	94
4	33	Me ₃ CCHO	40	20	62	81
5	32	ⁿ C ₆ H ₁₃ CHO	40	21	55	92
6	32	^c C ₆ H ₁₁ CHO	40	21	95	97
7 ^a	32	^c C ₆ H ₁₁ CHO	40	21	86	93
8	32	PhCHO	40	24	50	91
9	33	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	23	44	38	97
10	33	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	23	44	36	98

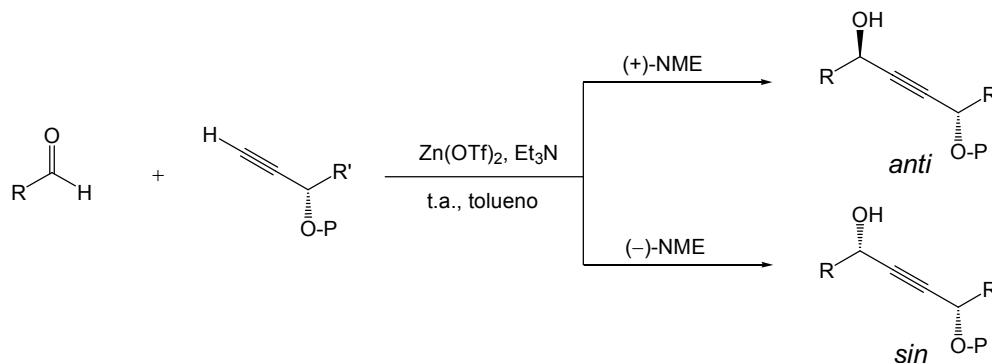
^a Se ha empleado 0.55 eq. de **32**

Tabla 15

4. Síntesis de 2-alquin-1,4-dioles y derivados

La síntesis estereoselectiva de 2-alquin-1,4-dioles ha sido desde hace años uno de los objetivos de nuestro grupo.^{11,13,49} Inicialmente, la reducción estereoselectiva de las correspondientes dicetonas con borano y una oxazaborolidina permitió en nuestro laboratorio la síntesis de 1,4-dioles simétricos con configuración mayoritaria *sin*.¹⁰

Una adaptación del protocolo de Carreira permitió a Jordi Ortiz llevar a cabo la síntesis de 1,4-dioles por adición de un alcohol propargílico quiral *O*-protegido sobre un aldehído.¹³ Esta metodología permitía acceder a dioles asimétricos ($R \neq R'$) tanto *sin* como *anti* de manera muy sencilla (Esquema 15).



Esquema 15

Las reacciones tenían lugar con 1.1 eq. de $Zn(OTf)_2$, 1.2 eq. de (+) o (-)-*N*-metilefedrina, 1.2 eq. de Et_3N , 1 eq. de alquino y 1.2 eq. de aldehído en tolueno. Se probaron una serie de grupos alquilos R y R' así como diferentes grupos protectores P . Los resultados están resumidos en la Tabla 16. Se obtuvieron buenos rendimientos y estereoselectividades para los aldehídos α -ramificados probados. Debe remarcarse que la configuración del nuevo estereocentro formado venía determinada por el enantiómero de la NME utilizado y no por la quiralidad del alquino de partida.

Entrada	R'	P	Aldehído	NME	Temp (°C)	Rdto (%)	Sin/anti
1	Me	PhCH ₂	^c C ₆ H ₁₁ CHO	(-)	65	70	94:6
2	Me	PhCH ₂	^c C ₆ H ₁₁ CHO	(+)	65	81	6:94
3	Me	PhCH ₂	Me ₂ CHCHO	(-)	65	75	93:7
4	Me	PhCH ₂	Me ₂ CHCHO	(+)	65	70	13:87
5	Me	PhCO	Me ₂ CHCHO	(-)	23	97	98:2
6	Me	PhCO	Me ₂ CHCHO	(+)	23	90	7:93
7	Me	PhCO	Me ₃ CHCHO	(-)	23	64	99:1
8	Me	TBS	Me ₂ CCHO	(-)	23	85	96:4
9	ⁿ C ₅ H ₁₁	MeCO	Me ₃ CHCHO	(-)	23	72	99:1
10	ⁿ C ₅ H ₁₁	MeCO	Me ₃ CCHO	(+)	23	78	7:93
11	Me ₂ CH	PhCO	Me ₂ CCHO	(-)	23	84	95:5
12	Me ₂ CH	PhCO	Me ₂ CHCHO	(+)	23	72	10:90
13	^c C ₆ H ₁₁	MeCO	^c C ₆ H ₁₁ CHO	(-)	23	76	98:2

Tabla 16

Esta metodología se empleó más tarde para la síntesis de las musclidas A1, A2 y B^{49b} y de β -hidroxi- α -aminoácidos.^{49a} Con posterioridad, el propio Carreira realizó la síntesis de 2-alquin-1,4-dioles usando esta metodología.⁵⁰

5. Posibilidades y limitaciones de la metodología sintética disponible: una visión general

Como acabamos de ver, la adición estereoselectiva de alquiluros de zinc a aldehídos ha sido un campo de intensa investigación en los últimos años. Los primeros métodos descritos empleaban un dialquilzinc y un derivado de aminoalcohol como ligando quiral pero los excesos enantioméricos no eran muy buenos. Además, en la mayoría de los casos, sólo permitían la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos.

Más tarde, se logró mejorar la estereoselectividad con nuevos ligandos más complejos estructuralmente pero que se tenían que sintetizar (por ejemplo las bisoxazolidinas, los ferrocenos y los paraciclofanos). Además, no ofrecían buenos resultados en las adiciones sobre aldehídos alifáticos.

La utilización del $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ fue una mejora importante, pues se pudieron emplear ligandos más sencillos como derivados de la *L*-prolina y de la *L*-fenilalanina con buenas enantioselectividades para aldehídos aromáticos pero, al igual que en los casos anteriores, esta metodología no acababa de funcionar con aldehídos alifáticos.

La combinación $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y BINOL apareció, finalmente, como uno de los métodos de elección, dado que todos los reactivos son comerciales y se obtienen buenas enantioselectividades en las adiciones sobre aldehídos aromáticos y alifáticos, incluso los lineales.

Otro método muy efectivo es la adición de Carreira, empleando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, Et_3N y NME. Los excesos enantioméricos descritos eran excelentes para los aldehídos alifáticos aunque eran más bajos para los aldehídos aromáticos y la reacción era totalmente ineficaz con aldehídos alifáticos lineales.

Finalmente, la variante de Jiang y col. de este método permitía obtener adiciones sobre aldehídos lineales con buenos excesos enantioméricos cambiando únicamente la NME por un derivado.

Un análisis crítico de todos estos métodos desarrollados para obtener alcoholes propargílicos a partir de alquinos y aldehídos dejaba como metodías más versátiles las de Pu/Chan ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$) y Carreira ($\text{Zn}(\text{OTf})_2/\text{NME}$).

Dado que en el momento de iniciar esta Tesis teníamos experiencia en el grupo en las alquilaciones de Carreira, comenzamos nuestro trabajo utilizando dicha metodología. No obstante, para ciertos casos, pensamos que la metodología Pu/Chan podía ser una alternativa muy interesante.

Nuestro interés en la síntesis estereoselectiva de 2-alquín-1,4-dioles nos hizo buscar nuevos métodos generales y versátiles para acceder a todo tipo de estos compuestos. Por eso la reacción de Carreira fue una de las primeras elecciones, pues nos permitía formar los alcoholes propargílicos enantio- y diastereoméricamente puros y podíamos hacer variar las dos cadenas R y R'.^{49c}

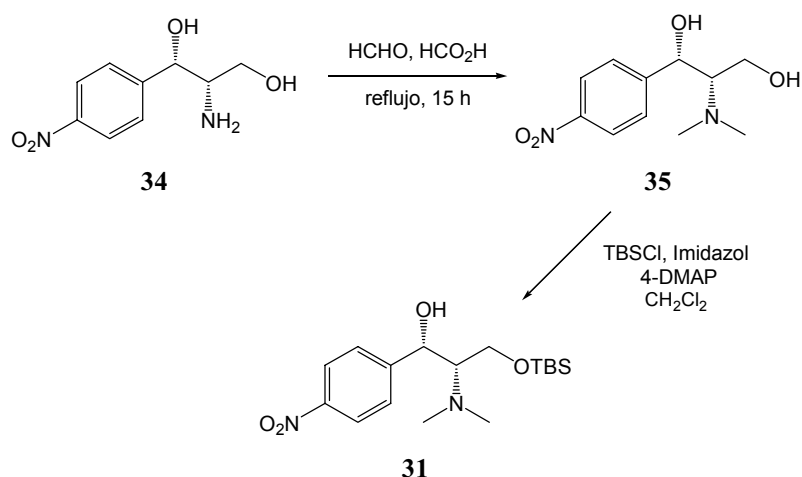
No obstante, la reacción de Carreira tiene sus limitaciones: (i) no funciona bien con aldehídos lineales, generando producto de autocondensación del aldehído, (ii) da rendimientos relativamente bajos con aldehídos aromáticos, (iii) presenta problemas de reactividad con moléculas más complejas y (iv) nuestra experiencia indicaba que en algunas adiciones era importante el efecto *matched/mismatched* si se usaban aldehídos quirales conllevando una disminución de los rendimientos y de las estereoselectividades en el caso no favorecido.

Nos propusimos explorar una posible mejora de los dos primeros puntos para poder acceder a una variedad de sustratos más elevada y así tener un método que sería complementario a la reacción de Carreira. En este sentido, estudiamos la adición del benzoato de propargilo a diferentes aldehídos siguiendo los protocolos descritos en el trabajo de Jiang y col. que recomienda el uso de un derivado de la efedrina **31**,^{47a} en el estudio de Soai *et al.* que propone el uso de dietilzinc combinado a derivados de β -aminoalcoholes^{14a} y en los trabajos de Chan y col. que preconizan un precatalizador de dimetilzinc, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y BINOL.^{38,41b}

6. Adiciones enantioselectivas de alquinilzinc sobre aldehídos lineales y aromáticos

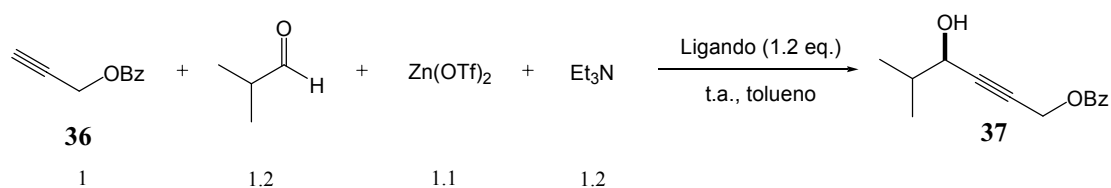
6.1. Reacción de Carreira con un derivado de la efedrina

Jiang y col. sugirieron que las adiciones de alquinos a aldehídos lineales se podían realizar usando el compuesto **31**, derivado de un aminoalcohol quiral comercial **34**. La síntesis de este catalizador se realizó de acuerdo con lo descrito en la literatura.⁴⁷ En una primera etapa se metiló la amina con ácido fórmico y formaldehído a reflujo para después proteger el alcohol primario con el cloruro de *tert*-butildimetilsililo, imidazol y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Se obtuvo el compuesto **31** con un rendimiento global del 59% (Esquema 16).



Esquema 16

En un primer ensayo, comprobamos la efectividad del ligando **31** en la adición del benzoato de prop-2-ino (**36**) sobre el isobutiraldehído, un aldehído ramificado. Empleamos 1.1 eq. de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 1.2 eq. de Et_3N , 1.2 eq. de ligando, 1 eq. de alquino y 1.2 eq. de aldehído en tolueno a temperatura ambiente. El uso de los dos ligandos (**31** y (-)-NME) nos permitió comparar directamente ambos catalizadores.



Entrada	Ligando	Rdto (%)	ee (%)	Configuración ^a
1	(-)-NME	90	97 ^b	(<i>S</i>)
2	31	62	93 ^c	(<i>R</i>)

^a Por comparación con la literatura. ^b Determinado por HPLC y ¹⁹F NMR del ester de Mosher. ^c Determinado por HPLC.

Tabla 17

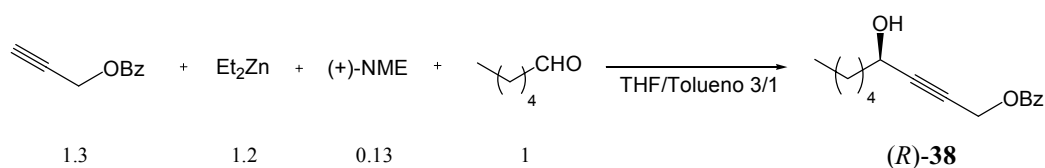
El rendimiento resultó más bajo de lo esperado pero el exceso enantiomérico era relativamente bueno y nos permitió confirmar que la reacción podría tener éxito cambiando el aldehído ramificado por uno lineal.

En contra de lo descrito por Jiang y col., los resultados obtenidos adicionando **36** sobre un aldehído lineal como el hexanal no fueron en absoluto satisfactorios. En el mejor de los casos tuvimos la formación de un alcohol racémico⁵¹ con un rendimiento del 14%.

6.2. Reacción con Et₂Zn y efedrina

En este punto decidimos explorar el uso de dietilzinc como sustituto del Zn(OTf)₂ en la metalación del alquino para probar su adición posterior a los aldehídos aromáticos y lineales. Los numerosos trabajos que combinaban la formación del acetiluro de zinc con Et₂Zn con el uso de aminoalcoholes quirales avalaban en principio esta propuesta.

Desafortunadamente, cuando se puso a reflujo el alquino y el Et₂Zn en cantidad equimolar en THF durante 1 h y a continuación, se le añadió la (+)-NME (10 mol%) y el aldehído en tolueno se obtuvo un rendimiento elevado (84%) pero un exceso enantiomérico muy pobre (10%).⁵¹

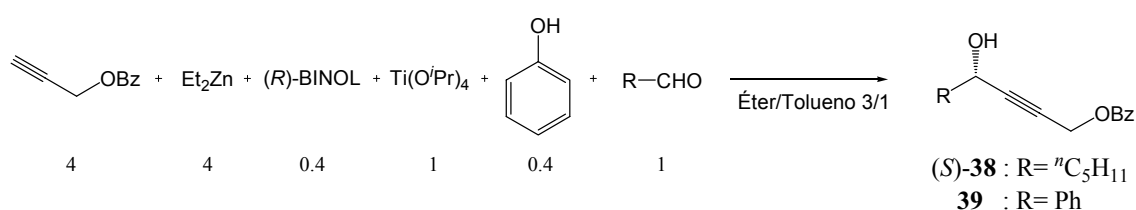


Esquema 17

6.3. Uso del complejo $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$

Los resultados anteriores no resultaron muy esperanzadores, así que basándonos en los trabajos de Chan y col. con aldehídos lineales y aromáticos, decidimos explorar el uso del complejo $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$. Varios grupos habían descrito su efectividad en la adiciones asimétricas de alquinos terminales a aldehídos lineales.

En este tipo de reacción, se preparaba el alquilzinc refluendo el alquino con el Et_2Zn en tolueno durante 1 h. Por otra parte, se agitaban a temperatura ambiente el BINOL y el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ en Et_2O durante 5 min y se añadían a la mezcla de reacción. La adición del aldehído tenía lugar a t.a. Los resultados obtenidos fueron buenos y se demostró que la adición de un aditivo fenólico en la reacción activaba el catalizador $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$.^{41b} Añadiendo simplemente fenol notamos una mejora del rendimiento y del exceso enantiomérico (Tabla 18, entrada 1 y 2).



Entrada	Aldehído	Fenol (eq.)	Rdto (%)	ee (%) ^a
1	$n\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CHO}$	-	71	75
2	$n\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CHO}$	0.4	98	79
3	PhCHO	0.4	98	91

^a Determinado por HPLC

Tabla 18

7. Conclusiones

El objetivo marcado en este estudio, que consistía en encontrar una alternativa a la reacción de Carreira para aldehídos lineales o aromáticos se había conseguido, al menos para el benzoato de prop-2-inilo. Los rendimientos eran casi cuantitativos gracias a la adición de fenol y los excesos enantioméricos eran relativamente buenos. Pero este método también tenía sus limitaciones: (i) se necesitaba el empleo de seis reactivos y dos disolventes, (ii) como muchos métodos ya descritos se usaban cuatro equivalentes de alquino frente a uno sólo de aldehído, (iii) la cantidad de catalizador usada era bastante elevada (40 mol%).

La investigación en este tema sigue siendo activa y recientemente Shibasaki y col. han descrito toda una serie de adiciones efectivas de alquinos a aldehídos alifáticos y aromáticos catalizadas por un complejo In(III)/BINOL.⁵²

Capítulo 2.

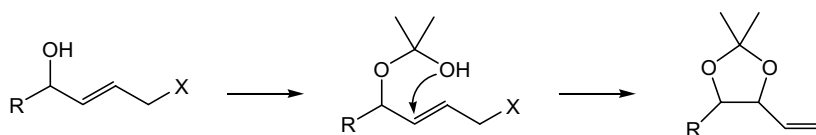
FORMACIÓN DE 1,2- Y 1,3-DIOLES
PROTEGIDOS EN FORMA DE ACETALES

1. Introducción	49
2. Formación de acetales de cinco miembros	53
2.1. <i>Primeros ensayos</i>	53
2.1.1. Vía complejos de π -alilo	53
2.1.2. Con paladio(II)	56
2.2. <i>Un nuevo factor estructural: la introducción de un grupo fenilo</i>	60
2.2.1. Síntesis de los materiales de partida	61
2.2.2. Pruebas de ciclación	62
2.3. <i>Introducción de un grupo gem-dimetilo</i>	66
2.3.1. Síntesis de los materiales de partida	66
2.3.2. Pruebas de ciclación	67
2.4. <i>Introducción de un fenilo y un metilo</i>	69
2.4.1. Síntesis de los materiales de partida	69
2.4.2. Prueba de ciclación	70
2.5. <i>Introducción de un aldehído protegido en forma de dietilacetal</i>	70
2.5.1. Síntesis de los materiales de partida	71
2.5.2. Prueba de ciclación	71
3. Formación de acetales de seis miembros	72
3.1. <i>Introducción</i>	72
3.2. <i>Primeros ensayos</i>	75
3.3. <i>Protección del 1,5-diol en forma de cetal de ocho miembros</i>	75
3.4. <i>Síntesis de compuestos sustituidos en la posición alílica</i>	76
3.5. <i>Ciclaciones</i>	77
4. Transferencia de quiralidad vía heterociclos de boro y silicio	78
4.1. <i>Heterociclos de silicio</i>	79
4.1.1. Formación de alcoxisilanoles	80
4.1.2. Formación e isomerización de un 1,3,2-dioxasilolanos	81
4.2. <i>Heterociclos de boro</i>	81
5. Conclusiones	83

1. Introducción

Tal y como hemos indicado en la Introducción General, la presencia de cadenas de polioles y de poliaminoalcoholes en muchos productos naturales ha generado un gran interés sintético por este tipo de subestructuras. Habitualmente, en el proceso de construcción de estos sintones polifuncionales, muchos pasos son destinados a la protección y desprotección de grupos funcionales. Muy a menudo, la protección de funciones oxigenadas como alcoholes y carbonilos se realiza en forma de acetales. En la literatura, se han empleado para proteger 1,2-dioles,⁵³ 1,3-dioles,⁵⁴ aldehídos⁵⁵ o bien en la síntesis de azúcares.⁵⁶ Los acetales de aldehídos se caracterizan por ser bastante estables en medio básico y por desprotegerse fácilmente en medio ácido.

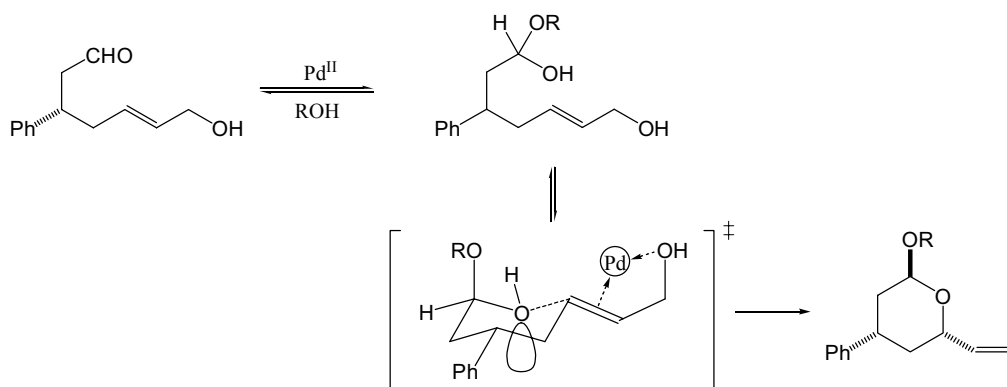
En el marco de nuestro proyecto dirigido a la formación estereoselectiva de 1,2,...n-polioles mediante reacciones de transferencia de quiralidad y como se indica en el Esquema 18, pensamos que resultaría muy interesante que dicha transferencia se realizara a través de un hemiacetal, dando lugar a 1,2-dioles protegidos en forma de acetal.



Esquema 18

Inicialmente, nos planteamos una ciclación catalizada por Pd(II). El Pd(II) tiene la particularidad de poder actuar simultáneamente como ácido de Lewis y como metal de transición en otros procesos catalíticos.⁵⁷ En el caso que nos ocupa, por un lado podría actuar como un ácido de Lewis en la formación del hemiacetal coordinándose a los pares no enlazantes del carbonilo y por otro, interaccionaría con los electrones π de los alquenos y alquinos, permitiendo así el ataque del hemiacetal sobre el enlace múltiple.

De hecho, en la literatura existen algunos ejemplos que inducen a pensar que este tipo de transformaciones podrían tener lugar. Así, Hirai y col. han empleado recientemente estas propiedades en la ciclación de 7-hidroxihept-5-enal vía formación de un hemiacetal.⁵⁸ En el Esquema 19 aparece el curso supuesto de la reacción, en el que por una parte se forma el hemiacetal y por otra parte el paladio se coordina a la vez con el doble enlace y con el grupo hidroxilo, permitiendo así su uso como grupo saliente. En este trabajo se demuestra que un hemiacetal es suficientemente nucleófilo para permitir la ciclación y que es posible controlar la configuración relativa del nuevo centro estereogénico formado. La activación de la olefina con paladio es suficiente para permitir la ciclación y en el estado de transición, la cadena alílica está mucho más favorecida en posición ecuatorial. De esta manera, los autores obtuvieron casi exclusivamente el tetrahidropirano de configuración relativa 4,6-*cis*.



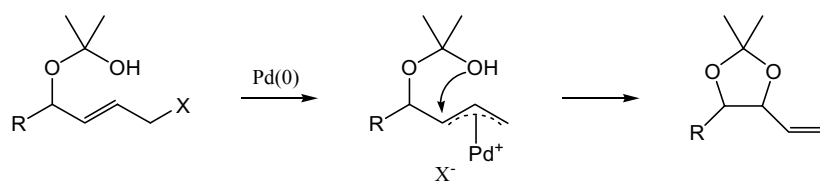
Esquema 19

Cabe remarcar que los mejores resultados se obtuvieron empleando EtOH como disolvente pero cuando el alcohol elegido era más impedido, los rendimientos disminuyeron (Tabla 19).

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Rdto (%)
1	EtOH	2	71
2	Me ₂ CHOH	8	41
3	^t C ₄ H ₉ OH	10	41

Tabla 19

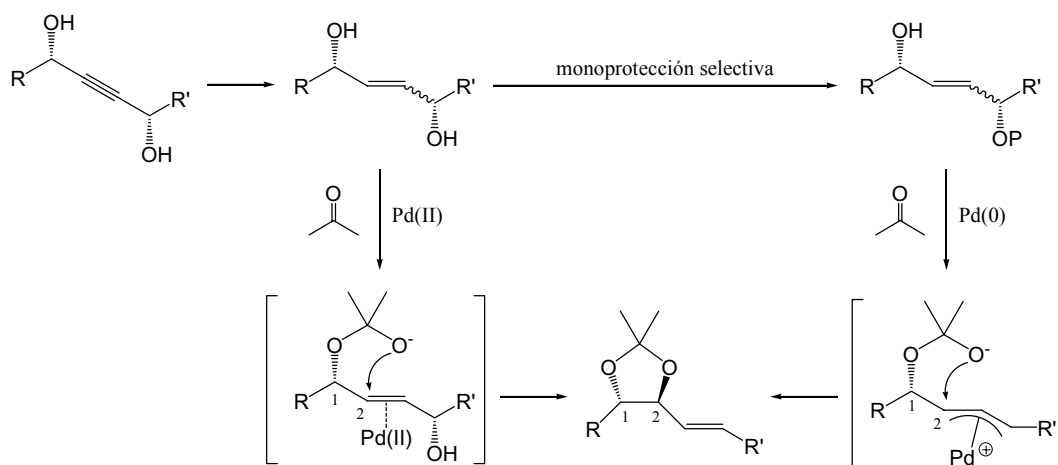
Por otro lado, en nuestros planes tampoco descartábamos la ciclación asistida por Pd(0) u otros metales de transición que formen complejos π -alilo (Esquema 20).



Esquema 20

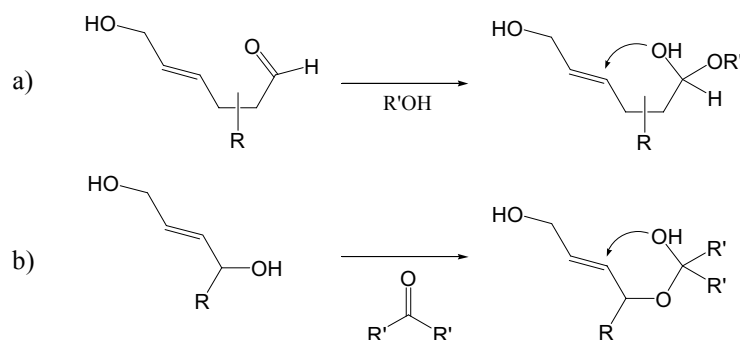
En definitiva, se quería aprovechar la experiencia del grupo en el área de los dioles propargílicos enantioméricamente puros y no simétricos⁴⁹ para sintetizar 1,2-dioles protegidos.

En sentido sintético, pensábamos reducir los triples enlaces de los 2-alquín-1,4-dioles preparados en el capítulo 1 a dobles enlaces *E* o *Z*, para después proteger selectivamente los alcoholes primarios. Finalmente se ensayarían las ciclaciones con catálisis de Pd(II) o Pd(0) buscando la formación de un intermedio hemiacetalico y la transferencia de quiralidad de C_1 a C_2 (Esquema 21).



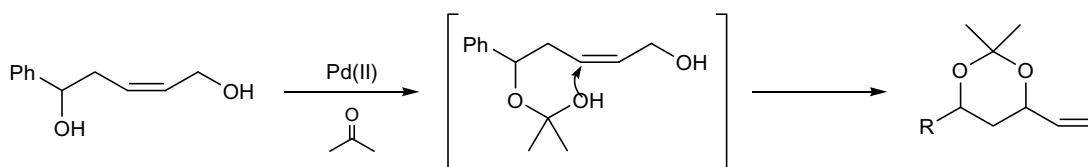
Esquema 21

En el precedente descrito en la literatura, el material de partida lleva un grupo aldehído sobre el que se adiciona un alcohol que se usa como disolvente (Esquema 22, **a**). En nuestro caso, en cambio, la molécula es un diol y se usaría una cetona como disolvente de reacción (Esquema 22, **b**).



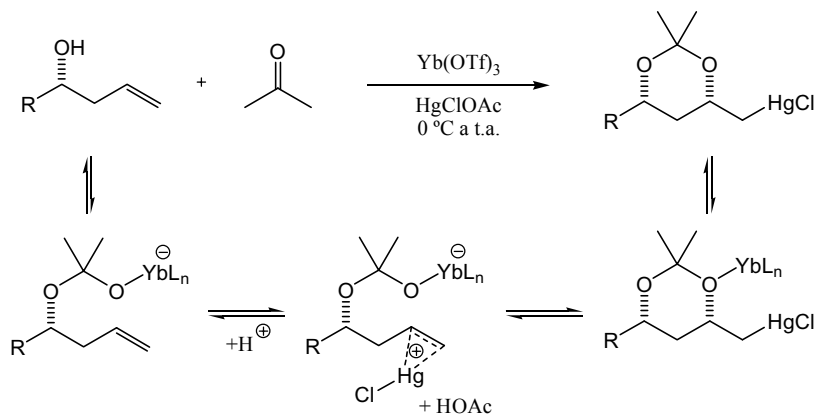
Esquema 22

En este capítulo también hemos intentado llevar a cabo la preparación de 1,3-dioles protegidos. Una colaboración con el grupo del Dr. Jean-Marc Campagne en Gif-Sur-Yvette (Francia) nos permitió trabajar con pent-2-en-1,5-dioles estereoenriquecidos. La ciclación de estos compuestos en presencia de paladio(II) daría acceso a acetales de seis miembros.



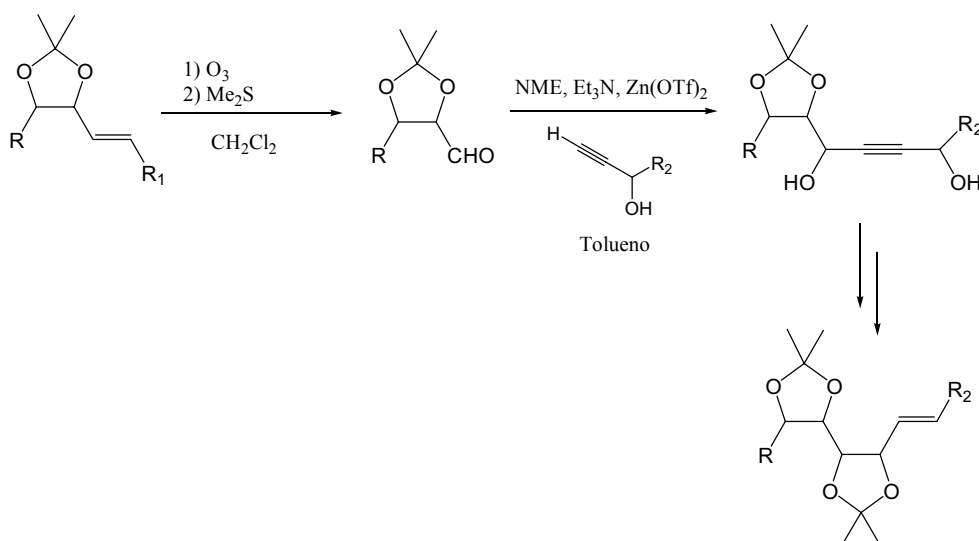
Esquema 23

De hecho, en la literatura ya han aparecido algunas ciclaciones de este tipo. Así, Leighton y col. desarrollaron la síntesis de 1,3-dioles protegidos en forma de acetales a partir de alcoholes homoalílicos en presencia de un catalizador de Hg(II) y de Yb(OTf)₃ (Esquema 24).⁵⁹ Los rendimientos descritos son buenos obteniéndose mayoritariamente el compuesto de configuración relativa *sin*.



Esquema 24

Si los resultados obtenidos en este tipo de ciclaciones fueran buenos y aprovechando la versatilidad de las alquilaciones de Carreira, la finalidad perseguida en último término sería sintetizar cadenas de polioles por un proceso iterativo (Esquema 25). Así, el producto acetálico ciclado podría experimentar una ozonólisis del doble enlace para dar un aldehído que podría reaccionar en una reacción de tipo Carreira para generar un nuevo diol propargílico sobre el cual se podría formar otro acetal y obtener finalmente un tetraol protegido. Sobre el papel, cada estereocentro formado tendría un control estereoquímico independiente.



Esquema 25

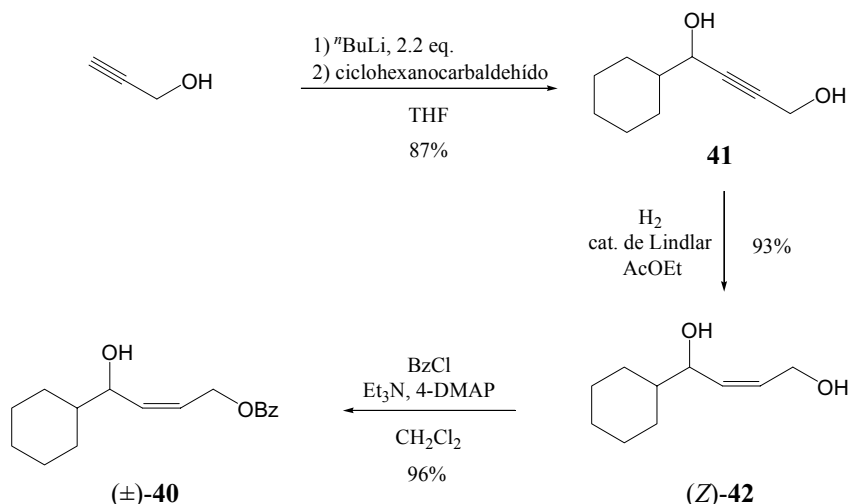
2. Formación de acetales de cinco miembros

Inicialmente abordamos la ciclación de los sistemas 2-alquín-1,4-diol más sencillos, aquellos en los que uno de los alcoholes es primario. Mediante este tipo de ciclaciones – con Pd(0) o Pd(II) – deberíamos acceder a acetales cíclicos de cinco miembros.

2.1. Primeros ensayos

2.1.1. Vía complejos de π -alilo

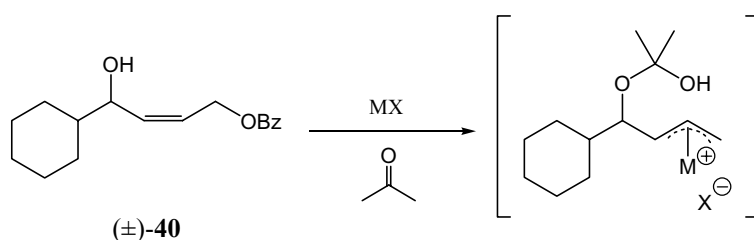
Las primeras pruebas se realizaron para explorar la reactividad bajo catálisis de paladio(0). Por eso, sintetizamos un 1,4-diol racémico y monoprotegido en forma de benzoato: el benzoato de (*Z*)-4-ciclohexil-4-hidroxi-2-enilo, (\pm)-**40** (Esquema 26).



Esquema 26

Para ello, se preparó el acetiluro del alcohol propargílico empleando 2.2 eq. de $n\text{BuLi}$ y se adicionó sobre el ciclohexanocarbaldehído para dar el diol propargílico **41**. A continuación se redujo el triple enlace a doble enlace *Z* por hidrogenación empleando el catalizador de Lindlar: una mezcla de Pd/CaCO_3 (5% en peso) envenenada con plomo y quinoleína.⁶⁰ Finalmente, se monoprotegió selectivamente el alcohol primario con cloruro de benzoílo.

El producto **(±)-40** disponía de un benzoato como grupo saliente para formar el complejo π -alilo con un metal de transición y su alcohol libre permitiría la formación un intermedio hemiacetalico (Esquema 27).



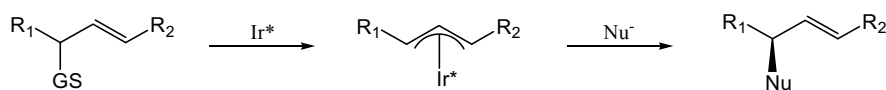
Esquema 27

El $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ fue el primer catalizador que ensayamos en este tipo de ciclaciones. Así, cuando se disolvió **(±)-40** en acetona en presencia de un 20 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a t.a. se recuperó el material de partida. La adición de un ácido de Lewis además del paladio como LaCl_3 (20 mol%) o bien $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%), que activase la formación del hemiacetal no mejoró los resultados. Con la idea de aumentar la

nucleofilia del hemiacetal intermedio se adicionó Et_2Zn , pero no se obtuvo el efecto deseado. En cada uno de estos casos, no se observó mejora cuando se puso la mezcla a reflujo del acetona.

También se exploraron otros metales con propiedades análogas al paladio en la formación de complejos de π -alilo como el iridio y el molibdeno.

Takeuchi *et al.* realizaron la primera alquilación alílica regioselectiva empleando un complejo de iridio y un ligando de fósforo.⁶¹ Más tarde los grupos de Hartwig⁶² y Helmchen⁶³ realizaron alquilaciones regioselectivas y enantioselectivas (Esquema 28) a partir de compuestos proquirales usando fosforamiditos quirales.



Esquema 28

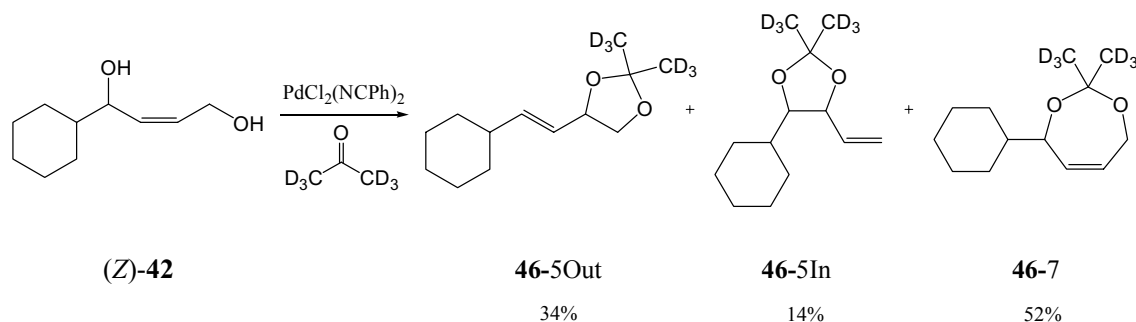
Los diferentes intentos realizados con el alcohol (\pm)-**40** y $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (10 mol%) fueron infructuosos recuperándose el material de partida. La adición de un ligando como el $\text{P}(\text{OEt})_3$ o el $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$ no cambió el resultado. En la literatura se describe la preparación de un precatalizador agitando $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.1 eq.), $\text{P}(\text{OPh})_3$ (0.2 eq.) y la propilamina (36 eq.) a 50 °C durante 20min.^{62b,f} En estas condiciones, cuando se le añadió (\pm)-**40** y acetona y se agitó a 50 °C se recuperó el material de partida. La adición de ácido de Lewis como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1 eq.) para intentar favorecer la formación del hemiacetal tampoco tuvo éxito.

El molibdeno también ha demostrado ya su capacidad para formar complejos π -alilo.⁶⁴ En base a estos precedentes, se probó la ciclación con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (0.2 eq.) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 1 eq.) en acetona a 60 °C. En este caso, la adición de una base fuerte como la DBU podría arrancar el protón del alcohol libre y facilitar la formación del intermedio hemiacetalítico. En la práctica, se recuperó el material de partida.

También se probó como catalizador $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{bpy})$.⁶⁵ Este catalizador se preparó refluendo durante 2 h cantidades equimolares de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (**43**) y 2,2'-bipiridilo (**44**) en tolueno (Esquema 29). Se filtró y se obtuvo un sólido rojo. A pesar de la

directamente sobre el diol (*Z*)-**42**. El primer experimento se realizó en un tubo de RMN donde se introdujeron el material de partida (*Z*)-**42**, el $\text{PdCl}_2(\text{NPh})_2$ (5 mol%) y acetona deuterada (0.7 mL). Después de 1 min parecía que la reacción ya había llegado al equilibrio y observamos la formación de tres nuevos productos que se asignaron a las estructuras: **46-5Out** (34%), **46-5In** (14%) y **46-7** (52%).⁶⁶

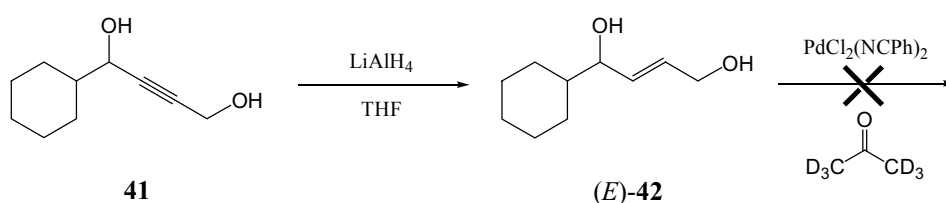
Los compuestos formados durante la reacción eran inseparables por cromatografía, incluyendo los acetales de cinco o siete miembros y el material de partida. La interpretación de los espectros de RMN para cada ensayo resultó ser bastante compleja y no pudo ser completa debido a las mezclas obtenidas. Se buscaron únicamente los picos representativos de cada compuesto para poder integrarlos y determinar las conversiones. Únicamente se pudieron separar por cromatografía pequeñas fracciones de cada producto que ayudaron a su análisis. Así, se asignaron los compuestos **46-5Out** y **46-5In** por RMN de ^1H y RMN bidimensional (COSY). El compuesto **46-7** se asignó por comparación de ^1H y ^{13}C con otro acetal de siete miembros descrito en la literatura.⁶⁷



Esquema 30

Este resultado no era satisfactorio por dos motivos: el primero era que se formaba un acetal de siete miembros **46-7** que parecía bastante favorecido (52%) y el segundo era que de los dos acetales de cinco miembros, el producto mayoritario correspondía al no deseado **46-5Out**.

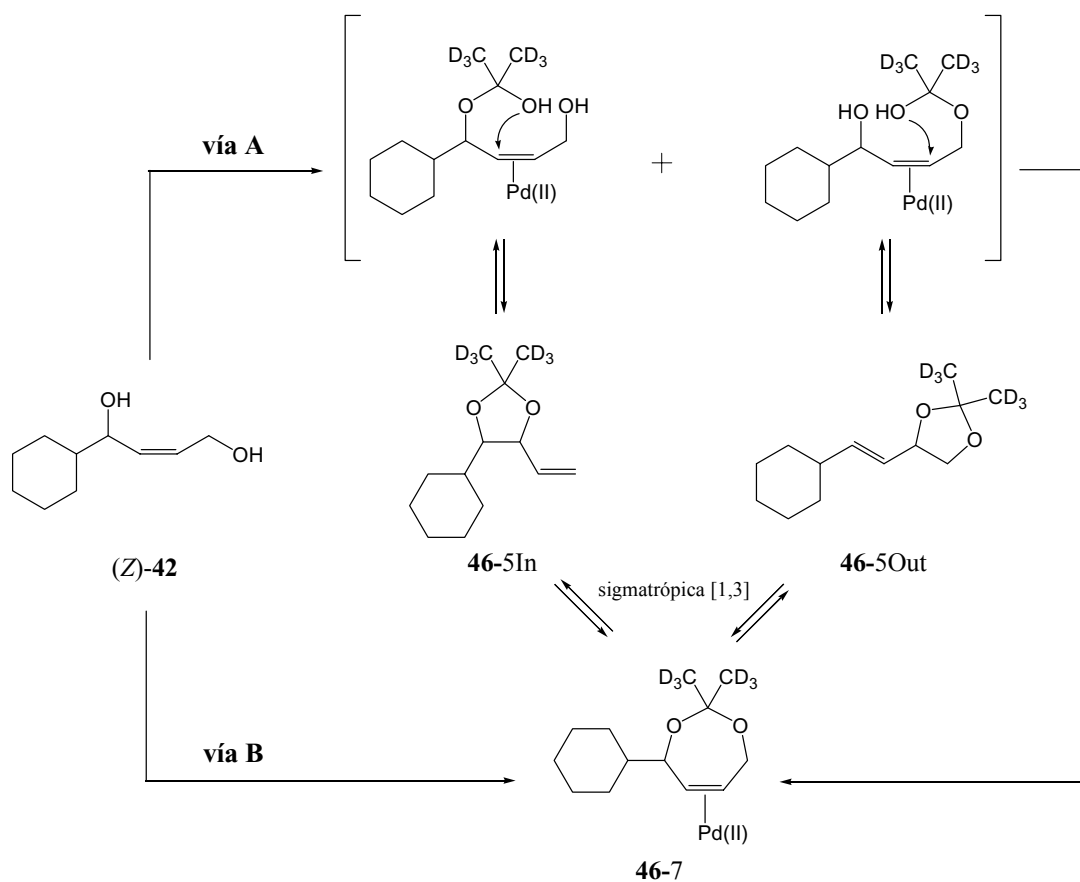
Para impedir la formación del acetal de siete miembros, decidimos probar la reacción sobre un compuesto con un doble enlace de configuración *E*. Para ello se sintetizó el (*E*)-**42** a partir de **41** reduciendo el triple enlace a doble enlace *trans* con un exceso de LiAlH_4 en THF a 0 °C.



Esquema 31

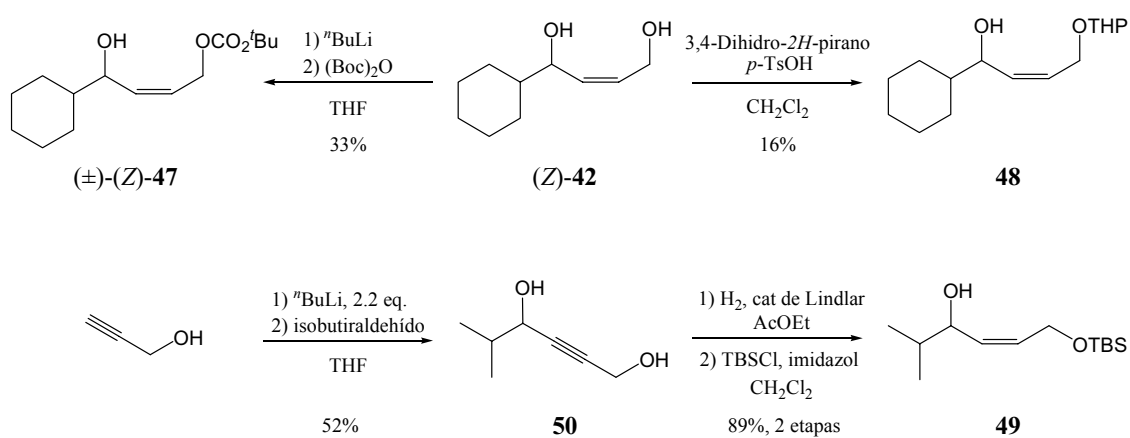
Como esperábamos, no tuvimos en este caso formación del acetal de siete miembros pero tampoco de cinco miembros y sólo se recuperó el material de partida ((*E*)-**42**).

Este último experimento, en el que no se han detectado productos derivados de ciclación, nos hizo pensar que el ciclo de siete miembros podía ser un intermedio clave en los dioles *Z*, y que por tanto, cuando no hay posibilidad de que se forme como en el caso del diol (*E*)-**42**, la reacción no evoluciona. El Esquema 32 intenta resumir los posibles caminos de reacción que podrían tener lugar a partir de (*Z*)-**42**. Inicialmente, la *vía A* parecía tener sentido, el Pd(II) se coordinaría al doble enlace y se podrían formar dos hemiacetales regioisómeros que darían lugar a la formación de los dos acetales de cinco miembros correspondientes al ataque nucleófilo sobre el doble enlace. Estos intermedios también podrían evolucionar hacia el acetal de siete miembros vía una transposición. Estudiando los resultados obtenidos con el compuesto de configuración *E*, se podría pensar en un mecanismo alternativo (*vía B*). La etapa clave sería la formación del acetal de siete miembros **46-7** que se isomerizaría a **46-5Out** y **46-5In** vía reacciones sigmatrópicas [1,3] asistidas por Pd(II).



Esquema 32

Dado que todos los productos de reacción resultaban inseparables, se intentó controlar la regioselectividad de la reacción protegiendo el alcohol primario con diferentes grupos protectores y para ello se sintetizaron tres nuevas mol\u00e9culas: (\pm)-**(Z)-47**, **48** y **49**.

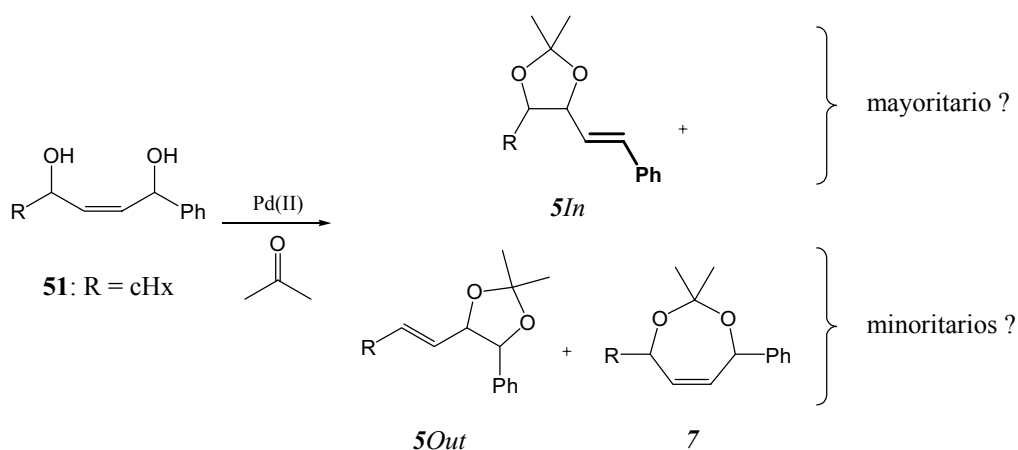


Esquema 33

Al igual que en los experimentos anteriores, se hicieron pruebas de ciclaciones en tubo de RMN con acetona deuterada. Con las moléculas protegidas con los grupos benzoato y carbonato ((±)-**40** y (±)-(Z)-**47**, respectivamente) se recuperó el material de partida. Interpretamos que esos grupos, estables en las condiciones de reacción, impedían que el acetal de siete miembros se formase. En cambio, con las dos otras moléculas protegidas con los grupos *THP* y *TBS* (respectivamente **48** y **49**), se obtuvieron los mismos acetales de cinco o siete miembros que en el caso de los dioles. En el medio de reacción, se observó una pérdida de los grupos protectores y, al parecer, los dioles siguieron una evolución similar a la descrita en el Esquema 32 (*vía B*).

2.2. Un nuevo factor estructural: la introducción de un grupo fenilo

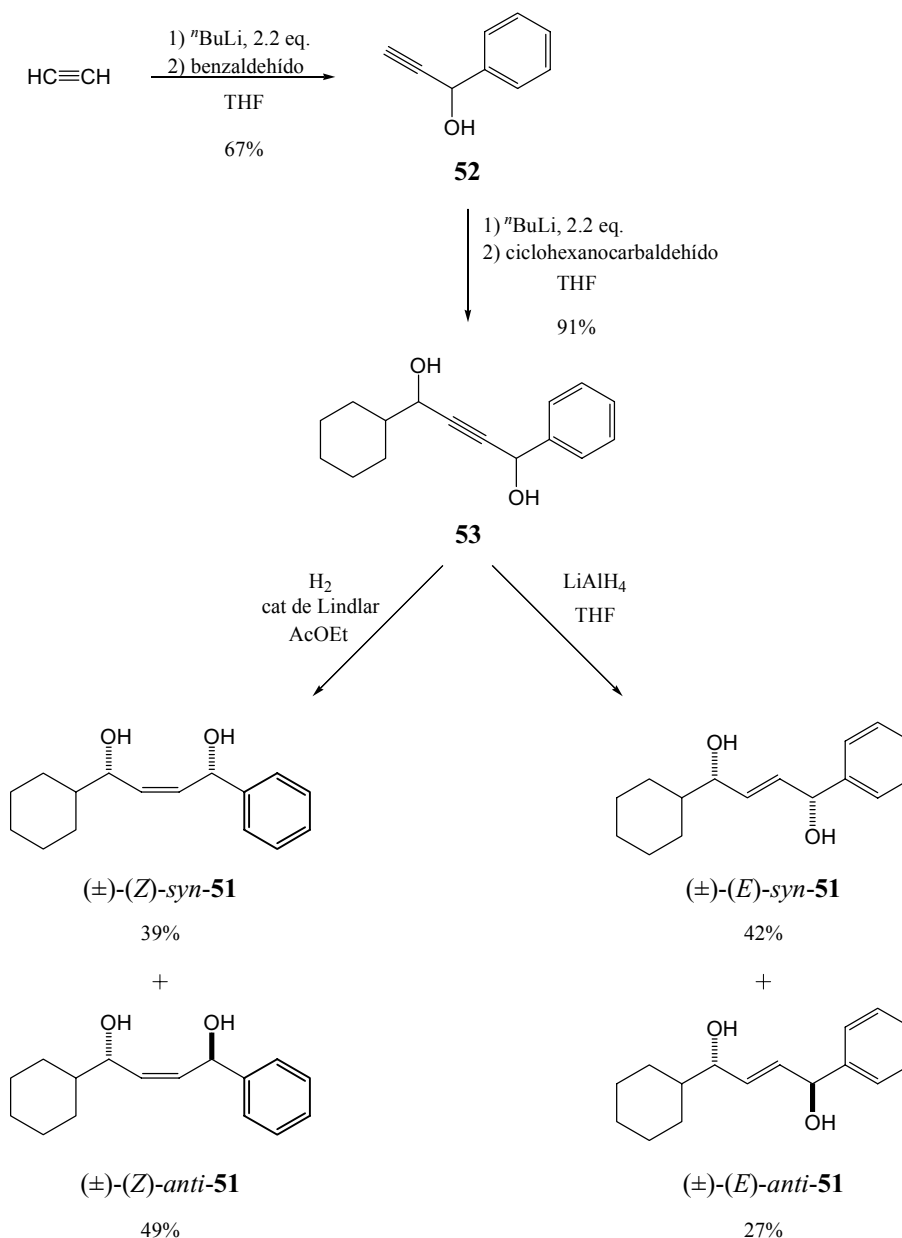
Dado que en los casos anteriores, las consideraciones estéricas (alcohol primario frente a secundario) no originaron selectividades significativas, pensamos en dirigir las ciclaciones con argumentos electrónicos. La introducción de un grupo fenilo en la posición alílica de la molécula (sintetizando **51**) podría ser la solución. De este modo, podrían entrar en juego factores de deslocalización electrónica que favoreciesen la formación del acetal deseado *5In*. De los tres compuestos (*5In*, *5Out*, **7**) que se podían formar durante la reacción, era el único que tenía el doble enlace conjugado al grupo fenilo.



Esquema 34

2.2.1. Síntesis de los materiales de partida

La síntesis del 1-ciclohexil-4-fenilbut-2-eno-1,4-diol (**51**) se inició con la formación del 1-fenilprop-2-ino-1-ol (**52**) a partir de acetileno y benzaldehído por un método descrito por Mortier *et al.*⁶⁸ A continuación se formó el dianión de **52** con 2.2 eq. de ⁿBuLi en THF a -78 °C y se añadió el ciclohexanocarbaldehído. El 1-ciclohexil-4-fenilbut-2-ino-1,4-diol (**53**) formado se pudo reducir por hidrogenación o con LiAlH_4 para la obtención de olefinas *Z* o *E* respectivamente. En los dos casos, los diastereómeros *syn* y *anti*, que eran separables por cromatografía, se obtuvieron con muy buenos rendimientos.



Esquema 35

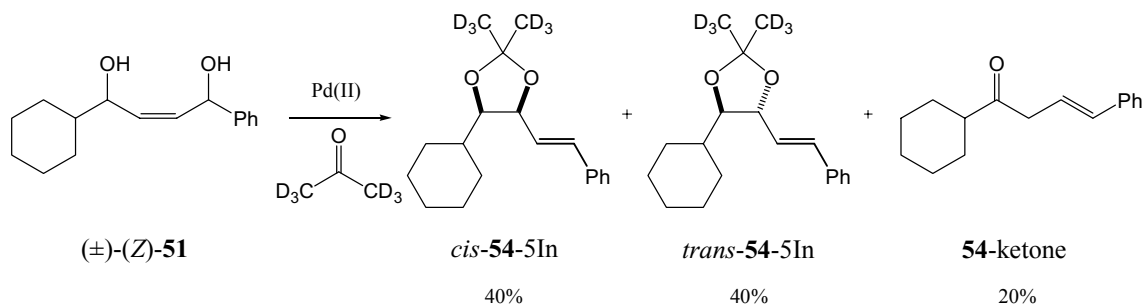
2.2.2. Pruebas de ciclación

Las ciclaciones se probaron en las mismas condiciones que en casos anteriores, es decir, en un tubo de RMN con 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{NPh})_2$ y acetona deuterada.

- Compuesto con el doble enlace *cis*: (\pm)-(*Z*)-**51**

Se ensayó en primer lugar la reacción sobre el (*Z*)-1-ciclohexil-4-fenilbut-2-eno-1,4-diol ((\pm)-(*Z*)-**51**). La reacción fue casi inmediata y se observó la formación de tres productos inseparables. Los dos primeros se identificaron como acetales diastereoméricos de cinco miembros (40% cada uno).⁶⁶ El tercero era una cetona (20%),⁶⁶ que aparecía muy probablemente como consecuencia de la descomposición parcial del material de partida en las condiciones de reacción.

La estructura de los compuestos obtenidos se dedujo por analogía con los resultados obtenidos en el caso de los acetales **46**. Además, la configuración relativa de **54-5In** se estableció gracias a un análisis de RMN bidimensional (NOESY).

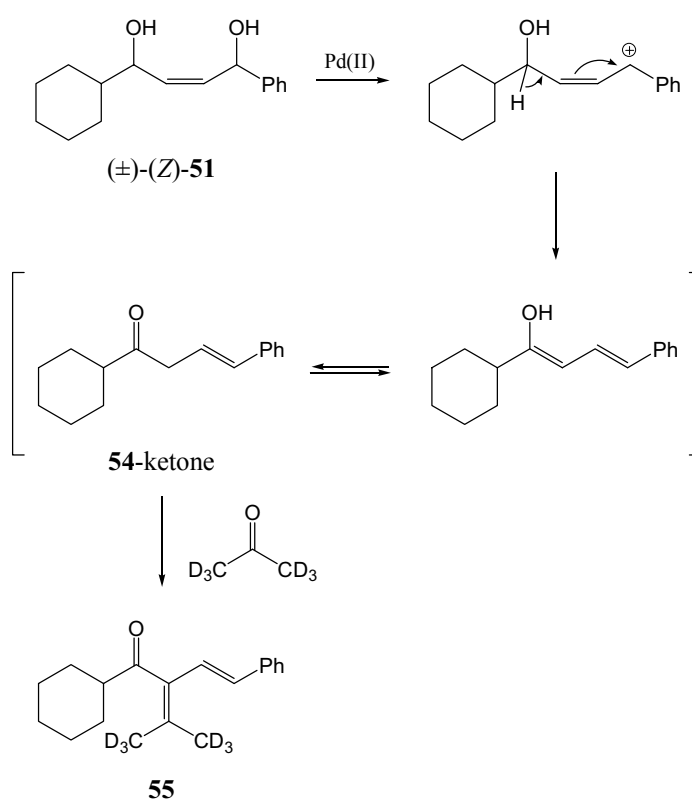


Esquema 36

Sin duda alguna, habíamos dado un paso importante en cuanto a la regioselectividad, pues no se observaron ni el otro regioisómero de cinco miembros ni tampoco el acetal de siete miembros. Hay que destacar que tal y como anticipamos, los tres compuestos obtenidos tenían el grupo fenilo conjugado con el doble enlace.

• Evolución de la reacción

La aparición de estos tres productos fue muy rápida, pero no obstante, observamos que la reacción seguía evolucionando con el tiempo. Observamos que la cetona **54** se convertía en la cetona **55** (Esquema 37). Supuestamente, se formaba el carbocatión muy favorecido, a la vez bencílico y alílico, que podría sufrir una eliminación para dar lugar a la formación del enol conjugado, tautómero de la cetona **54**-ketone. Finalmente, la condensación de esta cetona sobre la acetona deuterada (disolvente de reacción) catalizada por Pd(II) daba el compuesto **55**.



Esquema 37

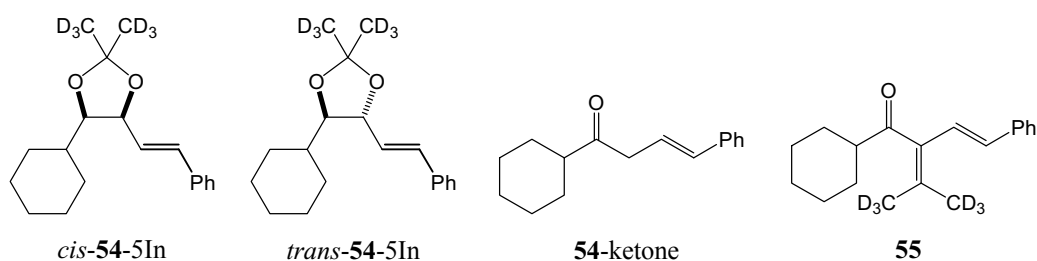
En un experimento paralelo se comprobó la viabilidad de esta última transformación. Se pudo obtener la cetona **54**-ketone pura haciendo reaccionar (±)-(Z)-**51** con PdCl₂(NPh)₂ (10 mol%) en THF con 10 eq. de acetona. La formación del intermedio hemiacetal era ahora más difícil y se obtuvo únicamente el producto de eliminación. Así, se añadió acetona deuterada y PdCl₂(NPh)₂ sobre la cetona **54**-ketone pura y se obtuvo de manera cuantitativa **55**.

Por otro lado también observamos por RMN que al alargar los tiempos de reacción, se observaba una disminución de la cantidad del compuesto *cis*-**54**-5In hasta su desaparición total. Inicialmente, pensamos en una isomerización del acetal *cis* al acetal *trans*, pero un experimento donde se añadió un patrón interno (tolueno) nos demostró que tal isomerización no se producía.

• Experimento con patrón interno

Se realizó el mismo experimento añadiendo una gota de tolueno y se registró el espectro de RMN asignando el valor cien a la integración del metilo del tolueno.

Se puede ver en la Tabla 21 que a los diez minutos de reacción (entrada 1), había aproximadamente una relación 40/40/20 (exactamente 120/107/67) entre los tres compuestos *trans*-**54**-5In, *cis*-**54**-5In y **54**-ketone. Después de una hora (entrada 2), sólo se observaba la disminución de la cantidad de *cis*-**54**-5In. A las 15 horas, la cantidad de *trans*-**54**-5In era igual que al principio pero ya no había *cis*-**54**-5In y la cetona se había convertido totalmente en **55**. No conseguimos racionalizar la desaparición del acetal de cinco miembros *sin*. Durante el proceso no aparecía ningún producto nuevo por RMN o CCF y el estudio del espectro de RMN después de haber hecho un work-up tampoco nos dio ninguna pista. El producto pudiera haberse degradado y precipitado junto al producto de degradación del catalizador de paladio.



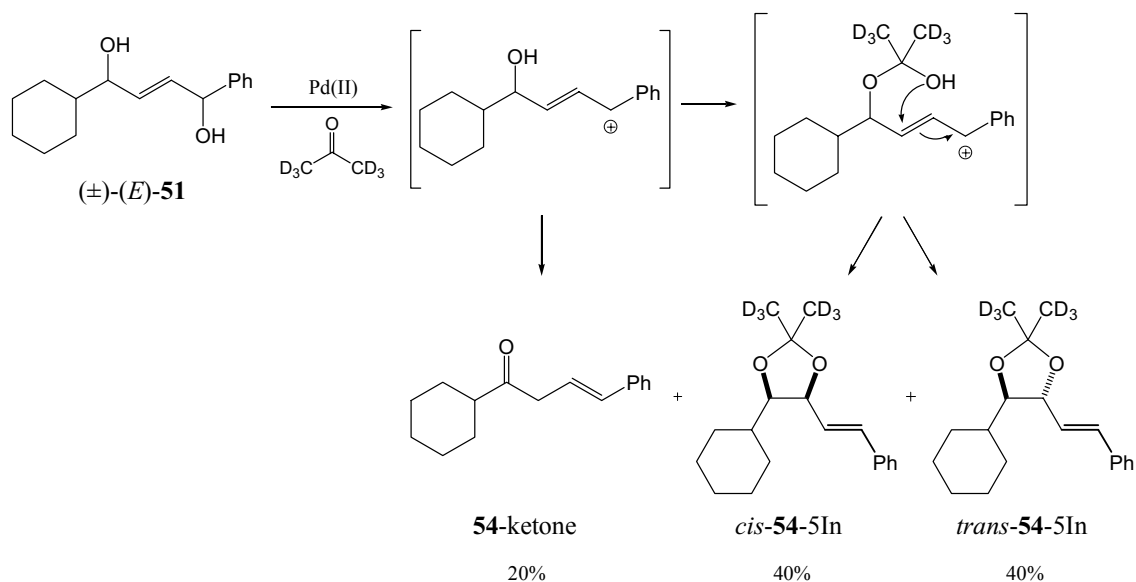
Entrada	Tiempo	Tolueno	<i>trans</i> - 54 -5In	<i>cis</i> - 54 -5In	54 -ketone	55
1	10 min	100	120	107	67	0
2	1 h	100	121	63	67	0
3	15 h	100	122	0	0	67

Tabla 21

- Compuesto con el doble enlace *trans*: (\pm)-(*E*)-**51**

Para completar este estudio, se probó además la ciclación del diol con doble enlace de configuración *E*: el (*E*)-1-ciclohexil-4-fenilbut-2-eno-1,4-diol ((\pm)-(*E*)-**51**). Para nuestra sorpresa, dio exactamente los mismos resultados que su isómero *Z* y sufrió la misma evolución. De hecho, los cuatro diastereómeros de **51** (*Z-sin*, *Z-anti*, *E-sin* y *E-anti*) experimentaban la misma evolución.

Este hecho indicaba que el mecanismo era idéntico en los cuatro casos. El acetal de siete miembros no parecía ser el intermedio común y los datos sugirieron que en este caso la primera etapa era la formación del carbocatión alílico-bencílico (Esquema 38), lo que también explicaría porque la relación *cis/trans* del acetal formado era aproximadamente 1:1.



Esquema 38

- Cambio de parámetros

Por desgracia, en todos los casos los productos eran inseparables. Por eso se tenía que encontrar un método para sintetizar selectivamente el acetal de cinco miembros *cis* o *trans* además de minimizar la formación de la cetona. Se ensayaron varias opciones:

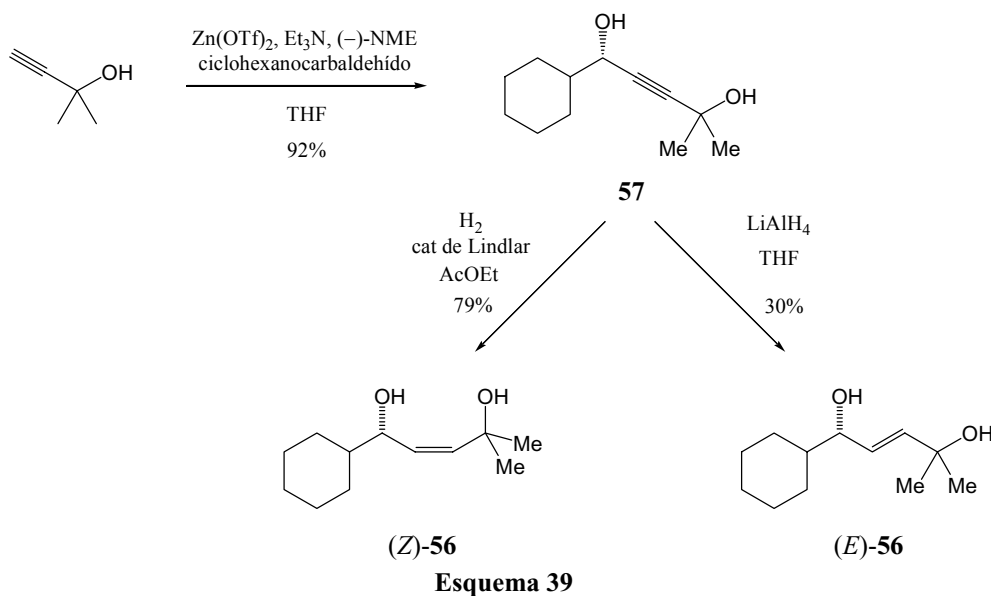
- Bajando la temperatura a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sólo se consiguió reducir la velocidad de reacción pero se formaban las mismas proporciones. Ninguno de los dos acetales de cinco miembros resultó más favorecido cinéticamente.
- Cuando se aumentó la cantidad de catalizador del 1% hasta el 20%, sólo se observaron reacciones más rápidas. Pero las evoluciones hacia los isómeros *trans*-**54**-**5In** y **55** fueron muy similares.
- Tampoco variaron las proporciones cuando se usaron otros catalizadores (20 mol% de *p*-TsOH·H₂O, Yb(OTf)₃, Zn(OTf)₂, Sc(OTf)₃ y PtCl₂). Únicamente en el caso de SnCl₄ se observó algo diferente: la obtención cuantitativa de la cetona no deseada **55**.

2.3. Introducción de un grupo *gem*-dimetilo

Después de probar los efectos electrónicos añadiendo un grupo fenilo, queríamos saber si la adición de impedimento estérico podría modificar la diastereoselectividad. Por eso, intentamos introducir dos grupos metilo. Así, sintetizamos el (*S*)-1-ciclohexil-4-metilpent-2-eno-1,4-diol (**56**).

2.3.1. Síntesis de los materiales de partida

La síntesis del alquino precursor **57** no fue tan fácil como las anteriores porque la formación del acetiluro con 2.2 eq. de ⁿBuLi seguido por la adición del aldehído no evolucionó hacia el producto deseado. En cambio, la reacción de Carreira no ofreció dificultad alguna. Así, se sintetizó el alcohol propargílico enantioméricamente puro **57**. Su reducción con los reactivos adecuados dio (*Z*)-**56** y (*E*)-**56** en un 79% y 30% de rendimiento respectivamente.

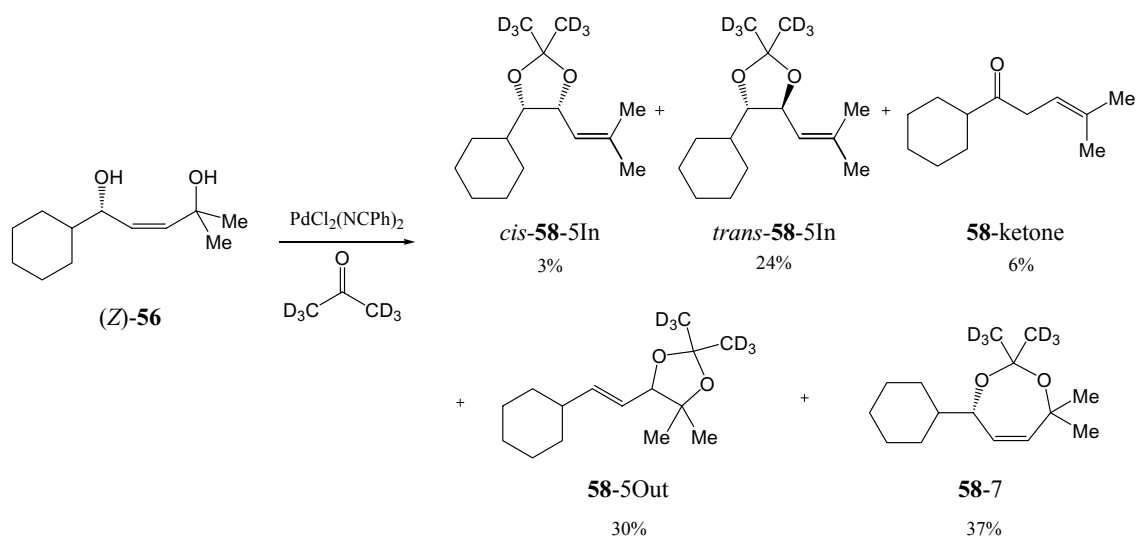


2.3.2. Pruebas de ciclación

Las ciclaciones se probaron en la mismas condiciones que en casos anteriores, es decir, en tubo de RMN con 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{NPh})_2$ y acetona deuterada.

- Compuesto con el doble enlace *cis*: (Z)-56

Se observó la formación de cinco compuestos durante la reacción de ciclación de (Z)-56.



En este caso, nos encontramos en una situación intermedia a los casos anteriores, y posiblemente compitan dos mecanismos:

Por una parte el hecho de que (*Z*)-**56** tenga un doble enlace de configuración *cis* favorecería la formación del anillo de siete miembros **58-7** (37% en la mezcla final) que podría evolucionar a **58-5Out** (30%) y **58-5In** (24% + 3%) por una reacción sigmatrópica [1,3] asistida por Pd(II). Sin embargo, este hecho parece justificar que haya una cantidad tan elevada de **58-5In** y menos la presencia de la cetona **58-ketone** (6%).⁶⁶

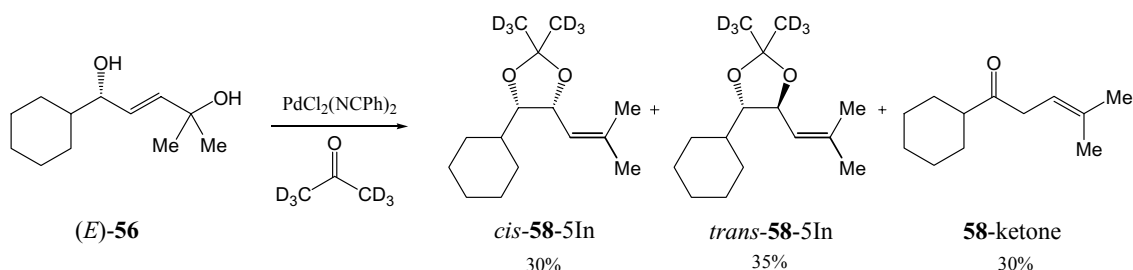
Por otra parte, todavía teníamos la posibilidad de formar un carbocatión bastante estable porque sería alílico y terciario. Este carbocatión daría lugar a la formación de **58-5In** y el inevitable producto de eliminación, la cetona **58-ketone**.

Por primera vez, se observó un control en la diastereoselectividad (*trans/cis* de 9/1) durante la formación de **58-5In**. La mayor parte de **58-5In** provenía del segundo mecanismo (carbocatión), donde un análisis detenido con modelos moleculares indicaba que sólo una cara de la molécula era accesible para un ataque nucleófilo del hemiacetal.

La selectividad podría eventualmente ser mejor si únicamente funcionase el segundo de los mecanismos, porque el 3% de *cis*-**58-5In**⁶⁶ podría provenir del primer mecanismo.

• Compuesto con el doble enlace *trans*: (*E*)-**56**

La ciclación del isómero *E*, (*E*)-**56**, condujo a la formación de tres compuestos en cantidad casi iguales, *cis*-**58-5In**, *trans*-**58-5In** y **58-ketone** (30%, 35% y 30% respectivamente).⁶⁶



Esquema 41

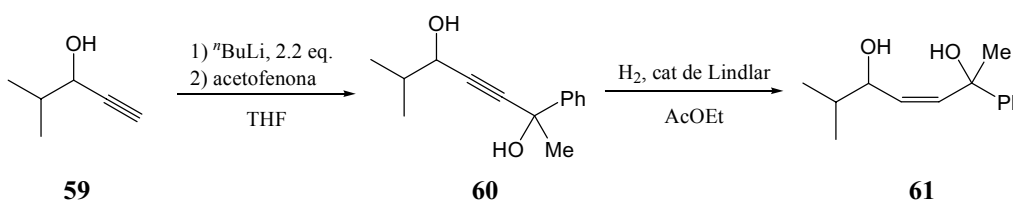
Aparentemente, únicamente se observó un mecanismo de reacción en este caso, el que presumiblemente pasa por el carbocatión. El estudio sobre modelos moleculares para esta reacción indicaba que el impedimento estérico que en el isómero *Z* era importante, no existía cuando el doble enlace era de configuración *E*, lo que podría producir la formación de los dos diastereómeros en cantidades casi iguales.

2.4. Introducción de un fenilo y un metilo

Había dos parámetros que parecían importantes en la síntesis de acetales de cinco miembros. El primero era que el mecanismo tenía que pasar por la formación de un carbocatión para impedir la formación del acetal de siete miembros. El segundo era que parecía necesitarse un cierto impedimento estérico que favoreciese el ataque por una única cara. Por eso, pensamos que un carbocatión terciario conteniendo como mínimo un grupo fenilo podría resolver el problema de selectividad.

2.4.1. Síntesis de los materiales de partida

La adición de alquinos a cetonas no suele ser trivial. La adición del alquino terminal **59**[†] sobre la acetofenona en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nos permitió obtener el diol propargílico **60** como mezcla de diastereoisómeros. Su reducción por hidrogenación usando el catalizador de Lindlar dio lugar a la formación del (*Z*)-6-metil-2-fenilhept-3-eno-2,5-diol (**61**).



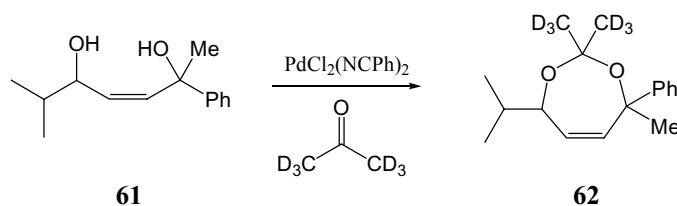
Esquema 42

[†] Preparado y cedido por Marta Amador (Tesis Doctoral)

2.4.2. Prueba de ciclación

La prueba se hizo una vez más en tubo de RMN con 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{NPh})_2$ y acetona deuterada.

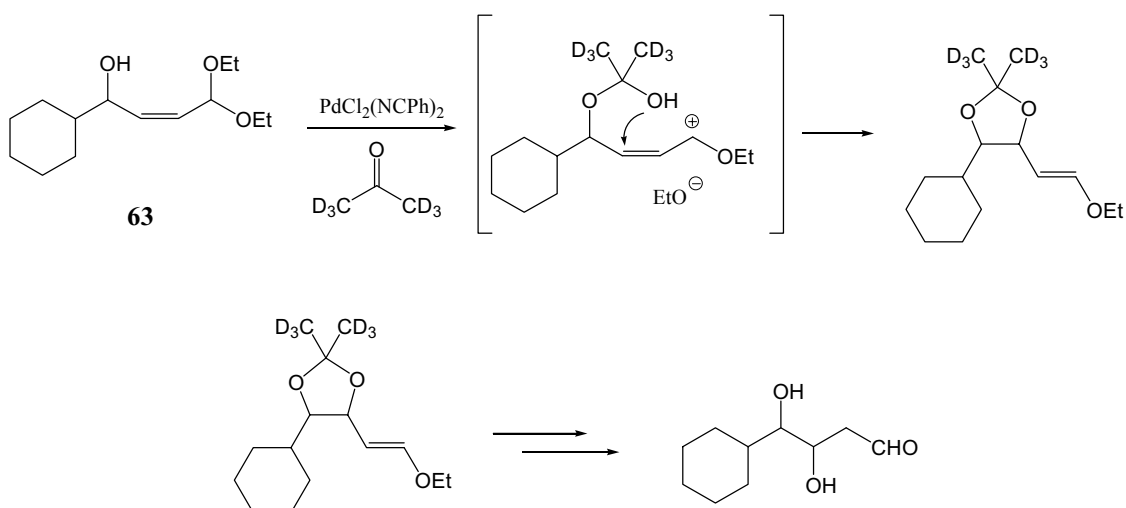
Para nuestra sorpresa, se formó un único producto muy estable: el acetal de siete miembros **62**. Este resultado no era muy prometedor y en este punto no se hicieron más pruebas.



Esquema 43

2.5. Introducción de un aldehído protegido en forma de dietilacetal

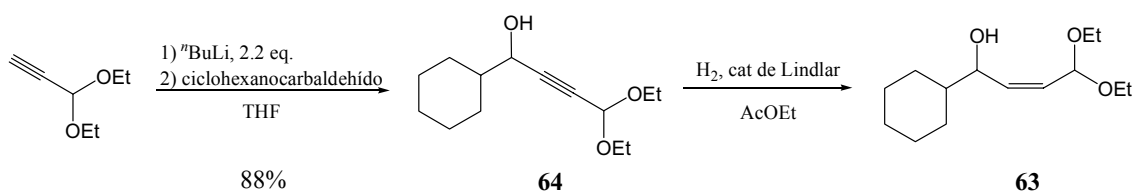
En una búsqueda de grupos que dirigiesen la ciclación regioselectiva se pensó también en el uso de un sustrato que tuviese un grupo acetálico en posición alílica (Esquema 44). La idea era ionizar este grupo formando un carbocatión estabilizado sobre el que ciclase el hemiacetal para dar un acetal cíclico precursor de un aldehído β,γ -dihidroxiado.



Esquema 44

2.5.1. Síntesis de los materiales de partida

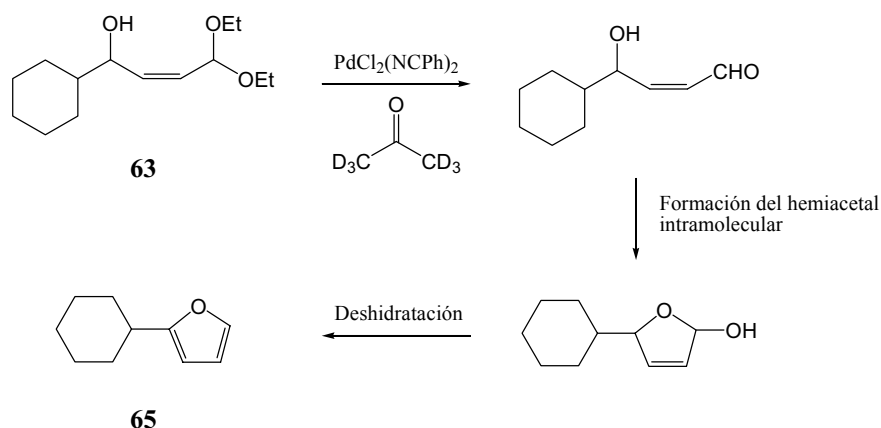
El acetiluro del propinal protegido en forma de dietilacetal se adicionó sobre el ciclohexanocarbaldehído para formar el alcohol **64** y a continuación una hidrogenación dio el dietilacetal del (*Z*)-4-ciclohexil-4-hidroxi-2-butenal (**63**) ligeramente impurificado con quinoleína, proveniente del catalizador de hidrogenación.



Esquema 45

2.5.2. Prueba de ciclación

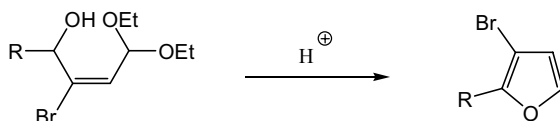
El intento de ciclación de **63** también se realizó en acetona deuterada. La reacción se siguió por RMN observándose una evolución de la reacción diferente de la esperada. Las propiedades ácidas del Pd(II) hicieron que se desprotegiese primero el dietilacetal y que se formase un hemiacetal intramolecular entre el aldehído liberado y el grupo hidroxilo de la molécula. Una posterior deshidratación dio el furano **65**.



Esquema 46

Si bien era un método muy efectivo para preparar furanos sustituidos, una búsqueda en la literatura reveló que habían aproximaciones sintéticas similares. Así, Meyers y Spohn describieron la ciclación de (*E*)-4-alkil-3-bromo-1,1-dietoxi-4-

hidroxibut-2-enos por tratamiento con gel de sílice y ácido oxálico para dar 2-alkil-1-bromofuranos (Esquema 47).⁶⁹ Obrecht describió que también podía funcionar directamente a partir de alcohol propargílico,⁷⁰ un método que posteriormente se usó en la síntesis de un fragmento de la salinomicina.⁷¹



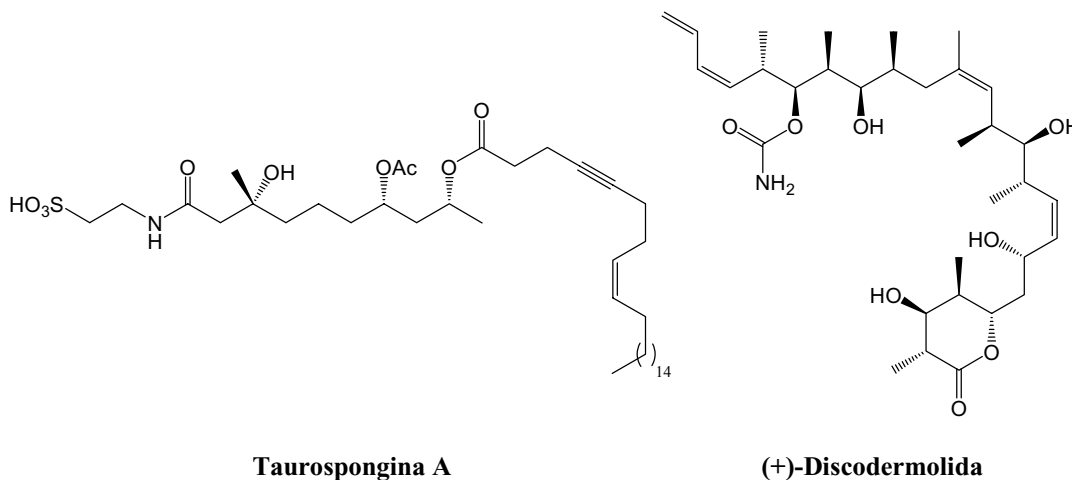
Esquema 47

3. Formación de acetales de seis miembros

3.1. Introducción

Una colaboración con el grupo del Dr. Jean-Marc Campagne nos permitió trabajar en el “Institut de Chimie des Substances Naturelles”, en los laboratorios del CNRS en Gif-Sur-Yvette, cerca de París.

En este grupo de investigación, uno de los temas de trabajo prioritarios es la síntesis de productos naturales como la (+)-discodermolida⁷² o bien la taurospongina.⁷³ Para ello, han desarrollado un tipo de reacción aldólica muy particular, una reacción aldólica “viníloga” de tipo Mukaiyama que les permite acceder a δ -hidroxialdehídos α,β -insaturados.⁷⁴

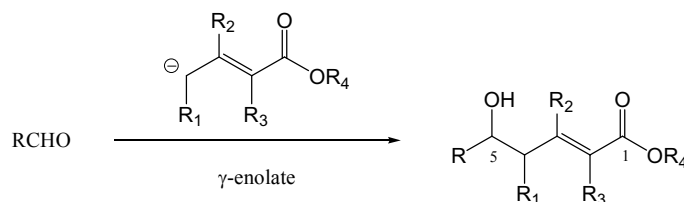


Taurospongina A

(+)-Discodermolida

Figura 12

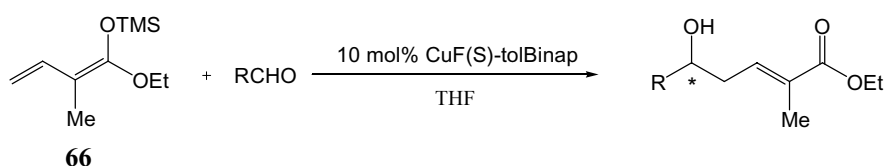
La reacción aldólica “viniloga”⁷⁵ supone la adición de un γ -dienolato sobre un aldehído y permite la síntesis de compuestos 1,5-bifuncionalizados (Esquema 48).



Esquema 48

Estos trabajos tienen su origen en una reacción también descrita por Carreira y col. en 1998 que suponía la adición catalítica y asimétrica de acetoacetatos a aldehídos en presencia de un catalizador de cobre: el CuF-(*S*)-tolBINAP.⁷⁶

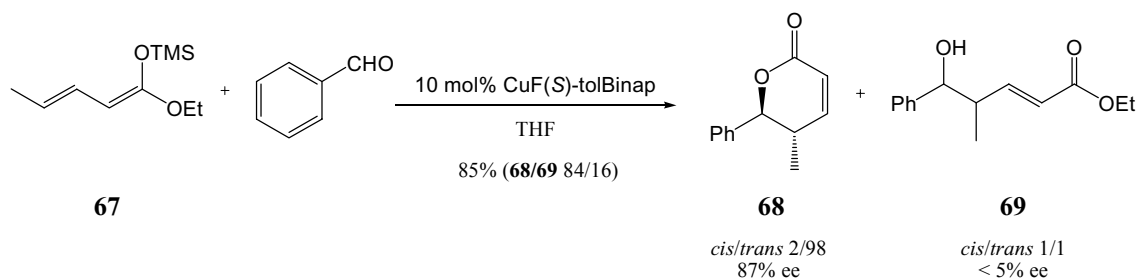
Campagne y col. emplearon este catalizador para realizar la primera reacción aldólica “viniloga” catalítica y asimétrica (CAVM = Catalytic Asymmetric Vinylogous Mukaiyama)^{74a} entre un dienolato de silicio **66**⁷⁷ y una serie de aldehídos.



Entrada	Aldehídos	Rdto (%)	ee (%)
1	PhCHO	80	70
2	2-naftaldehído	70	48
3	PhCH=CHCHO	35	56
4	Me ₂ CHCHO	68	77

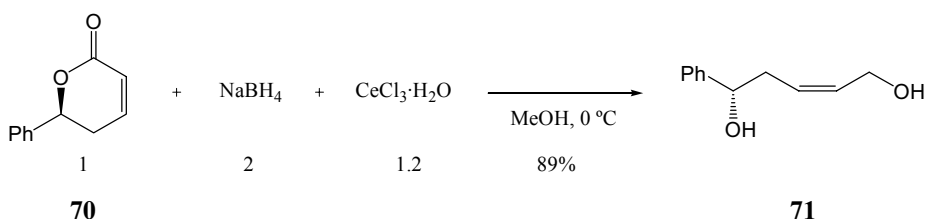
Tabla 22

Posteriormente, desarrollaron una metodología para sintetizar δ -lactonas α,β -insaturadas muy enriquecidas enantioméricamente.^{74c} El uso de un 10 mol% del catalizador para la adición de un dienolato **67** sobre el benzaldehído dio lugar a la formación de dos compuestos: la lactona deseada **68** mayoritaria con buen exceso enantiomérico y excelente diastereoselectividad y el producto **69**, minoritario y casi racémico.



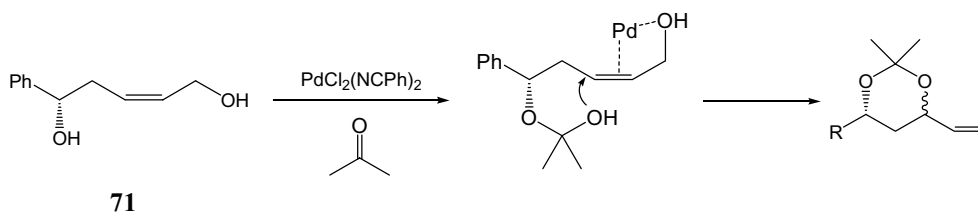
Esquema 49

Queríamos aprovechar estas lactonas para investigar nuestras reacciones de formación de acetales. El trabajo se efectuó sobre la lactona **70**, sintetizada por Belén Bazan-Tejeda durante su Tesis Doctoral. La reducción de esta cetona con NaBH₄ en presencia de CeCl₃·H₂O permitió acceder al (*S,Z*)-1-fenilpent-3-eno-1,5-diol (**71**).



Esquema 50

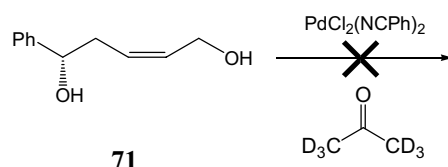
Nuestra intención era formar acetales cíclicos de seis miembros con catálisis de Pd(II) a partir de **71**. En este caso, la regioselectividad de la reacción no tendría que ser un problema porque sólo teníamos un grupo hidroxilo en posición alílica. Un mecanismo plausible (Esquema 51) supondría que el intermedio hemiacetalico podría ciclarse sobre el doble enlace activado por el paladio(II) y dar lugar a la formación del cetal. La diastereoselectividad de la reacción quedaría por determinar.



Esquema 51

3.2. Primeros ensayos

En un tubo de RMN, el diol **71** fue tratado con 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{NPh})_2$ en acetona deuterada. Se recuperó exclusivamente el material de partida. El mismo resultado se obtuvo cuando se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$.



Esquema 52

El mecanismo de reacción debería ser parecido al sugerido anteriormente para los 1,4-dioles. En este caso, se podía descartar la formación de un carbocatión porque el alcohol alílico era primario, así que debe plantearse el mecanismo alternativo: el ciclo de siete miembros. El problema era que en este caso no eran 1,4-dioles sino 1,5-dioles. Eso significaba que el intermedio tendría que ser un acetal de ocho miembros **72** conteniendo un doble enlace Z.

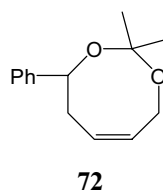
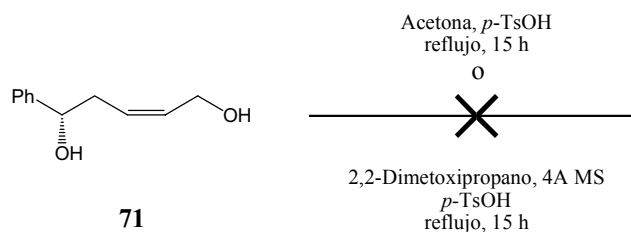


Figura 13

3.3. Protección del 1,5-dioli en forma de cetal de ocho miembros

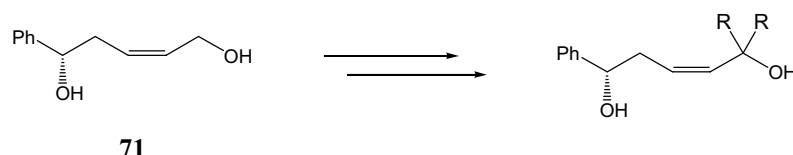
Por probar esta hipótesis, se decidió formar estos ciclos de ocho miembros por otra vía y en una segunda etapa añadirles el catalizador de paladio(II) para comprobar si se isomerizaban. Frauenrath *et al.* describieron la síntesis de esos ciclos con acetona y *p*-TsOH.⁷⁸



Esquema 53

Bajo las dos condiciones probadas no se obtuvo el producto deseado y se recuperó el material de partida. Aparentemente y pese a lo descrito en la literatura, el ciclo de ocho miembros parecía demasiado desfavorecido.

Para conseguir preparar los cetales de seis miembros, pensamos en favorecer el mecanismo que pasaba a través de un carbocatión. Para ello, pensamos en estabilizar la posición alílica añadiendo grupos alquilo (Esquema 54).

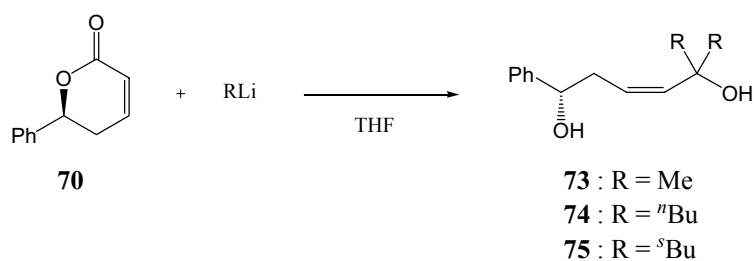


Esquema 54

3.4. Síntesis de compuestos sustituidos en la posición alílica

La sustitución directa de los dioles en posición alílica es muy compleja pero resultaba muy fácil desde la lactona. Un ataque 1,2 de un nucleófilo sobre el carbonilo de las lactonas permitiría el acceso a (*S,Z*)-1,1-dialquil-5-fenilpent-2-eno-1,5-dioles.

El empleo de diferentes derivados litiados comerciales provocó la apertura de la lactonas y dio lugar a la síntesis de tres nuevos compuestos con buenos rendimientos (73-75).



Entrada	R	RLi (eq.) ^a	Rdto (%)
1	Me	3	100
2	ⁿ Bu	2	91
3	^s Bu	2.5	78

^a Por comparación con 1 eq. de lactona

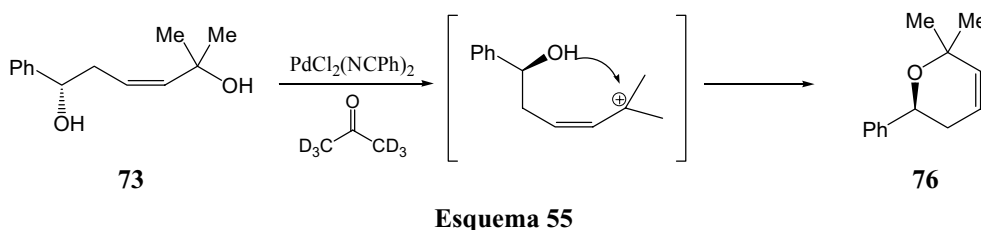
Tabla 23

3.5. Ciclaciones

Los experimentos de ciclación fueron hechos directamente en el tubo de RMN. El material de partida fue disuelto en acetona deuterada en presencia del catalizador de paladio $\text{PdCl}_2(\text{NCPh})_2$ (10 mol%).

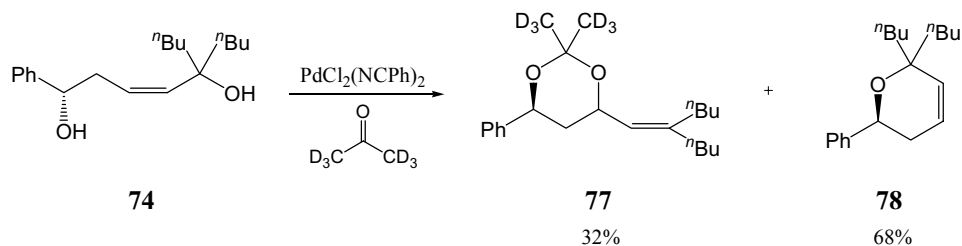
- (*S,Z*)-1-Fenil-5-metilhex-3-eno-1,5-diol (**73**)

La presencia de dos grupos metilo en la molécula favoreció la formación del carbocatión intermedio de reacción. Se observó una ciclación del producto **73** pero formando el pirano **76**. El impedimento estérico creado por los metilos no era suficiente para evitar el ataque directo del alcohol sobre el carbocatión intermedio dando lugar a la formación de un ciclo de seis miembros.



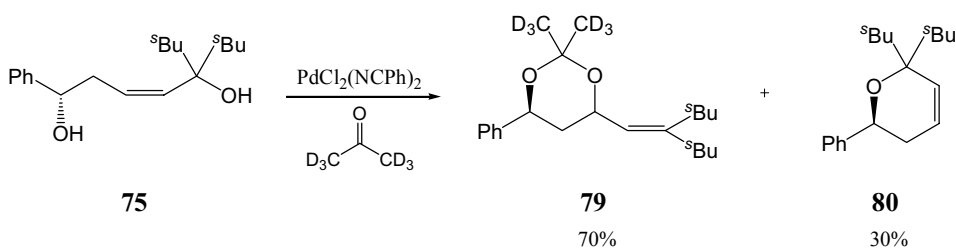
- (*S,Z*)-5-Butil-1-fenilnon-3-eno-1,5-diol (**74**)

El grupo ^nBu es más impedido que el metilo. Eso podría dificultar la formación del pirano y favorecer la ciclación del hemiacetal para formar cetales de seis miembros. La reacción se siguió por RMN y llegó al equilibrio en estas proporciones: 32% de conversión al acetal deseado (**77**) y 68% al pirano (**78**). La presencia de los grupos butilo hacía posible la formación del acetal pero en cantidades todavía bajas.



• (1*S*,*Z*)-1-Fenil-6-metil-5-(1-metilpropil)oct-3-eno-1,5-diol (**75**)

La presencia del grupo *sec*-butilo más impedido favoreció la formación del acetal **79** respecto al pirano **80** (**79/80** 70/30). Desgraciadamente, en los intentos realizados no fue posible separar ambos productos, y a menudo, éstos descomponían en el tratamiento posterior de la mezcla de reacción



Esquema 57

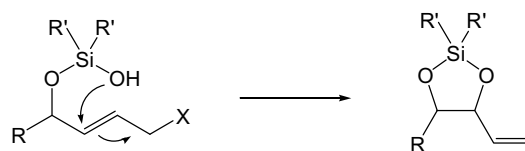
La necesidad de separar los compuestos del catalizador nos hizo probar otros como *p*-TsOH, PtCl₂, NaAuCl₄ y Zn(OTf)₂ que en ningún caso fueron eficaces. El primero condujo a una mezcla compleja y en los otros casos se recuperó el material de partida.

Entrada	Catalizador	Rdto (%)
1	<i>p</i> -TsOH	Mezcla compleja
2	PtCl ₂	MP
3	NaAuCl ₄	MP
4	Zn(OTf) ₂	MP

Tabla 24

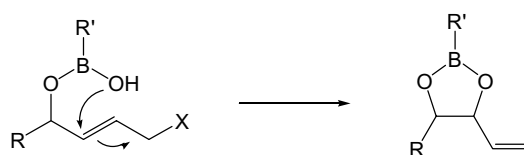
4. Transferencia de quiralidad vía heterociclos de boro y silicio

Llegados a este punto, pensamos en alternativas al sistema de transferencia de quiralidad a través de acetales que hasta entonces habíamos ensayado. La ciclación de alcoxisilanoles para dar 1,2-dioles protegidos con un grupo sililado nos pareció, a priori, una propuesta interesante (Esquema 58).



Esquema 58

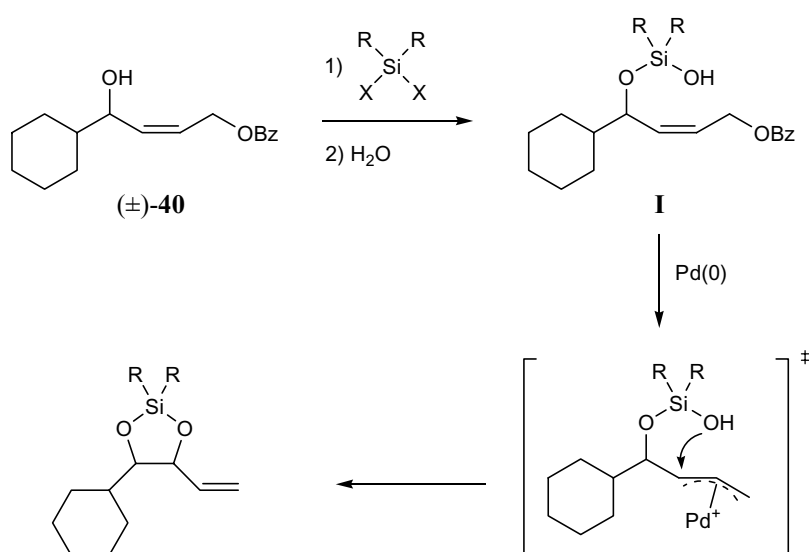
Análogamente, se podría pensar en ciclaciones parecidas con compuestos de boro para dar boronatos o boratos cíclicos (Esquema 59).



Esquema 59

4.1. Heterociclos de silicio

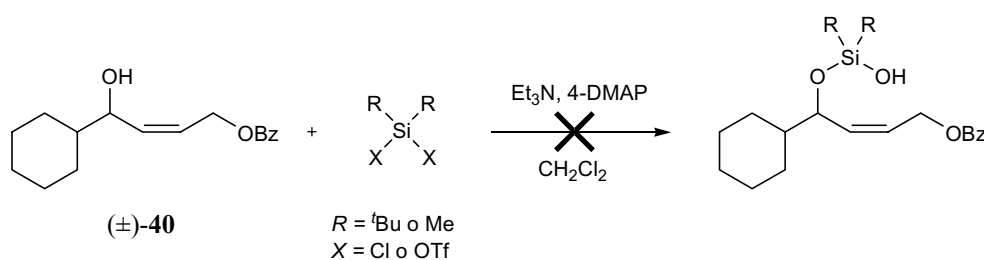
En la práctica decidimos explorar primero la transferencia de quiralidad del C_1 al C_2 a través de un alcoxisilanol (**I**, Esquema 60). En este caso, el grupo hidroxilo podría adicionarse sobre un complejo π -alilo y dar lugar a la formación de 1,3,2-dioxasilolanos a través de un mecanismo similar al descrito para los acetales (Esquema 60). Tendríamos así acceso a 1,2-dioles protegidos como dialcoxisilanos y la estereoselectividad de la reacción quedaría por determinar.



Esquema 60

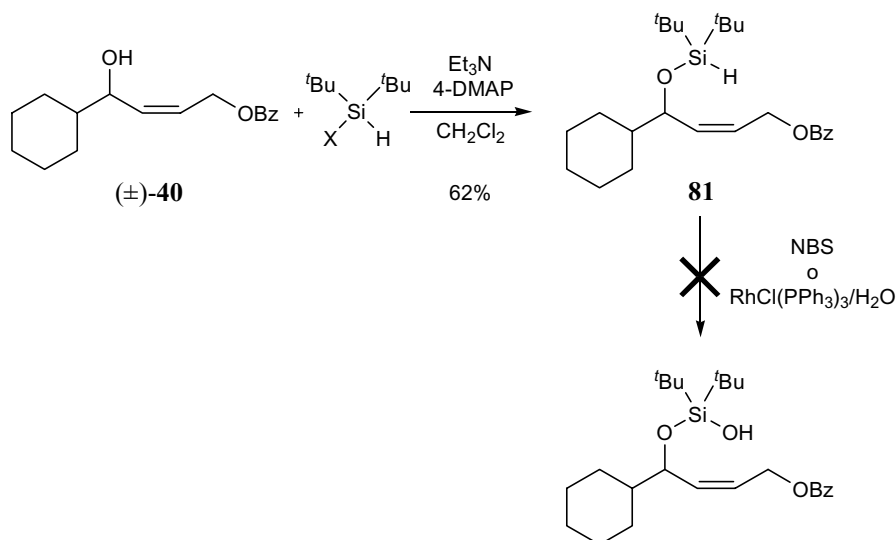
4.1.1. Formación de alcoxisilanoles

En primer lugar, optamos por la formación directa de alcoxisilanoles a partir del alcohol (\pm)-**40**, de un agente sililante adecuado y de una base. El empleo del di-*tert*-butildiclorosilano y del bis(trifluorometansulfonato) de di-*tert*-butilsilano condujo a la formación de mezclas complejas incluyendo material de partida y di-*tert*-butildialcoxisilanos (producto de adición de dos moléculas de alcohol sobre una de silano). Tampoco se aisló el producto deseado empleando el dimetildiclorosilano porque el alcoxidimetilsilanol intermedio de reacción era demasiado lábil.



Esquema 61

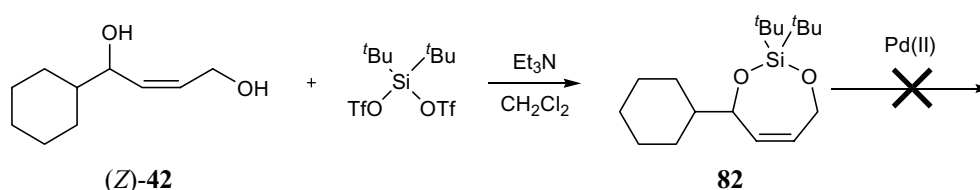
Se decidió entonces emplear una metódica alternativa que consistía en formar el alcoxisilano **81** a partir del alcohol (\pm)-**40** y del di-*tert*-butilclorosilano (Esquema 62). Una vez formado, este alcoxisilano podría oxidarse a silanol usando algún método de los descritos en la literatura. Así pues, se preparó **81** con un rendimiento del 62%. La oxidación hidrolítica para dar el alcoxisilanol no fue tan sencilla y se recuperó el material de partida usando tanto NBS⁷⁹ como RhCl(PPh₃)₃/H₂O.⁸⁰



Esquema 62

4.1.2. Formación e isomerización de un 1,3,2-dioxasilolano

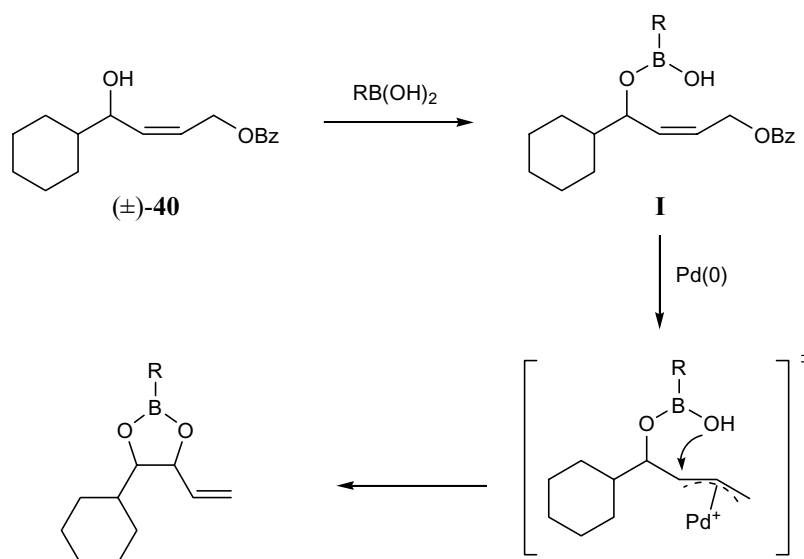
Conscientes de las dificultades en obtener un alcoxisilanol que además podría polimerizarse a siliconas decidimos explorar las transposiciones de 1,3,2-dioxasilolanos. Pensamos que los procesos de isomerización de heterociclos de siete miembros a análogos de cinco miembros se podrían producir en los sistemas con silicio. Para ello, se preparó el compuesto **82** a partir del diol (Z)-**42** y de $t\text{Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ ⁸¹ para después probar su isomerización con catálisis de Pd(II) hacia un ciclo de cinco miembros más estable (Esquema 63). Desafortunadamente, la isomerización no se produjo y se recuperó el silano **82**.



Esquema 63

4.2. Heterociclos de boro

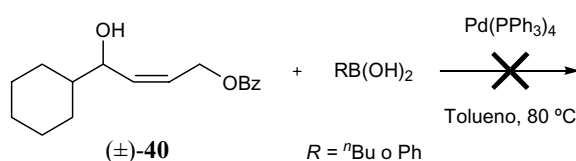
Los boronatos también pueden ser una buena alternativa para obtener 1,2-dioles protegidos. Nuestra idea era formar un boronato intermedio (**I**, Esquema 64) a partir del alcohol (±)-**40** y forzar su ciclación sobre un complejo π -alilo.



Esquema 64

En la literatura ya existían ejemplos de adición de boronatos a sistemas alílicos. Así, Hirai y col. demostraron que los ácidos borónicos eran suficientemente nucleófilos para atacar complejos de π -alilo provenientes de epóxidos alílicos.⁸²

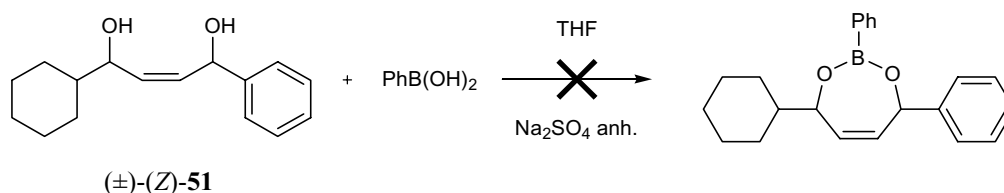
Los primeros ensayos se realizaron en las condiciones descritas por Hirai y col. con el diol monoprotegido (\pm)-**40**, un ácido borónico y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en tolueno a t.a. pero se recuperó el material de partida. Al calentar la mezcla a 80 °C no se observó evolución alguna.



Esquema 65

En este punto pensamos que la preparación previa del intermedio **I** (Esquema 64) podría simplificar el problema. Así, se intentó preparar el intermedio **I** poniendo el diol (\pm)-**40** y el ácido borónico a reflujo de tolueno. La reacción se hizo usando un aparato Dean-Stark para eliminar el agua del medio. Una vez más recuperamos el material de partida, incluso con catálisis básica de $t\text{BuOK}$.

También intentamos formar boronatos cíclicos de siete miembros a partir (\pm)-(*Z*)-**51** según el método descrito por Morin y col.⁸³ Nuestra intención era isomerizar el boronato formado en presencia de $\text{Pd}(0)$ o $\text{Pd}(II)$ para convertirlo en un boronato de cinco miembros más favorecido. Desgraciadamente, en ninguno de los intentos realizados se pudo sintetizar el boronato de siete miembros.

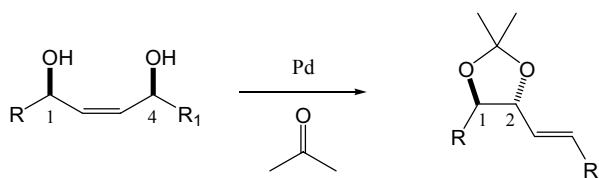


Esquema 66

En este punto, apareció en la literatura un trabajo de Cossy y col.⁸⁴ que describía la formación de 1,2-dioles a partir de carbonatos y acetatos ω -hidroxi alílicos usando boratos y catálisis de Pd(0). Por ello y dado que otras líneas de trabajo eran más prometedoras, aparcamos temporalmente esta vía de investigación.

5. Conclusiones

En este capítulo, se ha intentado desarrollar una vía de acceso a acetales de cinco miembros a partir de 1,4-dioles realizando una transferencia de quiralidad del C_1 al C_2 empleando catálisis de paladio y la acetona como disolvente.



Esquema 67

La catálisis con paladio(0) no dio ningún resultado relevante. Por otro lado, cuando se usó catálisis de Pd(II), tuvimos que afrontar y resolver diferentes problemas durante las pruebas de ciclación de los 1,4-dioles modelos (Figura 14).

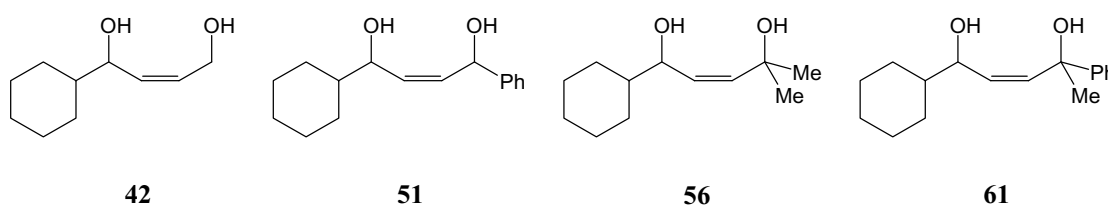


Figura 14

- Control de la regioselectividad

Aparentemente, el diol **42** favorecía la formación de un acetal de siete miembros que a continuación se isomerizaba parcialmente a acetales de cinco miembros. La utilización del diol **51** fue una mejora, pues permitía la formación de un carbocatión en posición alílica y bencílica

favoreciendo la formación del acetal de cinco miembros deseado pero con una diastereoselectividad prácticamente nula.

- Control de la diastereoselectividad

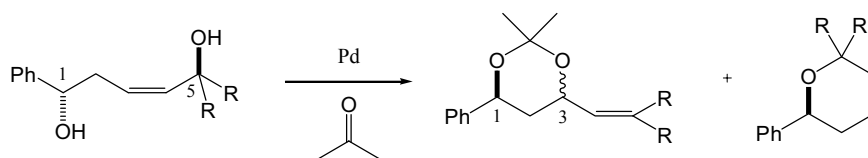
El diol **56** permitió un control de la diastereoselectividad en la formación del acetal de cinco miembros deseado gracias al impedimento estérico creado por los dos metilos. Pero en este caso se perdía el control de la regioselectividad porque además del carbocatión (mecanismo análogo al **51**), se podía formar un acetal de siete miembros y también el acetal de cinco miembros no deseado (mecanismo análogo al **42**).

- Control de la regioselectividad y de la diastereoselectividad

El diol **61** parecía ser la solución porque poseía un grupo fenilo para ayudar a la formación del carbocatión y un grupo metilo para crear cierto impedimento estérico. Desgraciadamente, solamente se obtuvo un acetal muy estable de siete miembros.

En ninguno de los experimentos realizados se pudo conseguir un control simultáneo de la regio- y la estereoselectividad de la reacción. Siempre resultaron mezclas inseparables de varios compuestos.

También se probaron sin demasiado éxito las ciclaciones de 1,5-dioles a acetales de seis miembros bajo catálisis de paladio(II) con transferencia de quiralidad de C_1 a C_3 . La formación de un pirano estaba muy favorecida cuando el grupo R era pequeño (H, Me, ^tBu) y estaba favorecida la formación del acetal en el caso de R = ^sBu. Desafortunadamente, en ninguno de los casos se consiguió separar los compuestos obtenidos del catalizador de paladio.



Esquema 68

No obstante, pensamos que todavía queda algún margen para mejorar esta reacción. Por ejemplo sería interesante probar si la selectividad acetal/pirano se puede aumentar poniendo un grupo R más grande como sería el ^tBu. Por otra parte, también queda por determinar si la reacción es diastereoselectiva, y en caso contrario, qué podríamos hacer para que lo sea, así como encontrar un método para separar los compuestos del catalizador.

Por último, los experimentos exploratorios realizados en la ciclación de silenoles y boronatos no fueron muy esperanzadores y rápidamente se abandonaron estas vías.

Capítulo 3.

FORMACIÓN DE 1,2-DIOLES Y 1,2-AMINOALCOHOLES
PROTEGIDOS EN FORMA DE CARBONATOS
O CARBAMATOS CÍCLICOS

1. Introducción	91
2. Formación de oxazolidin-2-onas	92
2.1. <i>Síntesis de precursores</i>	94
2.2. <i>Primeros ensayos</i>	95
2.3. <i>Adición de una base</i>	96
2.4. <i>Cambio de ligando</i>	96
2.5. <i>Catálisis de paladio(II)</i>	97
3. Formación de 1,3-dioxolan-2-onas	98
3.1. <i>Primeros ensayos</i>	99
3.2. <i>Elección del grupo carbonato</i>	101
3.2.1. Adiciones estereoselectivas de alquinos a aldehídos	102
3.2.2. Reducción	103
3.2.3. Ciclación	104
3.2.4. Conclusiones	105
3.3. <i>Optimización de las condiciones de ciclación</i>	105
3.3.1. Comparación entre sustratos Z/E	106
3.3.2. Desgasificación	107
3.3.3. Carga de catalizador	107
3.4. <i>Extensión de la reacción a diferentes cadenas laterales</i>	108
3.4.1. Cadena alifática y aromática	108
3.4.2. Síntesis de un tetraol	110
3.5. <i>Modificación de la reacción</i>	111
3.6. <i>Control de la estereoquímica</i>	112
3.7. <i>Funcionalización</i>	112
4. Formación de 1,3-dioxan-2-onas	113
5. Conclusiones	114

1. Introducción

Como hemos visto en el capítulo anterior, la aproximación propuesta para la formación de 1,2-dioles protegidos en forma de acetal a partir de 1,4-dioles no fue del todo satisfactoria. Es por eso que se buscó otro método capaz de sintetizar 1,2-dioles (y por extensión 1,2-aminoalcoholes) en forma enantiopura cambiando el grupo protector que realiza la transferencia de quiralidad. Para ello se pensó en emplear carbonatos y carbamatos (Figura 15).

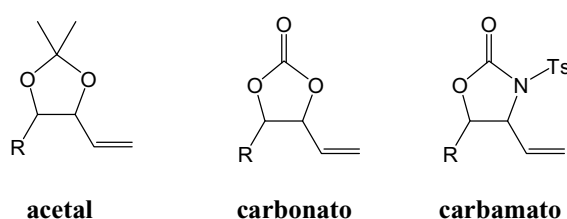
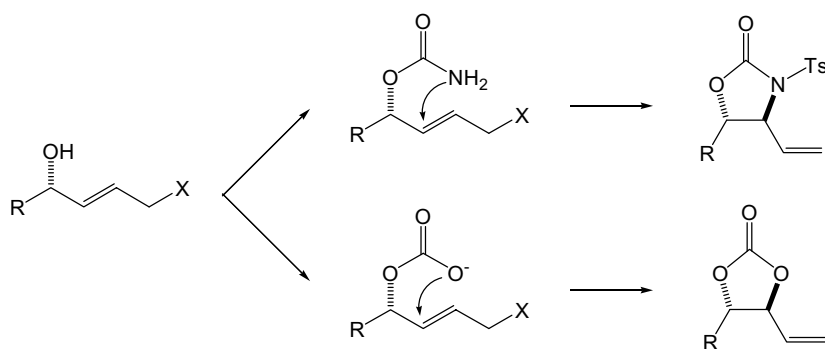


Figura 15

La idea consistía en transformar el diol de partida en un intermedio con el alcohol secundario protegido como carbonato o carbamato, y a continuación, realizar la ciclación con transferencia de quiralidad (Esquema 69).

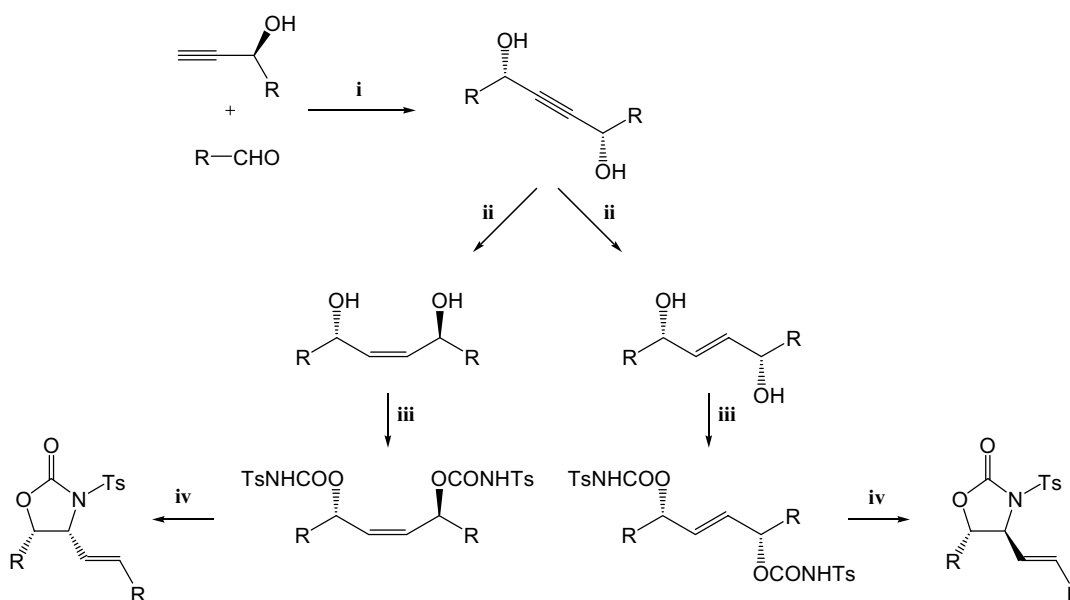


Esquema 69

De los dos procesos indicados, iniciamos nuestros experimentos con la ciclación de carbamatos, un área que ya conocíamos en el grupo.

2. Formación de oxazolidin-2-onas

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro grupo de investigación ya se tenía experiencia en la formación de oxazolidinonas. Así, se había conseguido la síntesis de oxazolidinonas con catálisis de Pd(0) a partir de 1,4-dioles propargílicos simétricos.^{49a} La estrategia era la siguiente: (i) sintetizar un diol propargílico simétrico mediante una reacción de Carreira, (ii) reducir el triple enlace a doble enlace *E* o *Z*, (iii) proteger los alcoholes en forma de tosilcarbamatos y (iv) permitir la ciclación en catálisis de Pd(0) con transferencia de quiralidad para formar 1,3-oxazolidin-2-onas tanto *cis* como *trans*, dependiendo de la configuración del doble enlace elegida.



Esquema 70

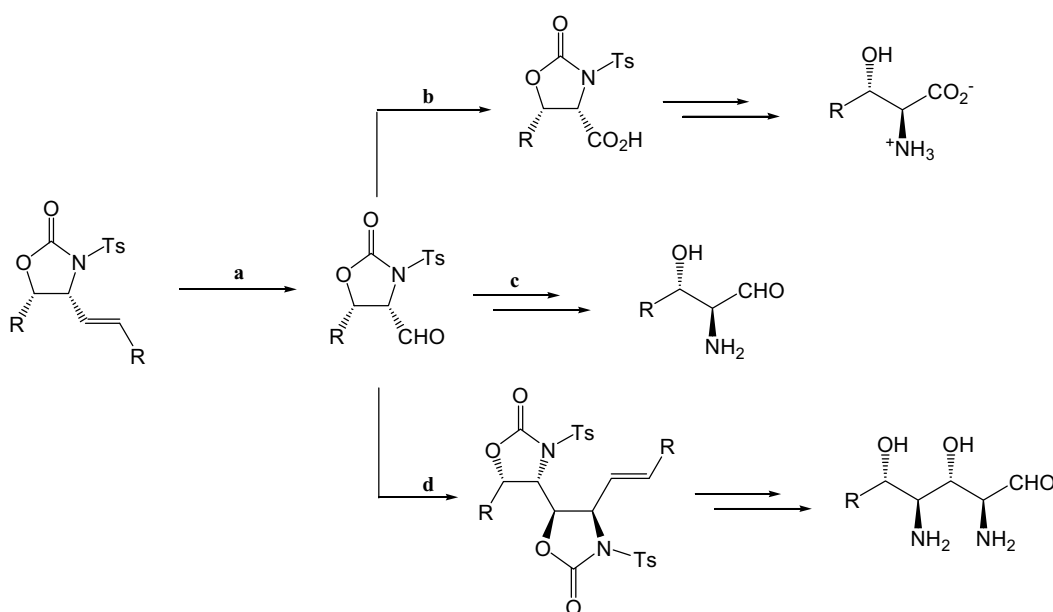
Sobre el papel, esta ciclación también se podría realizar con catálisis de Pd(II) como describieron Lu y col. en sistemas análogos,⁸⁵ pero conduciendo en este caso exclusivamente a ciclos *trans*.

El siguiente paso sería la ruptura oxidativa del doble enlace con O₃ (Esquema 71, a) para dar un aldehído. Este aldehído sería útil para:

- Acceder en dos pasos a β-hidroxi-α-aminoácidos (Esquema 71, b) oxidando el aldehído a ácido con NaClO₂, H₂O₂, NaHPO₄ en CH₃CN-H₂O⁸⁶ y desprotegiendo el carbamato. Primero se eliminaría el grupo tosilo

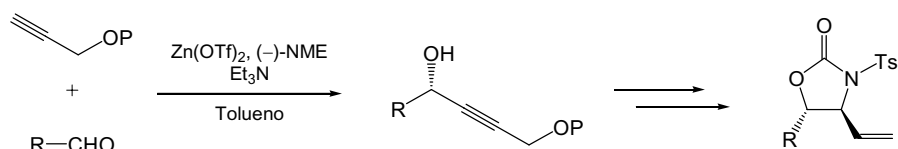
con Na/naftaleno (5 eq.)⁸⁷ y a continuación se abriría la oxazolidinona con HCl concentrado.⁸⁸

- Acceder a β -hidroxi- α -aminoaldehídos o sus análogos (Esquema 71, **c**) mediante desprotección o manipulación de grupos protectores.
- Hacer una nueva reacción de Carreira para finalmente formar cadenas 1,2,3,4,...n-poli-aminoalcoholes (Esquema 71, **d**) después de seguir los pasos **i**, **ii**, **iii** y **iv** del Esquema 70. Idealmente, la estereoquímica de los centros estereogénicos que contienen los grupos hidroxilos vendría determinada por la efedrina empleada en la reacción de Carreira y la de los carbonos que tienen los grupos amino vendría determinada por la configuración del doble enlace y/o la estereoquímica del alquínol de partida.



Esquema 71

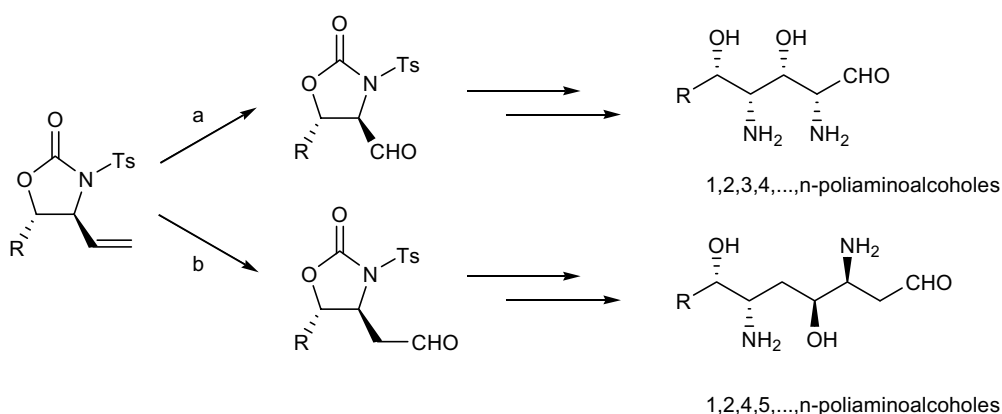
Así dispondríamos de un método para sintetizar cadenas altamente funcionalizadas con grupos amino y alcohol. El desarrollo de esta estrategia está condicionado a encontrar un método de construcción potencialmente iterativo en el que se emplearan dioles no simétricos proviniendo de una reacción de tipo Carreira entre el alcohol propargílico y un aldehído. De esta manera, se podría acceder a oxazolidinonas con dobles enlaces terminales (Esquema 72).



Esquema 72

Una oxidación de estas oxazolidinonas con ozono nos permitiría obtener los mismos tipos de compuestos (Esquema 73, **a**). Por otra parte, una hidroborcación del doble enlace en la posición menos impedida con 9-BBN seguida por una ruptura oxidativa con H_2O_2 y NaOH ⁸⁹ podría conducir a aldehídos en posición β (Esquema 73, **b**).

Usando la estrategia anterior, podríamos llevar a cabo la síntesis de 1,2,4,5,...*n*-poliaminoalcoholes. En teoría, se podría controlar la estereoquímica de todos los centros y sus posiciones en la cadena mediante reacciones de transferencia de quiralidad.

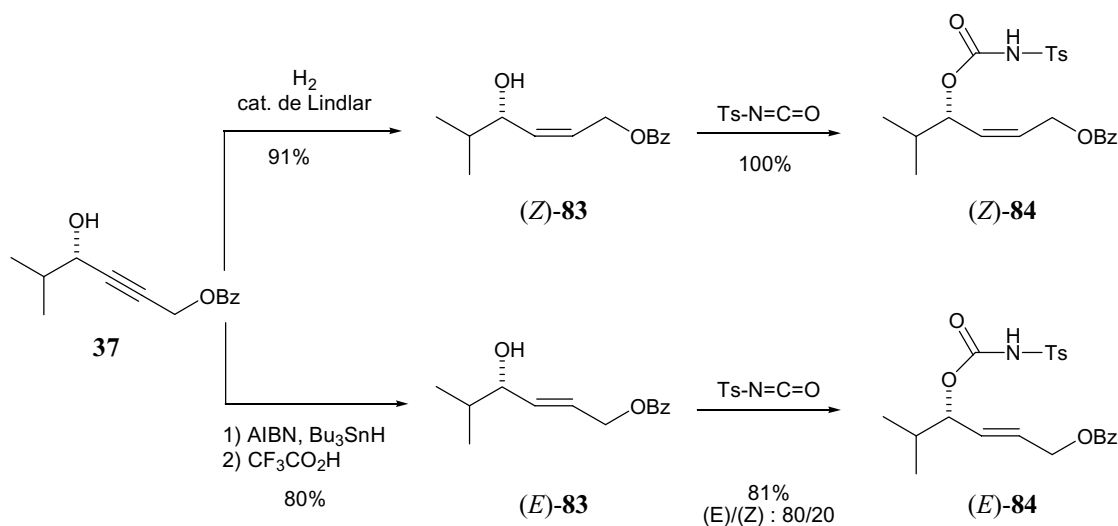


Esquema 73

2.1. Síntesis de precursores

En primer lugar se decidió llevar a cabo las ciclaciones desarrolladas en el grupo pero con nuestro sustrato: el diol monoprottegido **37** (preparado por reacción de Carreira entre el benzoato de prop-2-inilo **36** y el isobutiraldehído, capítulo 1). El objetivo era saber si la configuración del doble enlace también influía sobre la configuración relativa de la oxazolidinona. Para ello el triple enlace se redujo a doble enlace *Z* por hidrogenación parcial usando el catalizador de Lindlar, y a olefina *E* a través de una reducción radicalaria empleando AIBN, ⁿBu₃SnH seguida de

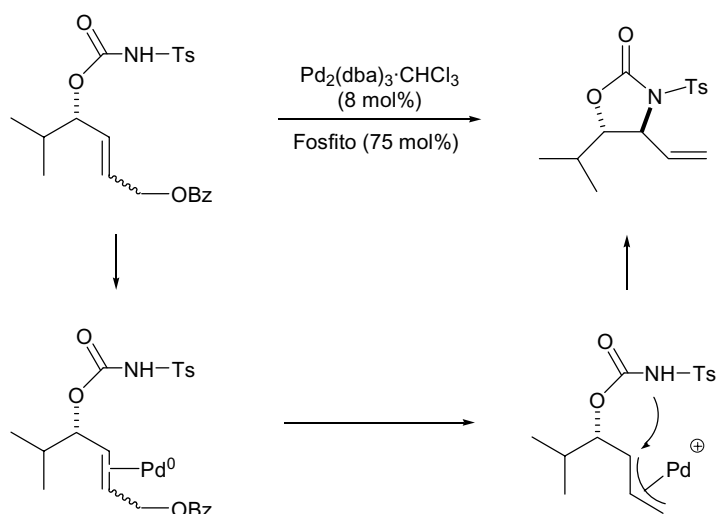
protonólisis con ácido trifluoroacético (TFA).⁹⁰ La estereoselectividad de este proceso no fue completa y se obtuvo una mezcla *Z/E* 20/80. En la etapa siguiente se protegió el alcohol libre de ambos alquinos en forma de carbamato con isocianato de tosilo en THF con buenos rendimientos (Esquema 74).



Esquema 74

2.2. Primeros ensayos

El proceso esperado de la ciclación supondría la ionización del grupo benzoato para dar lugar a la formación de un intermedio π -alilo sobre el cual el carbamato podría ciclar para dar la oxazolidinona. La reacción estaba catalizada por paladio(0) y un ligando de fósforo (Pd₂dba₃·CHCl₃/(O^{*i*}Pr)₃P).^{49a}

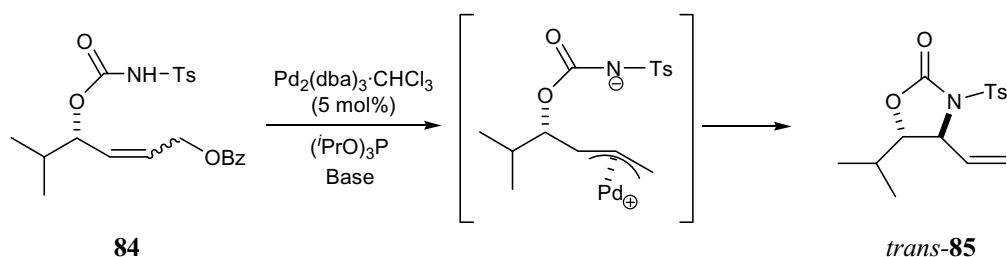


Esquema 75

En este caso, el nitrógeno del carbamato no era suficientemente nucleófilo para adicionarse sobre el complejo π -alilo y se recuperó el material de partida. Se decidió añadir una base para arrancar el protón del carbamato y así favorecer la ciclación.

2.3. Adición de una base

La adición de una base débil podría haber sido suficiente para arrancar este protón. Así se probó usar 1.1 eq. de trietilamina pero tampoco se obtuvo producto de ciclación. Se decidió entonces emplear una base más fuerte: la DBU. La ciclación se efectuó con éxito y con un rendimiento elevado. La diastereoselectividad de la reacción también fue excelente porque sólo se obtuvo el diastereómero de configuración relativa *trans*.



Entrada ^a	84	Disolvente	Base	Rdto(%)
1	(<i>Z</i>)	CH ₃ CN	-	-
2	(<i>Z</i>)	CH ₃ CN	Et ₃ N	-
3	(<i>E</i>)	THF	DBU	86

^a Base (1,1 eq.), Pd (0,08 eq.), $(i\text{PrO})_3\text{P}$ (0,75 eq.)

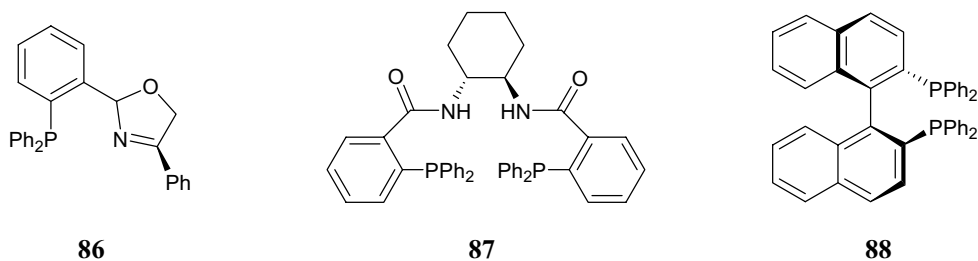
Tabla 25

2.4. Cambio de ligando

Otro aspecto que se quería estudiar era el efecto que provocaría un ligando quiral en la diastereoselectividad de la reacción. El empleo de una fosfina quiral podría controlar el estado de transición y así permitir la formación del otro isómero de configuración *cis*: *cis*-**85**.

Se probaron tres fosfinas quirales comerciales: **86** (fosfina de Pflatz), **87** (fosfina de Trost) y **88** (BINAP). Como puede verse en la Tabla 26, la fosfina **87** fue la que

condujo a mejores rendimientos (Tabla 26, entradas 1-3), pero del isómero *trans*. También se podía notar que los rendimientos eran más elevados cuando se usaba el carbamato de configuración *E* (Tabla 26, comparar entradas 3 y 4). Desgraciadamente, ninguna de las fosfinas empleadas pudo conducir a la formación de la *cis*-**85**.



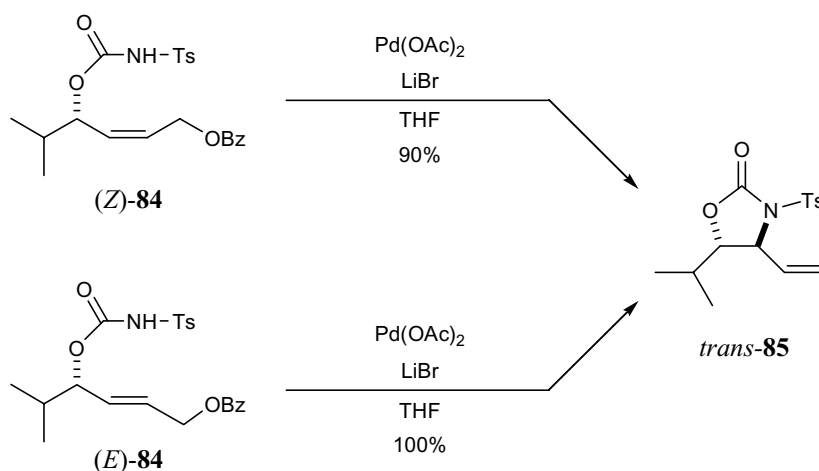
Entrada ^a	84	Disolvente	Base	Fosfina	Rdto(%)
1	(<i>Z</i>)	THF	DBU	86	trazas
2	(<i>Z</i>)	THF	DBU	88	50
3	(<i>Z</i>)	THF	DBU	87	70
4	(<i>E</i>)	THF	DBU	87	100

^a Base (1,1 eq.), Pd (0,08 eq.), fosfina (0,08 eq.)

Tabla 26

2.5. Catálisis de paladio(II)

Lu y col. describieron un método para realizar la ciclación de carbamatos a oxazolidinonas con catálisis de paladio(II).⁸⁵ Esta metodología consistía en refluir durante 40 h una mezcla de 1 eq. de **84**, 0.05 eq. de Pd(OAc)₂ y 4 eq. de LiBr en THF. Se decidió aplicar estas condiciones al compuesto **84**:



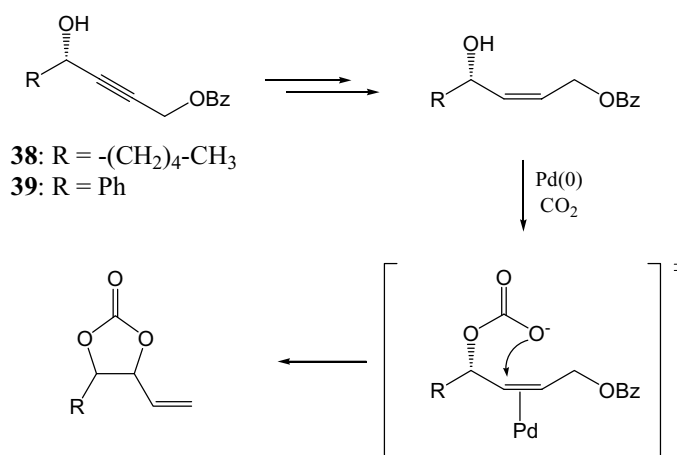
Esquema 76

Los rendimientos obtenidos fueron excelentes tanto en el caso del (*Z*)-**84** como con su isómero *E* pero una vez más se obtuvo únicamente el *trans*-**85**.

3. Formación de 1,3-dioxolan-2-onas

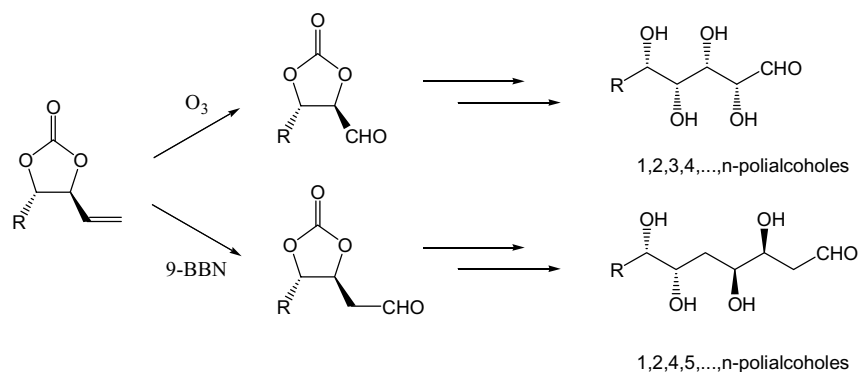
Otra posibilidad interesante era la utilización de 1,3-dioxolan-2-onas (o carbonatos cíclicos) porque es una forma alternativa de tener los dioles protegidos y, a la larga, cadenas de polioles. En síntesis orgánica, hay un creciente interés por los carbonatos, tanto por su formación⁹¹ como por su uso como grupo protector.⁹²

Nuestra idea, similar a la presentada en el caso de las oxazolidinonas, era empezar con los alcoholes propargílicos sintetizados en el capítulo 1 (**38** y **39**, Esquema 77). Después de la reducción del triple enlace a doble enlace, queríamos formar un intermedio abierto haciendo reaccionar el alcohol en presencia de un catalizador de Pd(0) y CO₂. La ciclación de esos intermedios daría acceso a 1,3-dioxolan-2-onas.



Esquema 77

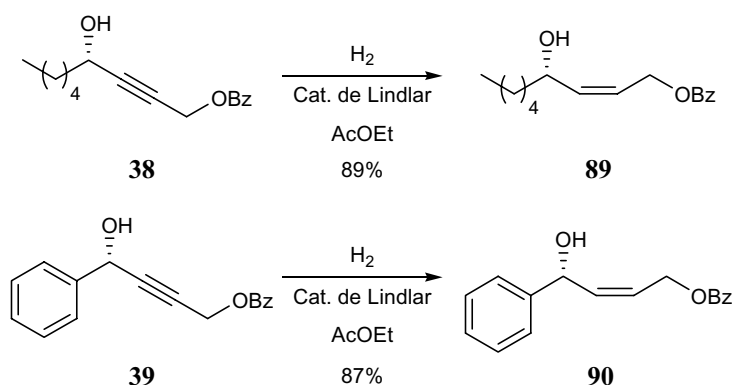
De hecho, una funcionalización del doble enlace del carbonato cíclico similar a la descrita en el caso de las oxazolidinonas (Esquema 73) también permitiría la síntesis de cadenas de polioles (Esquema 78). Además, combinando las dos metodologías, se podría acceder a una variedad más amplia de cadenas de poliaminoalcoholes, con control en la configuración de cada uno de los estereocentros.



Esquema 78

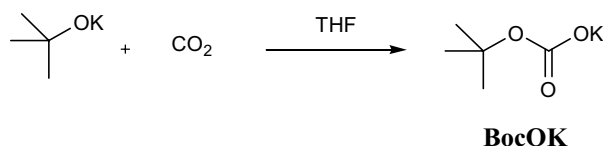
3.1. Primeros ensayos

Se iniciaron las pruebas con los compuestos **38** y **39** protegidos con un grupo benzoato sintetizados en el capítulo 1. La reducción del triple enlace a doble enlace *Z* se efectuó con el catalizador de Lindlar y se obtuvieron **89** y **90** con rendimientos del 89% y 87% respectivamente (Esquema 79).



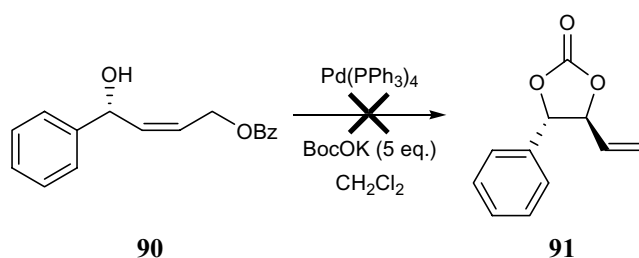
Esquema 79

Para la etapa de ciclación, elegimos como catalizador el $Pd(PPh_3)_4$ y como fuente de CO_2 el BocOK. Este último se puede considerar como una forma “sólida” de CO_2 y contrariamente a la nieve carbónica, no sublima y es anhidro. Se sintetizó haciendo burbujear CO_2 gas en una solución de $tBuOK$ en THF durante 2 h a temperatura ambiente (Esquema 80).



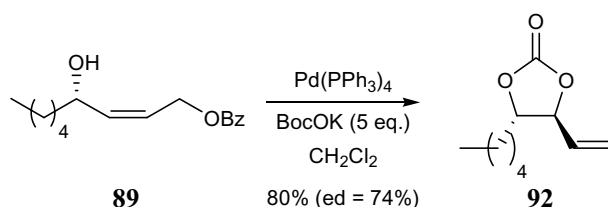
Esquema 80

Primero, se intentó ciclar el alcohol **90** (derivado de **39**). El intento de ciclación usando cinco equivalentes de BocOK y 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ no tuvo éxito y se obtuvo una mezcla compleja de productos.



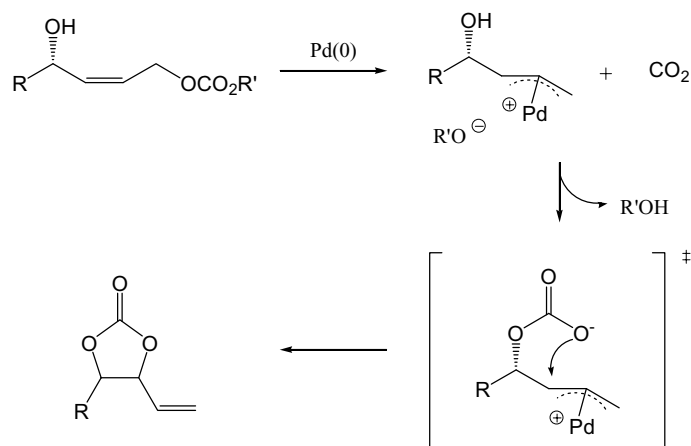
Esquema 81

En cambio, obtuvimos una buena conversión a carbonato cíclico (80%) en el caso del alquínol **89**. Se observó que el exceso diastereomérico era moderado, probablemente porque el impedimento estérico provocado por la cadena lineal era poco importante (Esquema 82).



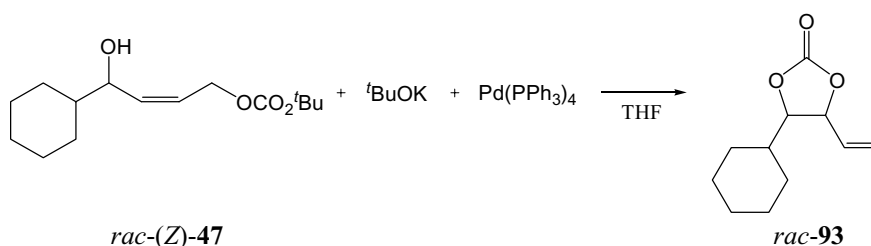
Esquema 82

Después de este último resultado positivo, estuvimos pensando en una manera más fácil y eficaz de realizar estas ciclaciones en la que la fuente de CO₂ fuese generada por la misma molécula. Para ello, pensamos en cambiar el grupo protector de benzoato por un carbonato. En presencia de un catalizador de Pd(0), el grupo carbonato se ionizaría para formar un complejo π-alilo de paladio, liberando así RO⁻ y CO₂ que podría ser captado por el alcohol libre. Finalmente, la ciclación se produciría por el ataque del carbonato sobre el complejo π-alilo de paladio (Esquema 83).



Esquema 83

Para probar nuestra teoría, se decidió hacer pruebas de ciclación sobre el compuesto *rac*-(*Z*)-**47** sintetizado en el capítulo 2. Ciertas pruebas preliminares indicaban que la adición de una base aumentaba la velocidad de la ciclación. Así pues, la primera prueba se efectuó entonces en presencia de 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ y 20 mol% de ^tBuOK (recientemente sublimado) en THF (Esquema 84).

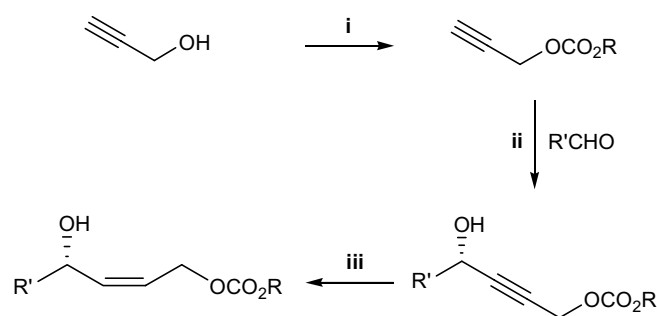


Esquema 84

Se observó producto de ciclación y decidimos estudiar esta reacción con más detalle para desarrollar una versión estereoselectiva. Un primer punto a revisar fue el tipo de carbonato que ioniza. Eso exigía volver a la primera etapa de la síntesis: la protección del alcohol propargílico.

3.2. Elección del grupo carbonato

La síntesis del material de partida previa a la ciclación consta de tres etapas: (i) protección del alcohol propargílico con un grupo carbonato, (ii) adición estereoselectiva del triple enlace terminal sobre un aldehído y (iii) reducción a doble enlace de configuración *cis*.



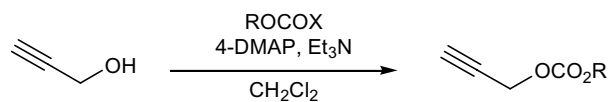
Esquema 85

La etapa más crítica era la adición del alquino al aldehído y a ello dedicamos nuestros esfuerzos iniciales.

3.2.1. Adiciones estereoselectivas de alquinos a aldehídos

La experiencia de nuestro grupo en las adiciones asimétricas de alquinos protegidos a aldehídos nos hizo pensar que se podía usar también la reacción de Carreira para carbonatos propargílicos. Este método ya había probado su eficiencia en la adición sobre aldehídos de alcoholes propargílicos protegidos con otros grupos protectores (*TMS*,^{12b} *TBS*^{12b} o *Ac*^{46c}) pero nunca con carbonatos.

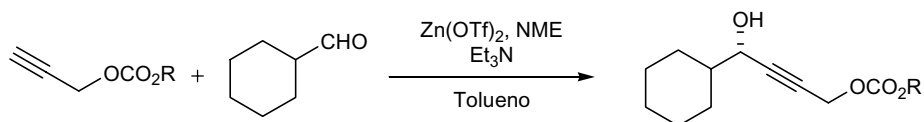
Se protegió primero el alcohol propargílico mediante su reacción con los cloroformatos de metilo y bencilo para formar el carbonato de metilo y prop-2-inilo (**94**) y el carbonato de bencilo y prop-2-inilo (**95**) respectivamente y con el dicarbonato de di-*tert*-butilo (*Boc*)₂O para dar el carbonato de *tert*-butilo y prop-2-inilo (**96**), todos ellos con buenos rendimientos (Tabla 27).



Entrada	ROCOX	Eq.	Producto (R)	Rdto(%)
1	ClCO ₂ Me	1.2	94 (Me)	76
2	ClCO ₂ Bn	2	95 (Bn)	100
3	(<i>Boc</i>) ₂ O	2	96 (<i>t</i> Bu)	96

Tabla 27

El siguiente paso fue la adición de estos compuestos sobre el aldehído usando las condiciones de Carreira. El alquinizinc se generó *in situ* con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, Et_3N y la NME en tolueno y se adicionó sobre el ciclohexanocarboxaldehído. Pudimos comprobar con satisfacción que los rendimientos obtenidos fueron muy buenos y los excesos enantioméricos excelentes en todos casos.



Entrada ^a	Alquino (R)	NME	Producto	Rdto(%)	ee ^b
1	94 (Me)	-	(<i>S</i>)- 97	87	96
2	94 (Me)	+	(<i>R</i>)- 97	84	96
3	95 (Bn)	-	(<i>S</i>)- 98	93	98
4	95 (Bn)	+	(<i>R</i>)- 98	91	95
5	96 (^t Bu)	-	(<i>S</i>)- 99	91	97
6	96 (^t Bu)	+	(<i>R</i>)- 99	92	96

^a Aldehído (1.2 eq.), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1.1 eq.), NME (1.2 eq.), Et_3N (1.2 eq.);

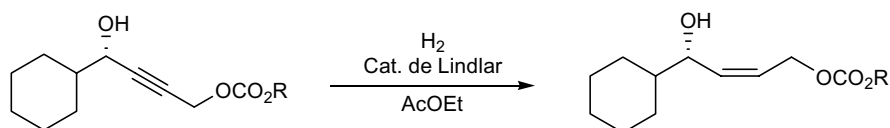
^b determinado por HPLC del ester de Mosher

Tabla 28

Se había demostrado, pues, que los alquinoles protegidos en forma de carbonatos son buenos sustratos para su adición sobre aldehídos empleando las condiciones desarrolladas por Carreira y col.

3.2.2. Reducción

Para el resto del estudio, se decidió emplear únicamente los compuestos de configuración *S*. La hidrogenación del triple enlace a doble enlace *Z* se hizo como en casos anteriores, es decir, en presencia del catalizador de Lindlar (Tabla 29).

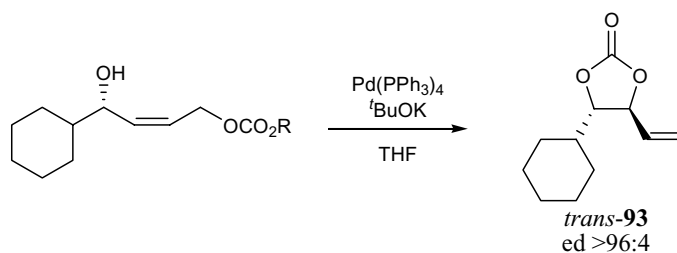


Entrada	Alquino (R)	Producto	Rdto(%)
1	(<i>S</i>)- 97 (Me)	100	93
2	(<i>S</i>)- 98 (Bn)	101	80
3	(<i>S</i>)- 99 (^t Bu)	(<i>Z</i>)- 47	84

Tabla 29

3.2.3. Ciclación

Las pruebas de ciclación se efectuaron en las condiciones habituales: 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ y 20 mol% de ^tBuOK en THF.



Entrada	Alcohol (R)	Rdto(%)
1	100 (Me)	61
2	101 (Bn)	40
3	(<i>Z</i>)- 47 (^t Bu)	63

Tabla 30

Los rendimientos obtenidos fueron sólo moderados pero la diastereoselectividad observada fue muy elevada (>96:4)⁶⁶ a favor del isómero *trans*-**93**. Un experimento NOESY permitió determinar la configuración relativa de los dos estereocentros. El primero tenía su configuración determinada por la reacción de Carreira así que se podía predecir la configuración absoluta del centro nuevamente formado. De esta manera, se consiguió la síntesis de la (4*S*,5*S*)-4-ciclohexil-5-vinil-1,3-dioxolan-2-ona (*trans*-**93**).

3.2.4. Conclusiones

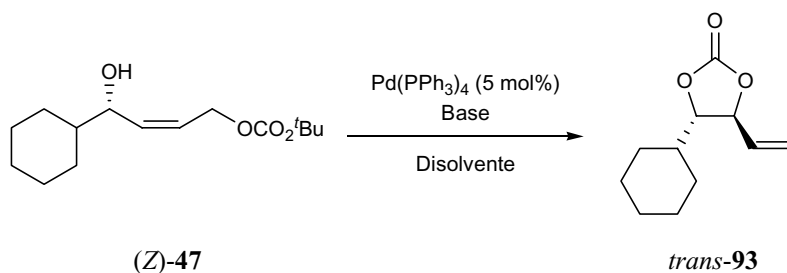
Durante estas pruebas, se vio que el alquínol protegido como carbonato de bencilo daba generalmente los rendimientos más bajos así que se descartó. Además, la dificultad observada trabajando con el carbonato de metilo durante la reacción de Carreira por culpa de su gran volatilidad nos hizo elegir el carbonato de *tert*-butilo para las futuras optimizaciones así como para la síntesis de nuevas dioxolan-2-onas.

3.3. Optimización de las condiciones de ciclación

Aunque el efecto de la base fuera beneficioso al principio, se observó finalmente que conducía a una descomposición parcial del material de partida. Se decidió hacer pruebas para determinar su impacto real en diferentes disolventes.

En total, se probaron cuatro disolventes de diferente polaridad (empleando 20 mol% de *t*BuOK como base). Los mejores resultados se obtuvieron con THF y CH₂Cl₂ (Tabla 31, entradas 1-4).

Cuando se decidió probar una base más suave como Et₃N (20 mol%), se observaron mejoras notables (Tabla 31, entrada 5). Aunque las reacciones eran algo más lentas, los mejores resultados se obtuvieron finalmente sin base (Tabla 31, entradas 6 y 7). El mejor rendimiento se obtuvo cuando la reacción de ciclación se hizo sin ninguna base y en CH₂Cl₂ (Tabla 31, entradas 4-7).

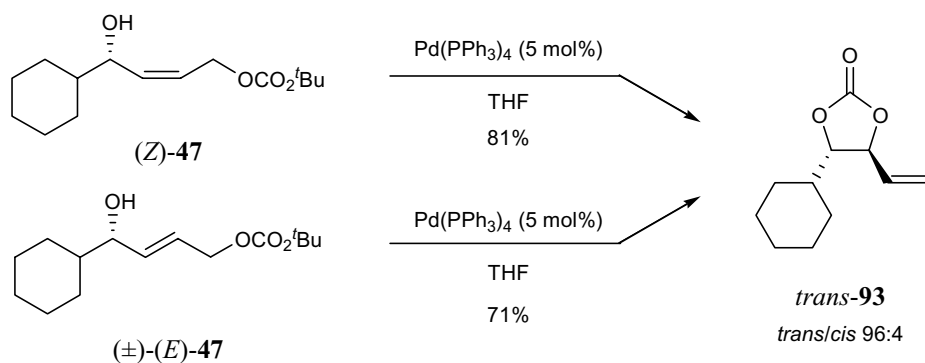


Entrada	Disolvente	Base	Rdto(%)
1	THF	^t BuOK	63
2	CH ₃ CN	^t BuOK	55
3	Tolueno	^t BuOK	44
4	CH ₂ Cl ₂	^t BuOK	62
5	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	88
6	CH ₂ Cl ₂	-	91
7	THF	-	81

Tabla 31

3.3.1. Comparación entre sustratos *Z/E*

Nos planteamos entonces cuál de los dos isómeros (*E* ó *Z*) sería más adecuado para las reacciones de ciclación. Así, se preparó un compuesto con el doble enlace de configuración *cis* (*Z*)-**47** y su isómero de configuración *trans* (\pm)-(*E*)-**47** preparado a partir del diol racémico (*E*)-**42** con ⁿBuLi (1.2 eq.) y (Boc)₂O (1.2 eq.). La prueba se efectuó en THF con Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), dando un mejor resultado para el isómero *Z* (81% contra 71%, Esquema 86). En ambos casos se obtuvo el carbonato cíclico *trans*-**93** con una diastereoselectividad del 96:4.



Esquema 86

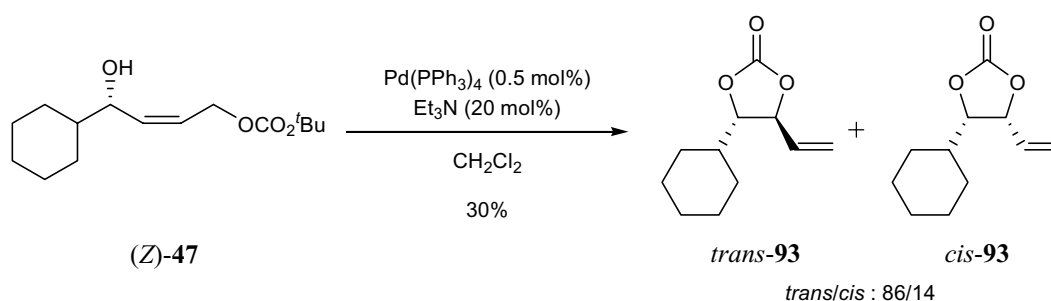
3.3.2. Desgasificación

En otras pruebas, se intentó burbujear argón a través del medio de reacción para expulsar el CO₂ y así impedir la formación del carbonato cíclico. La idea era establecer si mecanísticamente en algún punto del ciclo catalítico, se liberaba CO₂. A pesar de ello, la conversión del material de partida en dioxolan-2-onas fue total. Al parecer, la reacción era muy rápida y no hubo tiempo de “eliminar” el CO₂.

3.3.3. Carga de catalizador

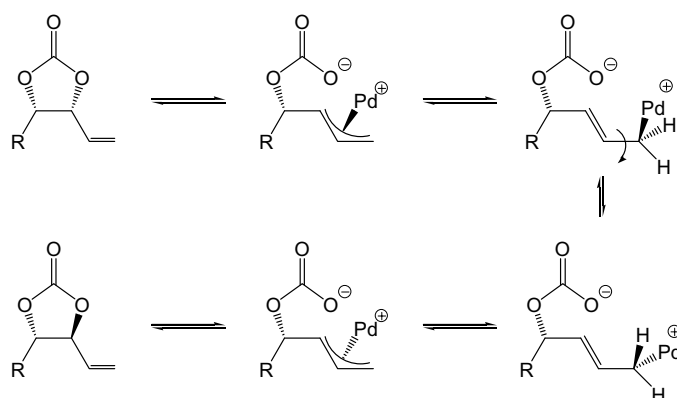
Era importante conocer hasta que punto se podía bajar la cantidad de catalizador en la reacción. En general, se hicieron casi todas las pruebas con 5 mol%. No obstante, realizamos algún experimento con (*Z*)-**47** donde redujimos la carga del catalizador hasta el 0.5 mol%.

En estas condiciones, la reacción no se completó: se recuperó 44% de material de partida y se obtuvo 30% de una mezcla de dioxolan-2-onas en proporción 5/1 de isómero *trans/cis* (determinado por RMN de ¹H). Un experimento NOESY de RMN de la mezcla confirmó la configuración relativa del compuesto *cis*-**93**.



Esquema 87

Finalmente, se realizó una isomerización de la mezcla en las condiciones habituales, es decir 5 mol% de catalizador. Se obtuvo una mezcla 96:4 a favor del producto *trans*-**93**, por lo que concluimos que la diastereoselectividad de la reacción estaba bajo control termodinámico. El carbonato se podía volver a abrir y formar un complejo π -alilo. A continuación, podía ocurrir una inversión de la configuración de un estereocentro con un mecanismo de isomerización π - σ - π (Esquema 88) que favorecería el compuesto *trans* más estable.



Esquema 88

3.4. Extensión de la reacción a diferentes cadenas laterales

La utilidad de esta reacción dependerá en gran parte de la posibilidad de hacer variar las cadenas laterales **R** y **R'**. En este sentido, cabe recordar que para su preparación hay dos etapas claves que debemos analizar: la adición del carbonato de propinilo sobre el aldehído y la ciclación.

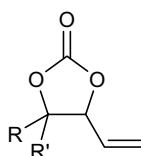
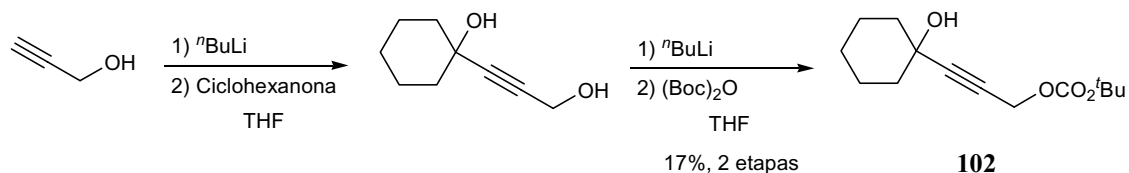


Figura 16

3.4.1. Cadena alifática y aromática

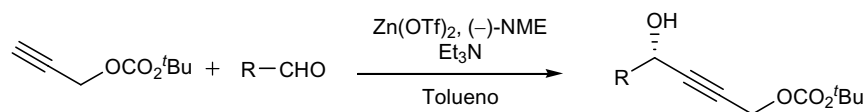
La estructura y la ramificación de la cadena podían ser factores importantes tanto para la reacción de Carreira como para la ciclación. Por ello se estudió la etapa de adición y la de ciclación en la síntesis de cuatro dioxolan-2-onas con estructuras variadas, una con un centro cuaternario ($R, R' = \text{ciclohexil}$), otro con la cadena ramificada en α ($R = \textit{iPr}$, $R' = \text{H}$) o en β ($R = \textit{iBu}$, $R' = \text{H}$) y la última aromática ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{H}$) y se estudió su efecto en las diferentes etapas.

La síntesis no optimizada del carbonato de *tert*-butilo y 4-(1-hidroxiciclohexil)but-2-ino **102** se efectuó por la adición del alcohol propargílico sobre la ciclohexanona seguida por la monoprotección del alcohol primario con (Boc)₂O (Esquema 89).



Esquema 89

La obtención de **103**, **104** y **105** se realizó mediante una reacción de tipo Carreira que permitió la formación de alcoholes enantioméricamente enriquecidos. Las dos últimas pruebas fueron hechas por Yves Allenbach durante su estancia post-doctoral en nuestro grupo y confirmaron la dificultad de adicionar alquinos sobre aldehídos no ramificados y aromáticos (Tabla 33, Entradas 2-3).

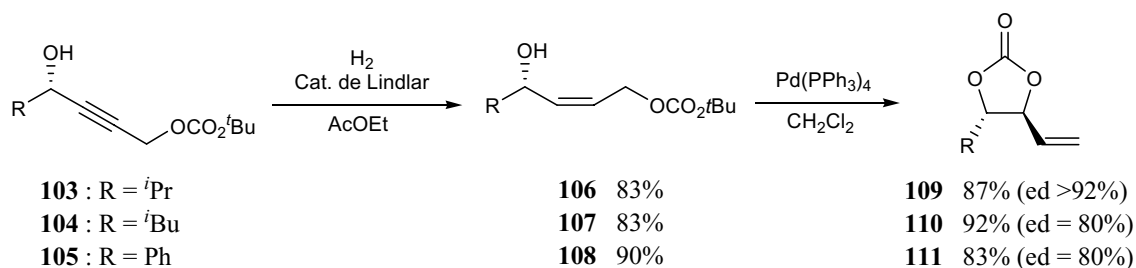


Entrada ^a	Producto	R	Rdto(%)	ee ^b
1	103	<i>i</i> Pr	91	96
2 ^c	104	<i>i</i> Bu	58	89
3 ^c	105	Ph	35	96

^a Aldehído (1.2-5 eq.), Zn(OTf)₂ (1.1 eq.), NME (1.2 eq.), Et₃N (1.2 eq.). ^b Determinado por HPLC a partir del éster de Mosher. ^c Prueba realizada por Yves Allenbach.

Tabla 32

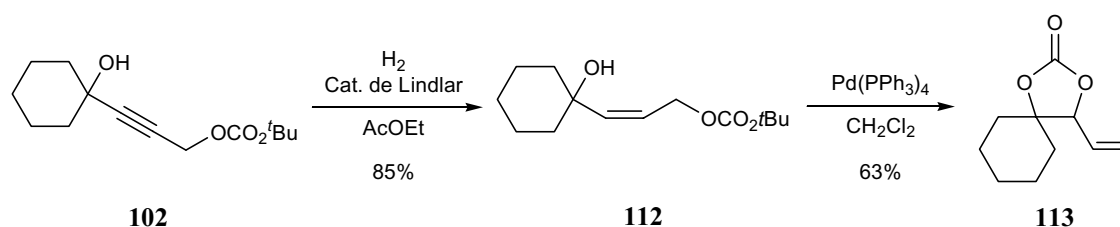
La reducción del triple enlace a doble enlace *cis* se hizo por hidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar en AcOEt. A continuación, la ciclación con 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ condujo a la formación de las dioxolan-2-onas **109**, **110** y **111** con buenos rendimientos y diastereoselectividades⁶⁶ a favor de los carbonatos *trans* (Esquema 90).



Esquema 90

En este punto, pudimos formular algunas conclusiones sobre la diastereoselectividad de la reacción. Los precursores con cadenas ramificadas (R = isopropilo o ciclohexilo) condujeron a heterociclos con elevada estereoselectividad. Esos excesos bajaron cuando se usaron grupos con menos impedimento estérico como el isobutilo o el fenilo. Era razonable pensar que en el estado de transición, la presencia de un grupo *R* voluminoso podría favorecer la formación del carbonato cíclico *trans*.

Por otro lado, la ciclación de un alquínol todavía más impedido como **102** no ofreció problemas y condujo a la formación de la 4,4-pentametileno-5-vinil-1,3-dioxolan-2-ona (**113**) con un rendimiento del 63%.

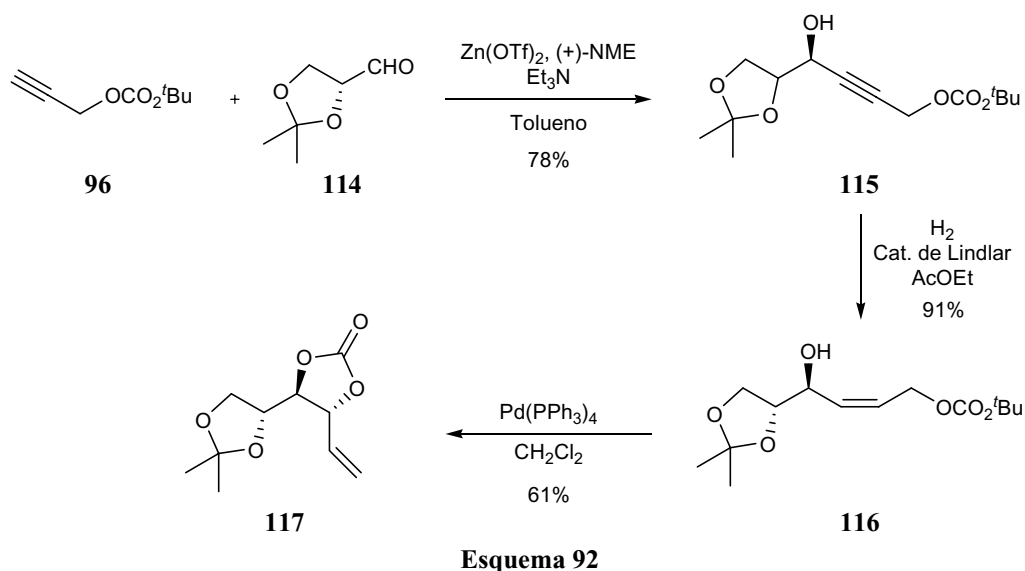


Esquema 91

3.4.2. Síntesis de un tetraol

Para poner a prueba la potencialidad de nuestra metodología, decidimos sintetizar un 1,2,3,4-tetraol tetraprotectado **117** de manera que dos de los grupos hidroxilos se pudieran desproteger selectivamente frente a los dos otros. La primera etapa supuso la adición de tipo Carreira (realizada por Yves Allenbach) del alquino **96** sobre el D-gliceraldehído **114** empleando la (+)-NME. Remarcablemente, se obtuvo un único diastereómero. La reducción a doble enlace se produjo con un buen rendimiento

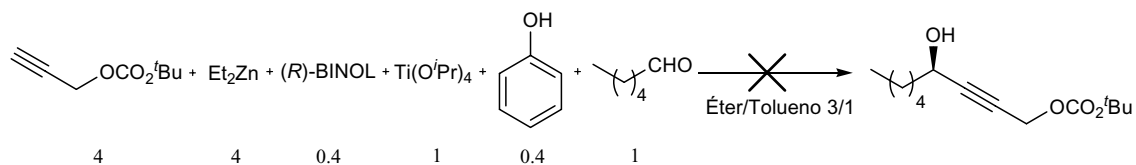
obteniéndose el carbonato de *tert*-butilo y (2*Z*,4*S*,4'*R*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-hidroxi-2-enilo (**116**). Finalmente, la ciclación con 5 mol% de catalizador permitió la formación de la (4*S*,4'*R*,5*S*)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo)-5-vinil-1,3-dioxolan-2-ona (**117**) con un rendimiento moderado del 61% pero con diastereoselectividad total.



3.5. Modificación de la reacción

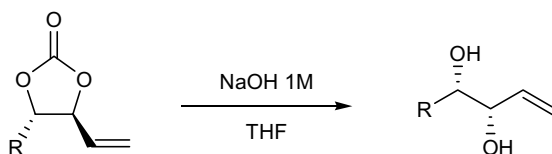
En nuestros ensayos iniciales, habíamos utilizado un benzoato lineal en presencia de CO₂ externo (Esquema 82). En este punto, nos planteamos si sería posible realizar la ciclación con el carbonato equivalente. Para ello, debíamos preparar un carbonato lineal. Como ya se ha comentado, la reacción de Carreira no es adecuada con aldehídos lineales así que quisimos aprovechar nuestra experiencia en las alquilaciones a aldehídos lineales desarrolladas en el capítulo 1. Para ello, empleamos una mezcla Et₂Zn/Ti(O^{*i*}Pr)₄/BINOL y el aducto **96**

Desafortunadamente, la adición no se produjo y se recuperó el material de partida (Esquema 93).



3.6. Control de la estereoquímica

Para asegurarnos de la configuración relativa de los compuestos sintetizados, se desprotegieron todas las dioxolan-2-onas con una mezcla THF/NaOH aq. 1 M 1:1.



Esquema 94

Los espectros de ^1H y ^{13}C de los dioles **118**,⁹³ **119**,⁹⁴ **120**,⁹³ **121**,⁹⁵ **122**⁹⁶ y **123**⁹⁷ se pudieron comparar con los encontrados en la literatura lo que nos permitió confirmar la configuración relativa esperada. Además, para los compuestos **119**, **121**, **122** y **123** se pudo confirmar la configuración absoluta por comparación del signo del $[\alpha]_D^{25}$ medido en CHCl_3 con el descrito en la literatura.

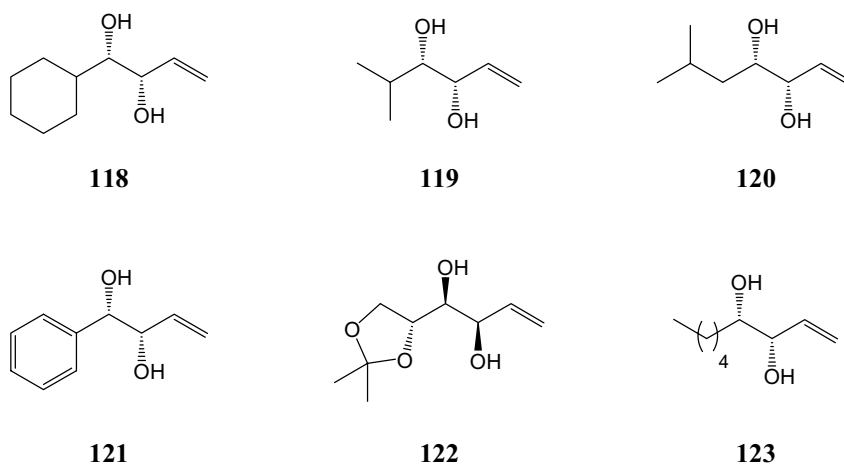
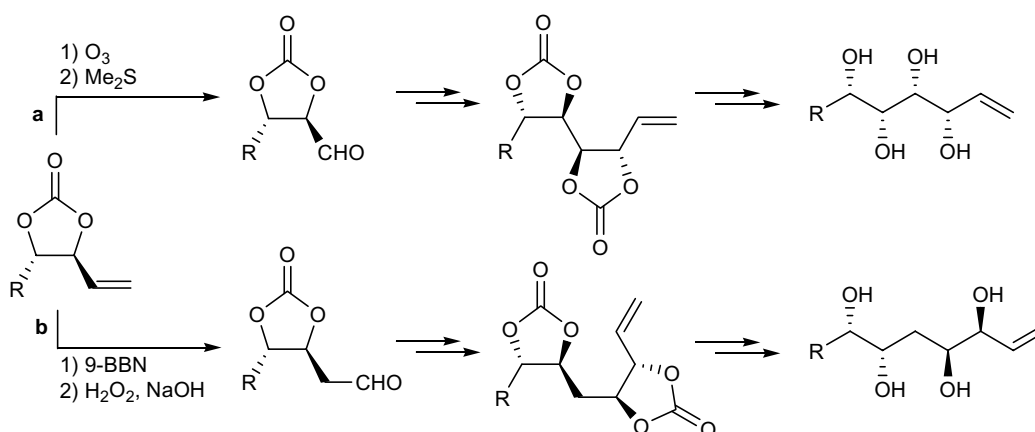


Figura 17

3.7. Funcionalización

Para avanzar hacia el objetivo último de este proyecto, que no es otro que la síntesis de cadenas de polioles, necesitábamos funcionalizar los carbonatos cíclicos obtenidos. La clave del proceso debía ser la transformación del doble enlace en aldehído para permitir sobre él la adición de un alquino (en condiciones de Carreira

por ejemplo). La transformación se podría hacer de dos maneras: (i) por ruptura oxidativa para formar un aldehído α -funcionalizado (Esquema 95, **a**) o (ii) por hidroborcación del doble enlace para formar el alcohol en la posición menos impedida seguido por su oxidación para formar un aldehído β -funcionalizado (Esquema 95, **b**). Las dos vías permitirían una versatilidad más grande en la síntesis de polioles tanto a nivel estructural como a nivel estereoquímico.



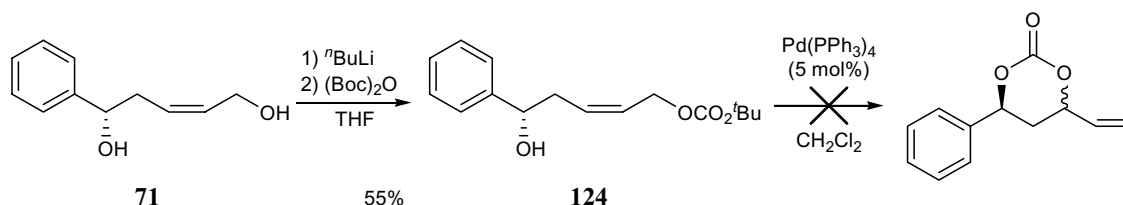
Esquema 95

Por desgracia, al llevar a la práctica estas ideas, ninguno de los intentos de funcionalización dio resultado satisfactorio. Las oxidaciones del doble enlace terminal del carbonato cíclico *trans*-**93** con O₃, OsO₄ o bien KMnO₄ condujeron siempre a la formación de mezclas complejas. Las hidroborcaciones probadas sobre el mismo carbonato *trans*-**93** dieron los mismos resultados ya fuese con 9-BBN o con díciclohexilborano. Por un motivo u otro, el grupo carbonato no era compatible con todos estos métodos.

4. Formación de 1,3-dioxan-2-onas

La colaboración con el grupo del Dr. Jean-Marc Campagne en Gif-Sur-Yvette nos permitió acceder al 1,5-diol **71** (Capítulo 2). La protección del alcohol primario por un grupo carbonato seguido por una ciclación en catálisis de paladio(0) daría acceso a 1,3-dioxan-2-onas (Esquema 96). La protección del diol **71** no ofreció dificultad alguna, aunque el rendimiento fue sólo moderado. En cambio, la ciclación hacia el

carbonato cíclico de seis miembros no estaba tan favorecida como la del de cinco miembros y se recuperó el material de partida.

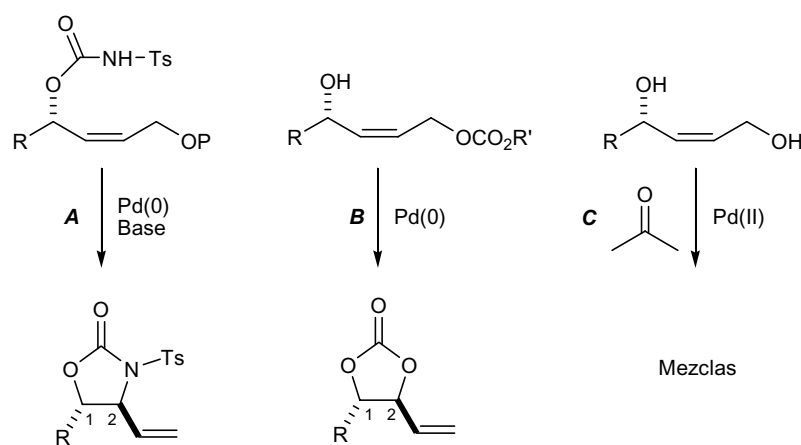


Esquema 96

5. Conclusiones

La formación de *N*-tosil-1,3-oxazolidin-2-onas *trans* derivadas de 2-alquín-1,4-dioles se ha conseguido con buenos rendimientos y estereoselectividades en presencia de una base (Esquema 97, *A*). El uso de benzoato como grupo protector tuvo un efecto muy favorable sobre las ciclaciones con transferencia de quiralidad del C_1 al C_2 .

También se obtuvieron buenos resultados en la síntesis de 1,2-dioles protegidos en forma de carbonatos cíclicos (1,3-dioxolan-2-onas) a partir de carbonato de *tert*-butilo y 4-hidroalqu-2-inilo. Se comprobó que en este proceso el CO_2 liberado durante la formación del complejo π -alilo se reincorporaba al producto final. Además, se hicieron pruebas para determinar el mecanismo de reacción y se sintetizó una serie de dioxolanonas con diferentes grupos *R* (Esquema 97, *B*).



Esquema 97

Los datos obtenidos en esta Tesis Doctoral han sido ya publicados y concuerdan con el trabajo posterior de Ihara y Yoshida,⁹⁸ donde ciclan sistemas alílicos análogos a los nuestros en condiciones más drásticas (50 °C en tubo sellado). Las condiciones optimizadas que desarrollamos en el laboratorio (descritas en este capítulo) resultaron mucho más suaves y prácticas ya que se podía trabajar a temperatura ambiente en un matraz simplemente cerrado con un septum. Además, y a pesar de lo que sugieren Ihara y col., es posible ciclar alcoholes secundarios.[†]

En las dos reacciones descritas en este capítulo, se podía acceder únicamente a los diastereómeros *trans* y eso constituye una limitación importante. En el estado de transición que conducía al ciclo, el isómero *trans* resultaba favorecido por cuestiones estéricas. Otra limitación a destacar era que no se consiguió funcionalizar el doble enlace terminal de las dioxolanonas probablemente por la inestabilidad del carbonato en condiciones de oxidación.

Es por todo ello que en el capítulo 4 buscamos un método que nos permitiese acceder tanto a isómeros *trans* como *cis* y donde se pudiese funcionalizar las olefinas que resultasen de las ciclaciones.

[†] Ihara y col. sólo ciclaron alcoholes terciarios

Capítulo 4.

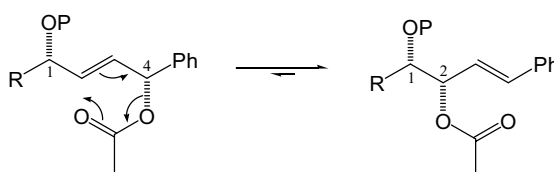
ISOMERIZACIÓN DE ACETATOS ALÍLICOS

1. Introducción	121
2. Primeros ensayos	124
2.1. Adiciones de acetato de 1-fenil-prop-2-in-1-ilo a aldehídos	124
2.2. Reducción, protección y ciclación	125
3. Optimización de las condiciones de reacción	127
3.1. Transposición con los isómeros Z y E	127
3.2. Catalizadores	128
3.3. Disolventes	129
3.4. Isomerización de monoacetatos	129
4. Extensión de la reacción a diferentes cadenas laterales	131
4.1. Elección de los aldehídos	131
4.2. Adiciones de alquinos a aldehídos	133
4.3. Reducción y protección	135
4.4. Isomerización	137
5. Transformación del grupo estirilo	139
5.1. Uso de un modelo	139
5.1.1. Grupo funcional en α al 1,2-diacetato	139
5.1.2. Grupo funcional en γ al 1,2-diacetato	140
5.1.3. Grupo funcional en β al 1,2-diacetato	141
5.2. Transformaciones del acetato de (1S,2S,3E)-2-acetoxi-1-ciclohexil-4-fenilbut-3-enilo	142
6. Síntesis del pentaacetato de D-arabitol	143
7. Síntesis de la espicigerolida	145
7.1. Análisis retrosintético	145
7.2. Aproximación sintética	146
8. Conclusiones	150

1. Introducción

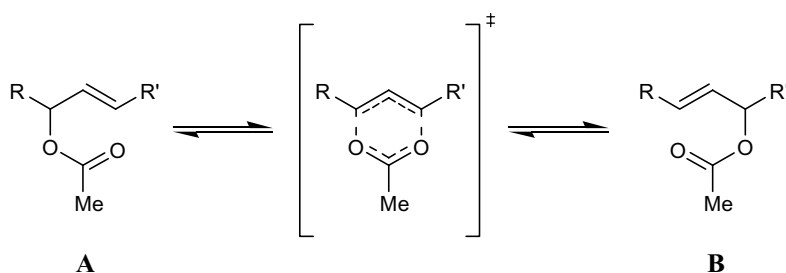
En los capítulos anteriores, nos hemos centrado en las transferencias de quiralidad del tipo 1,2. Así, para preparar 1,2-dioles, utilizábamos uno de los hidroxilos para controlar la configuración del estereocentro vecino.

En este capítulo, describimos los resultados obtenidos en una aproximación totalmente diferente. Tal y como indicamos en la introducción, la idea supone una transferencia de quiralidad 1,3 del C_4 al C_2 (Esquema 98). En particular, pensamos en una isomerización alílica de ésteres.



Esquema 98

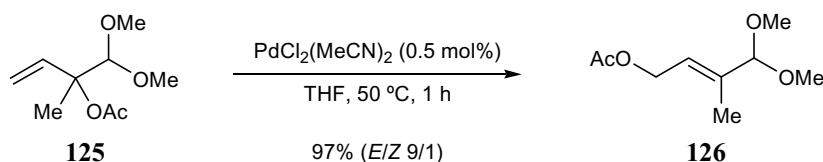
Este tipo de isomerización fue descrita inicialmente en fase gas por Lewis *et al.* en 1967.⁹⁹ El proceso, también llamado transposición dioxa-Cope, permite la transposición de un grupo ester vía un estado de transición cíclico de seis miembros (Esquema 99).



Esquema 99

Se trata de una reacción de equilibrio bajo control termodinámico y la proporción de cada uno de los isómeros está determinada por su estabilidad relativa. La selectividad de la reacción depende en parte de la naturaleza de los grupos R y R' . Se sabe que si el grupo R es un arilo o un ciano, la formación del compuesto **B** estará favorecida (Esquema 99) ya que el grupo R estará conjugado con el doble enlace. En algunos casos, la fuerza motriz también puede ser la formación de una olefina más sustituida.

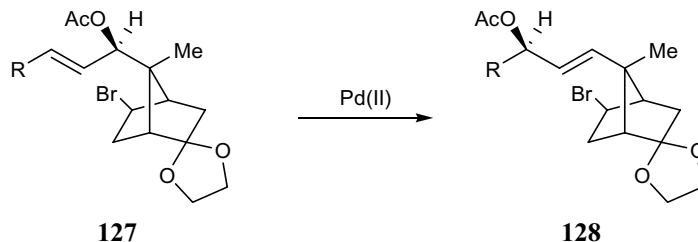
La búsqueda de condiciones más suaves dirigió las investigaciones hacia el uso de sales de metales de transición como el mercurio¹⁰⁰ y el paladio¹⁰¹ para catalizar la isomerización. Henry estudió extensivamente las reacciones catalizadas por Pd(II) con LiCl, LiOAc y AcOH¹⁰² pero las condiciones más convenientes fueron desarrolladas por Meyer¹⁰³ que describió el uso de PdCl₂ complejado por acetonitrilo o benzonitrilo (Esquema 100).



Esquema 100

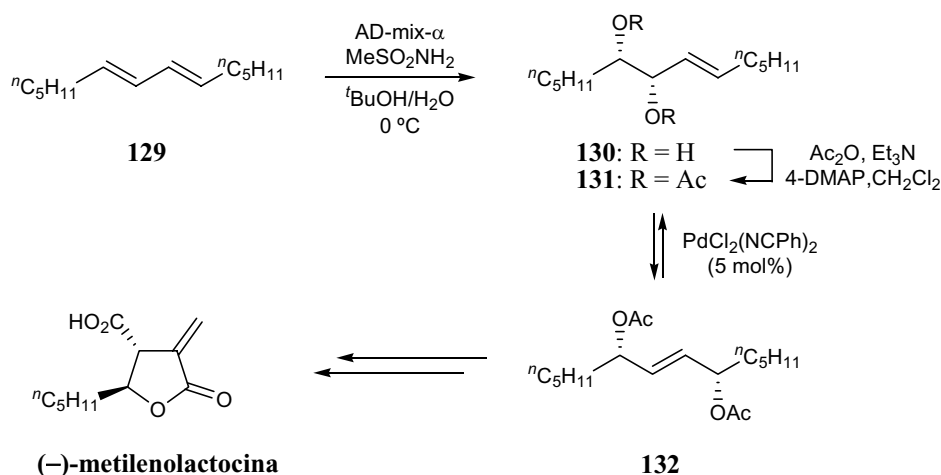
Overman *et al.* también demostraron su interés por esta reacción y realizaron una serie de isomerizaciones utilizando un 4 mol% de PdCl₂(MeCN)₂ en THF con buenos rendimientos (87-96%).¹⁰⁴

Y en 1980, Grieco *et al.* realizaron la primera transposición sigmatrópica [3,3] con total transferencia de quiralidad en la síntesis de prostaglandinas (Esquema 101).¹⁰⁵

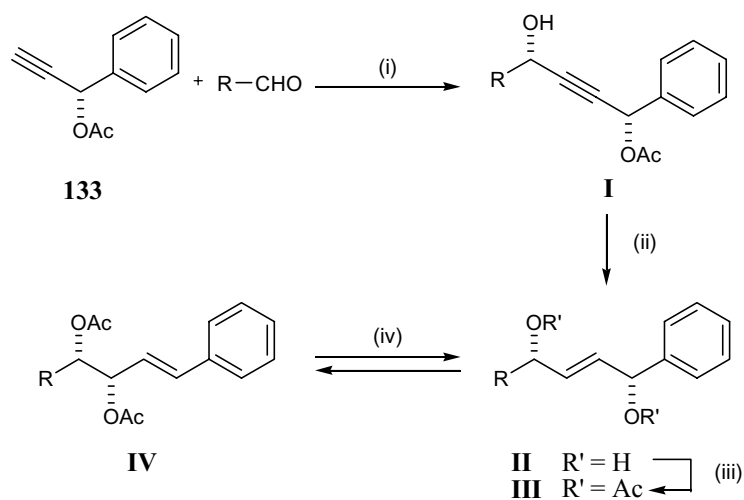


Esquema 101

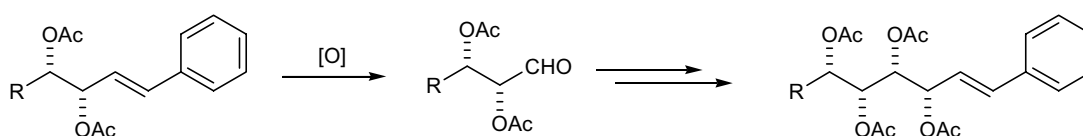
En nuestro grupo de investigación, ya se había utilizado esta transposición en la síntesis de la (-)-metilenolactocina.¹⁰⁶ En la estrategia elegida, se necesitaba sintetizar el diol **130** (Esquema 102). Una manera muy directa de obtenerlo fue la dihidroxilación asimétrica de Sharpless¹⁰⁷ del dieno **129** para dar **130** que una vez protegido como 1,2-diacetato podía isomerizarse en el 1,4-diacetato **132** por transposición sigmatrópica [3,3] en presencia de 5 mol% de catalizador de Pd(II). La isomerización se efectuó con una transferencia total de quiralidad y en el equilibrio, se obtuvo una mezcla separable de **131** y **132** en una proporción 3:7. Esta relación se debía al hecho de que ninguno de los dos isómeros estaba mucho más favorecido que el otro. Posteriores transformaciones de **132** dieron acceso a la (-)-metilenolactocina.



En nuestro caso, la idea era aprovechar sustratos del tipo **III** (Esquema 103) para realizar la transposición alílica a **IV** y obtener así 1,2-dioles protegidos. De acuerdo con lo expuesto en capítulos anteriores, la síntesis de estos sustratos no debería presentar ningún problema. Así, se podría obtener **I** por adición de un alquino a un aldehído. El aducto se podría reducir fácilmente a olefina *Z* o *E* (**II**) y proteger luego en forma de diacetato **III**. La idea era realizar la isomerización de nuestros 1,4-diacetatos a 1,2-diacetatos vía la transposición sigmatrópica [3,3] estando favorecido este último por conjugación del doble enlace con un grupo fenilo. En la práctica, pensamos en la siguiente secuencia: (i) adición del acetato de 1-fenilprop-2-inilo enantioméricamente puro **133** sobre un aldehído por reacción de tipo Carreira, (ii) reducción del triple enlace con LiAlH_4 , (iii) protección del diol a diacetato con Ac_2O , Et_3N y 4-DMAP y (iv) transposición sigmatrópica catalizada por $\text{PdCl}_2(\text{NCPh})_2$ con transferencia de quiralidad del C_4 al C_2 .



El producto final debería estar favorecido en el equilibrio por ser un sistema más conjugado. Con esta metodología, se podría acceder a 1,2-dioles con la posibilidad de elegir el grupo *R* y controlando la estereoquímica de los dos centros estereogénicos: el primero eligiendo el alquino de partida y el segundo controlado por la *N*-metilefedrina en la reacción de Carreira. Contrariamente a los experimentos anteriores (Capítulos 2 y 3), se podría acceder tanto a dioles *sin* como *anti*. Estos dioles podrían a continuación sufrir transformaciones como la oxidación del doble enlace, y así, el aldehído resultante podría reaccionar en la primera etapa (i, Esquema 103) y finalmente conducir a la formación de polioles (Esquema 104).



Esquema 104

Para demostrar la utilidad de esta reacción, se decidió finalmente sintetizar dos moléculas: un pentaacetato **198** con tres centros estereogénicos y la espicigerolida **1** con cinco.

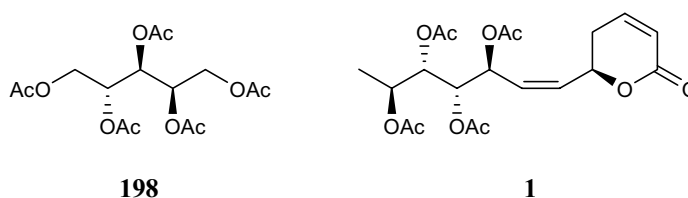


Figura 18

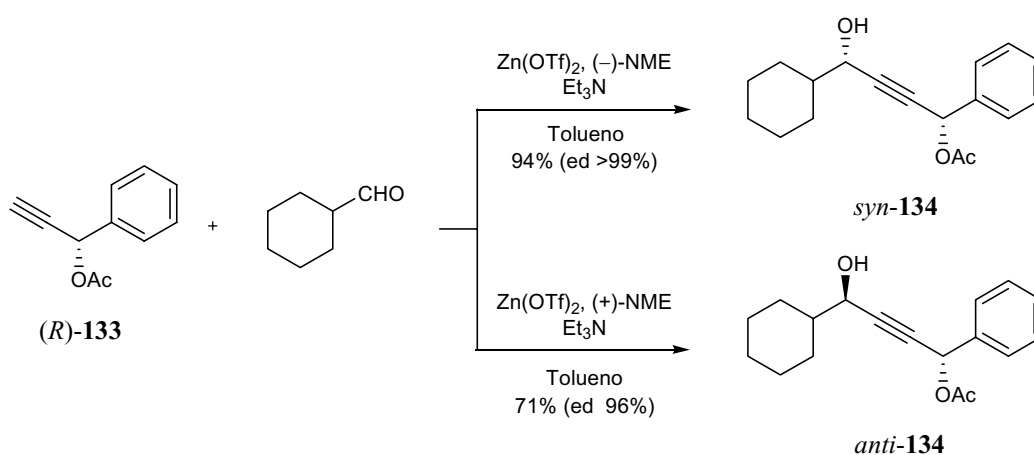
2. Primeros ensayos

2.1. Adiciones de acetato de 1-fenilprop-2-in-1-ilo a aldehídos

En primer lugar, teníamos que demostrar la efectividad de las adiciones de esos alquinos sobre los aldehídos. Otros alcoholes propargílicos protegidos en forma de acetatos ya habían demostrado su efectividad en el pasado y queríamos saber si nuestro sustrato tenía las mismas capacidades a dar buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos.

Los acetatos (*R*)-**133** y (*S*)-**133** ya habían sido preparados por Mar Vicente durante su Tesis Doctoral mediante una resolución enzimática (Novozym 435) a partir del alcohol racémico **52**¹⁰⁸ con unos excesos enantioméricos superiores a 99%.

Se probó la adición de **133** sobre el ciclohexanocarbaldehído en condiciones de Carreira es decir con 1.2 eq. de aldehído, 1.1 eq. de Zn(OTf)₂, 1.2 eq. de Et₃N y 1.2 eq. de NME en tolueno. Se emplearon los dos enantiómeros de la NME para comparar las diferencias de rendimiento y excesos diastereoméricos en la formación de dioles *syn* o *anti*.

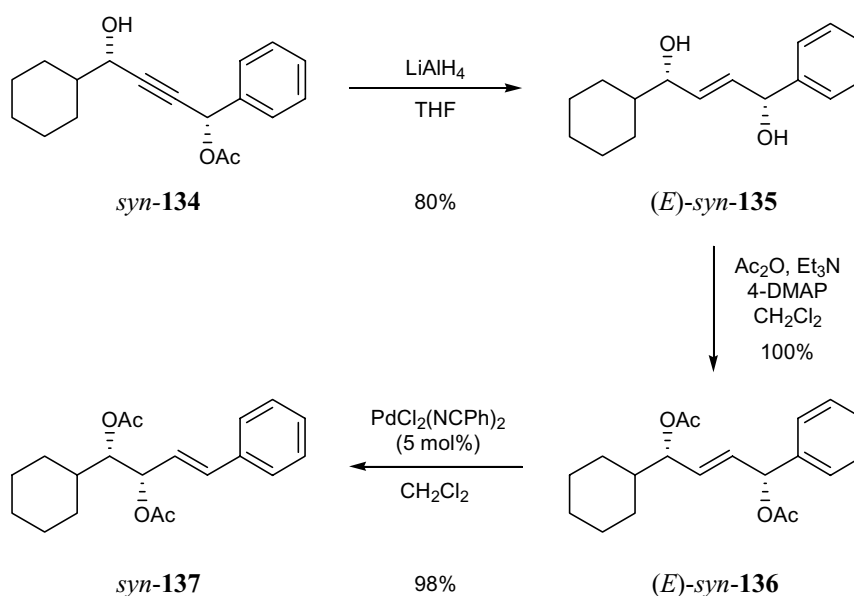


Las adiciones tuvieron lugar con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos. Es conveniente destacar que los resultados obtenidos con la (–)-NME eran mejores a los obtenidos con la (+)-NME tanto por el rendimiento como por la diastereoselectividad. Ésta debe atribuirse a que la combinación de la configuración *R* del alquino y la (–)-NME potencian su efecto (caso *matched*). Los excesos diastereoméricos se determinaron por RMN excepto en la adición con (–)-NME (Esquema 105) donde se determinó por HPLC.

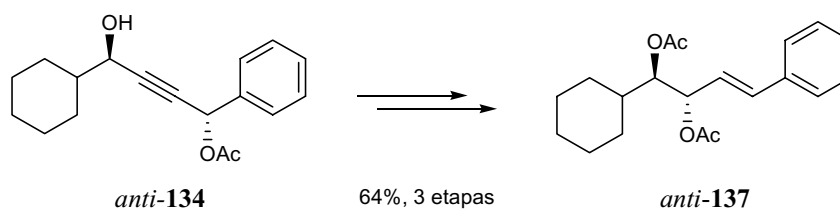
2.2. Reducción, protección y ciclación

La reducción de *syn*-**134** se hizo con LiAlH₄ en THF para obtener la olefina de configuración *trans* con buen rendimiento. A continuación se protegió el diol con grupos acetilo usando Ac₂O, Et₃N y 4-DMAP en CH₂Cl₂ con un rendimiento excelente para obtener el diacetato (*E*)-*syn*-**136**. Finalmente, se realizó la isomerización con 5 mol% de PdCl₂(NPh)₂ en CH₂Cl₂ a reflujo durante 4 h. El

rendimiento fue excelente y la transferencia de quiralidad del C_4 al C_2 fue total para dar lugar al diacetato del 1,2-diol *syn*-**137**.

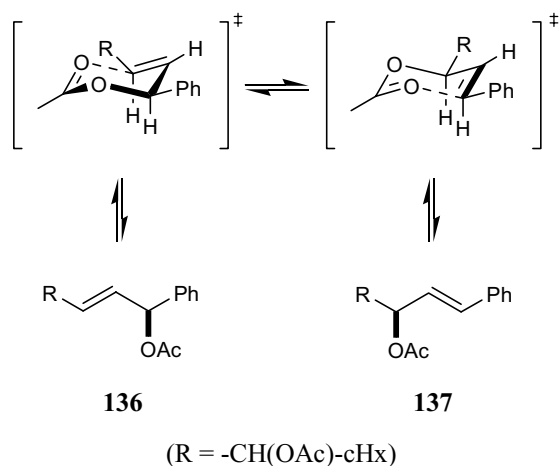


En el caso de *anti*-**134**, se obtuvieron resultados parecidos para la reducción (71%), la protección (94%) y finalmente la isomerización (98%) que dio el estereoisómero *anti*-**137**.



Es importante constatar que de entrada se puede emplear tanto un diacetato *sin* como *anti* con la misma efectividad en la transferencia de la quiralidad. Así, se pueden obtener los dos diastereómeros **137** enantio- y diastereoselectivamente puros.

De acuerdo con lo descrito en la literatura, la transferencia total de la quiralidad se realiza a través de un estado de transición cíclico de seis miembros en forma de silla. Los sustituyentes se colocan en posición ecuatorial y eso permite conservar la estereoquímica del grupo acetato. Todo el proceso está bajo control termodinámico y el compuesto **137** está más favorecido que el material de partida **136** porque el doble enlace queda conjugado con el grupo fenilo.

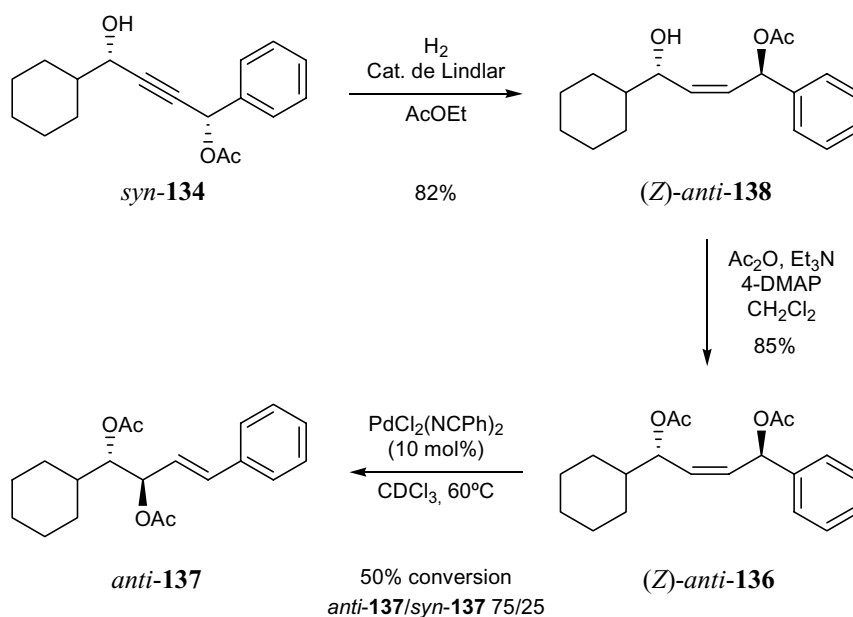


Esquema 108

3. Optimización de las condiciones de reacción

3.1. Transposición con los isómeros *Z* y *E*

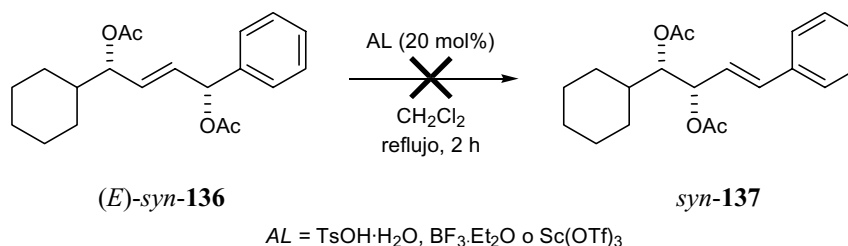
Uno de los aspectos que quedaban por explorar era la isomerización de 1,4-diacetatos de configuración *cis* en el doble enlace. Hemos visto anteriormente que *syn*-**134** podía conducir a 1,2-diacetatos *syn*-**137** a través del 1,4-diacetato alílico de configuración *E* (Esquema 106). Pero podría pensarse que la reducción del triple enlace por hidrogenación y la posterior protección podrían permitir la isomerización de 1,4-diacetatos a 1,2-diacetatos también de la serie *anti*-**137**, partiendo del mismo *syn*-**134** (Esquema 109). En general, la isomerización de los compuestos con doble enlace *Z* resultó más difícil y necesitaba condiciones más drásticas. En la práctica, la reacción de isomerización del producto reducido de *syn*-**134** (**138**) se hizo en un tubo de RMN para facilitar la interpretación de los resultados. Se empleó CDCl₃ lo que permitió calentar un poco más (60 °C) y 10 mol% de catalizador. La conversión de la reacción sólo fue del 50% después de 24 h y se obtuvo una mezcla *anti/sin* 75/25 del producto final (Esquema 109).



A la vista de estos resultados, se decidió emplear únicamente compuestos de configuración *E* para el resto del estudio.

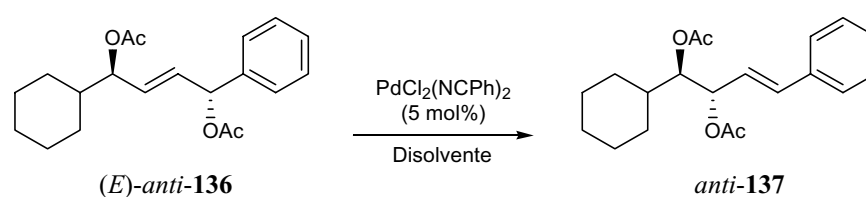
3.2. Catalizadores

También se exploró el uso de otros catalizadores. Cuando se utilizaron diferentes ácidos de Lewis como $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, no se observó reacción alguna (Esquema 110). Todo parecía indicar que no solamente se necesitaba el carácter ácido de Lewis del Pd(II) sino también sus propiedades como metal de transición y particularmente la posibilidad de coordinarse con el doble enlace.



3.3. Disolventes

También se probaron una serie de disolventes con el objeto de intentar aumentar el rendimiento de la reacción. Los experimentos se hicieron con 5 mol% de catalizador y a temperatura ambiente durante 6 h. En CH₂Cl₂ y en tolueno, se obtuvieron buenos resultados mientras que en THF, el rendimiento sólo era del 25%. En CH₃CN, se recuperó únicamente el material de partida. Así, los disolventes con cierto carácter de base de Lewis como el THF o el CH₃CN parecían inhibir la actividad catalítica del Pd(II).



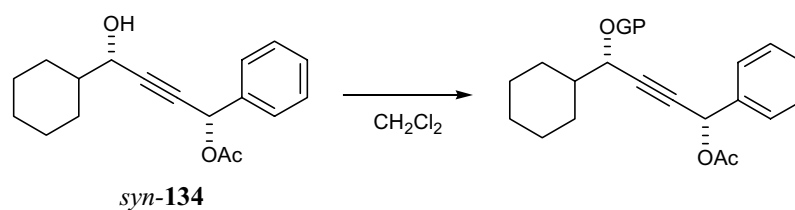
Entrada	Disolvente	Rdto(%)
1	CH ₃ CN	0
2	THF	25
3	Tolueno	66
4	CH ₂ Cl ₂	83

Tabla 33

3.4. Isomerización de monoacetatos

La protección con grupos protectores diferentes de los dos grupos hidroxilos en la molécula final podría aportar más versatilidad a la reacción. Evidentemente, el grupo acetato que transpone no podía cambiarse pero sí se podía proteger el otro alcohol de manera diferente.

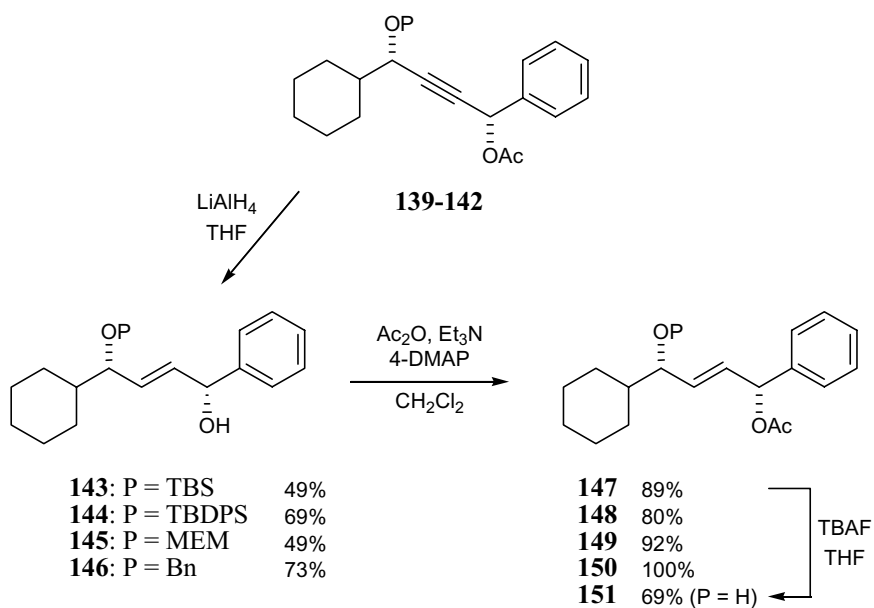
Así, se podría proteger el alcohol libre de *syn*-134 con un grupo resistente a la reducción con LiAlH₄ (Tabla 34). Con esta idea, se eligieron grupos protectores como el *TBDPS* (*tert*-butildifenilsililo), el *TBS* (*tert*-butildimetilsililo), el *MEM* (2-metoxietoximetilo) y el *Bn* (bencilo).



Entrada	Condiciones	Producto (GP)	Rdto(%)
1	TBSCl, imidazol	139 (TBS)	91
2	TBDPSCl, imidazol	140 (TBDPS)	95
3	MEMCl, DIPEA	141	79
4	Cl ₃ CC(=NH)OBn, TMSOTf	142 (Bn)	74

Tabla 34

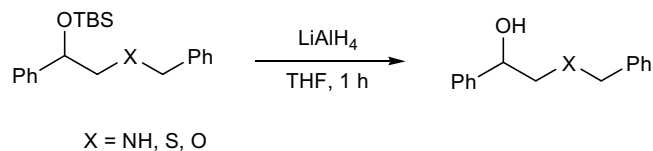
Después de la reducción con LiAlH₄, se protegió el alcohol libre formado en forma de acetato. Adicionalmente, el hidroxilo protegido con *TBS* se desprotegió con TBAF en THF para formar **151**, un monoacetato con el otro alcohol secundario libre.



Esquema 111

El bajo rendimiento observado durante de la reducción del triple enlace de moléculas que contienen grupos sililados se podía explicar por la desprotección parcial del alcohol. Brussee y col. habían descrito que los grupos sililados se podían desproteger con LiAlH₄ si poseían un grupo polar en α o β tal como un éter, un

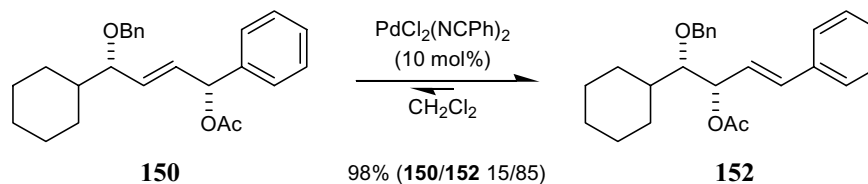
tioéter, una amina o un alcohol (Esquema 112).¹⁰⁹ Nuestro caso era distinto, ya que el grupo alcohol estaba en posición γ y separado por un doble enlace. A pesar de ello, también observamos desprotección.



Esquema 112

El último paso fue el intento de transposición sigmatrópica de los compuestos **147-151**. Las reacciones se llevaron a cabo con 10 mol% de catalizador en CH_2Cl_2 a reflujo durante 4-40 h. Excepto **150** (protegido en forma de *Bn*), ninguno de los otros monoacetatos reaccionó. Se recuperó siempre el material de partida.

Las condiciones de isomerización en el caso de monoacetatos resultaron ser menos suaves y para el compuesto **150**, el único que transpuso, tuvimos un rendimiento de 98% de una mezcla inseparable **150/152** del 15/85.



Esquema 113

4. Extensión de la reacción a diferentes cadenas laterales

4.1. Elección de los aldehídos

En vista de los buenos resultados obtenidos en la transposición del 1,4-diacetato derivado del ciclohexanocarbaldehído, se seleccionó una serie de aldehídos alifáticos como el isobutiraldehído, el 3,3-dimetilbutiraldehído o el pivalaldehído, que permitirían la obtención de otros 1,4-diacetatos.

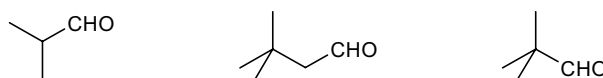
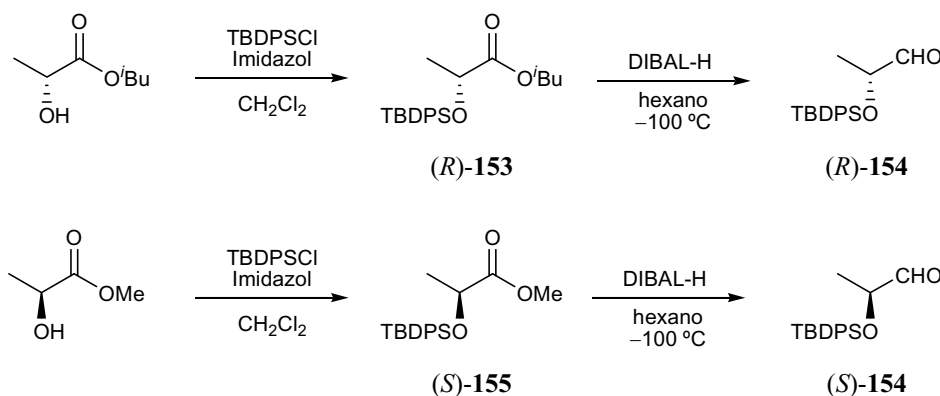


Figura 19

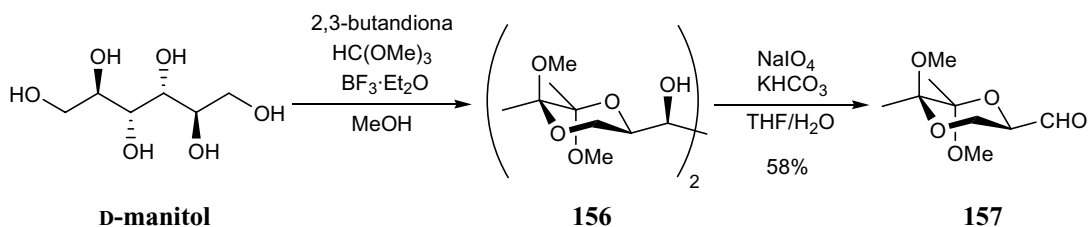
Igualmente, se pensó en usar aldehídos quirales y particularmente el derivado del lactaldehído **154**.¹¹⁰ Este aldehído se preparó a partir del lactato de metilo o isobutilo. Se protegió primero su alcohol libre con un grupo *TBDPS* y se redujo parcialmente el éster a aldehído con DIBAL-H a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ en hexano. Así, se pudo acceder fácilmente al aldehído con las dos configuraciones posibles (*S*) o (*R*).



Esquema 114

Otro aldehído quiral que consideramos fue el gliceraldehído protegido por el diacetal de la 2,3-butandiona, fácilmente accesible a partir del D-manitol,¹¹¹ también llamado aldehído de Ley. Este aldehído quiral permitiría introducir una cadena con dos grupos hidroxilo protegidos.

Para su preparación, el D-manitol se trató primero con 2,3-butandiona en MeOH en presencia del ortoformiato de trimetilo y una cantidad catalítica de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar el diol **156**.[†] A continuación, este compuesto se trató con NaIO_4 y KHCO_3 en una mezcla THF/ H_2O para dar el aldehído deseado **157**.



Esquema 115

[†] Etapa realizada por Mar Vicente durante su Tesis Doctoral

4.2. Adiciones de alquinos a aldehídos

Las adiciones del acetato de 1-fenilprop-2-inilo ((*R*)-**133**) sobre el isobutiraldehído en condiciones de Carreira (1.2 eq. de aldehído, 1.1 eq. de Zn(OTf)₂, 1.2 eq. de NME y 1.2 eq. de Et₃N) dieron buenos resultados tanto empleando la (–)-NME como la (+)-NME. La diastereoselectividad fue excelente tanto en la formación del acetato de 4-hidroxi-5-metil-1-fenilhex-2-inilo (*syn*-**158**) como en la de su isómero *anti* (Figura 20). En este caso queda claro que la configuración del nuevo estereocentro viene determinada por la NME y no por la estereoquímica de los reactivos. La reacción no fue tan satisfactoria en el caso de aldehídos estéricamente impedidos. Así, el 3,3-dimetilbutiraldehído sólo dio el acetato de (1*S*,4*S*)-4-hidroxi-6,6-dimetil-1-fenilhept-2-inilo (**159**) en un 44% de rendimiento (42% de material de partida recuperado). Tampoco fue completa la reacción con el pivalaldehído que dio lugar a la formación de **160** en un 40% de rendimiento (47% de material de partida recuperado). Sin embargo, en ambos casos se observó una buena diastereoselectividad (los excesos diastereoméricos fueron determinados por RMN de ¹H).

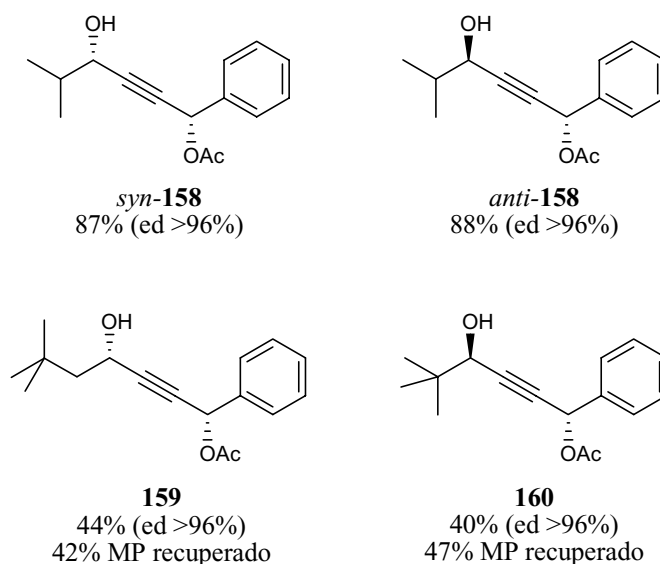


Figura 20

Las mismas condiciones de reacción fueron empleadas para la adición de **133** sobre los lactaldehídos (*R*)- y (*S*)-**154**. En la Figura 21 aparecen los diferentes productos sintetizados.

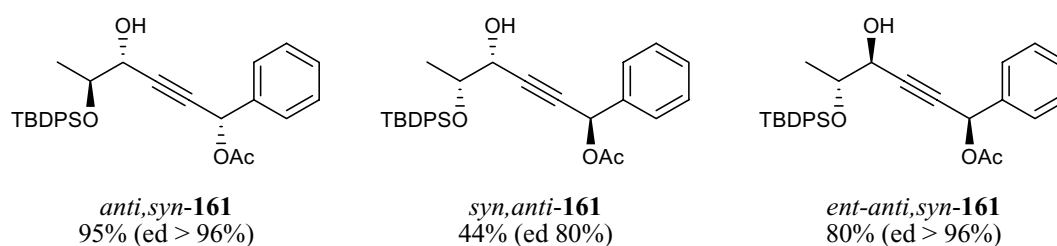


Figura 21

Estos resultados nos indicaron que los rendimientos bajaban mucho cuando el grupo hidroxilo formado y el grupo *OTBDPS* en posición relativa 1,4 presentaban una configuración relativa *sin*. Igualmente, se veía afectado el exceso diastereomérico.

Este hecho está de acuerdo con otros experimentos de nuestro laboratorio y en especial con ciertos resultados obtenidos por Mar Vicente durante su Tesis Doctoral.

Adicionalmente, se decidió sintetizar dos diastereómeros **162**, producto de la adición de (*S*)-**133** sobre el aldehído de Ley **157** (Figura 22). Las condiciones fueron las mismas que anteriormente y los rendimientos y excesos diastereoméricos obtenidos fueron excelentes. A diferencia del caso anterior, la adición sobre la cara *Re* o *Si* del aldehído era igual de factible y la configuración del carbono en α al aldehído no influía significativamente en la estereoselectividad de la reacción.

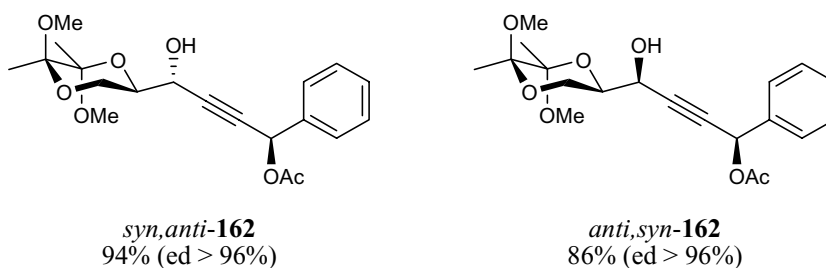


Figura 22

Finalmente, trabajamos también sobre tres moléculas cedidas por Mar Vicente de su Tesis Doctoral: **163**, *syn,syn*-**162** y *anti,anti*-**162**.

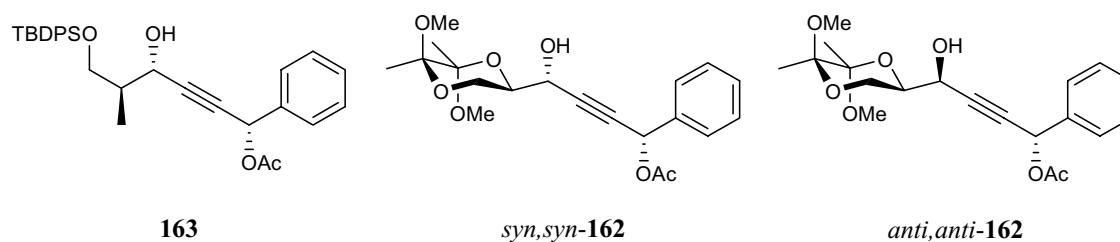


Figura 23

En definitiva, se consiguió la síntesis de 3-alcin-1,2,5-trioles poseyendo hasta tres centros estereogénicos todos controlados independientemente los unos de los otros: dos de ellos se controlaban eligiendo adecuadamente el alcino **133** y el aldehído de partida y el tercero estaba controlado por la estereoquímica de la NME empleada durante la alquilación.

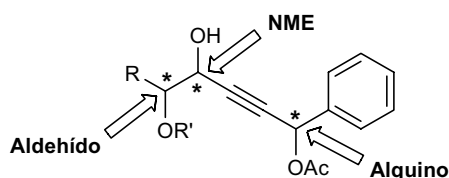
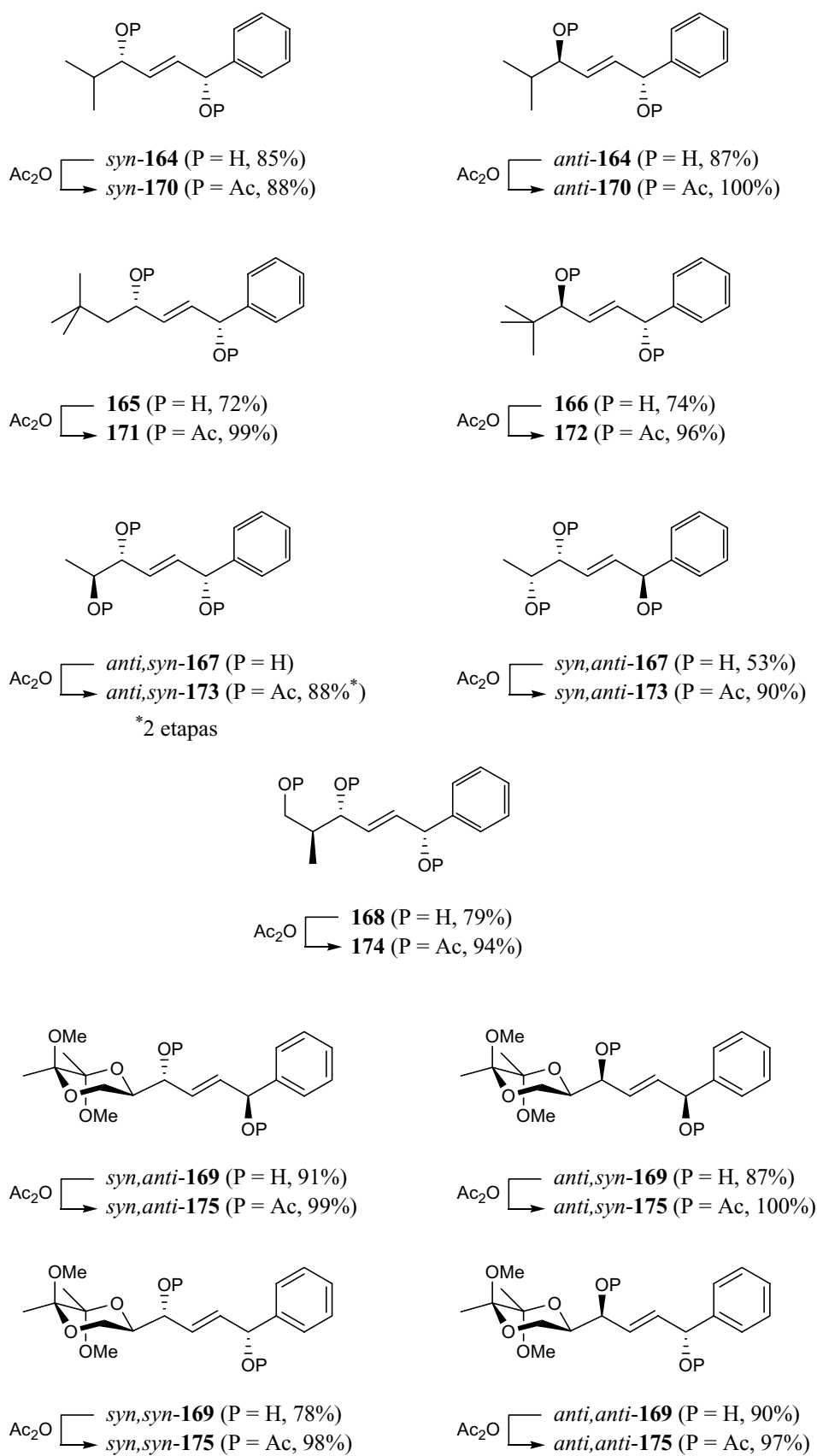


Figura 24

4.3. Reducción y protección

La siguiente etapa consistió en la reducción del triple enlace a doble enlace *trans* con LiAlH_4 para dar lugar a la formación de los dioles **164-169** que se protegieron en forma de acetatos formando así los compuestos **170-175** sobre los cuales se hicieron las isomerizaciones. En el Esquema 116 se resumen estas transformaciones.



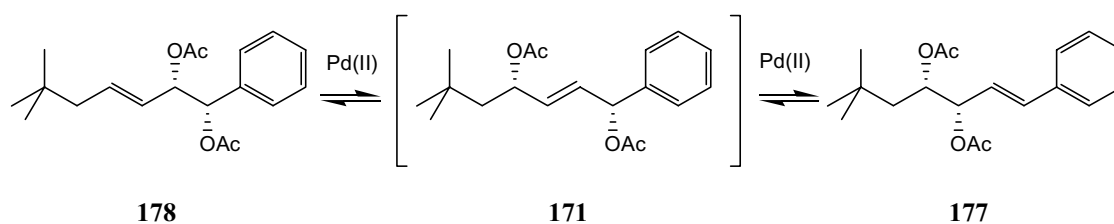
Esquema 116

Todos los 1,4-diacetatos se obtuvieron con buen rendimiento en las dos etapas. En el caso de los compuestos **167** y **168**, se observó una desprotección del grupo *TBDPS* durante la reducción con LiAlH_4 , explicable por la presencia de los grupos hidroxilos en α o β .¹⁰⁹ Esto se tradujo en la formación de trioles muy solubles en fase acuosa y difíciles de extraer, que provocaron un rendimiento más bajo del esperado para la obtención de *syn,anti*-**167** (53%). En el caso de *anti, syn*-**167**, se intentó evitar al máximo el tratamiento acuoso y se hizo la protección directamente sobre el crudo de reacción, el resultado fue mucho mejor (87% en dos etapas).

Hay que hacer notar también los excelentes resultados obtenidos en la formación de los cuatro diastereómeros **175**. En este caso, el acetal era muy estable en las condiciones de reacción y no se observó ninguna desprotección.

4.4. Isomerización

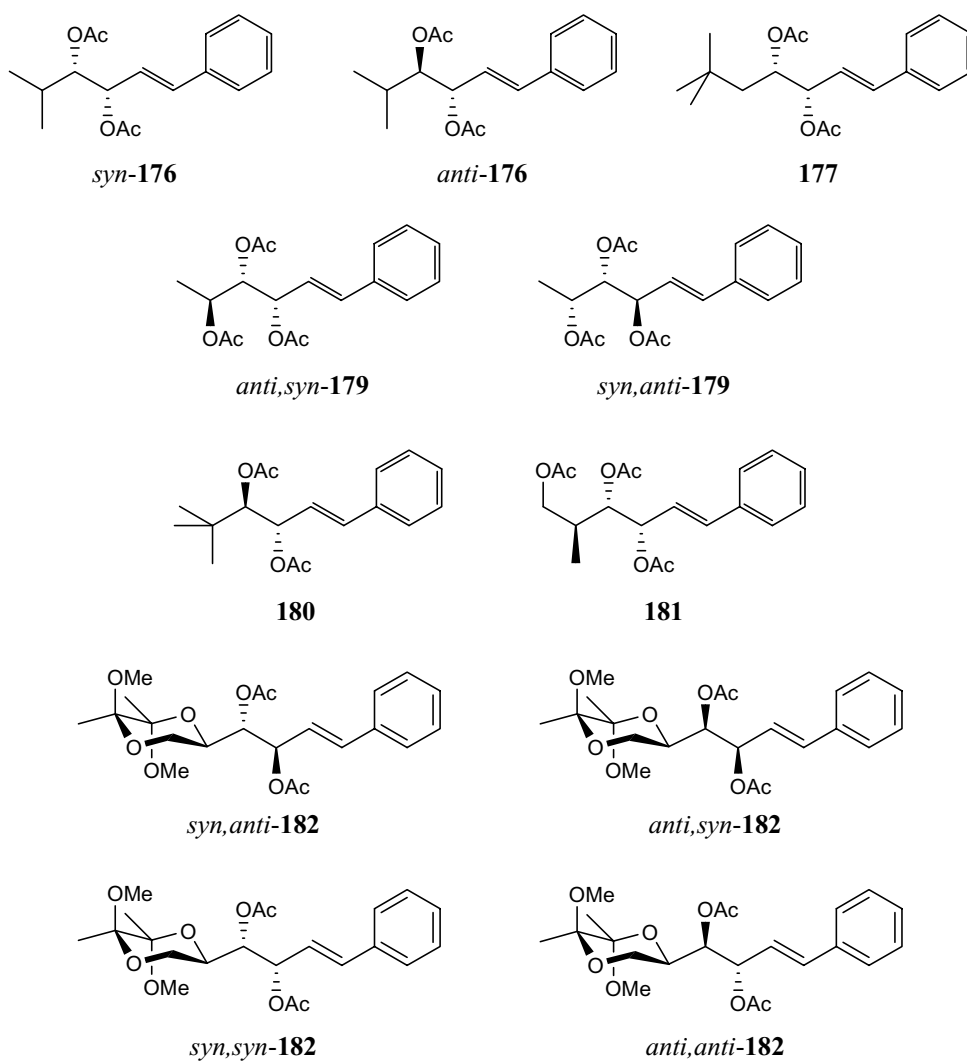
Las isomerizaciones se llevaron a cabo a reflujo de CH_2Cl_2 en presencia de 5 o 10 mol% de catalizador $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$. Los acetatos más sencillos necesitaron en general menos catalizador y tiempos más cortos (Tabla 35, entradas 1-2) mientras los muy impedidos no reaccionaron en absoluto (Tabla 35, entrada 6). El acetato **177** (entrada 3) se obtuvo en forma de mezcla inseparable de dos regioisómeros (Esquema 117). Aparentemente, los dos eran mucho más estables que el material de partida y en el equilibrio se obtenía la mezcla **177/178** con una proporción de 93/7.



Esquema 117

En algunos casos, el equilibrio no estaba completamente desplazado y se obtenían mezclas de producto y material de partida (Tabla 35, entradas 4, 5 y 7). Tal fue el caso del acetato **181** (**181/174** 93:7) y de los acetatos **179** (**179/173** 88:12). No fue posible separar la mezcla **181/174** pero los acetatos **179** se han podido separar de sus materiales de partida respectivos por cromatografía. Los compuestos **182** (Tabla 35, entradas 8-11) se obtuvieron como compuestos únicos.

Por último, cabría destacar que en todas las reacciones se observó una transferencia total de la quiralidad, obteniéndose un único diastereómero.



Entrada	Producto	Cat. (mol%)	Tiempo (h)	Rdto (%)
1	<i>syn-176</i>	5	6	82
2	<i>anti-176</i>	5	4	96
3	177	5	40	100 ^a
4	<i>anti,syn-179</i>	5	24	70
5	<i>syn,anti-179</i>	10	24	51
6	180	10	40	-
7	181	5	24	88 ^b
8	<i>syn,anti-182</i>	10	36	68
9	<i>anti,syn-182</i>	5	24	89
10	<i>syn,syn-182</i>	10	40	71
11	<i>anti,anti-182</i>	5	48	78

^a Mezcla 97/3 de **177** y de otro regioisómero; ^b Mezcla 93/7 de **181** y del material de partida

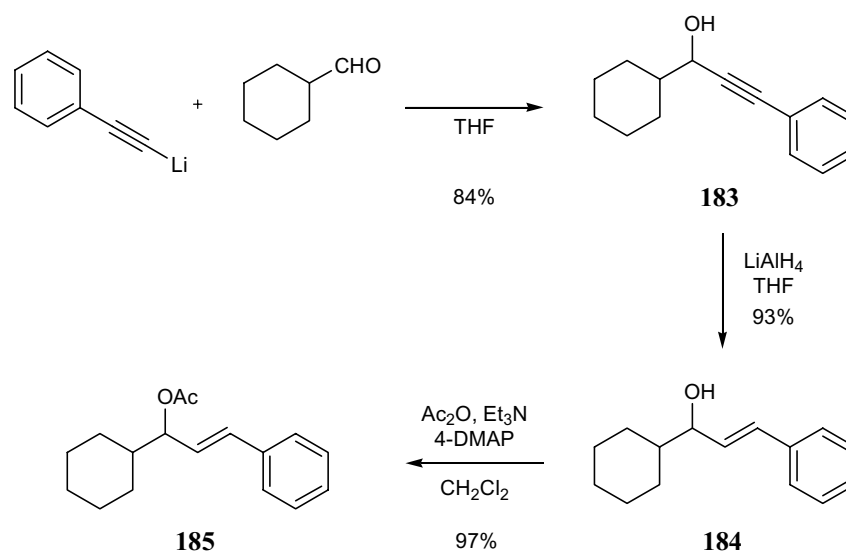
Tabla 35

5. Transformación del grupo estirilo

La versatilidad y potencial interés de esta reacción dependía de dos factores importantes: el primero era la posibilidad de controlar la estereoquímica absoluta de todos los centros instalados y el segundo era las transformaciones que se podían hacer sobre el producto final (acetato de 4-acetoxi-4-alkil-1-fenilbut-1-en-3-ilo) para permitir elaboraciones posteriores.

5.1. Uso de un modelo

Para explorar la reactividad de nuestros productos (1,2-diacetatos), nos planteamos utilizar un modelo sencillo parecido a nuestro sustrato y fácil de preparar. Así, se preparó el acetato de 1-ciclohexil-3-fenilprop-2-enilo (**185**) por adición del fenilacetiluro de litio sobre el ciclohexanocarbaldehído a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF. A continuación se redujo el triple enlace a doble enlace *E* con LiAlH_4 y finalmente se protegió el alcohol en forma de acetato empleando Ac_2O y Et_3N en CH_2Cl_2 con un rendimiento global del 76% en tres etapas.

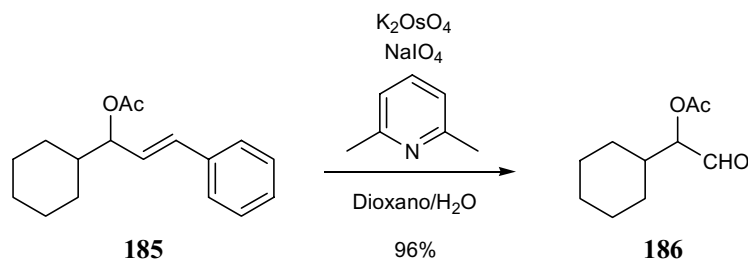


Esquema 118

5.1.1. Grupo funcional en α al 1,2-diacetato

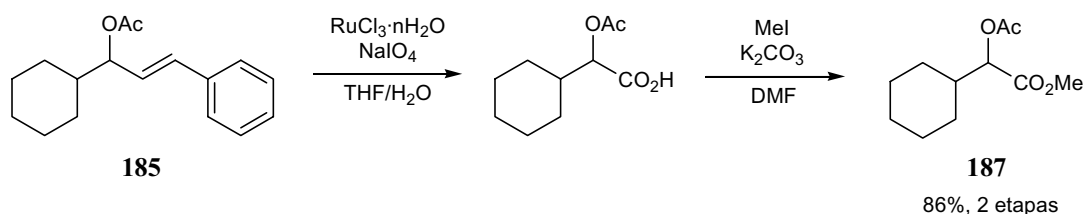
La primera transformación que nos propusimos fue la oxidación del doble enlace para introducir un grupo funcional en la posición vecina al grupo 1,2-diacetato.

Se pensó primero en un grupo aldehído porque es un grupo muy versátil, podía transformarse a alcohol mediante una reducción o a ácido por oxidación. Directamente, también se podían hacer adiciones nucleófilas sobre él. Los mejores resultados de oxidación se obtuvieron haciendo reaccionar **185** con K_2OsO_4 , $NaIO_4$ y 2,6-lutidina (96%) tal y como describía Jin y col.¹¹² Las oxidaciones con ozono dieron resultados menos satisfactorios, pues se obtuvieron rendimientos más bajos y aparecieron más subproductos.



Esquema 119

También se quiso introducir un grupo éster en la misma posición. Una oxidación más vigorosa del doble enlace con $RuCl_3$ y $NaIO_4$ ¹¹³ permitió la rotura oxidativa con formación de un ácido carboxílico. A continuación, se protegió el ácido como éster metílico empleando K_2CO_3 y MeI. (86%, dos etapas).

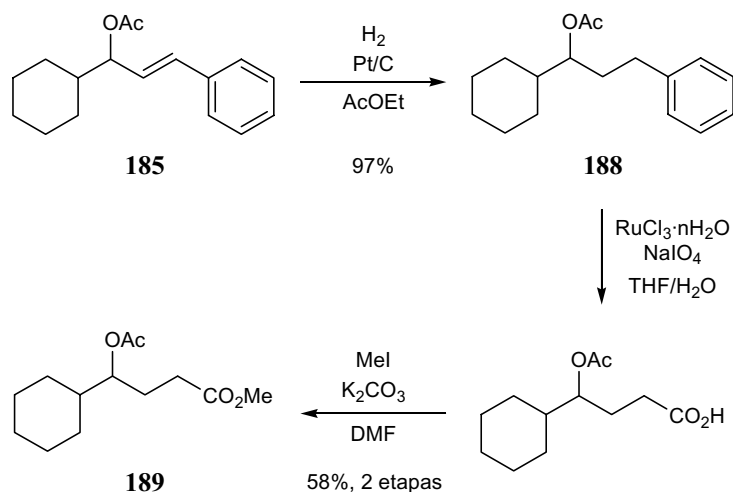


Esquema 120

5.1.2. Grupo funcional en γ al 1,2-diacetato

La transformación de nuestros productos en compuestos carboxílicos γ -hidroxilados se podría realizar mediante una oxidación total del anillo aromático.¹¹³ Dado que en nuestro caso existía un doble enlace adicional capaz de oxidarse, teníamos que realizar la reducción previa del doble enlace.

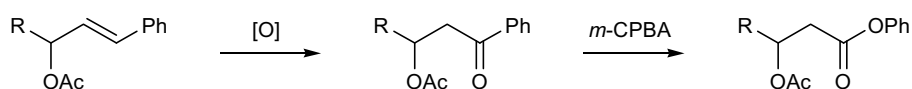
Así pues, hidrogenamos el acetato **185** con $H_2/Pt/C$ para obtener el compuesto **188**. A continuación se realizó la oxidación del grupo fenilo y finalmente la protección del ácido formado en éster de metilo **189**.



Esquema 121

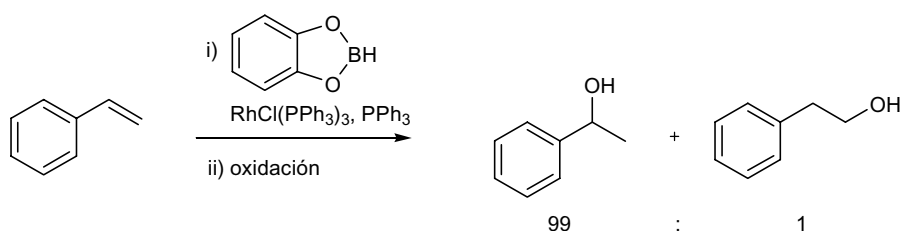
5.1.3. Grupo funcional en β al 1,2-diacetato

Hasta este momento habíamos sido capaces de preparar especies carboxílicas α - y γ -hidroxiladas. A priori, la transformación de **185** en compuestos carboxílicos β -hidroxilados se podría realizar de acuerdo con el siguiente Esquema 122:



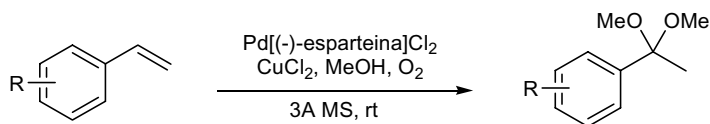
Esquema 122

El paso clave de esta transformación era la oxidación de la posición bencílica. En este sentido, las hidroborationes de **185** con BH_3 y $\text{BH}_3 \cdot \text{pyr}$ ^{89c} no funcionaron y se recuperó fundamentalmente el material de partida en ambos casos. Si bien sobre el papel la hidroboration del estireno era posible con la mezcla catecolborano, PPh_3 y el catalizador de Wilkinson $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (Esquema 123),^{89b} nuestro sustrato resultó ser poco reactivo.



Esquema 123

También intentamos la oxidación de Wacker de **185** usando PdCl₂ y CuCl¹¹⁴ sin éxito y una versión alternativa, (Esquema 124) empleando CuCl₂ y un catalizador de PdCl₂ complejoado con (-)-esparteína, tampoco fue satisfactoria.¹¹⁵



Esquema 124

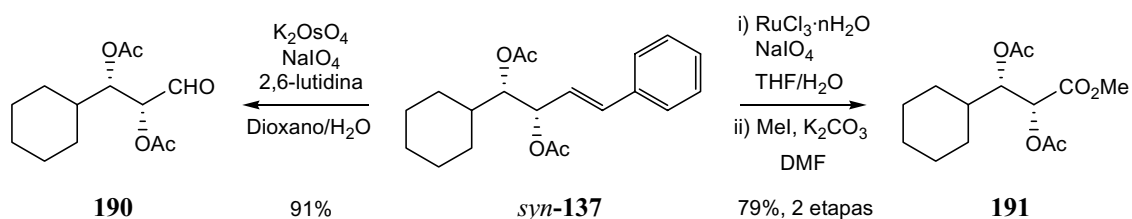
A continuación, se hicieron más pruebas de oxidación sobre el modelo saturado **188** con (i) DDQ,¹¹⁶ (ii) CuSO₄, Na₂S₂O₈, H₂O,¹¹⁷ (iii) Celite, PCC¹¹⁸ y (iv) Celite, PDC, ^tBuOOH¹¹⁹ pero siempre se recuperó el material de partida.

Finalmente, se intentó una reacción radicalaria con NBS y AIBN en CCl₄ para bromar la posición bencílica.¹²⁰ A continuación, el compuesto dibromado se debería tratar con iones Ag^{+120, 121} para dar lugar a la formación de la cetona. Desgraciadamente, en las condiciones ensayadas, nunca se formó el intermedio dihalogenado.

Dado que ninguna de la tentativas de oxidación o bromación del doble enlace condujo al producto deseado, abandonamos temporalmente esta transformación.

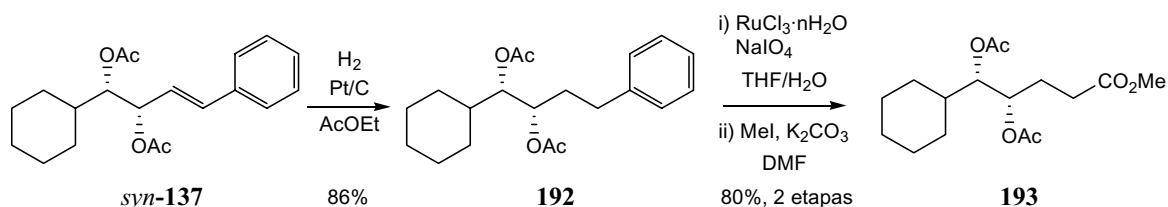
5.2. Transformaciones del acetato de (1*S*,2*S*,3*E*)-2-acetoxi-1-ciclohexil-4-fenilbut-3-enilo

Los resultados obtenidos con el modelo **185** nos permitieron sintetizar tres compuestos adicionales **190**, **191** y **193**, los dos primeros, compuestos 2,3-diacetoxicarbonílicos (Esquema 125) y el último, un compuesto homólogo con dos carbonos más en la cadena (Esquema 126).



Esquema 125

Desgraciadamente y tal como ocurría sobre el modelo **188**, no pudimos acceder a los compuestos con una función carboxílica en la posición β . Otras tentativas de oxidación de **137** con 9-BBN o dicitclohexilborano seguido de tratamiento oxidativo tampoco dieron buenos resultados.

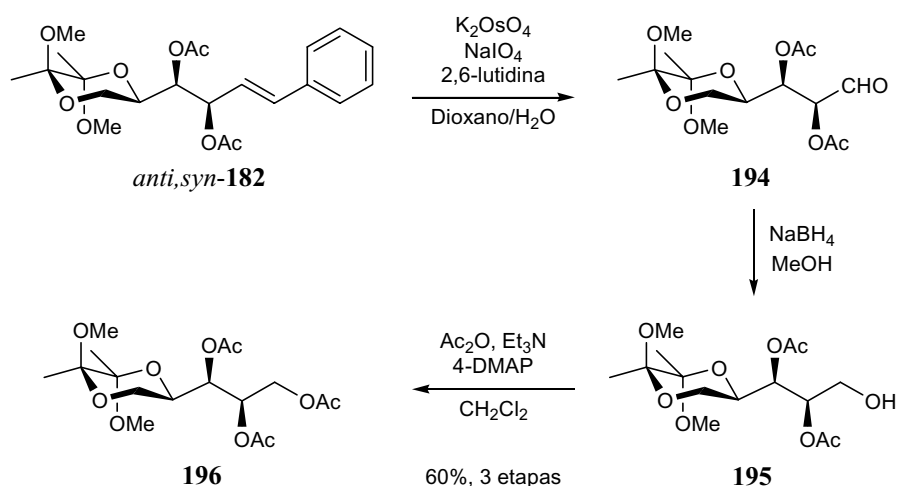


Esquema 126

6. Síntesis del pentaacetato de D-arabitol

Como validación de nuestra metodología se planteó la síntesis del pentaacetato del D-arabitol. Se trata de un compuesto ya caracterizado en la literatura por RMN¹²² y $[\alpha]_D^{123}$ que nos permitiría comprobar que ninguno de los estereocentros creados hubiera epimerizado durante el proceso.

En la práctica el proceso tuvo éxito y el compuesto buscado **198**, se sintetizó a partir del *anti,syn*-**182** con un rendimiento global del 44% en cinco etapas.

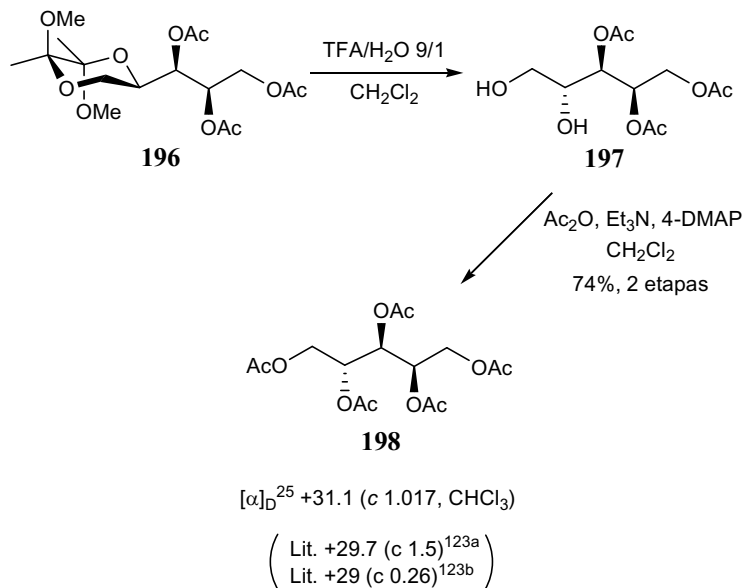


Esquema 127

En el primer paso, se oxidó el doble enlace con OsO₄ (reacción optimizada anteriormente con *syn*-**137**) para dar el aldehído **194**. El crudo de reacción se trató a continuación con NaBH₄ para reducir el aldehído al alcohol **195** que finalmente se protegió en forma de acetato. El acetato de (2*R*,2'*R*,3*R*,5'*R*,6'*R*)-2,3-acetoxi-3-(5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)propilo (**196**) se obtuvo con un rendimiento del 60% en tres etapas.

Hay que hacer notar que la etapa de acetilación (**195** a **196**, Esquema 127) fue necesaria para obtener buenos rendimientos en la desprotección del acetal ya que la presencia de un alcohol libre en la molécula permitía la formación de otros acetales más estables que daban lugar a mezclas complejas.

En este punto, únicamente quedaba la desprotección del acetal **196** para dar lugar a la formación del diol **197** que se protegió *in situ* para obtener el acetato deseado **198** (Esquema 128). Se obtuvo el pentaacetato de D-arabitol (**198**) con un rendimiento de 74% en dos etapas y con un rendimiento global del 44% sobre nueve etapas a partir del acetato de 1-fenilprop-2-inilo ((*S*)-**133**). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C además del [α]_D correspondían a los descritos en la literatura.



Esquema 128

7. Síntesis de la espicigerolida

Numerosos productos naturales poseen lactonas en su estructura.^{124,125} Muchas de esas lactonas, particularmente las α,β -insaturadas,¹²⁶ poseen propiedades farmacológicas interesantes. Entre ellas, se encuentran la espicigerolida **1**, la anamarina **199**, la hiptolida **200** y la sinrotolida **201**, unos poliacetatos extraídos de las hojas y las flores de la especie *hyptis*.^{127,128}

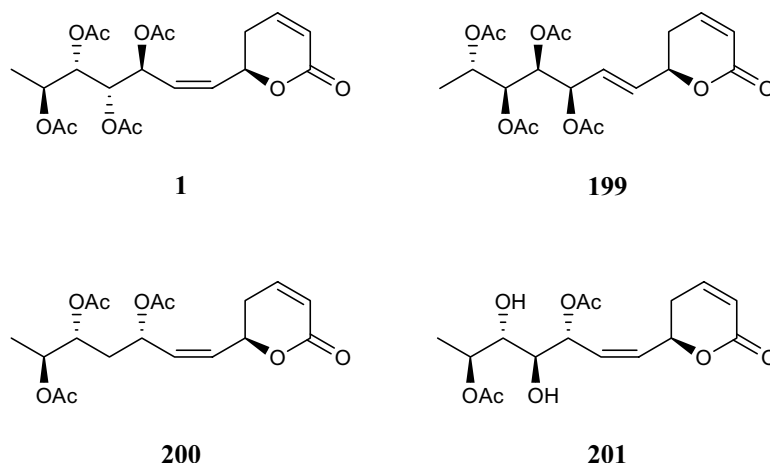
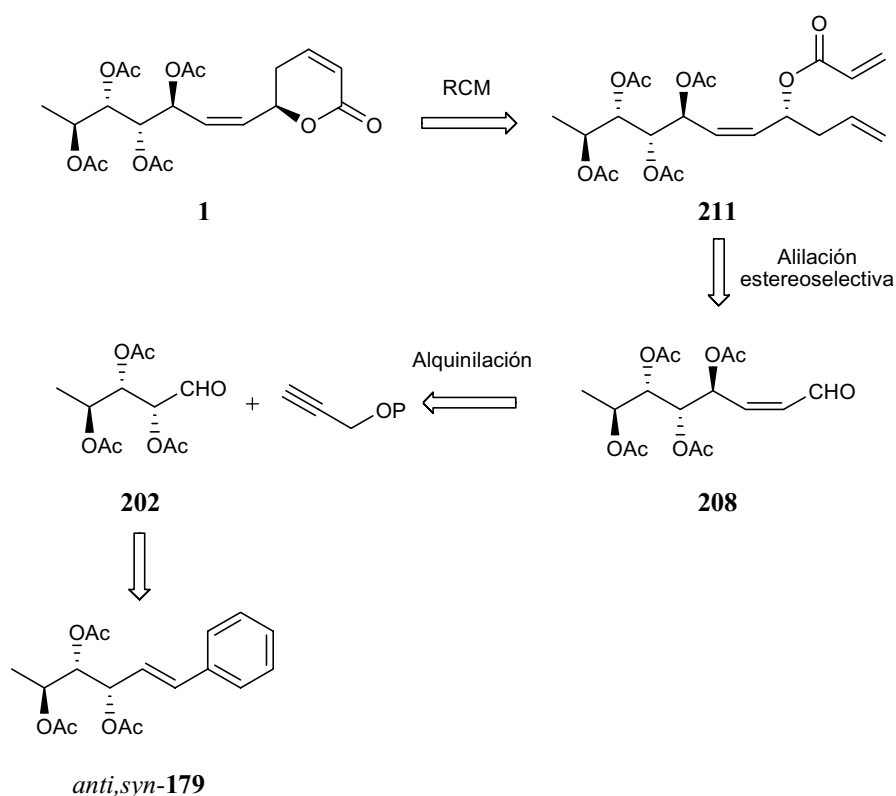


Figura 25

La espicigerolida o (1*Z*,3'*S*,4'*S*,5'*S*,6*R*,6'*S*)-6-(3,4,5,6-tetraacetoxihept-1-enil)-5,6-dihidropiran-2-ona (**1**) fue aislada de una planta llamada *Hyptis spicigera* y la estereoquímica absoluta de todos sus carbonos fue elucidada por primera vez en 2001.^{127a} Posee cinco centros estereogénicos y demostró su citotoxicidad contra el carcinoma nasofaríngeo (o KB).

7.1. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético de **1** se podía descomponer en tres pasos claves (Esquema 129). Pensamos que la lactona **1** se podría preparar mediante una metátesis con cierre de ciclo (RCM) a partir de **211**. Por otro lado, el sistema alílico **211** se podría sintetizar mediante una alilación estereoselectiva sobre el aldehído α,β -insaturado **208** que podría a su vez provenir del aldehído poliacetilado **202**. Este aldehído se podría preparar con la metodología desarrollada en este capítulo.



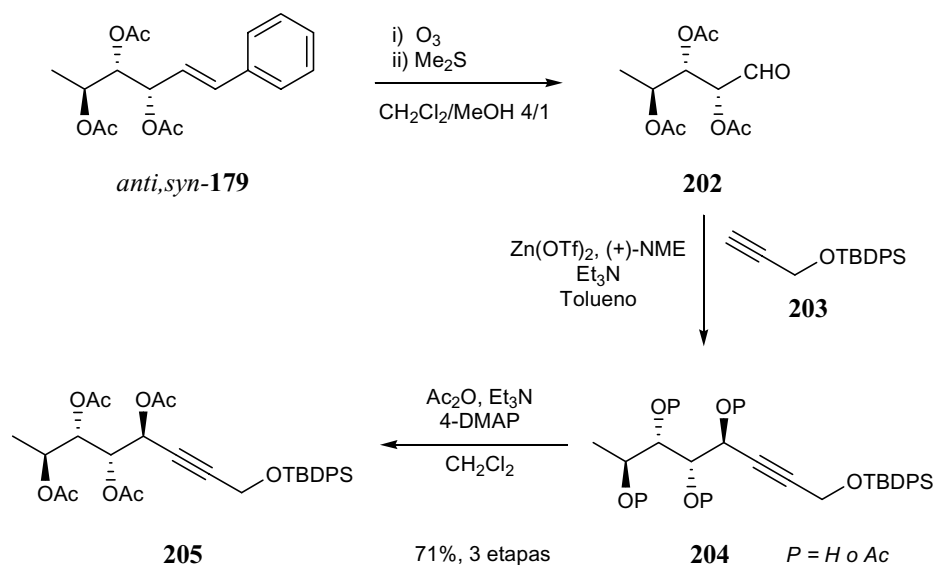
Esquema 129

7.2. Aproximación sintética

El compuesto *anti,syn*-179 se había sintetizado en cuatro etapas a partir del lactaldehído (*S*)-154 con un rendimiento global del 59% (ver Tabla 35). La ozonólisis de este compuesto seguida por la reducción del ozónido formado con Me₂S condujo a la formación del aldehído **202**. Esta ozonólisis se probó primero en CH₂Cl₂ pero condujo a bajos rendimientos y numerosos subproductos. La adición de MeOH (20%) conducía a crudos de reacción más limpios, pero el medio favorecía la formación del acetal metílico del aldehído. No obstante, la co-evaporación del MeOH previa a la purificación solucionó el problema.

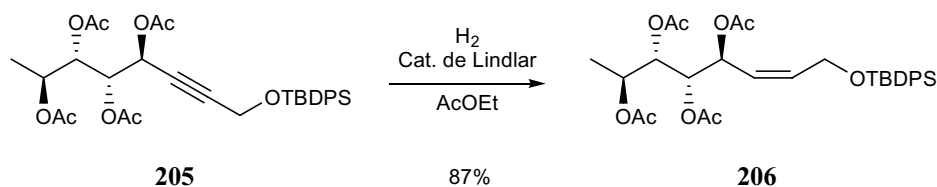
A continuación, el aldehído formado **202** pudo reaccionar en condiciones de Carreira con el alquino **203** para dar lugar a la formación del alcohol **204** con un nuevo estereocentro de configuración determinada por la *N*-metilefedrina. El aldehído **202** mostró poca reactividad en las condiciones habituales de alquilación. Se tuvieron que aumentar las cantidades de Zn(OTf)₂, (+)-NME, Et₃N y del alquino **203** hasta tres equivalentes respecto al aldehído para obtener rendimientos aceptables. Además, en las condiciones empleadas, los acetilos se intercambiaban hasta tener una mezcla compleja de diferentes alcoholes (**204**). Es por ello que fue necesario la

posterior acetilación total para obtener un único producto, el acetato de (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4,5-triacetoxi-8-*tert*-butildifenilsililoct-6-en-2-ilo (**205**) con un buen rendimiento de 71% en tres etapas.



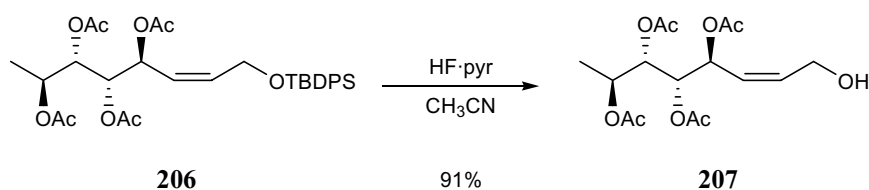
Esquema 130

La hidrogenación parcial del triple enlace en presencia del catalizador de Lindlar permitió obtener el acetato de (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*)-3,4,5-triacetoxi-8-*tert*-butildifenilsililoct-6-en-2-ilo (**206**) con un doble enlace de configuración *Z* y un rendimiento del 87%.



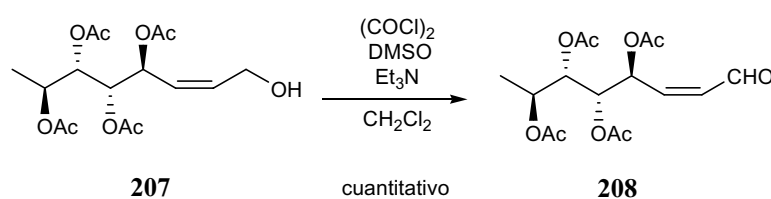
Esquema 131

La desprotección del grupo *TBDPS* se probó primero con TBAF pero se observó una migración de los acetilos para dar mezclas complejas de diferentes alcoholes. La adición de AcOH no cambió el resultado. Se empleó entonces el método descrito por Noyori y col. que permitía la desprotección de un grupo *TBDPS* en presencia de acetilos usando HF·pyr en CH₃CN.¹²⁹ Se obtuvo finalmente el acetato de (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*)-3,4,5-triacetoxi-8-hidroxioc-6-en-2-ilo (**207**) con un rendimiento del 91% y sin migración alguna de los acetilos.



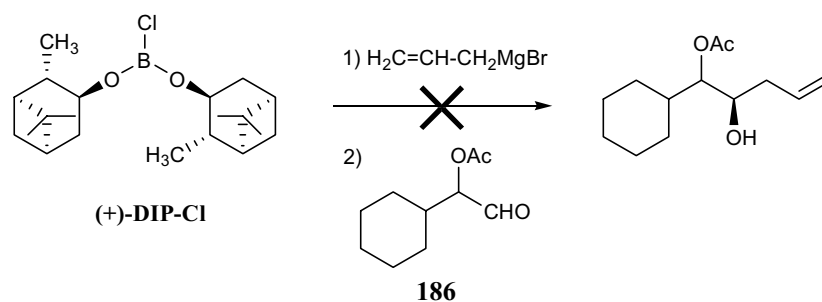
Esquema 132

La oxidación del alcohol **207** al aldehído **208** mediante la oxidación de Swern no presentó problema alguno y el producto se usó sin purificar en la etapa siguiente (Esquema 133).



Esquema 133

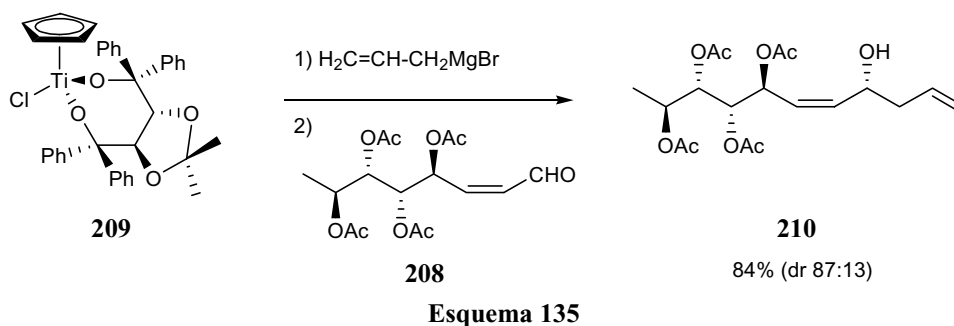
En cambio, la alilación posterior resultó ser más delicada. De hecho, utilizamos como modelo el aldehído **186**. Cuando ensayamos la alilación con $(\text{Ipc})_2\text{B-alilo}$ ¹³⁰ (preparado por adición del bromuro de alilmagnesio sobre el (+)-DIP-Cl), ésta no tuvo lugar (Esquema 134).



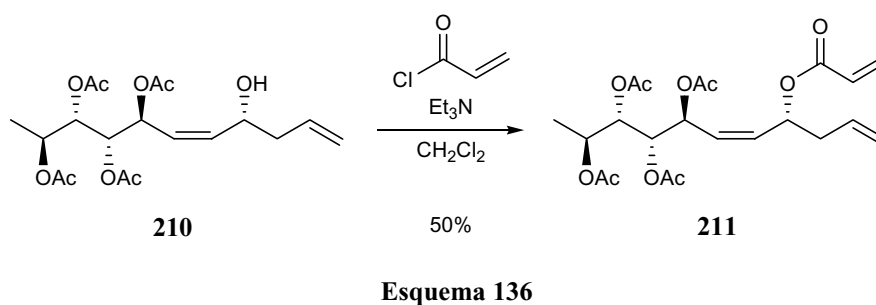
Esquema 134

Un método que a menudo resulta ser compatible con muchos grupos funcionales es la alilación desarrollada por Hafner *et al.* con el complejo ciclopentadienil-dialcoxialititanio.¹³¹ La preparación de este agente alilante es sencilla. Así, se adicionó bromuro de alilmagnesio sobre el complejo **209**, y el complejo obtenido aliló nuestro aldehído **208** (Esquema 135). De esta manera, se pudo obtener el

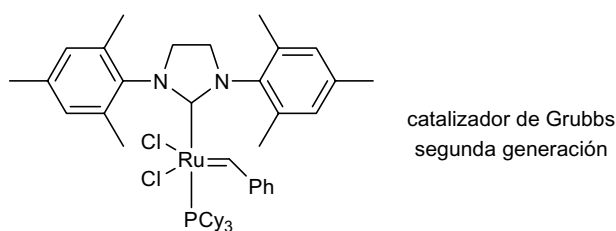
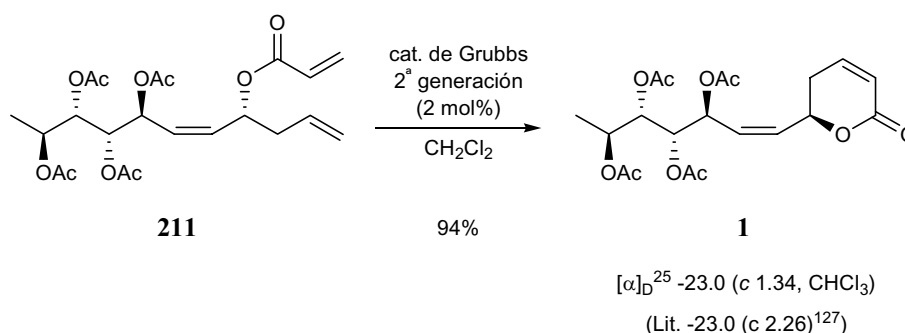
alcohol **210** con un rendimiento del 84% (en dos etapas a partir del alcohol **207**) y una buena diastereoselectividad (87:13).



La protección del alcohol libre de **210** con el cloruro de acrililo para formar el acetato de (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*,8*R*)-3,4,5-triacetoxi-8-acrililoxiundec-6,10-dien-2-ilo (**211**) tan sólo dio un 50% de rendimiento.



Finalmente, una metátesis (RCM) de las olefinas terminales permitió cerrar la lactona. Así, el catalizador de Grubbs de segunda generación (en tan sólo un 2%) cicló la espigigerolida **1** en 2 h a reflujo de CH₂Cl₂ con un rendimiento del 94%.

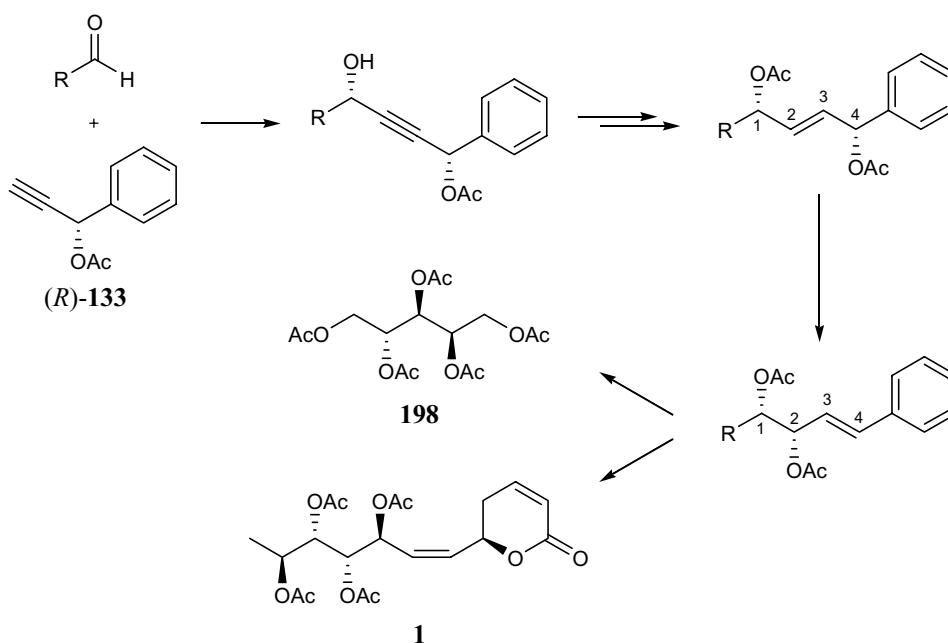


Esquema 137

En definitiva, con este esquema sintético, se obtuvo la espicigerolida con un rendimiento global del 13% en 13 etapas. Tanto los espectros de RMN ^1H y ^{13}C como el $[\alpha]_D$ corresponden con los descritos en la literatura.¹²⁷

8. Conclusiones

La adición estereoselectiva de acetatos de 2-fenilprop-1-ino a aldehídos se ha podido realizar en condiciones de Carreira con buenos rendimientos y elevadas estereoselectividades. Estos alcoholes propargílicos fueron transformados a 1,4-diacetatos alílicos que dieron acceso a 1,2-diacetatos por transposición sigmatrópica [3,3] catalizada por Pd(II). Un estado de transición cíclico de seis miembros en forma de silla (condicionado por la preferencia de los sustituyentes grandes a quedarse en posición ecuatorial) permite una total transferencia de quiralidad del C_4 al C_2 en todos los casos cuando el doble enlace era de configuración *E*. Una sutil elección de los aldehídos y transformaciones adecuadas permitieron sintetizar diferentes 1,2,...,n-poliolios acetilados. Finalmente, una aplicación de la metodología condujo a la formación del pentaacetato del D-arabitol (**198**) y de un producto natural, la espicigerolida (**1**).



Esquema 138

Summary and conclusion

The main purpose of this Thesis was the development of a palladium-catalyzed methodology for the preparation of polyols and polyaminoalcohols starting from 2-alkyne-1,4-diols. The synthesis of these 1,4-diols has been extensively studied in our research group where we have been able to synthesize non-symmetrical 2-alkyne-1,4-diols containing two stereocenters controlled independently.

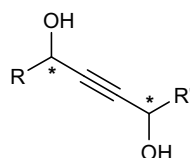
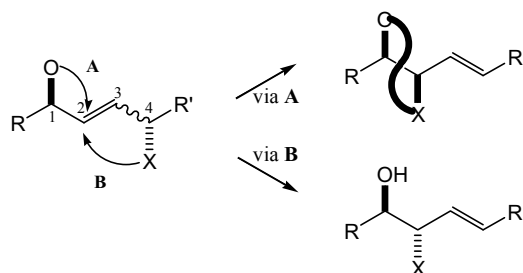


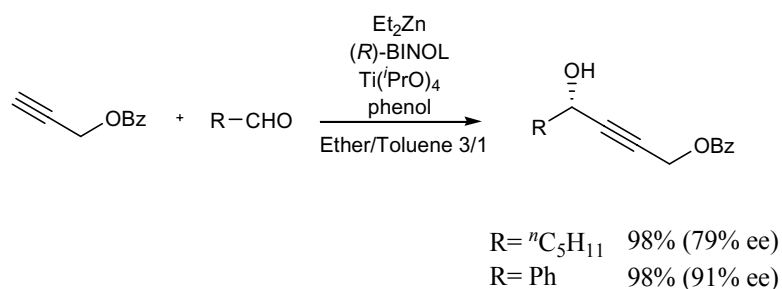
Figure 26

The idea was trying to transfer chirality from C_1 to C_2 (via **A**, Scheme 139) or from C_4 to C_2 (via **B**) to obtain 1,2-diols enantiomerically and diastereomerically pure. Then, adequate transformations of the olefin moiety could afford chains of polyols and polyaminoalcohols.



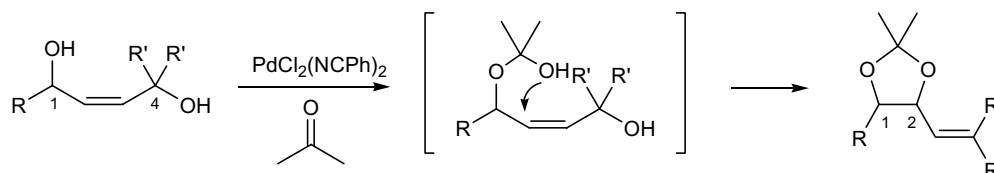
Scheme 139

We dedicated the first part of this work to the synthesis of non-symmetrical 2-alkyne-1,4-diols containing a linear or aromatic chain. The aim of this research was to add some more versatility in our future work (synthesis of 1,2-diols). In our group, the usual method to prepare 2-alkyne-1,4-diols was the addition of a terminal alkyne to an aldehyde in the presence of $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, NME and Et_3N (Carreira's reaction). Unfortunately, the method was not so efficient when the aldehyde was linear or aromatic. After doing a literature overview, we turned our efforts to the use of a $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{BINOL}$ complex. This process allowed us to obtain excellent yields and good enantioselectivities. The limitations of that reaction were that, in terms of atom economy, we needed to use many reactants and the ratio alkyne/aldehyde should be 1:4 to obtain high yields.



Scheme 140

The first transfer of chirality was performed from C_1 to C_2 using acetone and Pd(II) catalysis. The idea was to form a hemiketal intermediate that could attack the double bond activated by the palladium. We needed to make some structural changes on the molecule (R' , Scheme 141) to be able to control the regioselectivity or the diastereoselectivity of that reaction but none of these changes allowed us to control both of them simultaneously, always leading to mixtures of isomers. Even when the transformation was carried out on similar molecules (2-alkene-1,5-diols), we obtained unsatisfactory results.

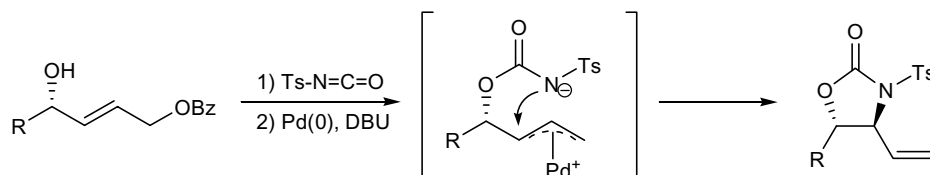


Scheme 141

After those disappointing results, we decided to change the protecting group from ketals to carbonates and carbamates, still transferring the chirality from C_1 to C_2 . This time, we used Pd(0) catalysis and the 1,4-diol had to be protected as carbonate (or carbamate) to permit the cyclization, the key step being the formation of a π -allyl complex.

The formation of cyclic carbamates had been previously described in the literature, including our own group. The first step was the protection of the free hydroxy group as carbamate and then cyclization took place on an allylic benzoate in the presence of Pd(0). In our case, the carbamate was not enough nucleophilic to attack the π -allyl complex and a base (DBU) was required. On the other hand, the same cyclization was possible without base by using Pd(II) catalysis. Among the compounds that we

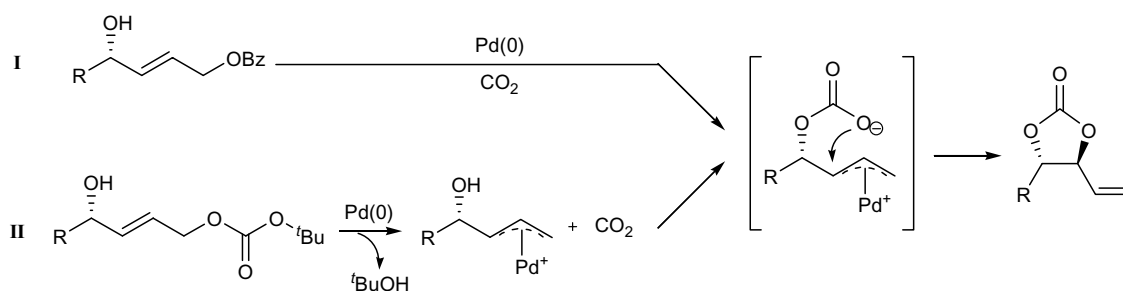
prepared, the presence of a terminal double bond in the product would allow us to choose whether we preferred to prepare 1,2,3- or 1,2,4-polyaminoalcohol, depending on the oxidation made on that olefin. We obtained excellent yields and diastereoselectivities but we could only obtain *trans*-oxazolidin-2-ones.



Scheme 142

This methodology was applied in our group to synthesize 1,2,3-triols stereoselectively. The work was published as a communication: “New Stereoselective Approach to 1,2,3-Triols: Application to a Straightforward Access to Polyoxamic Acid Array”, Boyer J., Allenbach Y., Ariza X., Garcia J., Georges Y., Vicente M., *Synlett*, **2006**, *12*, 1895-1898.

At that moment we observed that the same starting material could lead to the formation of 1,3-dioxolan-2-ones (cyclic carbonate) when it was treated with Pd(0) and CO₂ (**I**, Scheme 143). We supposed an intermediate was involved such that it contained the inserted carbon dioxide and a π -allyl complex.

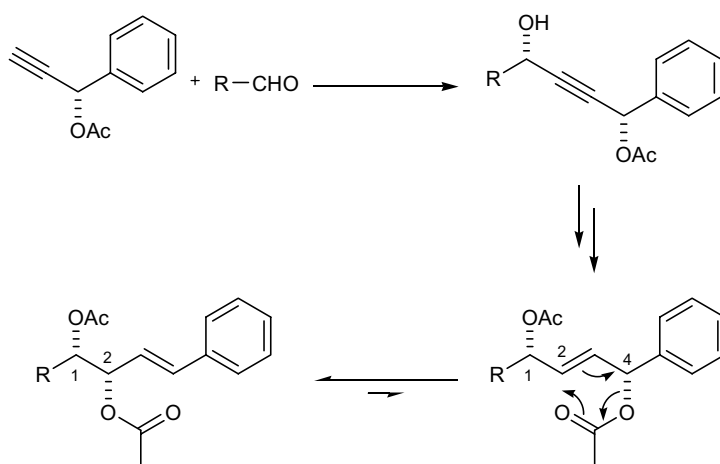


Scheme 143

We thought that this methodology could be improved by insertion of the carbonate group inside the molecule, for example protecting the primary alcohol as Boc (**II**, Scheme 143). The formation of the π -allyl complex with Pd(PPh₃)₄ released CO₂ which was trapped by the alcohol obtaining the same intermediate as before. Under these very mild conditions, *trans*-1,3-dioxolan-2-ones were obtained in high yields.

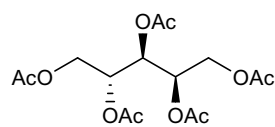
Generalization of this work to a variety of compounds with different R chains was published as a note: “An Efficient, Stereoselective Approach to *syn*-1,2-Diols Protected as Cyclic Carbonates”, Georges Y., Allenbach Y., Ariza X., Campagne J-M., Garcia J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7387-7390.

Another strategy explored in this Thesis was the transfer of chirality from C_4 to C_2 . In that case, we used the well-known [3,3]-sigmatropic rearrangement of allylic acetate with Pd(II) catalysis (Scheme 144). The introduction of the phenyl group in our molecules was the key point. The preparation of our allylic acetates was possible through the addition of 1-phenylprop-2-ynyl acetate to different aldehydes, some of them chiral, using Carreira's reaction. Finally, the rearrangement was an equilibrium and the driving force of the reaction was the conjugation between the phenyl and the double bond present in the resulting 1,2-diacetate compound. Yields and stereoselectivities obtained for the additions were excellent in most of the cases. The rearrangements gave rise to the formation of the desired 1,2-diacetate in good yield without any loss of stereoselectivity. Our results in this area have been published as a communication: “1-Phenylprop-2-ynyl Acetate: a Useful Building Block for the Stereoselective Construction of Polyhydroxylated Chains”, Ariza X., Garcia J., Georges Y., Vicente M., *Org. Lett.*, **2006**, *20*, 4501-4504.



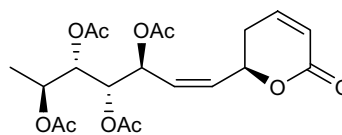
Scheme 144

Finally, we applied the methodology developed during this Thesis to the synthesis of the D-arabitol pentaacetate and a natural product: the spicigerolide. In both cases, stereoselective alkynylzinc additions to aldehydes and [3,3]-allylic rearrangements have been essential to control the stereochemistry of the chiral centers.



D-Arabitol pentaacetate

30%, 9 steps



Spicigerolide

13%, 13 steps

Figure 27

Experimental Details

General methods

Commercial grade reagents and solvents were used without further purification except as indicated below.

Anhydrous tetrahydrofuran (THF) and diethylether (Et₂O) were freshly distilled from sodium benzophenone ketal immediately prior to use. Dichloromethane (CH₂Cl₂) was freshly distilled from calcium hydride. Triethylamine (Et₃N) was distilled from calcium hydride and stored over 4Å molecular sieves.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was conducted on aluminium backed Merck Kieselgel KG60F₂₅₄ silica plates. The developed TLC plates were visualized under UV and/or exposed to *para*-anisaldehyde, phosphomolybdic acid or aqueous potassium permanganate dip.

Flash chromatography was performed on silica gel with the indicated solvent system on Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm).

The ¹H and ¹³C NMR spectrum were obtained on either Varian Gemini-200, Varian Inova 300 or Varian Mercury 400, operating at 200, 300 and 400 MHz respectively for ¹H and 50, 75 and 100 MHz respectively for the ¹³C at 23 °C. Peaks are listed over the range they occur in ppm and are characterized according to the following designations: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintuplet), sept (septuplet), oct (octuplet), m (multiplet) or combinations thereof.

Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) on the δ scale and coupling constants are quoted in Hertz (Hz). Tetramethylsilane (TMS) was used as an internal standard at δ_H 0.0 ppm.

Infrared spectra (IR) were obtained on a Nicolet 510 FT spectrometer and only the more representative frequencies (cm⁻¹) are reported. Spectra of oils were run neat on KBr plates.

High resolution mass spectroscopy HRMS (Electron impact and electrospray ionization) were obtained from El Centro de Apoio Científico-Tecnológico a Investigación (CACTI, Universidad de Vigo) and Institut de Chimie des Substances Naturelles (Gif-Sur-Yvette).

Melting points were taken in open-end capillary tubes using a Gallenkamp apparatus.

Enantiomeric and diastereomeric excesses were determined by ¹H NMR and/or HPLC using *Chiracel OD-H* (0.46 cm x 25 cm) and *Spherisorb W silica 5μ* (0.4 cm x 25 cm) as the chiral stationary phases.

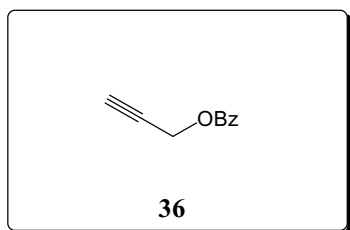
Specific rotations were determined at 20°C on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter using CHCl₃ spectroscopic grade as solvent.

Chapter 1.
STERESELECTIVE ADDITIONS OF
ALKYNES TO ALDEHYDES

1. Starting materials	167
1.1. Prop-2-ynyl benzoate (36)	167
1.2. Ephedrine derivatives	167
1.2.1. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Dimethylamino)-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (35)	167
1.2.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-(dimethylamino)-1-(4-nitrophenyl)propan-1-ol (31)	167
1.3. Mosher's esters: general procedure	168
2. Alkyne additions mediated by Zn(OTf)₂	168
2.1. (<i>S</i>)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-ynyl benzoate ((<i>S</i>)- 37) with (–)-NME	168
2.2. (<i>R</i>)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-ynyl benzoate ((<i>R</i>)- 37) with 31	169
2.3. (<i>R</i>)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate ((<i>R</i>)- 38) with 31	169
3. Alkyne additions mediated by ZnEt₂	170
3.1. (<i>S</i>)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate ((<i>S</i>)- 38) with (+)-NME	170
3.2. (<i>S</i>)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate ((<i>S</i>)- 38) with BINOL/Ti(<i>O</i> ^{<i>i</i>} Pr) ₄	170
3.3. (<i>S</i>)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-ynyl benzoate (39) with BINOL/Ti(<i>O</i> ^{<i>i</i>} Pr) ₄	170

1. Starting materials

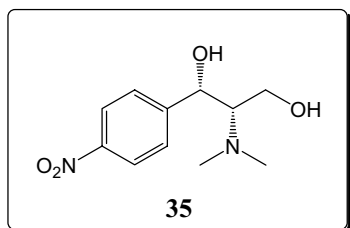
1.1. Prop-2-ynyl benzoate (**36**)¹³²



Anhydrous Et₃N (5.50 mL, 39.2 mmol), benzoyl chloride (4.52 mL, 39.2 mmol) and 4-DMAP (108 mg, 0.890 mmol) were added to a solution of propargyl alcohol (1.00 g, 17.8 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (40 mL) under N₂. The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 95/5) gave **36** (2.73 g, 96%) as a colorless oil: R_f 0.15 (hexane/AcOEt 98/2); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.05 (2H, m, ArH), 7.62-7.40 (3H, m, ArH), 4.93 (2H, d, *J* = 2.6 Hz, C≡CCH₂), 2.53 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, C≡CH).

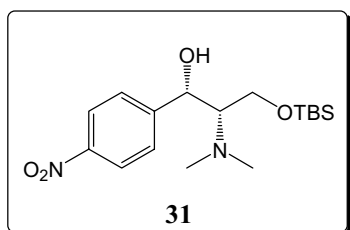
1.2. Ephedrine derivatives

1.2.1. (1*S*,2*S*)-2-(Dimethylamino)-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol (**35**)⁴⁷



(1*S*,2*S*)-2-amino-1-(*p*-nitrophenyl)propane-1,3-diol (**34**, 425 mg, 2.00 mmol), aqueous formaldehyde (37-40%, 0.64 mL) and formic acid (0.85 mL) were refluxed during 15 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was neutralized with 1 N NaOH and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The diol **35** (458 mg, 95%) was obtained as a yellow solid and used as a crude mixture for the next transformation: R_f 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); mp 90-92 °C (Lit. 88.8-89.1 °C),⁴⁷ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.59 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 4.58 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH-OH), 3.61 (2H, d, *J* = 5.2 Hz, CH-CH₂-OH), 2.60-2.55 (1H, m, CH-N), 2.54 (6H, s, (CH₃)₂N).

1.2.2. (1*S*,2*S*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-(dimethylamino)-1-(4-nitrophenyl)propan-1-ol (**31**)⁴⁷



tert-Butylchlorodimethylsilane (296 mg, 1.96 mmol) was added to a solution of 4-DMAP (11 mg, 0.090 mmol), imidazole (319 mg, 4.67 mmol) and (1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol **35** (450 mg, 1.87 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (7 mL) under N₂. The reaction was stirred until TLC showed no significant change.

The reaction was quenched with water, then neutralized with HCl 0.5 M. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with saturated Na₂CO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave **31** (415 mg, 62%) as a colorless oil: R_f 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.75-3.43 (2H, m), 2.53 (7H, m), 0.90 (9H, s), 0.00 (6H, s).

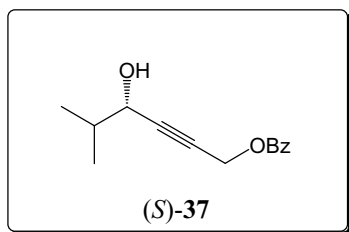
1.3. Mosher's esters: general procedure

The alcohol (0.05 mmol), anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) and crashed molecular sieves 3Å were stirred for 30 min. 4-DMAP (catalytic amount), pyridine (2 drops) and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride (0.06 mmol) were added and the reaction was stirred until TLC showed complete conversion.

Two reactions were made in parallel. The first one with (\pm)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride and the second one with (*S*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride. The mixtures were filtered through Celite® and enantiomeric excesses were determined by comparison of the two samples by HPLC and/or ¹⁹F NMR.

2. Alkyne additions mediated by Zn(OTf)₂

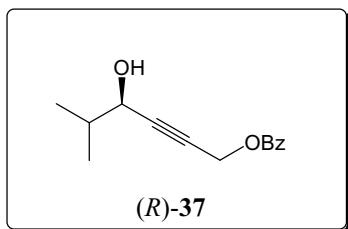
2.1. (*S*)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-ynyl benzoate ((*S*)-**37**) with (–)-NME



Zinc triflate (2.0 g, 5.5 mmol) was activated by heating under vacuum. (–)-NME (1.08 g, 6.00 mmol) was added, and the flask was purged with N₂. Anhydrous toluene (5 mL) and Et₃N (837 μ L, 6.00 mmol) were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 801 mg, 5.00 mmol) in toluene (2 mL) was added and stirred for 30 min, isobutyraldehyde (500 μ L, 5.50 mmol) was added, and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*S*)-**37** (1040 mg, 90%, 97% ee⁵⁶) as a colorless oil: R_f 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ –0.8 (*c* 0.99, CHCl₃); IR (film) 3471, 2964, 1725 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.04 (2H, m, ArH), 7.62-7.41 (3H, m, ArH), 4.97 (2H, d, *J* = 1.2 Hz, CH₂-OBz), 4.13 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, CH-OH), 2.12 (1H, bs, OH), 1.95 (1H, sept, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH), 1.02 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH), 1.00 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (C=O), 133.2/129.7/129.4/128.3 (C Ar),

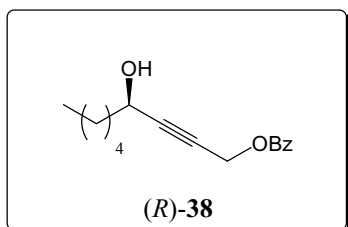
86.8/79.4 ($\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 67.7 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 52.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 34.4 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 18.1 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 17.5 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$).

2.2. (*R*)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-ynyl benzoate (*(R)*-37) with 31



Zinc triflate (400 mg, 1.10 mmol) was activated by heating under vacuum. Aminoalcohol **31** (415 mg, 1.17 mmol) was added, and the flask was purged with N_2 . Anhydrous toluene (2.3 mL) and Et_3N (170 μL , 1.20 mmol) were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 160 mg, 1.00 mmol) in toluene (1 mL) was added and stirred for 30 min, isobutyraldehyde (500 μL , 5.50 mmol) was added, and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave *(R)*-**37** (145 mg, 62%, 93% ee¹³³) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} +1.3$ (c 0.98, CHCl_3).

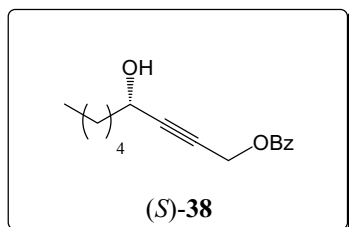
2.3. (*R*)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate (*(R)*-38) with 31



Zinc triflate (400 mg, 1.10 mmol) was activated by heating under vacuum. Aminoalcohol **31** (415 mg, 1.17 mmol) was added, and the flask was purged with N_2 . Anhydrous toluene (1.5 mL) and Et_3N (170 μL , 1.20 mmol) were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 160 mg, 1.00 mmol) in toluene (1 mL) was added and stirred for 30 min, isobutyraldehyde (500 μL , 5.50 mmol) was added, and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave *(R)*-**38** (36 mg, 14%, 0% ee⁵⁶) as a colorless oil: R_f 0.45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); IR (film) 3440, 2932, 1726, 1269 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.04 (2H, m, ArH), 7.62-7.41 (3H, m, ArH), 4.96 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OBz}$), 4.42 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 2.08 (1H, bs, OH), 1.78-1.28 (8H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ chain), 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 165.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 133.2/129.7/129.4/128.3 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 88.0/78.8 ($\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 62.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 52.8 ($\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 37.5/31.4/24.8/22.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ chain), 14.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

3. Alkyne additions mediated by ZnEt_2

3.1. (*S*)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate ((*S*)-38) with (+)-NME

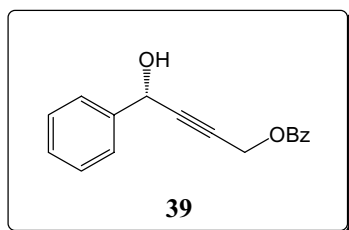


Diethylzinc (1.1 M in toluene, 839 μL , 0.923 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to a solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 155 mg, 1.00 mmol) in THF (0.4 mL) under N_2 and then refluxed for 4 h. (+)-*N*-methylephedrine (18 mg, 0.10 mmol) was added in solution in toluene (0.5 mL) and stirred for 1 h. Hexanal (92 μL , 0.77 mmol) was added and the mixture was stirred for 20 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave (*S*)-**38** (169 mg, 84%, 10% ee⁵⁶) as a colorless oil.

3.2. (*S*)-4-Hydroxynon-2-ynyl benzoate ((*S*)-38) with BINOL/ $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$

Diethylzinc (1.1 M in toluene, 460 μL , 0.500 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to a solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 80 mg, 0.50 mmol) in toluene (0.5 mL) under N_2 and then refluxed for 1 h. (*R*)-BINOL (14 mg, 0.050 mmol), phenol (5 mg, 0.05 mmol), anhydrous Et_2O (1.5 mL) and $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (37 μL , 0.12 mmol) were added and stirred for 1 h. Hexanal (15 μL , 0.12 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 h 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5/0.5) gave (*S*)-**38** (32 mg, 98%, 79% ee¹³³) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.0$ (c 1.16, CHCl_3).

3.3. (*S*)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-ynyl benzoate (**39**) with BINOL/ $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$



Diethylzinc (1.1 M in toluene, 909 μL , 1.00 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to a solution of prop-2-ynyl benzoate (**36**, 158 mg, 1.00 mmol) in toluene (1 mL) under N_2 and then refluxed for 1 h. (*R*)-BINOL (29 mg, 0.10 mmol), phenol (9.4 mg, 0.10 mmol), anhydrous Et_2O (2.5 mL) and $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (74 μL , 0.25 mmol) were added and stirred for 1 h. Benzaldehyde (26 μL , 0.25 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with

CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave **39** (65.5 mg, 98%, 91% ee¹³³) as an orange oil: R_f 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -10.5 (c 1.11, CHCl₃); IR (film) 3432, 3064, 2935, 1723, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.05 (2H, m, ArH), 7.62-7.32 (8H, m, ArH), 5.53 (1H, bs, CH-OH), 5.01 (2H, d, J = 1.6 Hz, CH₂-OBz), 2.39 (1H, bs, OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C=O), 140.0/133.3/129.8/129.4/128.7/128.5/128.4/126.6 (C Ar), 86.5/80.7 (C≡C), 64.6 (CH-OH), 52.8 (C≡C-CH₂-O).

Chapter 2.
FORMATION DE 1,2- AND 1,3-DIOLS
PROTECTED AS KETALS

1. Formation of five-membered rings	179
1.1. Preparation of alkynols	179
1.1.1. 1-Phenylpropargyl alcohol (52)	179
1.1.2. General procedure for the preparation of (\pm)-2-alkyne-1,4-diols	179
1.1.2.1. 5-Methylhex-2-yne-1,4-diol (50)	179
1.1.2.2. 1-Cyclohexylbut-2-yne-1,4-diol (41)	180
1.1.2.3. 1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-yne-1,4-diol (53)	180
1.1.2.4. 6-Methyl-2-phenylhept-3-yne-2,5-diol (60)	181
1.1.2.5. 1-Cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (64)	181
1.1.3. (<i>S</i>)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-yne-1,4-diol (57)	181
1.2. Reductions	182
1.2.1. General procedure to (<i>Z</i>)-olefins	182
1.2.1.1. (<i>Z</i>)-5-Methylhex-2-ene-1,4-diol (213)	182
1.2.1.2. (<i>Z</i>)-1-Cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol ((<i>Z</i>)- 42)	182
1.2.1.3. (<i>Z</i>)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((\pm)-(<i>Z</i>)- <i>syn</i> - 51) and ((\pm)-(<i>Z</i>)- <i>anti</i> - 51)	183
1.2.1.4. (<i>R,Z</i>)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol ((<i>Z</i>)- 56)	183
1.2.1.5. (<i>Z</i>)-6-Methyl-2-phenylhept-3-ene-2,5-diol (61)	184
1.2.1.6. (<i>Z</i>)-1-Cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (63)	184
1.2.2. General procedure to (<i>E</i>)-olefins	184
1.2.2.1. (<i>E</i>)-1-Cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol ((<i>E</i>)- 42)	185
1.2.2.2. (<i>E</i>)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((\pm)-(<i>E</i>)- <i>syn</i> - 51) and ((\pm)-(<i>E</i>)- <i>anti</i> - 51)	185
1.2.2.3. (<i>E,R</i>)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol ((<i>E</i>)- 56)	186
1.3. Protection of (<i>Z</i>)-1-cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol ((<i>Z</i>)- 42)	186
1.3.1. As a benzoyl group	186
1.3.2. As a Boc group	186
1.3.3. As a tetrahydropyran group	187
1.3.4. As a <i>TBS</i> group	187
1.4. Synthesis of $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{bpy})$ (45)	188
1.5. General procedure for the cyclization of 1-cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol (42)	188
1.5.1. Cyclization of (<i>Z</i>)-isomer ((<i>Z</i>)- 42)	188
1.5.2. Cyclization of (<i>E</i>)-isomer ((<i>E</i>)- 42)	189
1.6. Cyclization of protected alkenols	189
1.6.1. Alkenol (\pm)- 40 with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	189
1.6.2. Alkenol (\pm)- 40 with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and $\text{P}(\text{OEt})_3$	189
1.6.3. Alkenol (\pm)- 40 with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_3$	189
1.6.4. Alkenol (\pm)- 40 with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{P}(\text{OPh})_3$ and ${}^n\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$	190
1.6.5. Alkenol (\pm)- 40 with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $\text{P}(\text{OPh})_3$, and ${}^n\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	190
1.6.6. Alkenol (\pm)- 40 with $\text{Mo}(\text{CO})_6$ and DBU	190
1.6.7. Alkenol (\pm)- 40 with $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{bpy})_2$ and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	190
1.6.8. Alkenol (\pm)- 40 with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and LaCl_3	190
1.6.9. Alkenol (\pm)- 40 with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	191
1.6.10. Alkenol (\pm)- 40 with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and ZnEt_2	191

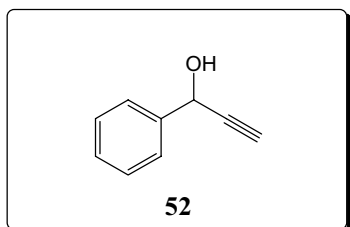
1.6.11.	Alkenol (\pm)- 40 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	191
1.6.12.	Alkenol (\pm)-(Z)- 47 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	191
1.6.13.	Alkenol 48 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	191
1.6.14.	Alkenol 49 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	192
1.7.	<i>Cyclization of 1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (51): study of the reaction by NMR experiments</i>	192
1.7.1.	Cyclization of <i>anti</i> -(Z)- 51 , <i>syn</i> -(Z)- 51 and (<i>E</i>)- 51	192
1.7.2.	Kinetic experiment with toluene as an internal sample	193
1.7.3.	Cyclization of <i>anti</i> -(Z)- 51 in CDCl ₃ with 10 eq. of D ₃ CCOCD ₃	193
1.7.4.	Condensation of 54 -ketone	193
1.7.5.	Cyclization at low temperature	194
1.7.6.	Cyclization for different charge of catalyst	194
1.7.7.	General procedure for cyclization with different Lewis Acids (L.A.)	194
1.8.	<i>Cyclization of 1-cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol (56)</i>	194
1.8.1.	Cyclization of the (<i>Z</i>)-isomer	194
1.8.2.	Cyclization of the (<i>E</i>)-isomer	195
1.9.	<i>Cyclization of (Z)-6-methyl-2-phenylhept-3-ene-2,5-diol (61)</i>	195
1.10.	<i>Cyclization of 1-cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (63)</i>	196
2.	Formation of six-membered rings	197
2.1.	<i>Lactone ring-opening</i>	197
2.1.1.	(<i>S,Z</i>)-1-Phenylpent-3-ene-1,5-diol (71)	197
2.1.2.	(<i>S,Z</i>)-5-Methyl-1-phenylhex-3-ene-1,5-diol (73)	197
2.1.3.	(<i>S,Z</i>)-5-Butyl-1-phenylnon-3-ene-1,5-diol (74)	198
2.1.4.	(1 <i>S,Z</i>)-6-Methyl-5-(1-methylpropyl)-1-phenyloct-3-ene-1,5-diol (75)	198
2.2.	<i>Eight-membered rings: (R,Z)-2,2-dimethyl-4-phenyl-5,8-dihydro-4H-1,3-dioxocine (72)</i>	199
2.2.1.	In 2,2-dimethoxypropane	199
2.2.2.	In acetone	199
2.3.	<i>Acetal formation: general procedure</i>	199
2.3.1.	Cyclization of 71 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	199
2.3.2.	Cyclization of 73 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	199
2.3.3.	Cyclization of 74 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	200
2.3.4.	Cyclization of 75 with PdCl ₂ (NCPPh) ₂	200
2.3.5.	Cyclization of 75 with <i>p</i> -TsOH	200
2.3.6.	Cyclization of 75 with NaAuCl ₄	201
2.3.7.	Cyclization of 75 with PtCl ₂	201
2.3.8.	Cyclization of 75 with Zn(OTf) ₂	201
3.	Formation of silicon and boron heterocycles	201
3.1.	<i>Formation of silicon heterocycles</i>	201
3.1.1.	Preparation of alkoxyasilanols	201
3.1.1.1.	With (\pm)- 40 and di- <i>tert</i> -butyldichlorosilane	201
3.1.1.2.	With (\pm)- 40 and bis(trifluoromethanesulfonate) di- <i>tert</i> -butylsilane	201
3.1.1.3.	With (\pm)- 40 and dimethyldichlorosilane	202

3.1.2.	Preparation of (<i>Z</i>)-4-cyclohexyl-4-(di- <i>tert</i> -butylsilyloxy)but-2-enyl benzoate (81)	202
3.1.3.	Transformation of alkoxy silane to alkoxy silanol	202
3.1.3.1.	Using NBS	202
3.1.3.2.	Using RhCl(PPh ₃) ₃	202
3.1.4.	Formation of 1,3,2-dioxasilolanos	203
3.1.5.	Isomerization of 82 with Pd(II)	203
3.2.	<i>Boron heterocycles</i>	203
3.2.1.	Alcohol (±)- 40 , ^{<i>n</i>} BuB(OH) ₂ and Pd(PPh ₃) ₄	203
3.2.2.	Alcohol (±)- 40 , PhB(OH) ₂ and Pd(PPh ₃) ₄	203
3.2.3.	Alcohol (±)- 40 and PhB(OH) ₂ using a Dean-Stark apparatus	204
3.2.4.	Alcohol (±)- 40 , PhB(OH) ₂ and ^{<i>t</i>} BuOK using a Dean-Stark apparatus	204
3.2.5.	Diol (±)-(<i>Z</i>)- 51 , PhB(OH) ₂ and Na ₂ SO ₄	204

1. Formation of five-membered rings

1.1. Preparation of alkynols

1.1.1. 1-Phenylpropargyl alcohol (**52**)⁶⁸



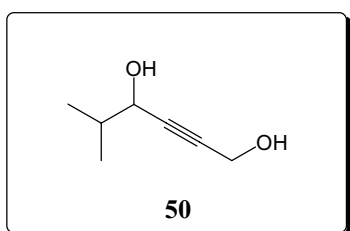
Anhydrous THF (80 mL) was charged in a 250 mL three-necked flask purged with Ar. The solution was saturated with acetylene (purified passing through a first trap containing concentrated sulfuric acid and a second trap at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 30 min. *n*-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 20 mL, 32 mmol) was added dropwise over 30 min.

The inlet end of the needle was pushed below the surface of the liquid to avoid contact of the organolithium with the acetylene atmosphere and formation of dilithium carbide. The mixture was resaturated with acetylene during 10 min and a solution of benzaldehyde (3.0 mL, 32 mmol) in THF (10 mL) was added over 20 min. The reaction mixture was stirred 15 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 30 min at rt. Water (40 mL) was added to quench the reaction. Potassium carbonate was added until aqueous layer became pasty. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **52** (2.83 g, 67%) as a colorless oil: R_f 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.27 (5H, m, ArH), 5.38 (1H, s, $\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.63 (1H, s, $\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.5/140.1/128.7/126.7 (C Ar), 83.7 ($\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), 74.9 ($\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), 64.2 ($\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$).

1.1.2. General procedure for the preparation of (\pm)-2-alkyne-1,4-diols

n-Butyllithium was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of alkynol in THF under N_2 . The mixture was stirred 30 min and aldehyde was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with pH 7 buffer. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure.

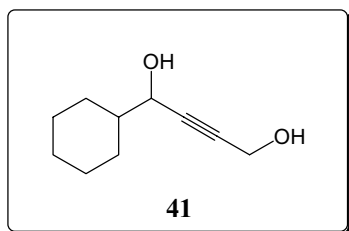
1.1.2.1. 5-Methylhex-2-yne-1,4-diol (**50**)¹³⁴



The general procedure (section 1.1.2) was followed for propargyl alcohol (6.37g, 114 mmol), THF (100 mL), then *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 100 mL, 250 mmol) and isobutyraldehyde (11.4 mL, 125 mmol). Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) gave **50** (7.62 g,

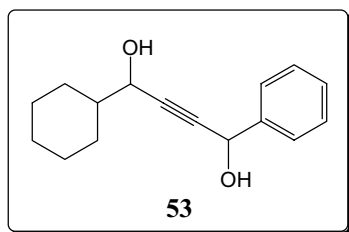
52%) as a colorless oil: R_f 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5); IR (film) 3336, 2964, 1468 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.21 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, CH-OH), 3.11 (2H, bs, OH), 1.84 (1H, oct, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.01 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.99 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 85.4/83.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 67.8 (CH-O), 50.8 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 34.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 17.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

1.1.2.2. 1-Cyclohexylbut-2-yne-1,4-diol (**41**)¹³⁴



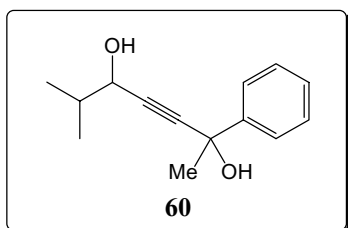
The general procedure (section 1.1.2) was followed for propargyl alcohol (561 mg, 10.0 mmol), THF (50 mL), then *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, 13.8 mL, 22.0 mmol) and cyclohexanecarbaldehyde (1.45 mL, 12.0 mmol). Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) gave **41** (1.46 g, 87%) as a colorless oil: R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5); IR (film) 3363, 2945, 1471 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.19 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, CH-OH), 2.53 (2H, bs, OH), 1.95-1.46 (6H, m, H cHx), 1.35-0.95 (5H, m, H cHx); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 85.8/83.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 67.2 (CH-O), 51.0 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 44.0 (CH cHx), 28.5/28.2/26.3/25.9/25.9 (CH_2 cHx).

1.1.2.3. 1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-yne-1,4-diol (**53**)



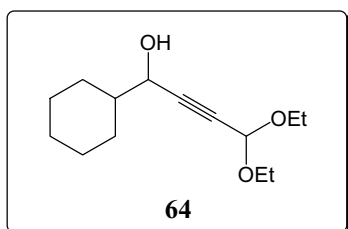
The general procedure (section 1.1.2) was followed for 1-Phenylpropargyl alcohol (**52**, 530 mg, 4.00 mmol), THF (20 mL), then *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, 5.25 mL, 8.40 mmol) and cyclohexanecarbaldehyde (533 μL , 4.40 mmol). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **53** (886 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.18 (hexane/AcOEt 70/30); IR (film) 3358, 2932, 1457, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (2H, m, ArH), 7.42-7.32 (3H, m, ArH), 5.52 (1H, s, Ph-CH-OH), 4.25 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, cHx-CH-OH), 2.30 (1H, bs, OH), 1.97-1.53 (7H, m, $\text{H cHx} + \text{OH}$), 1.33-1.01 (5H, m, H cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5/128.6/128.4/126.6 (C Ar), 86.8/85.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 67.3 (cHx-CH-O), 64.6 (Ph-CH-OH), 44.0 (CH cHx), 28.5/28.2/26.3/25.8/25.8 (CH_2 cHx).

1.1.2.4. 6-Methyl-2-phenylhept-3-yne-2,5-diol (**60**)



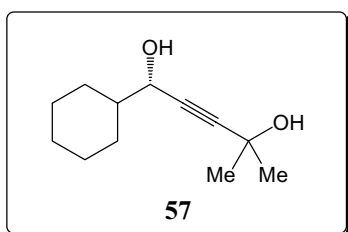
The general procedure (section 1.1.2) was followed for 2-methylpent-4-yn-3-ol (41 mg, 0.43 mmol), THF (5 mL), then *n*-butyllithium (1.3 M in hexanes, 724 μ L, 0.94 mmol) and acetophenone (55 μ L, 0.47 mmol). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **60** (10 mg) as a colorless oil: R_f 0.29 (hexane/AcOEt 70/30); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.62 (2H, m, ArH), 7.39-7.27 (3H, m, ArH), 4.28 (1H, dd, $J = 1.6$, 5.6 Hz, CH-OH), 2.36 (2H, bs, OH), 1.96 (1H, oct, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.78 (3H, s, $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$), 1.02 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

1.1.2.5. 1-Cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (**64**)⁶⁹



The general procedure (section 1.1.2) was followed for 3,3-diethoxyprop-1-yne (143 μ L, 1.00 mmol), THF (4 mL), then *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, 687 μ L, 1.10 mmol) and cyclohexanecarbaldehyde (155 μ L, 1.10 mmol). Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) gave **64** (203 mg, 88%) as a colorless oil: R_f 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, CH(OEt)₂), 4.22 (1H, dd, $J = 1.2$, 6.0 Hz, CH-OH), 3.78-3.70 (2H, m, CH₂-CH₃), 3.64-3.55 (2H, m, CH₂-CH₃), 1.90-1.64 (5H, m, H cHx), 1.62-1.53 (1H, m, H cHx), 1.31-1.01 (5H, m, H cHx), 1.24 (6H, t, $J = 7.2$ Hz, CH₂-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 91.3 (CH(OEt)₂), 85.4/81.0 (C≡C), 67.1 (CH-OH), 60.9/60.8 (CH₂-CH₃), 43.9 (CH cHx), 28.5/28.2/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx), 15.1 (CH₂-CH₃).

1.1.3. (*S*)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-yne-1,4-diol (**57**)¹³⁵



Zinc triflate (400 mg, 1.10 mmol) was activated by heating under vacuum. (–)-NME (215 mg, 1.20 mmol) was added, and the flask was purged with N_2 . Anhydrous toluene (2 mL) and Et_3N (167 μ L, 1.20 mmol) were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of 2-methylbut-3-yn-2-ol (84 mg, 1.0 mmol) in toluene (1 mL) was added and stirred for 30 min, cyclohexanecarbaldehyde (170 μ L, 1.20 mmol) was added, and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography

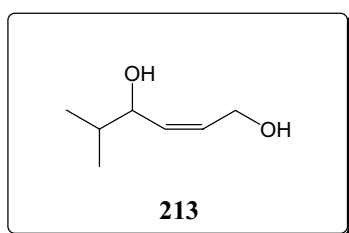
(CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave **57** (180 mg, 92%) as a colorless oil: R_f 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 97/3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (1H, m, CH-OH), 2.30 (2H, bs, OH), 1.90-1.63 (5H, m, H cHx), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.52 (3H, s, CH₃), 1.32-0.97 (6H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 90.4/82.1 (C≡C), 67.0 (CH-OH), 65.1 ((Me)₂C-OH), 44.0 (CH cHx), 31.4 (CH₃), 28.6/28.1/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx).

1.2. Reductions

1.2.1. General procedure to (*Z*)-olefins

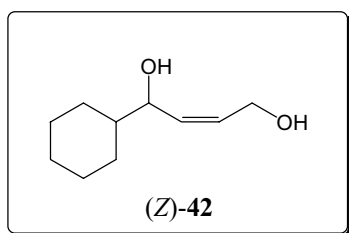
Quinoline and Pd/CaCO₃ poisoned with lead (Lindlar catalyst, 5 wt.%) were added to a solution of alkyne-1,4-diol in AcOEt. The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite®. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with HCl 1 M, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the (*Z*)-alkene-1,4-diol.

1.2.1.1. (*Z*)-5-Methylhex-2-ene-1,4-diol (**213**)¹³⁶



The general procedure (section 1.2.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (315 mg), quinoline (105 μL), alkyne **50** (513 mg, 4.00 mmol) and AcOEt (10 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave **213** (515 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); IR (film) 3359, 2960, 1468 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.47 (2H, m, CH=CH), 4.37-3.96 (3H, m, CH-CH=CH-CH₂), 3.67 (2H, bs, OH), 1.68 (1H, oct, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 0.85 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 133.3/130.4 (CH=CH), 72.2 (CH-OH), 57.9 (CH₂-OH), 33.8 ((CH₃)₂CH), 18.3 ((CH₃)₂CH), 18.0 ((CH₃)₂CH).

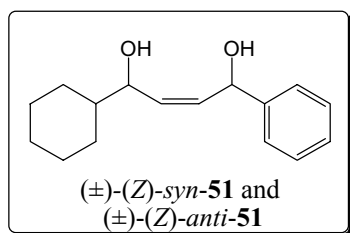
1.2.1.2. (*Z*)-1-Cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol (**(Z)-42**)



The general procedure (section 1.2.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (500 mg), quinoline (150 μL), alkyne **41** (1.18 g, 7.38 mmol) and AcOEt (50 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave (*Z*)-**42** (1.10 mg, 93%) as a colorless oil: R_f 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.68 (1H, m, CH_x=CH_y), 5.61-5.48 (1H, m, CH_x=CH_y), 4.35-3.97 (3H, m, CH-CH=CH-CH₂), 2.98 (2H, bs, OH),

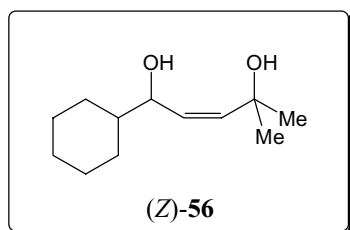
1.96-1.55 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.43-0.84 (5H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 133.7/130.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 71.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 58.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OH}$), 43.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 28.7/28.5/26.5/26.0/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx).

1.2.1.3. (*Z*)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((\pm)-(*Z*)-*syn*-**51**) and ((\pm)-(*Z*)-*anti*-**51**)

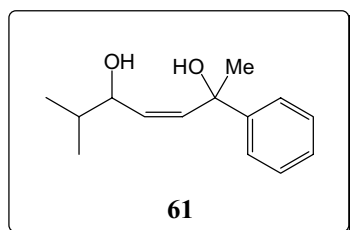


The general procedure (section 1.2.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (50 mg), quinoline (20 μL), alkyne **53** (311 mg, 1.27 mmol) and AcOEt (10 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave (\pm)-(*Z*)-*anti*-**51** (156 mg, 49%) as a white solid: R_f 0.33 (hexane/AcOEt 70/30); mp 104-106 °C; IR (film) 3265, 2932, 1460 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.28 (5H, m, ArH), 5.79 (1H, ddd, $J = 1.0, 8.4, 11.1$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.57 (1H, ddd, $J = 1.1, 8.4, 11.1$ Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ph-CH), 4.30 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, cHx-CH), 2.00-1.92 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.82-1.55 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx + OH), 1.50-1.40 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.34-1.11 (3H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.11-0.98 (2H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5/128.7/127.7/126.0 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 134.4 (Ph-CH-CH=CH), 132.6 (cHx-CH-CH=CH), 72.5 (cHx-CH-OH), 70.4 (Ph-CH-OH), 43.9 (CH cHx), 28.7/28.6/26.4/26.1/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx); and (\pm)-(*Z*)-*syn*-**51** (122 mg, 39%) as a white solid: R_f 0.11 (hexane/AcOEt 70/30); mp 113-115 °C; IR (film) 3284, 2922, 1452 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (5H, m, ArH), 5.82 (1H, dd, $J = 8.7, 11.1$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.63 (1H, dd, $J = 8.4, 11.1$ Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.57 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Ph-CH), 4.34 (1H, dd, $J = 7.1, 8.4$ Hz, cHx-CH), 2.40 (2H, bs, OH), 1.94-1.89 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.79-1.58 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx + OH), 1.45-1.35 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.28-1.10 (3H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.05-0.87 (2H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.1/128.6/127.7/126.1 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 134.7 (Ph-CH-CH=CH), 133.2 (cHx-CH-CH=CH), 72.0 (cHx-CH-OH), 69.8 (Ph-CH-OH), 43.8 (CH cHx), 28.8/28.5/26.4/26.0/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx).

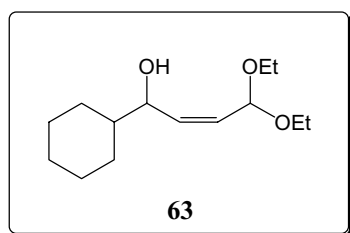
1.2.1.4. (*R,Z*)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol ((*Z*)-**56**)



The general procedure (section 1.2.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (8.5 mg), quinoline (3 μL), alkyne **57** (41.8 mg, 0.213 mmol) and AcOEt (1.8 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave (*Z*)-**56** (33.2 mg, 79%) as a colorless oil: R_f 0.42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3); ^1H NMR (300 MHz, D_3CCOCD_3) δ 5.56 (1H, dd, $J = 1.5, 12.6$ Hz, CH-CH=CH), 5.36 (1H, dd, $J = 7.2, 12.6$ Hz, CH-CH=CH), 4.53-4.46 (1H, m, CH-OH), 4.36 (1H, bs, OH), 4.09 (1H, bs, OH), 2.04-1.93 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.82-1.61 (4H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.44-0.99 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.35 (6H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

1.2.1.5. (Z)-6-Methyl-2-phenylhept-3-ene-2,5-diol (**61**)

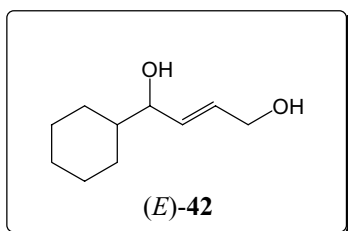
The general procedure (section 1.2.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (6 mg), quinoline (2 μL), alkyne **60** (~ 10 mg, 0.046 mmol) and AcOEt (2 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave a mixture of two diastereomers of **61** (10 mg) as a colorless oil: R_f 0.25 (hexane/AcOEt 70/30); ¹H NMR (400 MHz, D₃CCOCD₃) δ 7.53-7.48 (2H, m, ArH), 7.37-7.22 (3H, m, ArH), 6.08 & 5.97 (1H, dd, *J* = 1.2, 12.0 Hz, CH-CH=CH), 5.56 & 5.50 (1H, dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, CH-CH=CH), 4.32 & 3.96 (1H, dt, *J* = 1.6, 4.8 Hz, CH-CH=CH), 3.06 (1H, bs, OH), 1.68 & 1.65 (3H, s, Ph(CH₃)C-C≡C), 1.74-1.50 (1H, m, (CH₃)₂CH), 0.91-0.76 (6H, m, (CH₃)₂CH).

1.2.1.6. (Z)-1-Cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (**63**)

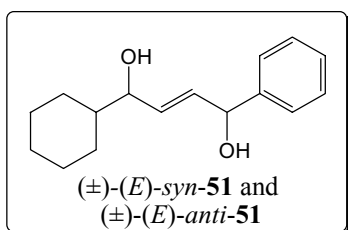
The general procedure (section 1.2.1.) was followed (except use of HCl in the work-up) for Pd/CaCO₃ (40 mg), quinoline (15 μL), alkyne **64** (201 mg, 0.833 mmol) and AcOEt (8 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave an inseparable mixture of quinoline and **63** (180 mg) as a colorless oil: R_f 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH 98/2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (1H, dd, *J* = 7.4, 11.6 Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.61 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.28 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, CH(OEt)₂), 4.17 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, CH-OH), 3.64 (2H, m, CH₂-CH₃), 3.54 (2H, m, CH₂-CH₃), 2.12 (2H, bs, OH), 1.94-1.87 (1H, m, H cHx), 1.80-1.62 (4H, m, H cHx), 1.45-1.35 (1H, m, H cHx), 1.29-0.94 (5H, m, H cHx), 1.24-1.19 (6H, m, CH₂-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9/129.9 (CH=CH), 97.7 (CH(OEt)₂), 72.3 (CH-OH), 60.5 (CH₂-CH₃), 43.6 (CH cHx), 28.7/28.4/26.5/26.1/26.0 (CH₂ cHx), 15.2 (CH₂-CH₃).

1.2.2. General procedure to (*E*)-olefins

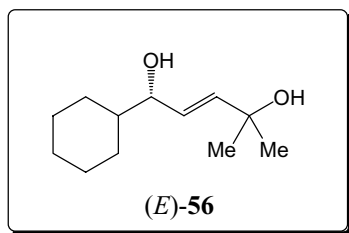
Alkyne-1,4-diol in solution in THF was added dropwise at 0 °C to a suspension of LiAlH₄ in anhydrous THF under N₂ and the mixture was stirred at rt until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated potassium and sodium tartrate. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the (*E*)-alkene-1,4-diol.

1.2.2.1. (*E*)-1-Cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol (*E*)-42¹³⁷

The general procedure (section 1.2.2.) was followed for LiAlH₄ (312 mg, 8.24 mmol), THF (2 mL); alkyne **57** (396 mg, 2.35 mmol), THF (2 x 5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave (*E*)-**42** (302 mg, 76%) as a colorless oil: R_f 0.21 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5); ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃) δ 5.81-5.65 (2H, m, CH-CH=CH-CH₂), 4.09 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, CH-CH=CH-CH₂), 3.81 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, CH-CH=CH-CH₂), 3.56 (2H, bs, OH), 1.98-1.86 (1H, m, H cHx), 1.82-1.62 (4H, m, H cHx), 1.44-0.97 (6H, m, H cHx).

1.2.2.2. (*E*)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((±)-(*E*)-*syn*-**51**) and ((±)-(*E*)-*anti*-**51**)

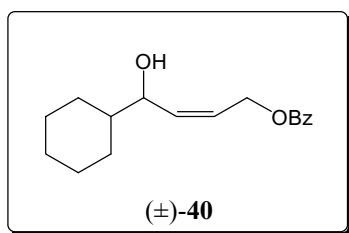
The general procedure (section 1.2.2.) was followed for LiAlH₄ (268 mg, 7.07 mmol), THF (20 mL); alkyne **53** (494 mg, 2.02 mmol), THF (2 x 5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave ((±)-(*E*)-*anti*-**51**) (131 mg, 27%) as a white solid: R_f 0.44 (hexane/AcOEt 50/50); mp 123-125 °C; IR (film) 3254, 2924, 1449 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (5H, m, ArH), 5.87 (1H, dd, *J* = 4.8, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.82 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.24 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, Ph-CH), 3.90 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, cHx-CH), 1.98-0.80 (13H, m, H cHx + OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.6/127.8/126.3 (C Ar), 133.6/132.6 (CH=CH), 76.7 (cHx-CH), 74.6 (Ph-CH), 43.7 (CH cHx), 28.9/28.4/26.5/26.1/26.0 (CH₂ cHx); and ((±)-(*E*)-*syn*-**51**) (209 mg, 42%) as a white solid: R_f 0.35 (hexane/AcOEt 50/50); mp 102-103 °C; IR (film) 3282, 2927, 1450, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (5H, m, ArH), 5.86 (1H, dd, *J* = 5.2, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.83 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, cHx-CH-CH=CH), 5.24 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, Ph-CH), 3.88 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, cHx-CH), 1.98 (1H, bs, OH), 1.88-1.81 (1H, m, H cHx), 1.79-1.52 (5H, m, H cHx + OH), 1.46-1.37 (1H, m, H cHx), 1.29-1.09 (3H, m, H cHx), 1.04-0.92 (2H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.6/127.7/126.2 (C Ar), 133.6/132.8 (CH=CH), 76.7 (cHx-CH), 74.6 (Ph-CH), 43.7 (CH cHx), 28.8/28.4/26.5/26.1/26.0 (CH₂ cHx).

1.2.2.3. (*E,R*)-1-Cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol (*(E)*-56)

The general procedure (section 1.2.2.) was followed for LiAlH_4 (54 mg, 1.4 mmol), THF (2 mL); alkyne **57** (80 mg, 0.41 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) gave (*E*)-**56** (25 mg, 30%) as a colorless oil: R_f 0.19 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}=\underline{\text{H}}$), 5.66 (1H, dd, $J = 6.8, 15.6$ Hz, $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 3.84 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}$), 1.89-1.81 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.80-1.55 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx + $\underline{\text{O}}\text{H}$), 1.45-1.35 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.33 (6H, s, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}-\text{OH}$), 1.28-1.08 (3H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.04-0.91 (2H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.6/128.1 ($\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 77.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}$), 70.6 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}-\text{OH}$), 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 29.9/29.8 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}-\text{OH}$), 28.8/28.5/26.5/26.1/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx).

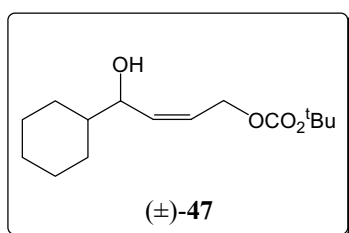
1.3. Protection of (*Z*)-1-cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol (*(Z)*-42)

1.3.1. As a benzoyl group



(Z)-4-Cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl benzoate ((±)-40). Anhydrous Et_3N (306 μL , 2.20 mmol), benzoyl chloride (255 μL , 2.50 mmol) and 4-DMAP (12 mg, 0.10 mmol) were added to a solution of diol (*Z*)-**42** (340 mg, 2.00 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) under N_2 . The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 90/10) gave **40** (909 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); ^1H NMR (400 MHz, D_3CCOCD_3) δ 8.06-8.02 (2H, m, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$), 7.68-7.62 (1H, m, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$), 7.56-7.50 (2H, m, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$), 5.78-5.65 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.99 (1H, dd, $J = 6.8, 12.8$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y-\text{OBz}$), 4.88 (1H, dd, $J = 6.0, 12.8$ Hz, $\text{C}\text{H}_x\text{H}_y-\text{OBz}$), 4.24 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 2.02-1.94 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.80-1.61 (4H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.45-1.34 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.30-1.13 (3H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.11-0.98 (2H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx).

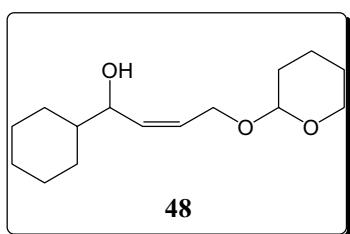
1.3.2. As a Boc group



tert-Butyl (S,Z)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate ((±)-(*Z*)-47). *n*-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 561 μL , 0.898 mmol) was added at -78 $^\circ\text{C}$ to a solution of diol (*Z*)-**42** (139 mg, 0.816 mmol) in THF (3 mL) under N_2 . The mixture was stirred 30 min and $(\text{Boc})_2\text{O}$ (194 mg, 0.890 mmol) was added at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred 30 min

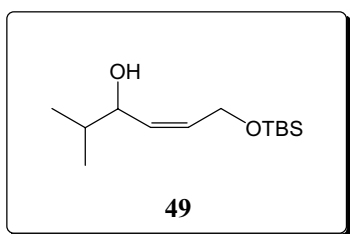
to avoid diprotection. The reaction was quenched with pH 7 buffer. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave starting material (*Z*)-**42** (70 mg, 50%) and (\pm)-(*Z*)-**47** (72 mg, 33%) as a colorless oil: R_f 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); IR (film) 3427, 2927, 1743, 1451, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5.72-5.60 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.82 (1H, dd, $J = 6.6, 12.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_x\text{H}_z$), 4.50 (1H, dd, $J = 4.0, 12.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_x\text{H}_z$), 4.19 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}-\text{OH}$), 1.97-0.82 (12H, m, $\text{H cHx} + \text{OH}$), 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 153.5 (C=O), 136.3/125.1 ($\text{CH}=\text{CH}$), 82.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 71.6 ($\text{CH}-\text{OH}$), 62.7 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 43.4 (CH cHx), 28.7/28.5/26.5/26.0/25.9 ($\text{CH}_2 \text{cHx}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

1.3.3. As a tetrahydropyran group



(Z)-1-Cyclohexyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol (48). 3,4-Dihydro-2H-pyran (184 μL , 2.01 mmol) was added to a solution of diol (*Z*)-**42** (343 mg, 2.01 mmol) and *p*-TsOH (19 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 and stirred for 3 h. The reaction was quenched with pH 7 buffer. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/ Et_2O 50/50) gave a mixture of two diastereomers **48** (82 mg, 16%) as a colorless oil: R_f 0.23 (hexane/ Et_2O 50/50); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78-5.56 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.40-4.33, 4.22-4.10, 4.06-4.00, 3.90-3.81 & 3.58-3.48 (6H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2$), 2.20 (1H, bs, OH), 1.95-1.88 (1H, m, H cHx), 1.87-1.48 (10H, m, $\text{H cHx} + \text{H THP}$), 1.44-1.33 (1H, m, H cHx), 1.28-1.08 (3H, m, H cHx), 1.05-0.86 (2H, m, H cHx).

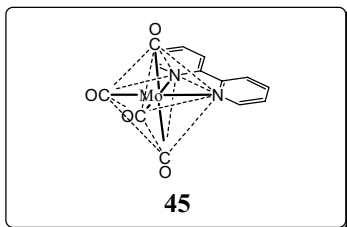
1.3.4. As a TBS group



(Z)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-methylhex-4-en-3-ol (49). *tert*-Butylchlorodimethylsilane (182 mg, 1.21 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution of imidazole (187 mg, 2.74 mmol) and diol **213** (143 mg, 1.10 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) under N_2 . The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **49** (238 mg, 89%) as a colorless oil: R_f 0.45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75-5.68 (1H, m, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.51 (1H, ddt, $J = 1.5, 8.4, 11.4$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.33 (1H, ddd, $J = 1.5, 6.6, 13.2$ Hz, CH_xH_y).

OBz), 4.23-4.07 (2H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-OBz}$ + CH-CH=CH), 1.95 (1H, bs, OH), 1.72 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.93 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.91 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$), 0.07 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$).

1.4. Synthesis of $\text{Mo}(\text{CO})_4(\text{bpy})$ (**45**)⁶⁵



Hexacarbonylmolybdenum (**43**, 53 mg, 0.20 mmol) and 2,2'-bipyridyne (**44**, 31 mg, 0.20 mmol) were refluxed in toluene (2 mL) for 2 h. After cooling the crystalline complex was washed with toluene and petroleum ether obtaining a red solid (67 mg, 92 %).

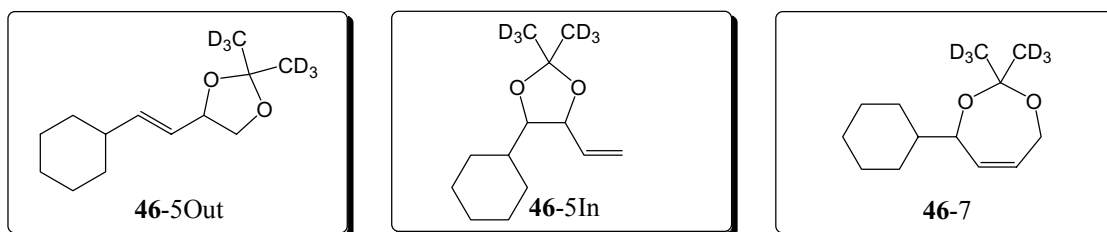
1.5. General procedure for the cyclization of 1-cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol (**42**)

Cyclohexylbut-2-ene-1,4-diol **42** (10 mg, 1 eq.) was treated with $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (0.70 mg, 0.05 eq.) in D_3CCOCD_3 (0.7 mL). The reaction was followed by NMR.

1.5.1. Cyclization of (*Z*)-isomer ((*Z*)-**42**)

The study of the NMR spectrum indicated that three major compounds were formed: **46-5Out**, **46-5In** and **46-7** in 34%, 14% and 52% respectively. Comparison of ^1H , ^{13}C and COSY of fractions obtained from different reactions permitted the assignment of the following characteristic signals in ^1H NMR (300 MHz, D_3CCOCD_3):

- **46-5Out**: δ 5.74 (1H, dd, $J = 6.5, 15.6$ Hz, cHx-CH=CH), 5.37 (1H, ddd, $J = 1.3, 7.9, 15.6$ Hz, cHx-CH=CH), 4.44 (1H, ddd, $J = 6.1, 6.5, 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 4.04 (1H, dd, $J = 6.1, 8.0$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH}$), 3.55 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH}$), 2.03-1.90 (1H, m, H cHx), 1.77-1.53 (5H, m, H cHx), 1.36-0.98 (5H, m, H cHx).
- **46-5In**: δ 5.89 (1H, ddd, $J = 7.2, 10.2, 17.4$ Hz, CH=CH_2), 5.38 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, $\text{CH=CH}_x\text{H}_y$), 5.20 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, $\text{CH=CH}_x\text{H}_y$), 4.19 (1H, ddt, $J = 7.2, 8.1, 1.0$ Hz, cHx-CH-CH), 3.53 (1H, dd, $J = 3.6, 8.1$ Hz, cHx-CH-CH), 2.05-1.60 (6H, m, H cHx), 1.38-0.97 (5H, m, H cHx).
- **46-7**: δ 5.64-5.62 (2H, m, CH=CH), 4.45/4.27/3.98 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}$), 1.85-1.62 (5H, m, H cHx), 1.50-0.96 (6H, m, H cHx).



1.5.2. Cyclization of (*E*)-isomer ((*E*)-42)

The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material ((*E*)-42) after 44 h.

1.6. Cyclization of protected alkenols

1.6.1. Alkenol (\pm)-40 with [Ir(cod)Cl]₂

Alkenol (\pm)-40 (10 mg, 0.036 mmol) and [Ir(cod)Cl]₂ (1.4 mg, 0.004 mmol) were heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.2. Alkenol (\pm)-40 with [Ir(cod)Cl]₂ and P(OEt)₃

Alkenol (\pm)-40 (10 mg, 0.036 mmol), [Ir(cod)Cl]₂ (1.4 mg, 0.004 mmol) and (EtO)₃P (1.2 mg, 0.007 mmol) were heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.3. Alkenol (\pm)-40 with [Ir(cod)Cl]₂ and P(OCH₂CF₃)₃

Alkenol (\pm)-40 (10 mg, 0.036 mmol), [Ir(cod)Cl]₂ (1.4 mg, 0.004 mmol) and P(OCH₂CF₃)₃ (2.39 mg, 0.007 mmol) were heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.4. Alkenol (\pm)-40 with [Ir(cod)Cl]₂, P(OPh)₃ and ¹³C₃H₇NH₂

A precatalyst was prepared by heating [Ir(cod)Cl]₂ (6.7 mg, 0.010 mmol), and P(OPh)₃ (6.2 mg, 0.020 mmol) and ¹³C₃H₇NH₂ (300 μ L, 3.60 mmol) at 50 °C during 20 min. Alkenol (\pm)-40 (27.4 mg, 0.100 mmol) was added to the precatalyst and the mixture was heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.5. Alkenol (\pm)-40 with [Ir(cod)Cl]₂, P(OPh)₃, and ¹³C₃H₇NH₂ and Sc(OTf)₃

A precatalyst was prepared by heating [Ir(cod)Cl]₂ (6.7 mg, 0.010 mmol), and P(OPh)₃ (6.2 mg, 0.020 mmol) and ¹³C₃H₇NH₂ (300 μ L, 3.60 mmol) at 50 °C during 20 min. Alkenol (\pm)-40 (27.4 mg, 0.100 mmol) and Sc(OTf)₃ (4.9 mg, 0.010 mmol) was added to the precatalyst and the mixture was heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.6. Alkenol (\pm)-40 with Mo(CO)₆ and DBU

Alkenol (\pm)-40 (10 mg, 0.036 mmol), Mo(CO)₆ (1.9 mg, 0.007 mmol) and DBU (5 μ L, 0.04 mmol) were heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.7. Alkenol (\pm)-40 with Mo(CO)₄(bpy)₂ and Sc(OTf)₃

Alkenol (\pm)-40 (14 mg, 0.050 mmol), Mo(CO)₄(bpy)₂ (3.6 mg, 0.010 mmol) and Sc(OTf)₃ (4.9 mg, 0.010 mmol) were heated at 60 °C in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 1 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-40.

1.6.8. Alkenol (\pm)-40 with Pd(PPh₃)₄ and LaCl₃

Alkenol (\pm)-40 (27.4 mg, 0.100 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23.1 mg, 0.020 mmol) and LaCl₃ (4.9 mg, 0.020 mmol) were refluxed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was

followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

1.6.9. Alkenol (\pm)-**40** with Pd(PPh₃)₄ and CeCl₃·7H₂O

Alkenol (\pm)-**40** (27.4 mg, 0.100 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.020 mmol) and CeCl₃·7H₂O (7.4 mg, 0.020 mmol) were refluxed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

1.6.10. Alkenol (\pm)-**40** with Pd(PPh₃)₄ and ZnEt₂

Alkenol (\pm)-**40** (27.4 mg, 0.100 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.020 mmol) and ZnEt₂ (1.1 M in toluene, 91 μ L, 0.10 mmol) were refluxed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was a complex mixture.

1.6.11. Alkenol (\pm)-**40** with PdCl₂(NCPPh)₂

Alkenol (\pm)-**40** (29.5 mg, 0.108 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (2.0 mg, 0.005 mmol) were refluxed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 20 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

1.6.12. Alkenol (\pm)-(Z)-**47** with PdCl₂(NCPPh)₂

Alkenol (\pm)-(Z)-**47** (20 mg, 0.087 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (1.7 mg, 0.004 mmol) were refluxed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 20 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-(Z)-**47**.

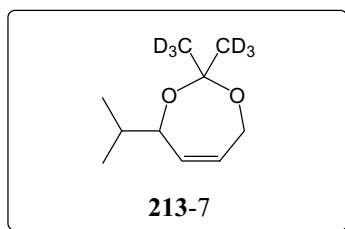
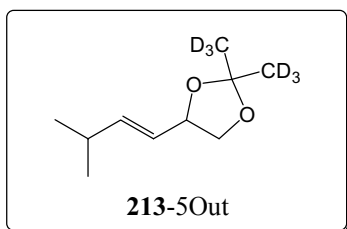
1.6.13. Alkenol **48** with PdCl₂(NCPPh)₂

Alkenol **48** (40.5 mg, 0.159 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (3.1 mg, 0.008 mmol) were stirred in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 14 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that three major compounds are formed: starting material **48**, **46-5out** and **46-7**.

1.6.14. Alkenol **49** with PdCl₂(NCPPh)₂

Alkenol **49** (19 mg, 0.079 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (1.3 mg, 0.003 mmol) were stirred in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 1 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that three major compounds are formed: **213-5Out**, **213-7**, and diol **213** in 42%, 25% and 33% respectively.[†] Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

- **213-5Out**: δ 5.76 (1H, dd, $J = 6.6, 15.3$ Hz, CH_x=CH_y), 5.37 (1H, dd, $J = 7.8, 15.3$ Hz, CH_x=CH_y).
- **213-7**: δ 5.64-5.61 (2H, m, CH=CH).
- **212**: δ 5.82-5.47 (2H, m, CH=CH), 4.37-3.96 (3H, m, CH-CH=CH-CH₂), 3.67 (2H, bs, OH), 1.68 (1H, oct, $J = 6.8$ Hz, (CH₃)₂CH), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, (CH₃)₂CH), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, (CH₃)₂CH)



1.7. Cyclization of 1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**51**): study of the reaction by NMR experiments

1.7.1. Cyclization of *anti*-(*Z*)-**51**, *syn*-(*Z*)-**51** and (*E*)-**51**

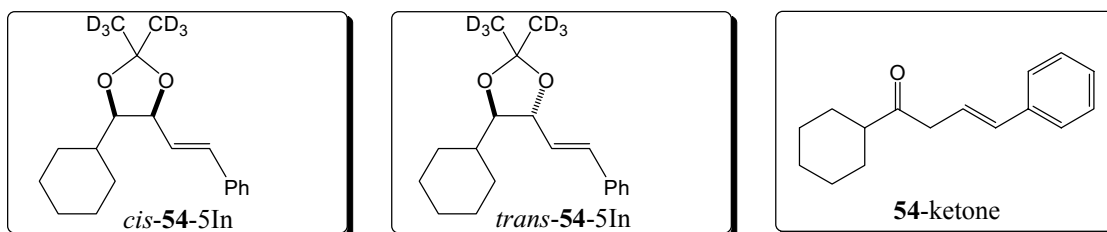
Diol **51** (10 mg, 1 eq.) and PdCl₂(NCPPh)₂ (0.05 eq.) were mixed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 5 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that three major compounds are formed: *cis*-**54-5In**, *trans*-**54-5In** and **54-ketone** in 45%, 45% and 10 % respectively.[‡] Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

- *cis*-**54-5In**: δ 6.67 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, Ph-CH=CH), 6.37 (1H, dd, $J = 8.5, 15.9$ Hz, Ph-CH=CH), 4.67 (1H, ddd, $J = 1.0, 5.6, 8.5$ Hz, cHx-CH-CH), 3.90 (1H, dd, $J = 5.6, 9.5$ Hz, cHx-CH-CH).
- *trans*-**54-5In**: δ 6.77 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, Ph-CH=CH), 6.29 (1H, dd, $J = 7.6, 15.9$ Hz, Ph-CH=CH), 4.41 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, cHx-CH-CH), 3.64 (1H, dd, $J = 6.3, 8.1$ Hz, cHx-CH-CH).

[†] Comparison of ¹H NMR of **213** with **46** allowed the assignment of the different products

[‡] The relative configuration was determined by bidimensional NMR study (NOESY).

➤ **54-ketone**: δ 7.40-7.19 (5H, m, ArH), 6.46 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, Ph-CH=CH), 6.32 (1H, dt, $J = 7.2, 16.0$ Hz, Ph-CH=CH), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, cHx-C(O)-CH₂), 1.92-1.56 (6H, m, H cHx), 1.44-1.05 (5H, m, H cHx).



1.7.2. Kinetic experiment with toluene as an internal sample

Diol *anti*-(*Z*)-**51** (8.4 mg, 0.034 mmol), PdCl₂(NPh)₂ (2.6 mg, 0.007 mmol) and toluene (1 drop) were mixed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 10 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that three major compounds are formed: *cis*-54-5In, *trans*-54-5In and 54-ketone.

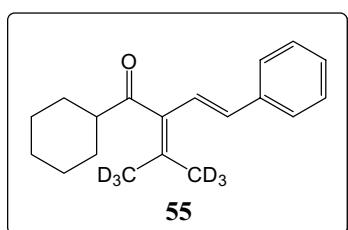
1.7.3. Cyclization of *anti*-(*Z*)-51 in CDCl₃ with 10 eq. of D₃CCOCD₃

Diol *anti*-(*Z*)-**51** (12 mg, 0.050 mmol) and PdCl₂(NPh)₂ (1.9 mg, 0.005 mmol) in D₃CCOCD₃ (37 μ L, 0.50 mmol) were mixed in CDCl₃ (0.7 mL) during 10 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only formation of 54-ketone.

1.7.4. Condensation of 54-ketone

54-ketone (1 eq.) and PdCl₂(NPh)₂ (0.1 eq.) were mixed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) during 15 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was only formation of **55**. ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

➤ **55**: δ 7.30-7.06 (5H, m, ArH), 6.37 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH_x=CH_y), 6.24 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH_x=CH_y), 1.78-1.38 (6H, m, H cHx), 1.24-0.93 (5H, m, H cHx).



1.7.5. Cyclization at low temperature

Diol *anti*-(*Z*)-**51** (10.5 mg, 0.043 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (3.3 mg, 0.009 mmol) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed at 0 °C or –20 °C during 2 h. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that the reaction was very slow and there was finally formation of three major compounds: *cis*-**54**-5In, *trans*-**54**-5In and **54**-ketone in 40%, 40% and 20% respectively.

1.7.6. Cyclization for different charge of catalyst

Diol *anti*-(*Z*)-**51** (11 mg, 1 eq.) and PdCl₂(NCPPh)₂ (0.01, 0.05, 0.1 and 0.2 eq.) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed at 0 °C or –20 °C during 2 h. The reactions were followed by NMR. The study of the NMR spectrum indicated that the rate of the reaction was proportional to the amount of catalyst. At the equilibrium, there was the formation of three major compounds: *cis*-**54**-5In, *trans*-**54**-5In and **54**-ketone in 40%, 40% and 20% respectively.

1.7.7. General procedure for cyclization with different Lewis Acids (L.A.)

Diol *syn*-(*Z*)-**51** (10 mg, 1 eq.) and L.A. (0.2 eq. or 1 eq.) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed for 4 h. The reactions were followed by NMR. The study of the NMR spectrum indicated that the rate of the reaction was proportional to the amount of catalyst. At the equilibrium, there was the formation of three major compounds: *cis*-**54**-5In, *trans*-**54**-5In and **54**-ketone.

LA.: TsOH·H₂O (0.2 eq., 44%, 42% and 14%), Yb(OTf)₃ (0.2 eq., 44%, 41% and 15%), Zn(OTf)₂ (0.2 eq., 41%, 41% and 18%), Sc(OTf)₃ (0.2 eq., 40%, 42%, 18%), PtCl₂ (0.2 eq., 37%, 44%, 19%), SnCl₄, (1 eq., 0%, 0% and 100%).

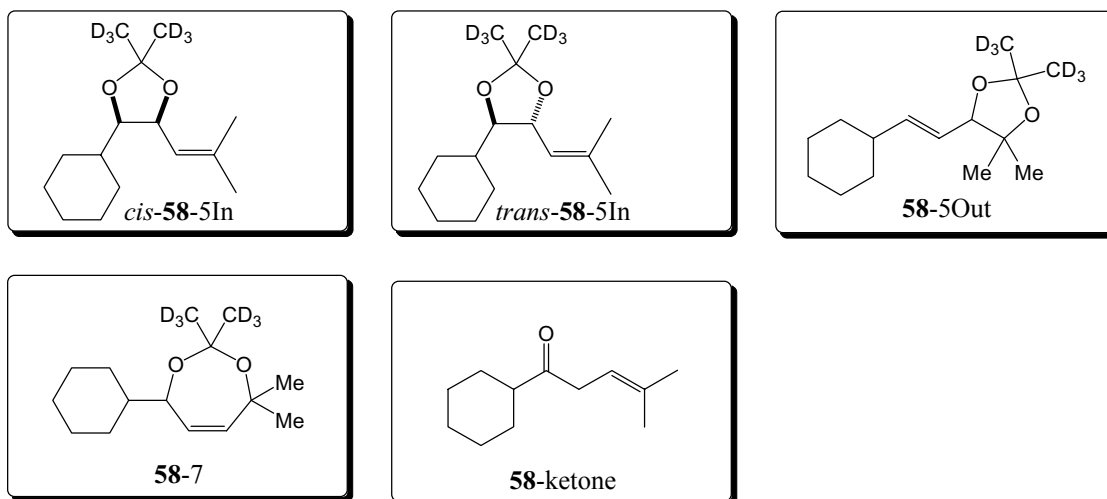
1.8. Cyclization of 1-cyclohexyl-4-methylpent-2-ene-1,4-diol (**56**)

1.8.1. Cyclization of the (*Z*)-isomer

Diol (*Z*)-**56** (7.5 mg, 0.038 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (0.7 mg, 0.002 mmol) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed for 30 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that five major compounds were formed: *cis*-**58**-5In, *trans*-**58**-5In,

58-5Out, **58-7** and **58-ketone** in 3%, 24%, 30%, 27% and 6 % respectively.[§] Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

- *cis-58-5In*: δ 3.75 (1H, dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, cHx-CH-CH).
- *trans-58-5In*: δ 5.19 (1H, dsept, *J* = 9, 1.5 Hz, C=CH), 4.48 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, cHx-CH-CH), 3.44 (1H, dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, cHx-CH-CH).
- **58-5Out**: δ 5.78 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.9, 15.6 Hz, cHx-CH=CH), 5.44 (1H, ddd, *J* = 1.5, 7.5, 15.6 Hz, cHx-CH=CH), 4.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, cHx-CH=CH-CH).
- **58-7**: δ 5.84 (1H, dd, *J* = 2.4, 6.3 Hz, CH_x=CH_y), 5.77 (1H, dd, *J* = 1.2, 6.3 Hz, CH_x=CH_y), 4.50 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.4, 5.7 Hz, cHx-CH).
- **58-ketone**: δ 5.34 (1H, m, C=CH), 3.21 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, cHx-C(O)-CH₂).



1.8.2. Cyclization of the (*E*)-isomer

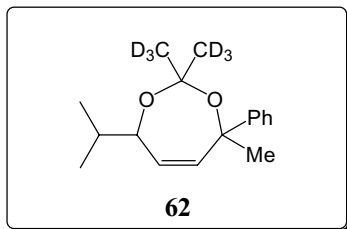
Diol (*E*)-**56** (7.5 mg, 0.038 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (0.7 mg, 0.002 mmol) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed for 10 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that three major compounds were formed: *cis-58-5In*, *trans-58-5In* and **58-ketone** in 30%, 35% and 30 % respectively.

1.9. Cyclization of (*Z*)-6-methyl-2-phenylhept-3-ene-2,5-diol (**61**)

Diol **61** (4.0 mg, 0.018 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (0.7 mg, 0.002 mmol) in D₃CCOCD₃ (0.7 mL) were mixed for 10 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that one major compound was formed as two diastereomers: **62**.

[§] Comparison of ¹H NMR of **58** with **46** allowed the assignment of the different products

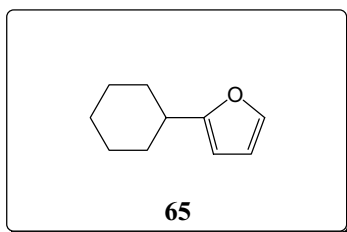
➤ **62**: δ 7.50-7.41 (2H, m, ArH), 7.34-7.26 (2H, m, ArH), 7.22-7.15 (1H, m, ArH), 6.23 & 6.16 (1H, dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, $\text{CH}_x=\text{CH}_y$), 5.89 & 5.81 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, $\text{CH}_x=\text{CH}_y$), 4.63 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}$), 1.87-1.61 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.58 & 1.51 (3H, s, $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 0.99/0.96 & 0.93/0.85 (6H, d, $J = 9.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).



1.10. Cyclization of 1-cyclohexyl-4,4-diethoxybut-2-yn-1-ol (**63**)

A mixture of diol **63** (13.0 mg, 0.054 mmol) and quinoline was treated with $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (2.0 mg, 0.005 mmol) in D_3CCOCD_3 (0.7 mL) for 10 min. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that a major compound was formed: 2-cyclohexylfuran **65**.¹³⁸

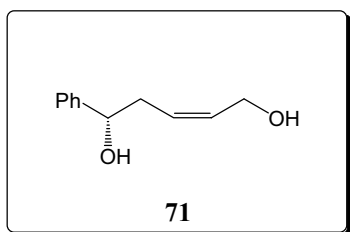
➤ **65**: δ 7.30-7.28 (1H, m, $\text{cH}_x-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.27 (1H, dd, $J = 2.0, 3.2$ Hz, $\text{cH}_x-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, $\text{cH}_x-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 2.66-2.57 (1H, m, H cH_x), 2.05-1.99 (2H, m, H cH_x), 1.82-1.66 (3H, m, H cH_x), 1.44-1.32 (4H, m, H cH_x).



2. Formation of six-membered rings

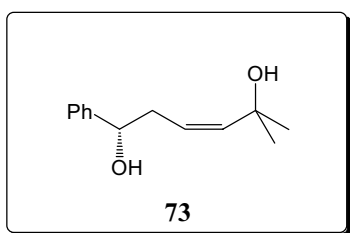
2.1. Lactone ring-opening

2.1.1. (*S,Z*)-1-Phenylpent-3-ene-1,5-diol (**71**)¹³⁷

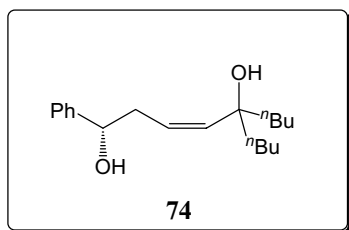


Cerium(III) chloride heptahydrate (38 mg, 0.10 mmol) was added by portion to a solution of lactone **70** (14.8 mg, 0.085 mmol) in MeOH (300 μ L) at 0 °C. After 10 min, NaBH₄ (6.3 mg, 0.17 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 min. The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 50/50) gave **71** (13.3 mg, 89%) as a colorless oil: R_f 0.10 (hexane/AcOEt 70/30); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (5H, m, ArH), 5.86 (1H, dtt, $J = 1.2, 6.9, 10.8$ Hz, Ph-CH-CH₂-CH=CH), 5.63 (1H, dddd, $J = 1.2, 7.6, 8.4, 10.8$ Hz, Ph-CH-CH₂-CH=CH), 4.75 (1H, dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz, Ph-CH-CH₂-CH=CH), 4.14 (1H, dd, $J = 7.2, 12.0$ Hz, CH_aH_b-OH), 4.04 (1H, dd, $J = 6.6, 12.0$ Hz, CH_aH_b-OH), 2.63 (1H, dddd, $J = 1.2, 7.8, 8.4, 14.4$ Hz, Ph-CH-CH_xH_y), 2.51 (1H, dddd, $J = 1.6, 4.8, 7.6, 14.4$ Hz, Ph-CH-CH_xH_y), 2.39 (1H, bs, OH), 1.93 (1H, bs, OH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 143.9/131.7/128.8/128.5/127.7/125.7 (C Ar + CH=CH), 73.1 (CH-OH), 57.8 (CH₂-OH), 37.1 (Ph-CH-CH₂).

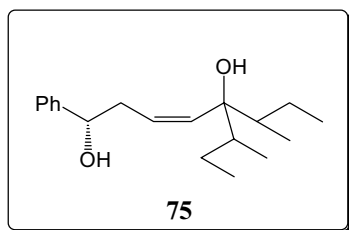
2.1.2. (*S,Z*)-5-Methyl-1-phenylhex-3-ene-1,5-diol (**73**)



Methylolithium (1.6 M in Et₂O, 170 μ L, 0.270 mmol) was added at -78 °C to a solution of lactone **70** (15.7 mg, 0.090 mmol) in THF (1 mL) under N₂. The mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **73** (18.6 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.24 (hexane/AcOEt 70/30); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (5H, m, ArH), 5.66 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, CH₂-CH=CH), 5.39 (1H, dt, $J = 8.5, 11.6$ Hz, CH₂-CH=CH), 4.75 (1H, dd, $J = 3.7, 8.6$ Hz, Ph-CH-OH), 2.90 (2H, bs, OH), 2.99 (1H, dt, $J = 9.0, 13.9$ Hz, CH_xH_y-CH=CH), 2.61 (1H, ddd, $J = 3.7, 7.5, 13.9$ Hz, CH_xH_y-CH=CH), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃).

2.1.3. (*S,Z*)-5-Butyl-1-phenylnon-3-ene-1,5-diol (**74**)

n-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 87 μ L, 0.14 mmol) was added at -78 $^{\circ}$ C to a solution of lactone **70** (12.1 mg, 0.069 mmol) in THF (0.5 mL) under N_2 . The mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **74** (18.4 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.66 (hexane/AcOEt 70/30); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.22 (5H, m, ArH), 5.51-5.39 (2H, m, $CH=CH$), 4.73 (1H, dd, $J=3.6, 8.7$ Hz, Ph- $CH-OH$), 3.08 (1H, bs, OH), 3.03-2.91 (1H, m, $CH_xH_y-CH=CH$), 2.68 (1H, bs, OH), 2.61 (1H, m, $CH_xH_y-CH=CH$), 1.56-1.46 (4H, m, $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$), 1.40-1.21 (8H, m, $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$), 0.98-0.78 (6H, m, $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$).

2.1.4. (1*S,Z*)-6-Methyl-5-(1-methylpropyl)-1-phenyloct-3-ene-1,5-diol (**75**)

sec-Butyllithium (1.4 M in cyclohexane, 1.8 mL, 2.5 mmol) was added at -78 $^{\circ}$ C to a solution of lactone **70** (172 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) under N_2 . The mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave **75** (223 mg, 78%) as a colorless oil: R_f 0.53 (hexane/AcOEt 70/30); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.22 (5H, m, ArH), 5.60-5.43 (1H, m, $CH_x=CH_y$), 5.36-5.24 (1H, m, $CH_x=CH_y$), 4.78-4.70 (1H, m, Ph- $CH-OH$), 3.10-2.85 (1H, m, $CH_aH_b-CH=CH$), 2.95 (2H, bs, OH), 2.73-2.45 (1H, m, $CH_aH_b-CH=CH$), 1.85-1.66 (4H, bs, $CH_3-CH_2-CH-CH_3$), 1.64-1.50 (2H, m, $CH_3-CH_2-CH-CH_3$), 1.07-0.81 (12H, m, $CH_3-CH_2-CH-CH_3$).

2.2. Eight-membered rings: (*R,Z*)-2,2-dimethyl-4-phenyl-5,8-dihydro-4*H*-1,3-dioxocine (72)

2.2.1. In 2,2-dimethoxypropane

Alcohol **71** (10 mg), *p*-TsOH (catalytic amount) and molecular sieves 4Å were stirred in 2,2-dimethoxypropane (1 mL) during 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **71**.

2.2.2. In acetone

Alcohol **71** (10 mg) and *p*-TsOH (catalytic amount) were refluxed in acetone (1 mL) during 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **71**.

2.3. Acetal formation: general procedure

Diol (10 mg) and catalyst (10 mol%) were mixed in D₃CCOCD₃ (0.7 mL). The reaction was followed by NMR.

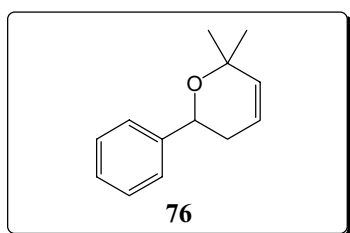
2.3.1. Cyclization of **71** with PdCl₂(NPh)₂

General procedure was followed for diol **71** and PdCl₂(NPh)₂ at 60 °C during 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **71**.

2.3.2. Cyclization of **73** with PdCl₂(NPh)₂

General procedure was followed for diol **73** and PdCl₂(NPh)₂ at rt during 10 min. The study of the NMR spectra indicated that a major compound was formed: **76**.¹³⁹ Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

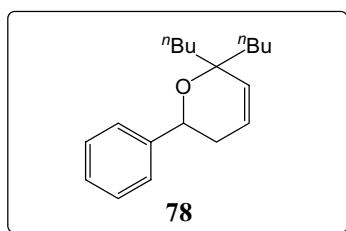
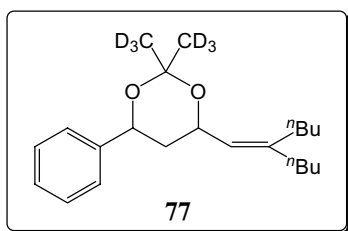
➤ **76**: δ 7.42-7.23 (5H, m, ArH), 5.84-5.75 (2H, m, CH=CH), 4.80-4.72 (1H, m, Ph-CH-CH₂), 2.58-1.97 (2H, m, Ph-CH-CH₂), 1.30 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, s, CH₃).



2.3.3. Cyclization of 74 with PdCl₂(NPh)₂

General procedure was followed for diol **74** and PdCl₂(NPh)₂ at rt during 10 min. The study of the NMR spectra indicated that two major compounds were formed: **77** and **78** (**77/78** : 32/68). Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

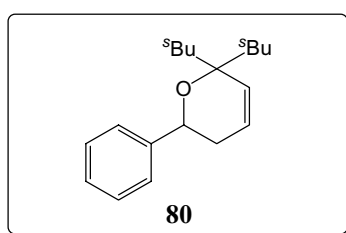
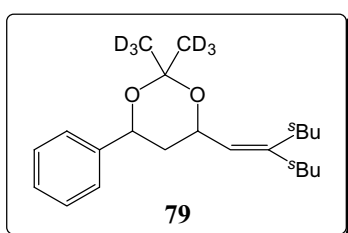
- **77**: δ 5.19-5.05 (2H, CH=CH), 4.94-4.86 (1H, m, Ph-CH-CH₂).
- **78**: δ 5.95-5.89 (1H, m, CH_x=CH_y), 5.78-5.72 (1H, m, CH_x=CH_y), 4.77-4.71 (1H, m, Ph-CH-CH₂).



2.3.4. Cyclization of 75 with PdCl₂(NPh)₂

General procedure was followed for diol **75** and PdCl₂(NPh)₂ at rt during 10 min. The study of the NMR spectra indicated that two major compounds were formed: **79** and **80** (**79/80** : 70/30). Characteristic signals in ¹H NMR (300 MHz, D₃CCOCD₃):

- **79**: δ 5.19-5.14, 5.12-5.07 & 5.04-4.87 (3H, m, Ph-CH-CH₂-CH-CH).
- **80**: δ 6.17-6.07 (1H, m, CH_x=CH_y), 5.79-5.66 (1H, m, CH_x=CH_y), 4.87-4.72 (1H, m, Ph-CH-CH₂).



2.3.5. Cyclization of 75 with *p*-TsOH

General procedure was followed for diol **75** and *p*-TsOH at rt during 15 h. NMR of the crude showed a complex mixture.

2.3.6. Cyclization of **75** with NaAuCl₄

General procedure was followed for diol **75** and NaAuCl₄ at rt during 10 min. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **75**.

2.3.7. Cyclization of **75** with PtCl₂

General procedure was followed for diol **75** and PtCl₂ at rt during 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **75**.

2.3.8. Cyclization of **75** with Zn(OTf)₂

General procedure was followed for diol **75** and Zn(OTf)₂ at rt during 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **75**.

3. Formation of silicon and boron heterocycles

3.1. Formation of silicon heterocycles

3.1.1. Preparation of alkoxyasilanols

3.1.1.1. With (±)-**40** and di-*tert*-butyldichlorosilane

Di-*tert*-butyldichlorosilane (13 μL, 0.06 mmol) was added to a solution of alcohol (±)-**40** (13.5 mg, 0.050 mmol), Et₃N (7 μL, 0.05 mmol) and 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C and stirred for 15 h at 60 °C. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (±)-**40**.

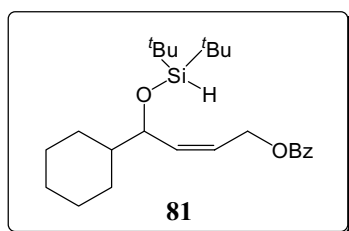
3.1.1.2. With (±)-**40** and bis(trifluoromethanesulfonate) di-*tert*-butylsilane

Bis(trifluoromethanesulfonate)-di-*tert*-butylsilane (70 μL, 0.19 mmol) was added to a solution of alcohol (±)-**40** (35 mg, 0.13 mmol) and 2,6-lutidine (45 μL, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C and stirred for 15 h at 60 °C. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (±)-**40**.

3.1.1.3. With (±)-**40** and dimethyldichlorosilane

Dimethyldichlorosilane (12 μ L, 0.10 mmol) was added to a solution of alcohol (±)-**40** (27.4 mg, 0.100 mmol), Et₃N (31 μ L, 0.22 mmol) and 4-DMAP (1 mg, 0.01 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C and stirred for 15 h at 60 °C. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (±)-**40**.

3.1.2. Preparation of (Z)-4-cyclohexyl-4-(di-*tert*-butylsilyloxy)but-2-enyl benzoate (**81**)



Di-*tert*-butylchlorosilane (28 μ L, 0.14 mmol) was added to a solution of alcohol (±)-**40** (38 mg, 0.14 mmol), Et₃N (21 μ L, 0.15 mmol) and 4-DMAP (1.7 mg, 0.014 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C and stirred for 5 h at rt. Water was added to quench the reaction. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 1/1) gave **81** (36 mg, 62%) as a colorless oil: R_f 0.67 (hexane/CH₂Cl₂ 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.03 (2H, m, ArH), 7.56 (1H, m, ArH), 7.45-7.42 (2H, m, ArH), 5.76 (1H, dd, *J* = 6.4, 11.2 Hz, CH=CH-CH₂-O), 5.62 (1H, dd, *J* = 8.8, 11.2 Hz, CH=CH-CH-O), 4.89 (1H, dd, *J* = 7.2, 12.8 Hz, CH=CH-CH_xH_y), 4.83 (1H, dd, *J* = 6.0, 12.8 Hz, CH=CH-CH_xH_y), 4.35 (1H, dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, CH-O), 3.99 (1H, s, Si-H), 0.98 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.97 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.87-0.82 (11H, m, cH_x).

3.1.3. Transformation of alkoxy silane to alkoxy silanol

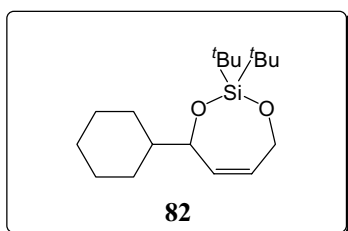
3.1.3.1. Using NBS

N-bromosuccinimide (18 mg, 0.103 mmol) was added slowly to a solution of **81** (36 mg, 0.086 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) and stirred for 4 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **81**.

3.1.3.2. Using RhCl(PPh₃)₃

A solution of **81** (5 mg, 0.012 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.55 mg, 0.6 μ mol) in THF (1 mL) and H₂O (0.4 μ L) was refluxed for 15 h under air atmosphere. The study of the NMR spectra showed a complex mixture.

3.1.4. Formation of silaketals



Bis(trifluoromethanesulfonate)-di-*tert*-butylsilane (62 μ L, 0.17 mmol) was added to a solution of diol (\pm)-(*Z*)-**42** (29 mg, 0.17 mmol) and Et_3N (71 μ L, 0.51 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h at rt. The reaction was quenched with pH 7 buffer. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification of crude mixture by flash chromatography on deactivated silica gel (hexane/ CH_2Cl_2 80/20) gave **82** (36 mg, 68%) as a colorless oil: R_f 0.33 (hexane/ CH_2Cl_2 80/20); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (1H, m, $\text{CH}_x=\text{CH}_y$), 5.57 (1H, m, $\text{CH}_x=\text{CH}_y$), 4.65 (1H, m, CH-O), 4.57 (1H, m, CH-O), 4.33 (1H, dd, $J = 5.4, 15.3$ Hz, CH-O), 1.84-1.10 (11H, m, H cHx), 1.03 (18H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

3.1.5. Isomerization of **82** with Pd(II)

Silaketal **82** (60 mg, 0.194 mmol) was treated with $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (3.8 mg, 0.010 mmol) in CDCl_3 (0.7 mL) at 60 $^\circ\text{C}$ for 15 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material **82**.

3.2. Boron heterocycles

3.2.1. Alcohol (\pm)-**40**, $^t\text{BuB}(\text{OH})_2$ and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Alcohol (\pm)-**40** (13.3 mg, 0.05 mmol), $^t\text{BuB}(\text{OH})_2$ (6.6 mg, 0.065 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mg, 0.003 mmol) were stirred in toluene (1 mL) at rt for 4 h and then for 15 h at 80 $^\circ\text{C}$. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

3.2.2. Alcohol (\pm)-**40**, $\text{PhB}(\text{OH})_2$ and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Alcohol (\pm)-**40** (13.8 mg, 0.05 mmol), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (7.9 mg, 0.065 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mg, 0.003 mmol) were stirred in toluene (1 mL) at rt for 4 h and then for 15 h at 80 $^\circ\text{C}$. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

3.2.3. Alcohol (\pm)-**40** and PhB(OH)₂ using a Dean-Stark apparatus

Alcohol (\pm)-**40** (27.4 mg, 0.10 mmol) and PhB(OH)₂ (18 mg, 0.15 mmol) were refluxed in toluene (5 mL) using a Dean-Stark apparatus for 5 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

3.2.4. Alcohol (\pm)-**40**, PhB(OH)₂ and ^tBuOK using a Dean-Stark apparatus

Alcohol (\pm)-**40** (16 mg, 0.058 mmol), PhB(OH)₂ (6.0 mg, 0.064 mmol) and ^tBuOK (13.5 mg, 0.12 mmol) were refluxed in toluene (5 mL) using a Dean-Stark apparatus for 3 h. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-**40**.

3.2.5. Diol (\pm)-(Z)-**51**, PhB(OH)₂ and Na₂SO₄

Diol (\pm)-(Z)-**51** (4.9 mg, 0.02 mmol) and PhB(OH)₂ (2.4 mg, 0.02 mmol) were stirred in anhydrous THF (1 mL) in presence of Na₂SO₄ (10 mg) for 30 min. The study of the NMR spectra indicated that there was only starting material (\pm)-(Z)-**51**.

Chapter 3.
FORMATION OF 1,2-DIOLS AND 1,2-AMINOALCOHOLS
PROTECTED AS CYCLIC CARBONATES OR CARBAMATES

1. Formation of oxazolidinones	211
1.1. Reductions	211
1.1.1. (<i>S,Z</i>)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-enyl benzoate ((<i>Z</i>)- 83)	211
1.1.2. (<i>E,S</i>)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-enyl benzoate ((<i>E</i>)- 83)	211
1.2. Protections	212
1.2.1. (<i>E,S</i>)-5-Methyl-4-(<i>p</i> -toluenesulfonylcarbamoxyloxy)hex-2-enyl benzoate ((<i>Z</i>)- 84)	212
1.2.2. (<i>E,R</i>)-5-Methyl-4-(<i>p</i> -toluenesulfonylcarbamoxyloxy)hex-2-enyl benzoate ((<i>E</i>)- 84)	212
1.3. Cyclizations: synthesis of (<i>4S,5S</i>)-5-isopropyl-3-tosyl-4-vinyloxazolidin-2-one (<i>trans</i> - 85)	213
1.3.1. General procedure for Pd ⁰ catalysis	213
1.3.1.1. Benzoate (<i>Z</i>)- 84 and (^{<i>i</i>} PrO) ₃ P	213
1.3.1.2. Benzoate (<i>Z</i>)- 84 and phosphine 86	213
1.3.1.3. Benzoate (<i>Z</i>)- 84 and phosphine 86	213
1.3.1.4. Benzoate (<i>Z</i>)- 84 and phosphine 87	214
1.3.1.5. Benzoate (<i>E</i>)- 84 and (^{<i>i</i>} PrO) ₃ P	214
1.3.1.6. Benzoate (<i>E</i>)- 84 and phosphine 87	214
1.3.2. Pd ^{II} catalysis	214
1.3.2.1. Benzoate (<i>Z</i>)- 84	214
1.3.2.2. Benzoate (<i>E</i>)- 84	214
2. Prop-2-ynyl carbonates	215
2.1. Methyl prop-2-ynyl carbonate (94)	215
2.2. Benzyl prop-2-ynyl carbonate (95)	215
2.3. <i>tert</i> -Butyl prop-2-ynyl carbonate (96)	215
3. Additions of alkynes to aldehydes	216
3.1. General procedure	216
3.2. Methyl (<i>S</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>S</i>)- 97)	216
3.3. Methyl (<i>R</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>R</i>)- 97)	217
3.4. Benzyl (<i>S</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>S</i>)- 98)	217
3.5. Benzyl (<i>R</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>R</i>)- 98)	217
3.6. <i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>S</i>)- 99)	218
3.7. <i>tert</i> -Butyl (<i>R</i>)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((<i>R</i>)- 99)	218
3.8. <i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-4-hydroxy-5-methylhex-2-ynyl carbonate (103)	218
4. Addition and protection: <i>tert</i>-butyl 4-(1-hydroxycyclohexyl)but-2-ynyl carbonate (102)	219
5. Reductions	219
5.1. General procedure	219

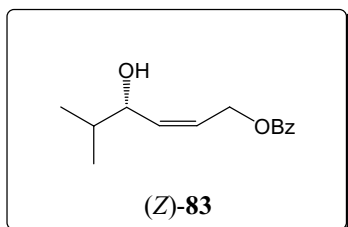
5.2.	<i>Methyl (S,Z)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (100)</i>	220
5.3.	<i>Benzyl (S,Z)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (101)</i>	220
5.4.	<i>tert-Butyl (S,Z)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate ((Z)-47)</i>	221
5.5.	<i>tert-Butyl (S,Z)-4-hydroxy-5-methylhex-2-enyl carbonate (106)</i>	221
5.6.	<i>tert-Butyl (S,Z)-4-hydroxy-6-methylhept-2-enyl carbonate (107)</i>	221
5.7.	<i>tert-Butyl (S,Z)-4-hydroxy-4-phenylbut-2-enyl carbonate (108)</i>	222
5.8.	<i>tert-Butyl (2Z,4S,4'R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (116)</i>	222
5.9.	<i>(Z)-4-(1-Hydroxycyclohexyl)but-2-enyl carbonate (112)</i>	223
5.10.	<i>(S,Z)-4-Hydroxynon-2-enyl benzoate (89)</i>	223
5.11.	<i>(S,Z)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-enyl benzoate (90)</i>	224
6.	Protections	224
6.1.	<i>tert-Butyl (E)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate ((±)-(E)-47)</i>	224
6.2.	<i>Formation of tert-butyl (S,Z)-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enyl carbonate (124)</i>	225
7.	Optimization of cyclization conditions	225
7.1.	<i>Cyclization with BocOK</i>	225
7.1.1.	Synthesis of (4S,5S)-4-pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (92)	225
7.1.2.	Synthesis of (4S,5S)-4-phenyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (91)	226
7.2.	<i>Cyclizations from allylic carbonates</i>	226
7.2.1.	Synthesis of 4-cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (<i>rac</i> -93)	226
7.2.2.	Synthesis of (4S,5S)-4-cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (<i>trans</i> -93)	226
7.2.2.1.	General procedure	226
7.2.2.2.	From carbonate 100	227
7.2.2.3.	From carbonate 101	227
7.2.2.4.	From carbonate (Z)-47	227
7.3.	<i>Solvent and base effect</i>	227
7.3.1.	General procedure	227
7.3.2.	With ^t BuOK in CH ₃ CN	227
7.3.3.	With ^t BuOK in toluene	228
7.3.4.	With ^t BuOK in CH ₂ Cl ₂	228
7.3.5.	With Et ₃ N in CH ₂ Cl ₂	228
7.3.6.	Without base in CH ₂ Cl ₂	228
7.3.7.	Without base in THF	228
7.4.	<i>Cyclization of the (E)-isomer ((±)-(E)-47)</i>	229
7.5.	<i>Carbon dioxide removal</i>	229
7.6.	<i>Catalyst charge effect</i>	229
7.6.1.	Formation of <i>cis</i> and <i>trans</i>	229
7.6.2.	Isomerization of the mixture	229
7.7.	<i>General procedure for cyclization</i>	230

7.7.1.	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Isopropyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (109)	230
7.7.2.	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Isobutyl-1,3-dioxolan-2-one (110)	230
7.7.3.	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Phenyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (111)	231
7.7.4.	4,4-Pentamethylene-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (113)	231
7.7.5.	(4 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (117)	232
7.7.6.	Cyclization of <i>tert</i> -butyl (<i>S,Z</i>)-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enyl carbonate (124)	232
8.	Transformations	232
8.1.	<i>General procedure for deprotections</i>	232
8.1.1.	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-Cyclohexylbut-3-ene-1,2-diol (118)	233
8.1.2.	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-Methylhex-1-ene-3,4-diol (119)	233
8.1.3.	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-6-Methylhept-1-ene-3,4-diol (120)	233
8.1.4.	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-Phenylbut-3-ene-1,2-diol (121)	234
8.1.5.	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4' <i>R</i>)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-ene-1,2-diol (122)	234
8.1.6.	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-Non-1-ene-3,4-diol (123)	234
8.2.	<i>Oxidations</i>	235
8.2.1.	Ozonolysis	235
8.2.2.	Osmium tetroxide	235
8.2.3.	Potassium permanganate	235
8.3.	<i>Hydroboration</i>	235
8.3.1.	9-BBN	235
8.3.2.	Dicyclohexylborane	235

1. Formation of oxazolidinones

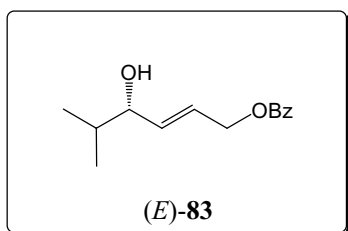
1.1. Reductions

1.1.1. (*S,Z*)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-enyl benzoate ((*Z*)-**83**)



Quinoline (4 μ L) and Pd/CaCO₃ poisoned with lead (Lindlar catalyst, 5 wt.%, 26 mg) were added to a solution of alkyne (*S*)-**37** (152 mg, 0.660 mmol) in AcOEt (5 mL). The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite®. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*Z*)-**83** (140 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +19.1 (*c* 1.31, CHCl₃); IR (film) 3489, 2959, 1725, 1603 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.00 (2H, m), 7.61-7.38 (3H, m), 5.82-5.64 (2H, m, CH=CH), 5.10 (1H, dd, *J* = 6.8, 12.8 Hz, CH_xH_y-OBz), 4.78 (1H, dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, CH_xH_y-OBz), 4.28 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, CH-OH), 2.43 (1H, bs, OH), 1.75 (1H, oct, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 0.95 (6H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C=O), 135.9/133.0/129.9/129.5/128.3/125.5 (C Ar + CH=CH), 72.5 (CH-OH), 60.9 (CH₂-OBz), 33.8 ((CH₃)₂CH), 18.2 ((CH₃)₂CH), 18.1 ((CH₃)₂CH).

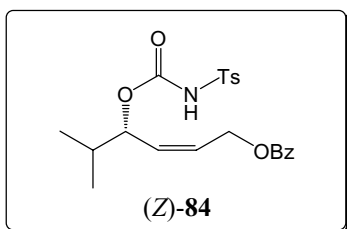
1.1.2. (*E,S*)-4-Hydroxy-5-methylhex-2-enyl benzoate ((*E*)-**83**)



Toluene (0.8 mL) was added to a mixture of alkyne (*S*)-**37** (120 mg, 0.517 mmol) and AIBN (9.1 mg, 0.056 mmol) under argon. The flask was purged by bubbling argon into the solvent. Bu₃SnH (294 μ L, 1.11 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C until TLC showed no significant change. The mixture was cooled to 0 °C and CF₃CO₂H (78 μ L, 1.2 mmol) was added and stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave a mixture (*E*)-**83**/*Z*)-**83** 4/1 (100 mg, 83%) as a colorless oil: R_f 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -6.1 (*c* 1.15, CHCl₃); IR (film) 3483, 2959, 1721, 1453, 1380 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.00 (2H, m), 7.63-7.37 (3H, m), 5.92-5.86 (2H, m, CH=CH), 4.87-4.80 (2H, m, CH₂-OBz), 3.97-3.90 (1H, m, CH-OH), 3.33 (1H, bs, OH), 1.75 (1H, m, (CH₃)₂CH), 0.95 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH), 0.93 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C=O), 135.9/132.9/129.5/128.3 (C Ar), 135.7/125.3 (CH=CH), 77.5 (CH-OH), 64.8 (CH₂-OBz), 33.7 ((CH₃)₂CH), 18.2 ((CH₃)₂CH), 17.8 ((CH₃)₂CH).

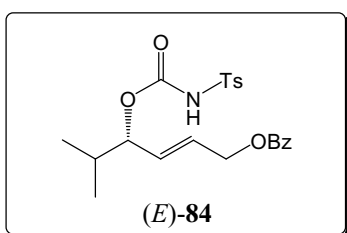
1.2. Protections

1.2.1. (*E,S*)-5-Methyl-4-(*p*-toluenesulfonylcarbamoyloxy)hex-2-enyl benzoate ((*Z*)-**84**)



Tosyl isocyanate (130 μL , 0.860 mmol) was added to a solution of alcohol (*Z*)-**83** (90 mg, 0.38 mmol) in THF (2 mL) under argon and stirred during 15 h. CH_2Cl_2 was added to the mixture and the organic layer was washed with water, brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave (*Z*)-**84** (165 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} +29.4$ (c 0.75, CHCl_3); IR (film) 3268, 2966, 1719 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.76 (4H, m, ArH), 7.61-7.24 (5H, m, ArH), 5.84 (1H, dt, $J = 6.6, 11.0$ Hz, CH-CH=CH), 5.45 (1H, dd, $J = 9.6, 11.0$ Hz, CH-CH=CH), 5.19 (1H, dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, CH-CH=CH), 4.95 (1H, dd, $J = 6.6, 13.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{-OBz}$), 4.84 (1H, dd, $J = 6.8, 13.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{H}_x\text{-OBz}$), 2.43 (3H, s, CH_3 Ts), 1.85 (1H, oct, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.86 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 166.2 ($\text{C}=\text{O}$ Bz), 149.8 ($\text{C}=\text{O}$ carbamate), 144.9/135.6/132.9/129.9/129.5/129.5 /129.1/128.3/128.2/126.4 (C Ar + CH=CH), 77.8 (CH=CH-CH-O), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-OBz}$), 32.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 21.7 (CH_3 Ts), 17.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 17.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

1.2.2. (*E,R*)- 5-Methyl-4-(*p*-toluenesulfonylcarbamoyloxy)hex-2-enyl benzoate ((*E*)-**84**)



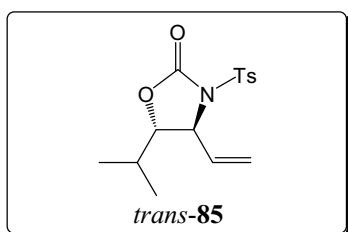
Tosyl isocyanate (120 μL , 0.790 mmol) was added to a solution of alcohols (*E*)-**83**/*Z*)-**83** 4/1 (100 mg, 0.427 mmol) in THF (2 mL) under argon and stirred during 15 h. CH_2Cl_2 was added to the mixture and the organic layer was washed with water, brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) gave a mixture (*E*)-**84**/*Z*)-**84** 4/1 (150 mg, 81%) as a colorless oil: R_f 0.65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} +1.4$ (c 1.26, CHCl_3); IR (film) 3245, 2966, 1721 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.29 (9H, m, ArH), 5.86-5.57 (2H, m, CH=CH), 4.98 (1H, m, CH=CH-CH-O), 4.74 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OBz}$), 2.41 (3H, s, CH_3 Ts), 1.82 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.82 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 166.0 ($\text{C}=\text{O}$ Bz), 149.8 ($\text{C}=\text{O}$ carbamate), 144.9/135.5/133.0/129.5/129.9/129.5 /129.1/128.3/128.3/128.2 (C Ar + CH=CH), 81.6 (CH=CH-CH-O), 64.1 ($\text{CH}_2\text{-OBz}$), 32.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 21.7 (CH_3 Ts), 17.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

1.3. Cyclizations: synthesis of (4*S*,5*S*)-5-isopropyl-3-tosyl-4-vinyloxazolidin-2-one (*trans*-**85**)¹⁴⁰

1.3.1. General procedure for Pd⁰ catalysis

A catalyst solution of phosphine and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ in anhydrous THF was stirred for 1 h and added via cannula to a solution of alkene **84** and DBU in THF. The mixture was stirred until TLC showed no significant change. CH₂Cl₂ was added to the mixture and the organic layer was washed with 2 N HCl, saturated NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure.

1.3.1.1. Benzoate (*Z*)-**84** and (iPrO)₃P



The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8.5 mg, 0.008 mmol), (iPrO)₃P (18 μL, 0.075 mmol), THF (1 mL). Then (*Z*)-**84** (33 mg, 0.076 mmol), DBU (17 μL, 0.11 mmol) and THF (1 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *trans*-**85** (10 mg, 40%) as a colorless oil: R_f 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +30.2 (*c* 0.96, CHCl₃); IR (film) 2968, 1782, 1597 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.33 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 5.80 (1H, ddd, *J* = 8.0, 9.8, 16.8, CH=CH₂), 5.45 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, CH=CH_xH_y), 5.37 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.62 (1H, dd, *J* = 3.6, 8.0 Hz, CH-N), 3.93 (1H, dd, *J* = 3.6, 6.2 Hz, CH-O), 2.45 (3H, s, CH₃ Ts), 1.92 (1H, oct, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 0.96 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C=O), 135.1/134.6/129.5/128.4 (C Ar), 134.6 (CH-CH=CH₂), 120.2 (CH-CH=CH₂), 84.6 (CH-O), 61.9 (CH-N), 32.0 ((CH₃)₂CH), 21.7 (CH₃ Ts), 17.2 ((CH₃)₂CH), 16.6 ((CH₃)₂CH).

1.3.1.2. Benzoate (*Z*)-**84** and phosphine **86**

The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8.5 mg, 0.008 mmol), phosphine **86** (3.1 mg, 0.007 mmol), THF (1 mL). Then (*Z*)-**84** (45 mg, 0.10 mmol), DBU (17 μL, 0.11 mmol) and THF (2 mL). The NMR of the crude only showed traces of *trans*-**85**.

1.3.1.3. Benzoate (*Z*)-**84** and phosphine **88**

The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8.5 mg, 0.008 mmol), phosphine **88** (4.7 mg, 0.007 mmol), THF (1 mL). Then (*Z*)-**84** (45 mg, 0.10 mmol), DBU (17 μL, 0.11 mmol) and THF (1.5 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *trans*-**85** (15 mg, 50%) as a colorless oil.

1.3.1.4. Benzoate (*Z*)-**84** and phosphine **87**

The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8.5 mg, 0.008 mmol), phosphine **87** (5.2 mg, 0.007 mmol), THF (1 mL). Then (*Z*)-**84** (45 mg, 0.10 mmol), DBU (17 μL, 0.11 mmol) and THF (1.5 mL). Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *trans*-**85** (23 mg, 70%) as a colorless oil.

1.3.1.5. Benzoate (*E*)-**84** and (*i*PrO)₃P

The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (12 mg, 0.012 mmol), (*i*PrO)₃P (29 μL, 0.12 mmol), THF (2 mL). Then (*E*)-**84** (50 mg, 0.12 mmol), DBU (26 μL, 0.17 mmol) and THF (1 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *trans*-**85** (32 mg, 86%) as a colorless oil.

1.3.1.6. Benzoate (*E*)-**84** and phosphine **87**

The general procedure was followed for Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (9.6 mg, 0.009 mmol), phosphine **87** (6.0 mg, 0.009 mmol), THF (2 mL). Then (*E*)-**84** (44 mg, 0.10 mmol), DBU (19 μL, 0.13 mmol) and THF (1 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *trans*-**85** (32 mg, 100%) as a colorless oil.

1.3.2. Pd^{II} catalysis

1.3.2.1. Benzoate (*Z*)-**84**

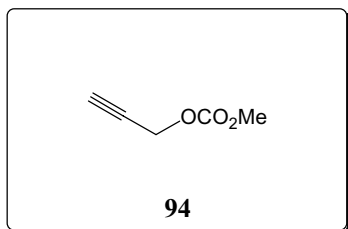
Palladium(II) acetate (1.0 mg, 0.005 mmol) was added to a solution of (*Z*)-**84** (40 mg, 0.093 mmol) and LiBr (32 mg, 0.37 mmol) in anhydrous THF (2 mL). The mixture was refluxed for 40 h. CH₂Cl₂ was added to the mixture and the organic layer was washed with water, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *trans*-**85** (26 mg, 90%) as a colorless oil.

1.3.2.2. Benzoate (*E*)-**84**

Palladium(II) acetate (1.3 mg, 0.006 mmol) was added to a solution of (*E*)-**84** (50 mg, 0.12 mmol) and LiBr (40 mg, 0.46 mmol) in anhydrous THF (2 mL). The mixture was refluxed for 24 h. CH₂Cl₂ was added to the mixture and the organic layer was washed with water, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *trans*-**85** (36 mg, 100%) as a colorless oil.

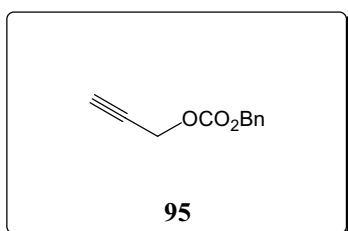
2. Prop-2-ynyl carbonates

2.1. Methyl prop-2-ynyl carbonate (**94**)



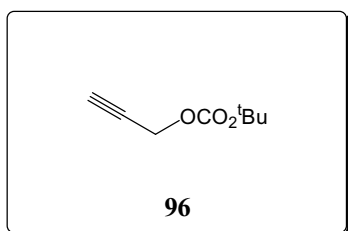
Methyl chloroformate (464 μL , 6.00 mmol) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$ to a solution of 4-DMAP (30 mg, 0.25 mmol), Et_3N (836 μL , 6.00 mmol) and propargyl alcohol (280 mg, 5.00 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) under N_2 and stirred for 3 h. Water was added to quench the reaction. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated carefully. Purification by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 70/30) gave **94** (431 mg, 76%) as a colorless oil: R_f 0.21 (hexane/ CH_2Cl_2 70/30); IR (film) 3285, 2987, 2142, 1745, 1278 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 3.83 (3H, s, OCH_3), 2.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 155.0 ($\text{C}=\text{O}$), 77.0 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 75.6 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 55.2 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 55.1 (OCH_3).

2.2. Benzyl prop-2-ynyl carbonate (**95**)



Benzyl chloroformate (1.4 mL, 10 mmol) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$ to a solution of 4-DMAP (30 mg, 0.25 mmol), Et_3N (1.4 mL, 10 mmol) and propargyl alcohol (274 mg, 5.00 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) under N_2 and stirred for 2 h. Water was added to quench the reaction. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 70/30) gave **95** (930 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.25 (hexane/ CH_2Cl_2 70/30); IR (film) 3294, 2957, 2152, 1752, 1245 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (5H, m, ArH), 5.19 (2H, s, Ar-CH_2), 4.75 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 2.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 154.4 ($\text{C}=\text{O}$), 134.8/128.6/128.5/128.3 (C Ar), 76.9 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 75.7 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$), 70.1 (Ar-CH_2), 55.3 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$).

2.3. *tert*-Butyl prop-2-ynyl carbonate (**96**)



A solution of $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.18 g, 10.0 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$ to a solution of 4-DMAP (30 mg, 0.25 mmol), Et_3N (1.4 mL, 10 mmol) and propargyl alcohol (278 mg, 5.00 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) under N_2 and stirred for 2 h. Water was added to quench the reaction. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4

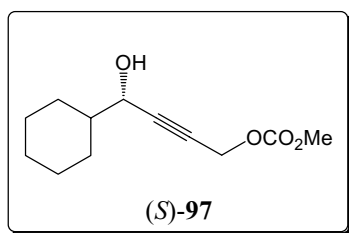
and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 70/30) gave **96** (741 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.30 (hexane/CH₂Cl₂ 70/30); IR (film) 3296, 2985, 2148, 1748, 1281 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (2H, d, *J* = 2.4 Hz, CH₂-C≡CH), 2.50 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, CH₂-C≡CH), 1.48 (9H, s, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 152.6 (C=O), 83.0 ((CH₃)₃C), 77.3 (CH₂-C≡CH), 75.2 (CH₂-C≡CH), 55.3 (CH₂-C≡CH), 27.7 ((CH₃)₃C).

3. Additions of alkynes to aldehydes

3.1. General procedure

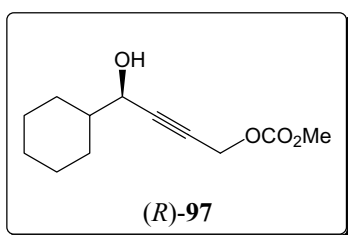
Synthesis of alkyl 4-hydroxybut-2-ynyl carbonates. Zinc triflate was activated by heating under vacuum. NME was added and the flask was purged with N₂. Anhydrous toluene and Et₃N were added and the mixture was vigorously stirred at rt or 50 °C for 2 h. A solution of alkyl prop-2-ynyl carbonate in toluene was added and stirred for 30-60 min, aldehyde was added and the reaction mixture was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was washed with HCl (2 N), sat. NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the alcohol.

3.2. Methyl (*S*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*S*)-**97**)



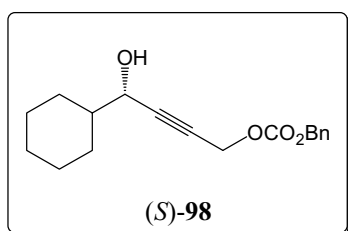
The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 2 h 30 min. Alkyne **94** (58.0 mg, 0.50 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 5 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*S*)-**97** (100.3 mg, 87%, 96% ee¹⁴¹) as a colorless oil: R_f 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +3.2 (*c* 1.12, CHCl₃); IR (film) 3436, 2929, 1756, 1447, 1376, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (2H, d, *J* = 1.7 Hz, CH₂-C≡C), 4.19 (1H, dt, *J* = 1.7, 6.1 Hz, CH-OH), 3.82 (3H, s, OCH₃), 1.85-1.50 (7H, m, H cHx + OH), 1.32-0.99 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (C=O), 87.6/78.9 (CH₂-C≡C), 67.0 (CH-OH), 55.7 (CH₂-C≡C), 55.1 (OCH₃), 43.9 (CH cHx), 28.4/28.1/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx); HRMS calcd for C₁₂H₁₈NaO₄ (M+Na)⁺ 249.1103, found 249.1100.

3.3. Methyl (*R*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*R*)-**97**)



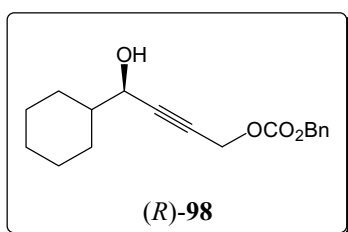
The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (+)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 3 h. Alkyne **94** (60.4 mg, 0.50 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 5 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*R*)-**97** (100.5 mg, 84%, 96% ee¹⁴¹) as a colorless oil.

3.4. Benzyl (*S*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*S*)-**98**)



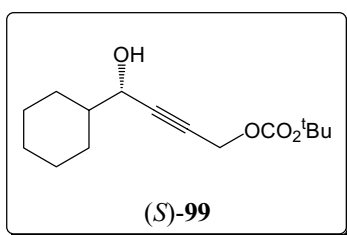
The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 2 h 30 min. Alkyne **95** (92.9 mg, 0.500 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*S*)-**98** (137.2 mg, 93%, 98% ee¹⁴¹) as a colorless oil: R_f 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +2.6 (*c* 0.98, CHCl₃); IR (film) 3444, 2929, 1752, 1451, 1391, 1263 cm⁻¹. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (5H, m, ArH), 5.19 (2H, s, Ar-CH₂), 4.79 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, CH₂-C≡C), 4.18 (2H, dt, *J* = 1.8, 6.2 Hz, CH-OH), 1.85-1.51 (7H, m, H cHx + OH), 1.32-0.99 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (C=O), 134.9/128.6/128.5/128.3 (C Ar), 87.7/78.9 (CH₂-C≡C), 70.0 (Ar-CH₂), 67.1 (CH-OH), 55.8 (CH₂-C≡C), 43.9 (CH cHx), 28.4/28.1/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx); HRMS calcd for C₁₈H₂₂NaO₄ (M+Na)⁺ 325.1416, found 325.1413.

3.5. Benzyl (*R*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*R*)-**98**)



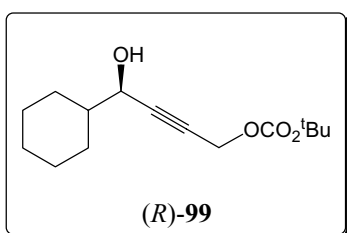
The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 3 h. Alkyne **95** (90.0 mg, 0.500 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*R*)-**98** (129.5 mg, 91%, 95% ee¹⁴¹) as a colorless oil.

3.6. *tert*-Butyl (*S*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*S*)-**99**)



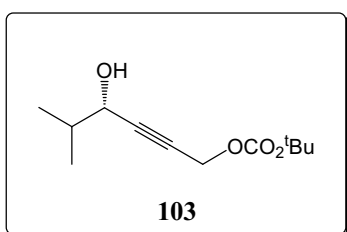
The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 3 h. Alkyne **96** (78.8 mg, 0.500 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*S*)-**99** (123.0 mg, 91%, 97% ee¹⁴¹) as a colorless oil: R_f 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +1.9 (*c* 1.05, CHCl₃); IR (film) 3425, 2929, 1746, 1453, 1370, 1277 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (2H, d, *J* = 1.7 Hz, CH₂-C≡C), 4.18 (1H, dt, *J* = 1.7, 6.1 Hz, CH-OH), 1.85-1.50 (7H, m, H cHx + OH), 1.49 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.32-0.99 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 152.7 (C=O), 87.2/79.4 (CH₂-C≡C), 82.9 ((CH₃)₃C), 67.1 (CH-OH), 54.7 (CH₂-C≡C), 43.9 (CH cHx), 28.4/28.1/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx), 27.7 ((CH₃)₃C); HRMS calcd for C₁₅H₂₄NaO₄ (M+Na)⁺ 291.1572, found 291.1561.

3.7. *tert*-Butyl (*R*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-ynyl carbonate ((*R*)-**99**)



The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 3 h. Alkyne **96** (79.8 mg, 0.500 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. Cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 5 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (*R*)-**99** (125.6 mg, 92%, 96% ee¹⁴¹) as a colorless oil: [α]_D²⁵ -1.3 (*c* 0.98, CHCl₃).

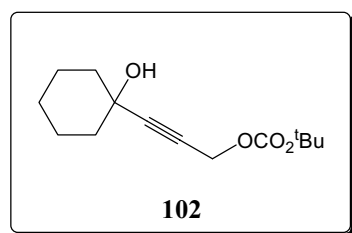
3.8. *tert*-Butyl (*S*)-4-hydroxy-5-methylhex-2-ynyl carbonate (**103**)



The general procedure (section 3.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL) and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) at rt for 2 h. Alkyne **96** (77.1 mg, 0.500 mmol), toluene (0.5 mL) at rt for 30 min. 2-methylpropionaldehyde (55 μL, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave **103** (102.8 mg, 91%, 96% ee¹⁴¹) as a colorless oil: R_f 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -1.3 (*c* 1.17, CHCl₃); IR (film) 3469, 2967, 1748, 1459, 1370, 1277 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (2H, d, *J* = 1.7 Hz, CH₂-C≡C), 4.21 (1H, dt,

$J = 1.7, 5.6$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 1.87 (1H, sept, $J = 6.6, 5.6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$), 1.78 (1H, bs, $\underline{\text{OH}}$), 1.49 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 86.9/79.4 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 82.9 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 67.8 ($\underline{\text{CH}}\text{-OH}$), 54.7 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-C}\equiv\underline{\text{C}}$), 34.3 ($(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$), 17.4 ($(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}$).

4. Addition and protection: *tert*-butyl 4-(1-hydroxycyclohexyl)but-2-ynyl carbonate (**102**)



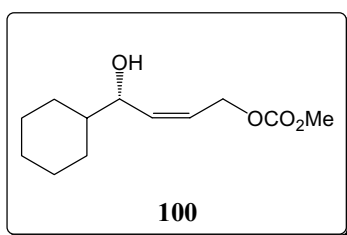
n-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 3.45 mL, 5.50 mmol) was added at -78 °C to a solution of propargyl alcohol (140 mg, 2.50 mmol) in anhydrous THF (20 mL) under N_2 . The mixture was stirred 30 min and cyclohexanone (259 μL , 2.50 mmol) was added at -78 °C. The mixture was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with pH 7 buffer. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with *n*-butyllithium (1.6 M in hexanes, 380 μL , 0.603 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C. After 10 min stirring, $(\text{Boc})_2\text{O}$ was added and stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the solvent was removed under reduced pressure. CH_2Cl_2 was added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **102** (104 mg, 17% for 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); IR (film) 3421, 2937, 1746, 1453, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.71 (2H, s, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}\equiv\underline{\text{C}}$), 1.50 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 2.22-1.18 (11H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx + $\underline{\text{OH}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 90.7/77.8 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 82.8 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 68.5 ($\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{-}\underline{\text{C}}\text{-OH}$), 54.8 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-C}\equiv\underline{\text{C}}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$), 39.6/25.1/23.1 ($\underline{\text{CH}}_2$ cHx).

5. Reductions

5.1. General procedure

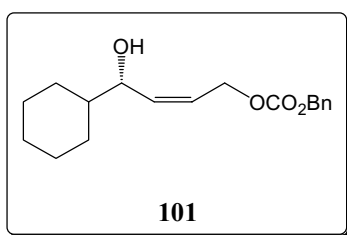
Synthesis of Alkyl (*Z*)-4-hydroxybut-2-enyl carbonates: Quinoline and Pd/CaCO_3 poisoned with lead (Lindlar catalyst, 5 wt.%) were added to a solution of alkyl 4-hydroxybut-2-ynyl carbonate in AcOEt . The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite®. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with HCl 1 M, water dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the (*Z*)-alkene.

5.2. Methyl (*S,Z*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (**100**)



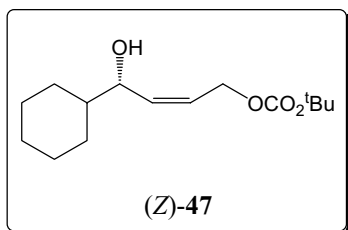
The general procedure (section 5.1.) was followed for alkyne (*S*)-**97** (34.0 mg, 0.150 mmol), Pd/CaCO₃ (5.7 mg), quinoline (4.5 μ L) and AcOEt (1.4 mL) for 1 h. Purification of crude mixture by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave **100** (31.9 mg, 93%) as a colorless oil: *R*_f 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -20.3 (*c* 0.93, CHCl₃); IR (film) 3435, 2927, 1750, 1447, 1362, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.75-5.62 (2H, m, CH₂-CH=CH), 4.87 (1H, dd, *J* = 7.2, 12.4 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.58 (1H, dd, *J* = 4.0, 12.4 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.20 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, CH-OH), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.19 (1H, bs, OH), 1.97-1.60 (5H, m, H cHx), 1.44-0.88 (6H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C=O), 136.7/124.8 (CH₂-CH=CH), 71.7 (CH-OH), 63.6 (CH₂-CH=CH), 54.8 (OCH₃), 43.4 (CH cHx), 28.6/28.5/26.4/26.0/25.9 (CH₂ cHx); HRMS calcd for C₁₂H₂₀NaO₄ (M+Na)⁺ 251.1259, found 251.1263.

5.3. Benzyl (*S,Z*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (**101**)



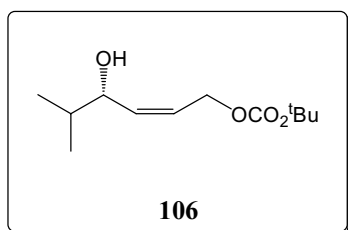
The general procedure (section 5.1.) was followed for alkyne (*S*)-**98** (90.2 mg, 0.360 mmol), Pd/CaCO₃ (27.0 mg), quinoline (8 μ L) and AcOEt (2.5 mL) for 2 h. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **101** (72.3 mg, 80%) as a colorless oil: *R*_f 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -19.5 (*c* 1.74, CHCl₃); IR (film) 3419, 2927, 1744, 1451, 1387, 1262 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.32 (5H, m, ArH), 5.73-5.58 (2H, m, CH₂-CH=CH), 5.15 (2H, s, Ar-CH₂), 4.87 (1H, m, CH_xH_y-CH=CH), 4.57 (1H, m, CH_xH_y-CH=CH), 4.17 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, CH-OH), 2.25 (1H, bs, OH), 1.95-1.59 (5H, m, H cHx), 1.47-0.86 (6H, m, H cHx); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C=O), 136.7/124.6 (CH₂-CH=CH), 135.0/128.5/128.5/128.2 (C Ar), 71.7 (CH-OH), 69.7 (Ar-CH₂), 63.7 (CH₂-CH=CH), 43.4 (CH cHx), 28.6/28.5/26.4/26.0/25.9 (CH₂ cHx); HRMS calcd for C₁₈H₂₄NaO₄ (M+Na)⁺ 327.1572, found 327.1565.

5.4. *tert*-Butyl (*S,Z*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate ((*Z*)-47)



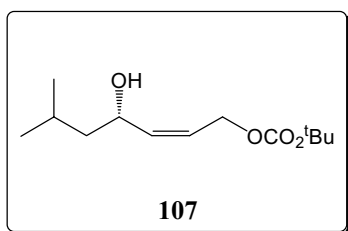
The general procedure (section 5.1.) was followed for alkyne (*S*)-**99** (95.9 mg, 0.360 mmol), Pd/CaCO₃ (27.0 mg), quinoline (8 μL) and AcOEt (2.5 mL) for 90 min. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave (*Z*)-**47** (81.2 mg, 84%) as a colorless oil: R_f 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]²⁵_D -14.7 (*c* 1.71, CHCl₃); HRMS calcd for C₁₅H₂₆NaO₄ (M+Na⁺) 293.1729, found 291.1739.

5.5. *tert*-Butyl (*S,Z*)-4-hydroxy-5-methylhex-2-enyl carbonate (**106**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for alkyne **103** (39.0 mg, 0.170 mmol), Pd/CaCO₃ (7.0 mg), quinoline (2.8 μL) and AcOEt (1.3 mL) for 30 min. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/Et₂O 90/10) gave **106** (32.8 mg, 83%) as a colorless oil: R_f 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]²⁵_D -2.26 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3467, 2964, 1742, 1457, 1370 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71-5.63 (2H, m, CH₂-CH=CH), 4.83 (1H, dd, *J* = 12.7, 7.2 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.7, 4.3 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.18 (1H, dd, *J* = 6.8, 7.8 Hz, CH-OH), 1.72 (1H, oct, *J* = 6.7 Hz, (CH₃)₂CH), 1.48 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.98 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, (CH₃)₂CH), 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (C=O), 136.2/125.4 (CH₂-CH=CH), 82.5 ((CH₃)₃C), 72.4 (CH-OH), 62.7 (CH₂-CH=CH), 33.7 ((CH₃)₂CH), 27.7 ((CH₃)₃C), 18.1 ((CH₃)₂CH), 18.1 ((CH₃)₂CH); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₂₂NaO₄ (M+Na)⁺ 253.1416, found 253.1413.

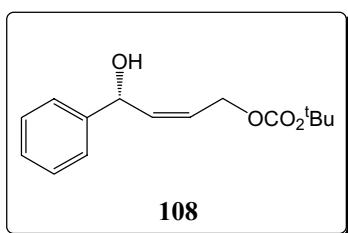
5.6. *tert*-Butyl (*S,Z*)-4-hydroxy-6-methylhept-2-enyl carbonate (**107**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for **105** (32.9 mg, 0.136 mmol), Pd/CaCO₃ (6.5 mg) and quinoline (4 μL) in AcOEt (1.3 mL) for 30 min. Purification of crude mixture by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave **107** (27.5 mg, 83%) as a colorless oil: R_f 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]²⁵_D -18.0 (*c* 1.31, CHCl₃); IR (film) 3436, 2958, 1742, 1459, 1370, 1279 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69-5.56 (2H, m, CH₂-CH=CH), 4.85 (1H, ddt, *J* = 1.1, 8.2, 12.7 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.58 (1H, td, *J* = 6.0, 7.0 Hz, CH-OH), 4.52

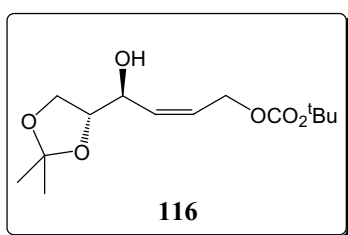
(1H, ddd, $J = 1.2, 5.7, 12.7$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH=CH}$), 2.11 (1H, bs, OH), 1.72 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 1.53 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.28, (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.6 (C=O), 138.3/124.3 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 82.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 65.5 (CH-OH), 62.5 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 45.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 24.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 23.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$), 22.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$); HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ (M+Na)⁺ 267.1572, found 267.1609.

5.7. *tert*-Butyl (*S,Z*)-4-hydroxy-4-phenylbut-2-enyl carbonate (**108**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for **104** (82.5 mg, 0.314 mmol), Pd/CaCO₃ (25 mg) and quinoline (16 μL) in AcOEt (5 mL). Purification of crude mixture by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **108** (74.7 mg, 90%) as a colorless oil: R_f 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} -105.1$ (c 0.95, CHCl_3); IR (film) 3446, 2981, 1740, 1457, 1370, 1277 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (5H, m, ArH), 5.88 (1H, ddt, $J = 1.2, 8.5, 11.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.69 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-OH), 4.95 (1H, ddd, $J = 1.2, 8.2, 12.8$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH=CH}$), 4.63 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.9, 12.8$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH=CH}$), 1.49 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.6 (C=O), 142.5/128.6/127.6/126.0 (C Ar), 136.9/124.6 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 82.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 69.5 (CH-OH), 62.5 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ (M+Na)⁺ 287.1259, found 287.1281.

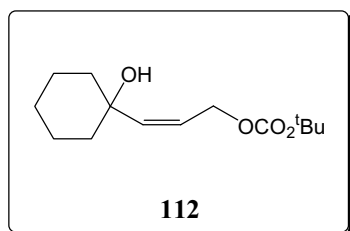
5.8. *tert*-Butyl (*2Z,4S,4'R*)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-hydroxybut-2-enyl carbonate (**116**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for **115** (42.4 mg, 0.160 mmol), Pd/CaCO₃ (12.4 mg) and quinoline (3.5 μL) in AcOEt (1.5 mL) for 2 h. Neutralization with HCl 2 N was substituted by a 7% aqueous citric acid solution. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **116** (38.9 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2); $[\alpha]_D^{25} +19.5$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3467, 2985, 1740, 1456, 1372, 1277 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (1H, ddt, $J = 1.1, 7.9, 11.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.65 (1H, dddd, $J = 1.1, 5.7, 7.9, 11.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 4.82 (1H, ddd, $J = 1.1, 7.9, 12.9$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH=CH}$), 4.60-4.54 (2H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH=CH} + \text{CH-OH}$), 4.11-4.02 (2H, m, H dioxolane), 3.94 (1H, dd, $J = 6.1, 8.1$ Hz, H dioxolane), 1.48 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.43 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); ^{13}C NMR

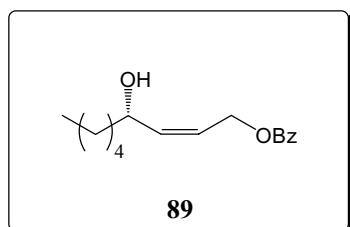
(50 MHz, CDCl₃) δ 153.4 (C=O), 132.6/127.4 (CH₂-CH=CH), 109.4 ((CH₃)₂C), 82.6 ((CH₃)₃C), 77.9 (CH₂-CH-CH-OH), 67.8 (CH-OH), 65.6 (CH₂-CH-CH-OH), 62.7 (CH₂-CH=CH), 27.8 ((CH₃)₃C), 26.5 ((CH₃)₂C), 25.1 ((CH₃)₂C); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₄H₂₄NaO₆ (M+Na)⁺ 311.1471, found 311.1486.

5.9. (Z)-4-(1-Hydroxycyclohexyl)but-2-enyl carbonate (112)



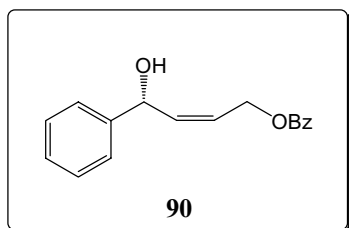
The general procedure (section 5.1.) was followed for alkyne **102** (54 mg, 0.21 mmol), Pd/CaCO₃ (8.0 mg) and quinoline (6.4 μL) in AcOEt (2 mL) for 2 h. Purification of crude mixture by flash chromatography (hexane/Et₂O 90/10) gave **112** (46 mg, 85%) as a colorless oil: R_f 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); IR (film) 3473, 2934, 1742, 1457, 1370, 1279 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (1H, dd, *J* = 1.6, 12.0 Hz, CH₂-CH=CH), 5.47 (1H, dt, *J* = 6.8, 12.0 Hz, CH₂-CH=CH), 4.97 (2H, dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, CH₂-CH=CH), 1.49 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.72-1.24 (10H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.8 (C=O), 140.5/123.8 (CH₂-CH=CH), 82.2 ((CH₃)₃C), 72.7 (CH=CH-C-OH), 63.5 (CH₂-CH=CH), 27.7 ((CH₃)₃C), 38.8/25.3/21.9 (CH₂ cHx).

5.10. (S,Z)-4-Hydroxynon-2-enyl benzoate (89)



The general procedure (section 5.1.) was followed without HCl washings for alkyne **38** (67.5 mg, 0.260 mmol), Pd/CaCO₃ (12.0 mg) and quinoline (4 μL) in AcOEt (2 mL) until TLC showed complete conversion. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave **89** (60.7 mg, 89%) as a colorless oil: R_f 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH 98/2); [α]_D²⁵ -27.4 (*c* 0.82, CHCl₃) for 80% ee¹³³; IR (film) 3423, 2930, 1721, 1603, 1272 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2H, m, ArH), 7.56 (1H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 5.70 (2H, m, CH₂-CH=CH), 5.08 (1H, m, CH_xH_y-CH=CH), 4.79 (1H, dd, *J* = 4.5, 12.7 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.59 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, CH-OH), 1.64 (2H, m, CH₂ chain), 1.53-1.28 (6H, m, CH₂ chain), 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (C=O), 137.8/124.6 (CH₂-CH=CH), 133.0/129.6/129.6/128.3 (C Ar), 67.6 (CH-OH), 60.8 (CH₂-CH=CH), 37.0/31.8/25.0/22.6 (CH₂ chain), 14.0 (CH₃); HRMS(ESI⁺) calcd for C₁₆H₂₂NaO₃ (M+Na)⁺ 285.1467, found 285.1458.

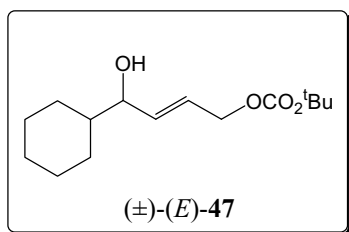
5.11. (S,Z)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-enyl benzoate (**90**)



The general procedure (section 5.1.) was followed without HCl washings for alkyne **39** (48.2 mg, 0.181 mmol), Pd/CaCO₃ (7.0 mg) and quinoline (2.7 μL) in AcOEt (1.5 mL) until TLC showed complete. Purification by flash chromatography (Hexane/Et₂O 70/30) gave **90** (41.8 mg, 87%) as a colorless oil: R_f 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -98.3 (c 1.08, CHCl₃); IR (film) 3446, 3031, 2927, 1717, 1601, 1272 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (2H, m, ArH), 7.59-7.28 (3H, m, ArH), 5.93 (1H, ddt, *J* = 1.3, 8.5, 11.0 Hz, CH₂-CH=CH), 5.78 (1H, dddd, *J* = 1.1, 6.1, 8.0, 11.0 Hz, CH₂-CH=CH), 5.71 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, CH-OH), 5.20 (1H, ddd, *J* = 1.2, 8.0, 13.0 Hz, CH_xH_y-CH=CH), 4.89 (1H, ddd, *J* = 1.4, 6.1, 13.0 Hz, CH_xH_y-CH=CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (C=O), 142.6/133.1/130.0/129.7/128.6/128.4/127.6/126.0 (C Ar), 136.8/124.8 (CH₂-CH=CH), 69.8 (CH-OH), 60.8 (CH₂-CH=CH).

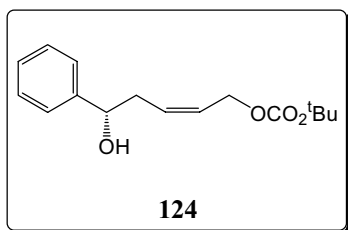
6. Protections

6.1. *tert*-Butyl (*E*)-4-cyclohexyl-4-hydroxybut-2-enyl carbonate ((±)-*E*)-**47**)



n-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 516 μL, 0.830 mmol) was added at -78 °C to a solution of diol (*E*)-**42** (128 mg, 0.750 mmol) in anhydrous THF (2 mL) under N₂. The mixture was stirred 10 min and (Boc)₂O (180 mg, 0.830 mmol) was added at -78 °C. The mixture was stirred 45 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The solvent was removed under reduced pressure. CH₂Cl₂ was added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave (±)-(*E*)-**47** (77.3 mg, 38%) as a colorless oil: R_f 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); IR (film) 3436, 2981, 1742, 1451, 1370 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (1H, dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, CH_x=CH_y), 5.75 (1H, dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, CH_x=CH_y), 4.56 (2H, dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, CH=CH-CH₂), 3.88 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, CH-OH), 1.86-1.62 (2H, m, H cHx + OH), 1.49 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.45-1.35 (1H, m, H cHx), 1.28-1.10 (5H, m, H cHx), 1.05-0.92 (4H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3 (C=O), 136.5/125.0 (CH₂-CH=CH), 82.2 ((CH₃)₃C), 76.5 (CH-OH), 66.7 (CH₂-CH=CH), 43.5 (CH cHx), 28.7/28.3/26.4/26.1/26.0 (CH₂ cHx), 27.7 ((CH₃)₃C).

6.2. Formation of *tert*-butyl (*S,Z*)-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enyl carbonate (**124**)

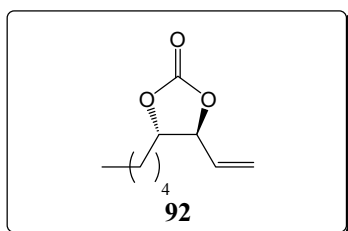


n-Butyllithium (1.6 M in hexanes, 168 μ L, 0.269 mmol) was added at -78 $^{\circ}$ C to a solution of **71** (40 mg, 0.22 mmol) in anhydrous THF (2 mL) under N_2 . The mixture was stirred 30 min and (Boc) $_2$ O (59 mg, 0.27 mmol) was added at -78 $^{\circ}$ C. The mixture was stirred 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The solvent was removed under reduced pressure. CH_2Cl_2 was added and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ Et_2O 70/30) gave **124** (34.2 mg, 55%) as a colorless oil: R_f 0.18 (hexane/ Et_2O 70/30); $[\alpha]_D^{25} -52.2$ (c 0.91, $CHCl_3$); IR (film) 3446, 2979, 1738, 1457, 1368, 1277 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.27 (5H, m, ArH), 5.73-5.64 (2H, m, $CH=CH$), 4.75 (1H, dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, $CH-OH$), 4.62 (1H, dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, $CH=CH-CH_xH_y$), 4.52 (1H, dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, $CH=CH-CH_xH_y$), 2.60 (2H, m, Ph- $CH-CH_2$), 1.48 (9H, s, $(CH_3)_3C$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5 ($C=O$), 143.9/128.4/127.6/125.7 (C Ar), 130.7/126.3 ($CH_2-CH=CH$), 82.3 ($(CH_3)_3C$), 73.4 ($CH-OH$), 62.7 ($CH_2-CH=CH$), 37.5 (Ph- $CH-CH_2$), 27.8 ($(CH_3)_3C$).

7. Optimization of cyclization conditions

7.1. Cyclization with BocOK

7.1.1. Synthesis of (4*S*,5*S*)-4-pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (**92**)¹⁴²



Potassium *tert*-butyl carbonate was prepared by bubbling CO_2 through a solution of potassium *tert*-butoxide (224 mg, 2.00 mmol) in anhydrous THF (20 mL) for 2 h at rt. A solution of $Pd(PPh_3)_4$ (6.5 mg, 0.006 mmol) and alkenol **89** (23.5 mg, 0.110 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to another solution of potassium *tert*-butyl carbonate (88 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) under N_2 atmosphere. The mixture was stirred at rt until TLC showed complete conversion. The reaction mixture was quenched with an aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ Et_2O 90/10) gave **92** (16.3 mg, 80%) as a colorless oil: R_f 0.68 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} -38.5$ (c 0.98, $CHCl_3$) for 80% ee; IR (film) 2931, 1806, 1459, 1366, 1266 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (1H, ddd, $J = 7.1, 10.5, 17.1$ Hz, $CH=CH_2$), 5.49 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 5.43 (1H, dt, $J = 10.5$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 4.64 (1H, dt, $J = 1.0, 7.2$ Hz, $CH_2=CH-$

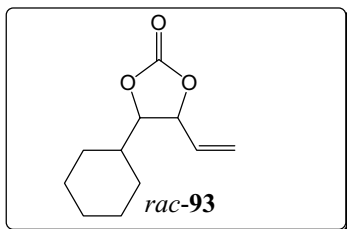
$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 4.30 (1H, dt, $J = 5.1, 7.6$ Hz, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 1.72 (2H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ chain), 1.56-1.30 (6H, m, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ chain), 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 132.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 121.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 82.6/81.9 ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 32.9/31.3/24.3/22.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ chain), 13.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

7.1.2. Synthesis of (4*S*,5*S*)-4-phenyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (91)¹⁴³

Potassium *tert*-butyl carbonate was prepared by bubbling CO_2 through a solution of potassium *tert*-butoxide (224 mg, 2.00 mmol) in anhydrous THF (20 mL) for 2 h at rt. A solution of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.5 mg, 0.004 mmol) and alkenol **90** (21.0 mg, 0.078 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to another solution of potassium *tert*-butyl carbonate (61 mg, 0.078 mmol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) under N_2 atmosphere. The mixture was stirred at rt for 15 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. NMR of the crude showed a complex mixture.

7.2. Cyclizations from allylic carbonates

7.2.1. Synthesis of 4-cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (*rac*-93)



A solution of alkenol *rac*-(*Z*)-**47** (23.0 mg, 0.10 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.8 mg, 0.005 mmol) in anhydrous THF (0.5 mL) was added to a suspension of $t\text{BuOK}$ (0.5 mg, 0.005 mmol) in THF (0.5 mL) and stirred for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH_2Cl_2 then AcOEt) gave *rac*-**93** (9.9 mg, 63%) as a colorless oil: R_f 0.69 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); IR (film) 2931, 1804, 1451, 1362, 1275 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (1H, ddd, $J = 6.8, 10.3, 17.2$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 5.48 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_x\underline{\text{H}}_y$), 5.40 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_x\underline{\text{H}}_y$), 4.79 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, $\text{cH}_x-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 4.09 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, $\text{cH}_x-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 1.92-1.63 (5H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.35-1.00 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.4 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 133.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 120.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 85.4 ($\text{cH}_x-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 80.3 ($\text{cH}_x-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 41.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ cHx), 27.7/27.6/25.9/25.4/25.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ cHx).

7.2.2. Synthesis of (4*S*,5*S*)-4-cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (*trans*-93)¹⁴³

7.2.2.1. General procedure

A solution of alkenol (1 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 eq.) in THF (0.9 mL) under N_2 was added to a solution of $t\text{BuOK}$ (0.2 eq.) in THF (0.9 mL) and stirred until TLC showed no

significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** as a colorless oil.

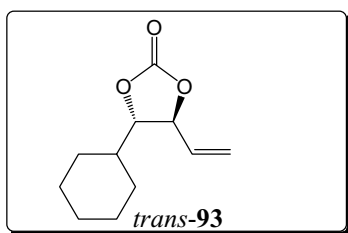
7.2.2.2. From carbonate **100**

The general procedure (section 7.2.2.1.) was followed for alkenol **100** (34.5 mg, 0.151 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8.7 mg, 0.008 mmol) and ^tBuOK (3.4 mg, 0.030 mmol) for 5 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 80/20) gave *trans*-**93** (18.0 mg, 61%) as a colorless oil.

7.2.2.3. From carbonate **101**

The general procedure (section 7.2.2.1.) was followed for alkenol **101** (34.4 mg, 0.113 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.5 mg, 0.006 mmol) and ^tBuOK (2.5 mg, 0.023 mmol) for 5 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 80/20) gave *trans*-**93** (8.9 mg, 40%) as a colorless oil.

7.2.2.4. From carbonate (*Z*)-**47**



The general procedure (section 7.2.2.1.) was followed for alkenol (*Z*)-**47** (80.0 mg, 0.314 mmol), Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.016 mmol) and ^tBuOK (7.1 mg, 0.063 mmol) for 5 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 80/20) gave *trans*-**93** (38.7 mg, 63%) as a colorless oil.: [α]_D²⁵ – 44.8 (*c* 1.13, CHCl₃); HRMS(ESI⁺) calcd for C₁₁H₁₆NaO₃ (M+Na)⁺ 219.0997, found 219.1001.

7.3. Solvent and base effect

7.3.1. General procedure

A solution of alkenol (*Z*)-**47** (1 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq.) in anhydrous solvent (0.9 mL) under N₂ was added to a solution of base (0.2 eq.) in solvent (0.9 mL) and stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** as a colorless oil.

7.3.2. With ^tBuOK in CH₃CN

The general procedure was followed for alkenol (*Z*)-**47** (46.2 mg, 0.180 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in CH₃CN. Then, ^tBuOK (4.0 mg, 0.036 mmol) in CH₃CN for 15 h.

Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** (18.6 mg, 55%) as a colorless oil.

7.3.3. With ^tBuOK in toluene

The general procedure was followed for alkenol (*Z*)-**47** (45.9 mg, 0.180 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in toluene. Then, ^tBuOK (4.0 mg, 0.036 mmol) in toluene for 1 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** (14.8 mg, 44%) as a colorless oil.

7.3.4. With ^tBuOK in CH₂Cl₂

The general procedure was followed for alkenol (*Z*)-**47** (46.1 mg, 0.180 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in CH₂Cl₂. Then, ^tBuOK (4.0 mg, 0.036 mmol) in CH₂Cl₂ for 1 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** (20.6 mg, 62%) as a colorless oil.

7.3.5. With Et₃N in CH₂Cl₂

The general procedure was followed for alkenol (*Z*)-**47** (48.4 mg, 0.180 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in CH₂Cl₂. Then, Et₃N (5 mL, 0.036 mmol) in CH₂Cl₂ for 15 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave *trans*-**93** (30.8 mg, 88%) as a colorless oil.

7.3.6. Without base in CH₂Cl₂

A solution of alkenol (*Z*)-**47** (42.6 mg, 0.180 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) under N₂ were stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 60/40) gave *trans*-**93** (28.2 mg, 91%) as a colorless oil.

7.3.7. Without base in THF

A solution of alkenol (*Z*)-**47** (45.4 mg, 0.180 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in THF (1.8 mL) under N₂ were stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 60/40) gave *trans*-**93** (26.7 mg, 81%) as a colorless oil.

7.4. Cyclization of the (*E*)-isomer ((±)-(*E*)-47)

A solution of alkenol (±)-(*E*)-47 (36.9 mg, 0.180 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10.4 mg, 0.009 mmol) in THF (1.8 mL) under N₂ were stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 60/40) gave *trans*-93 (19.1 mg, 71%) as a colorless oil.

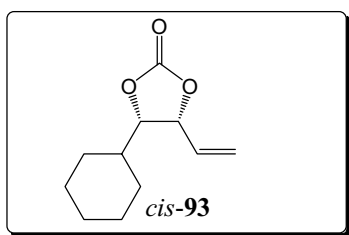
7.5. Carbon dioxide removal

A solution of alkenol (*Z*)-47 (30.0 mg, 0.131 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (7.6 mg, 0.007 mmol) in THF (1.3 mL) were stirred for 15 min bubbling argon into the solvent. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *trans*-93 (15.2 mg, 74%) as a colorless oil.

7.6. Catalyst charge effect

7.6.1. Formation of *cis* and *trans*

A solution of Pd(PPh₃)₄ (2.3 mg, 0.002 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added to a flask that contained the alkenol (*Z*)-47 (108 mg, 0.400 mmol) under N₂. Then, Et₃N (11 μL, 0.080 mmol) was added and the mixture was stirred for 24 h at rt. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave a mixture *trans*-93/*cis*-93 84/16 (23.8 mg, 30 %) a colorless oil and starting material (*Z*)-47 (47.8 mg, 44%).



Spectra of *cis*-93¹⁴³: R_f 0.69 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (1H, ddd, *J* = 7.4, 10.4, 17.1 Hz, CH=CH₂), 5.52 (1H, dt, *J* = 1.0, 17.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.50 (1H, dt, *J* = 1.0, 10.4 Hz, CH=CH_xH_y), 5.04 (1H, ddt, *J* = 1.0, 7.1, 7.4 Hz, cHx-CH-CH), 4.36 (1H, dd, *J* = 7.1, 9.0 Hz, cHx-CH-CH), 1.92-1.63 (5H, m, H cHx), 1.35-1.00 (6H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (C=O), 129.2 (CH=CH₂), 122.0 (CH=CH₂), 83.9 (cHx-CH-CH), 80.2 (cHx-CH-CH), 37.2 (CH cHx), 28.8/28.1/25.9/25.1/25.0 (CH₂ cHx).

7.6.2. Isomerization of the mixture

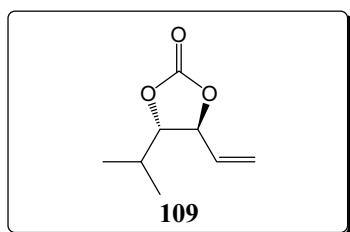
The above mixture (section 7.6.1.) of *trans*-93 and *cis*-93 (84:16, 23.8 mg, 0.120 mmol) was dissolved in CDCl₃ (1.0 mL) and Pd(PPh₃)₄ (7.0 mg, 0.006 mmol) was added. The

isomerization rate at rt was: 16% *cis*-**93** at 0 min, 9.6% at 30 min, 8.5% at 1 h, 5.9% at 5 h, 3.7% at 24 h.

7.7. General procedure for cyclization

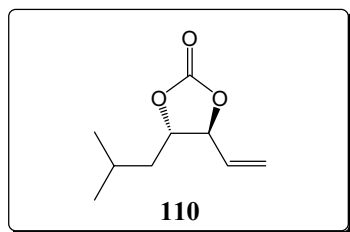
A solution of Pd(PPh₃)₄ in CH₂Cl₂ was added to a flask that contained the alkenol under N₂. The size of the flask should be appropriated to the volume of solvent added, trying to minimize the nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at rt until TLC showed complete disappearance of the starting material. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel.

7.7.1. (4*S*,5*S*)-4-Isopropyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (**109**)¹⁴³



The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **106** (34.7 mg, 0.150 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8.0 mg, 0.007 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 15 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave **109** (20.6 mg, 87%) as a colorless oil: R_f 0.08 (hexane/AcOEt 95/5); [α]_D²⁵ -59.4 (*c* 1.05, CHCl₃); IR (film) 2970, 1804, 1364, 1162, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (1H, ddd, *J* = 7.0, 10.3, 17.0, CH=CH₂), 5.49 (1H, dt, *J* = 0.9, 17.0 Hz, CH=CH_xH_y), 5.42 (1H, dt, *J* = 0.9, 10.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.76 (1H, ddt, *J* = 0.9, 6.6, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 4.09 (1H, t, *J* = 6.7 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 1.97 (1H, oct, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (C=O), 133.1 (CH=CH₂), 120.7 (CH=CH₂), 86.1 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 80.3 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 31.5 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 17.4 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 17.3 ((CH₃)₂CH-CH-CH); HRMS(EI) calcd for C₈H₁₂O₃ (M)⁺ 156.0786, found 156.0780.

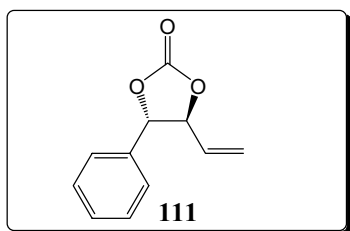
7.7.2. (4*S*,5*S*)-4-Isobutyl-1,3-dioxolan-2-one (**110**)¹⁴³



The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **107** (26 mg, 0.11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.2 mg, 0.005 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 30 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave **110** (16.6 mg, 92%) as a colorless oil: R_f 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -51.6 (*c* 0.94, CHCl₃); IR (film) 2962, 1806, 1470, 1368, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (1H, ddd, *J* = 7.2, 10.4, 17.1, CH=CH₂), 5.49 (1H, dt, *J* = 1.0, 17.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.43 (1H, dt, *J* = 0.9, 10.4 Hz, CH=CH_xH_y), 4.59 (1H, ddt, *J* = 1.0, 7.2, 7.7, (CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 4.36 (1H, ddd, *J* = 4.0, 7.7, 9.0 Hz, (CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 1.90-1.69 (2H, m, (CH₃)₂CH-CH_aH_b), 1.49 (1H, ddd, *J* = 4.0, 7.9,

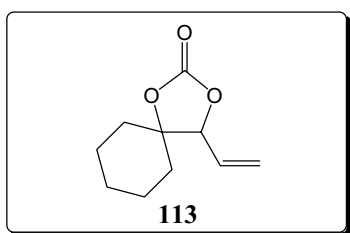
14.1 Hz, (CH₃)₂CH-CH_aH_b), 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 0.97 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C=O), 131.9 (CH=CH₂), 121.4 (CH=CH₂), 83.1 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 80.6 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 41.9 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 24.8 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 22.8 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH), 21.9 ((CH₃)₂CH-CH₂-CH-CH).

7.7.3. (4*S*,5*S*)-4-Phenyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (**111**)¹⁴³



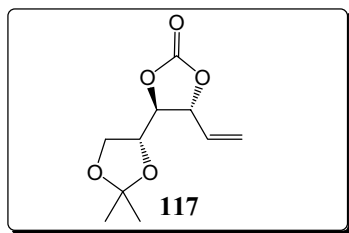
The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **108** (33 mg, 0.13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8.5 mg, 0.007 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 1 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave **111** (19.6 mg, 83%) as a colorless oil: *R*_f 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +3.7 (*c* 0.6, CHCl₃); IR (film) 2923, 1802, 1654 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.35 (5H, m, ArH), 5.99 (1H, ddd, *J* = 7.1, 10.5, 17.0 Hz, CH=CH₂), 5.48 (1H, dt, *J* = 0.9, 10.5 Hz, CH=CH_xH_y), 5.46 (1H, dt, *J* = 1.0, 17.0 Hz, CH=CH_xH_y), 5.28 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, Ph-CH-CH), 4.88 (1H, ddt, *J* = 1.0, 7.1, 8.1 Hz, Ph-CH-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0 (C=O), 134.7 (CH=CH₂), 131.2/129.7/129.2/125.8 (C Ar), 122.1 (CH=CH₂), 84.7 (Ph-CH-CH), 83.0 (Ph-CH-CH); HRMS(ESI⁺) calcd for C₁₁H₁₀NaO₃ (M+Na)⁺ 213.0528, found 213.0556.

7.7.4. 4,4-Pentamethylene-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (**113**)



The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **112** (32.5 mg, 0.137 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8.0 mg, 0.007 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 1 h 30 min. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 60/40) gave **113** (15.6 mg, 63%) as a colorless oil: *R*_f 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (1H, ddd, *J* = 7.5, 9.6, 16.5 Hz, CH=CH₂), 5.47 (1H, dt, *J* = 0.9, 16.5 Hz, CH=CH_xH_y), 5.42 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, CH=CH_xH_y), 4.60 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₂=CH-CH), 1.94-1.15 (10H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.9 (C=O), 129.8 (CH=CH₂), 121.2 (CH=CH₂), 86.0/85.5 (CH₂=CH-CH-C), 35.4/31.4/24.8/22.1/21.6 (CH₂ cHx).

7.7.5. (4*S*,4'*R*,5*S*)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-one (117)



The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **116** (41 mg, 0.14 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8.2 mg, 0.007 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 1 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave **117** (18.5 mg, 61%) as a colorless oil: R_f 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ +20.3 (c 0.65, CHCl₃); IR (film) 2925, 1802, 1456, 1374 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (1H, ddd, *J* = 6.4, 10.5, 17.1 Hz, CH=CH₂), 5.52 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.41 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CH=CH_xH_y), 5.04 (1H, ddt, *J* = 1.2, 5.3, 6.4 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 4.28-4.13 (3H, m, CH_aH_b-CH-CH-CH), 3.94 (1H, dd, *J* = 3.7, 9.2 Hz, CH_aH_b-CH-CH-CH), 1.43 (3H, s, (CH₃)₂C), 1.36 (3H, s, (CH₃)₂C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7 (C=O), 132.8 (CH=CH₂), 120.0 (CH=CH₂), 110.6 ((CH₃)₂C), 80.6 (CH₂-CH-CH-CH), 79.3 (CH₂-CH-CH-CH), 74.9 (CH₂-CH-CH-CH), 66.2 (CH₂-CH-CH-CH), 26.7 ((CH₃)₂C), 24.7 ((CH₃)₂C); HRMS(ESI⁺) calcd for C₁₀H₁₄NaO₅ (M+Na)⁺ 237.0739, found 237.0744.

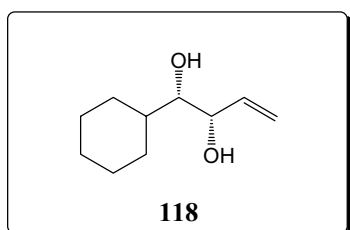
7.7.6. Cyclization of *tert*-butyl (*S,Z*)-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enyl carbonate (124)

The general procedure (section 7.7.) was followed for alkenol **124** (35.0 mg, 0.126 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7.0 mg, 0.006 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

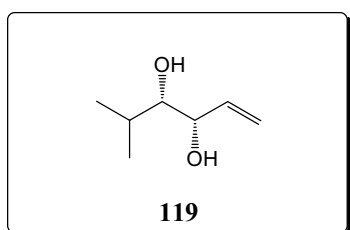
8. Transformations

8.1. General procedure for deprotections

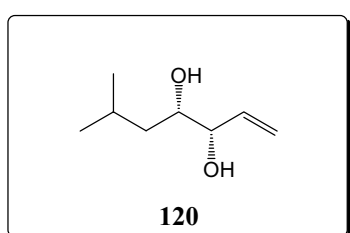
Cyclic carbonate (20 mg) was stirred in a mixture of 1 M NaOH (1 mL) and 1,4-dioxane (1 mL) until TLC showed no significant change. A saturated solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) gave the diol.

8.1.1. (1*S*,2*S*)-1-Cyclohexylbut-3-ene-1,2-diol (118)⁹³

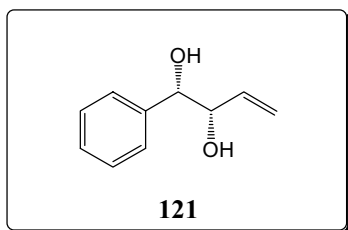
$[\alpha]_D^{25} -20.6$ (*c* 1.18, CHCl₃); IR (film) 3381, 2926, 1449 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (1H, ddd, *J* = 6.0, 10.4, 17.2 Hz, CH=CH₂), 5.36 (1H, dt, *J* = 1.6, 17.2 Hz, CH=CH_xH_y), 5.25 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.6, 10.4 Hz, CH=CH_xH_y), 4.18 (1H, ddd, *J* = 1.2, 5.2, 6.0 Hz, cHx-CH-CH), 3.24 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, cHx-CH-CH), 2.05 (2H, bs, OH), 1.85-1.64 (4H, m, H cHx), 1.52 (1H, m, H cHx), 1.33-1.12 (6H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (CH₂=CH), 116.8 (CH₂=CH), 78.3 (CH-OH), 73.0 (CH-OH), 39.5 (CH cHx), 29.9/27.4/26.4/26.3/26.0 (CH₂ cHx).

8.1.2. (3*S*,4*S*)-5-Methylhex-1-ene-3,4-diol (119)⁹⁴

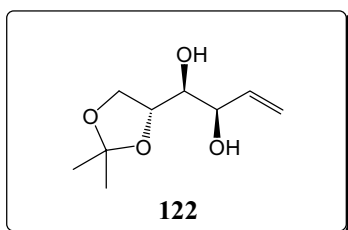
$[\alpha]_D^{25} +23.4$ (*c* 0.63, CHCl₃); IR (film) 3396, 2962, 1470, 1387 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (1H, ddd, *J* = 6.0, 10.4, 17.4 Hz, CH=CH₂), 5.37 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, CH=CH_xH_y), 5.25 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, CH=CH_xH_y), 4.13 (1H, dd, *J* = 5.6, 6.0 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 3.24 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 2.09 (2H, bs, OH), 1.84 (1H, m, (CH₃)₂CH), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (CH₂=CH), 117.0 (CH₂=CH), 78.8 (CH-OH), 73.7 (CH-OH), 29.6 ((CH₃)₂CH), 19.8 ((CH₃)₂CH), 16.7 ((CH₃)₂CH).

8.1.3. (3*S*,4*S*)-6-Methylhept-1-ene-3,4-diol (120)⁹³

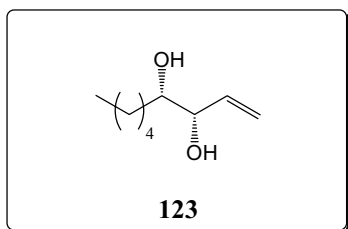
$[\alpha]_D^{25} -26.9$ (*c* 0.41, CHCl₃); IR (film) 3382, 2956, 1453 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (1H, ddd, *J* = 6.2, 10.5, 17.2 Hz, CH=CH₂), 5.35 (1H, dt, *J* = 1.4, 17.2 Hz, CH=CH_xH_y), 5.25 (1H, ddd, *J* = 1.1, 1.5, 10.2 Hz, CH=CH_xH_y), 3.90 (1H, ddt, *J* = 1.2, 6.0, 6.2 Hz, CH₂=CH-CH-CH), 3.57 (1H, ddd, *J* = 3.3, 6.0, 9.8 Hz, CH₂=CH-CH-CH), 2.09 (2H, bs, OH), 1.84 (1H, ddsept, *J* = 4.7, 6.6, 9.5 Hz, (CH₃)₂CH-CH₂), 1.43 (1H, ddd, *J* = 4.7, 9.8, 13.9 Hz, (CH₃)₂CH-CH_aH_b), 1.26 (1H, ddd, *J* = 3.3, 9.5, 13.9 Hz, (CH₃)₂CH-CH_aH_b), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH-CH₂), 0.92 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂CH-CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (CH₂=CH), 117.4 (CH₂=CH), 76.7 (CH-OH), 72.4 (CH-OH), 41.9 ((CH₃)₂CH-CH₂), 26.7 ((CH₃)₂CH-CH₂), 24.5 ((CH₃)₂CH-CH₂), 21.6 ((CH₃)₂CH-CH₂).

8.1.4. (1*S*,2*S*)-1-Phenylbut-3-ene-1,2-diol (121)⁹⁵

$[\alpha]_D^{25} +3.6$ (c 0.84, CHCl_3); IR (film) 3389, 2890, 1454 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (5H, m, ArH), 5.74 (1H, ddd, $J = 5.5, 10.7, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (1H, dt, $J = 1.5, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.15 (1H, dt, $J = 1.4, 10.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.51 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, Ph-CH-CH), 4.24 (1H, dd, $J = 5.5, 6.9$ Hz, Ph-CH-CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.1/128.4/128.1/127.0 (C Ar), 137.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 117.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 77.5 (CH-OH), 76.9 (CH-OH).

8.1.5. (1*S*,2*R*,4'*R*)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-3-ene-1,2-diol (122)⁹⁶

$[\alpha]_D^{25} +23.4$ (c 0.63, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (1H, ddd, $J = 5.7, 10.5, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39 (1H, dt, $J = 1.5, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.29 (1H, dd, $J = 1.4, 10.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.26 (1H, bs, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 4.16 (1H, q, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b-\text{CH}$), 4.06 (1H, dd, $J = 6.3, 8.5$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b-\text{CH}$), 3.98 (1H, dd, $J = 6.3, 8.5$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b-\text{CH}$), 3.60 (1H, bs, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 2.34 (1H, bs, OH), 2.30 (1H, bs, OH), 1.43 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.37 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 117.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 109.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 76.0/73.7/72.1 ($\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 66.0 ($\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

8.1.6. (3*S*,4*S*)-Non-1-ene-3,4-diol (123)⁹⁷

$[\alpha]_D^{25} -9.8$ (c 0.66, CHCl_3); IR (film) 3394, 2956, 1459 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (1H, ddd, $J = 6.1, 10.5, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37 (1H, dt, $J = 1.5, 17.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.25 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.5, 10.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 3.94 (1H, tt, $J = 1.2, 6.1$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 3.48 (1H, ddd, $J = 3.4, 6.1, 8.4$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 2.06 (2H, bs, OH), 1.57-1.22 (8H, m, CH_2), 0.89 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 117.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 76.2 (CH-OH), 74.3 (CH-OH), 32.8/31.8/25.3/25.6 (CH_2), 14.0 (CH_3).

8.2. Oxidations

8.2.1. Ozonolysis

A solution of *trans*-**93** (42 mg, 0.21 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was treated with O₃ at -78 °C until a blue color appeared. The flask was purged with N₂ and Me₂S (23 μL, 0.32 mmol) was added at -78 °C. The reaction was stirred overnight at rt. The solvent was removed under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

8.2.2. Osmium tetroxide

Potassium osmate(VI) (0.4 mg, 0.2 mmol) was added to a solution of *trans*-**93** (20.0 mg, 0.100 mmol), NaIO₄ (85 mg, 0.40 mmol) and 2,6-lutidine (23 μL, 0.091 mmol) in dioxane (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 3 h. H₂O was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

8.2.3. Potassium permanganate

A solution of *trans*-**93** (32 mg, 0.16 mmol) in THF (2 mL) was treated with KMnO₄ (26 mg, 0.16 mmol) at rt during 2 h. H₂O was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

8.3. Hydroboration

8.3.1. 9-BBN

9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M in THF, 308 μL, 0.154 mmol) was added at -78 °C to a solution of *trans*-**93** (23.2 mg, 0.118 mmol) in anhydrous THF (1 mL) and stirred overnight. H₂O₂ (33%, 500 μL) was added and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

8.3.2. Dicyclohexylborane

Borane dimethyl sulfide complex (125 μL, 0.250 mmol) was added at 0 °C to a solution of cyclohexene (51 μL, 0.50 mmol) in anhydrous Et₂O and stirred for 2 h at 0 °C. The mixture was then allowed to stand at 0 °C, which caused precipitation of dicyclohexylborane. The

supernatant solution was then carefully transferred to another flask via cannula and dicyclohexylborane was dried under vacuum.

A solution of *trans*-**93** (37.6 mg, 0.190 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was added to the solution of dicyclohexylborane (0.25 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C and stirred for 2 h. H₂O₂ (33%, 200 μL) was added and stirred overnight. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectrum of the crude showed a complex mixture.

Chapter 4.
ALLYLIC ACETATES ISOMERIZATION

1. Preparation of aldehydes	245
1.1. <i>(R)</i> -2- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropanal (<i>(R)</i> - 154)	245
1.1.1. Protection of isobutyl (<i>R</i>)-lactate	245
1.1.2. Reduction of isobutyl (<i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxypropanoate (<i>(R)</i> - 153)	245
1.2. <i>(S)</i> -2- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropanal (<i>(S)</i> - 154)	246
1.2.1. Protection of methyl (<i>S</i>)-lactate	246
1.2.2. Reduction of methyl (<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxypropanoate (<i>(S)</i> - 155)	246
1.3. <i>(2R,5R,6R)</i> -5,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (157)	246
2. Additions of alkynes to aldehydes	247
2.1. General procedure	247
2.2. <i>(1S,4S)</i> -4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (<i>syn</i> - 134)	247
2.3. <i>(1S,4R)</i> -4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (<i>anti</i> - 134)	247
2.4. <i>(1S,4S)</i> -4-Hydroxy-5-methyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (<i>syn</i> - 158)	248
2.5. <i>(1S,4R)</i> -4-Hydroxy-5-methyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (<i>anti</i> - 158)	248
2.6. <i>(1S,4S)</i> -4-Hydroxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-2-ynyl acetate (159)	249
2.7. <i>(1S,4S)</i> -4-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (160)	249
2.8. <i>(1S,4R,5S)</i> -5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (<i>anti,syn</i> - 161)	250
2.9. <i>(1R,4R,5R)</i> -5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (<i>syn,anti</i> - 161)	250
2.10. <i>(1R,4S,5R)</i> -5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (<i>ent-anti,syn</i> - 161)	251
2.11. <i>(1R,2'R,4R,5'R,6'R)</i> -4-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (<i>syn,anti</i> - 162)	251
2.12. <i>(1R,2'R,4S,5'R,6'R)</i> -4-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (<i>anti,syn</i> - 162)	252
3. Protection of 4-cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate	252
3.1. <i>(1S,4S)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (139)	252
3.2. <i>(1S,4R)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (140)	253
3.3. <i>(1S,4S)</i> -4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-ynyl acetate (141)	253
3.4. <i>(1S,4S)</i> -4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (142)	254

4. Reductions	254
4.1. General procedure to <i>Z</i> double bond	254
4.1.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i>)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>Z</i>)- <i>anti</i> - 138)	255
4.1.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>Z</i> ,4 <i>R</i>)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>Z</i>)- <i>syn</i> - 138)	255
4.2. General procedure to <i>E</i> double bond	256
4.2.1. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((<i>E</i>)- <i>syn</i> - 135)	256
4.2.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((<i>E</i>)- <i>anti</i> - 135)	256
4.2.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-5-Methyl-1-phenylhex-2-ene-1,4-diol (<i>syn</i> - 164)	256
4.2.4. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-5-Methyl-1-phenylhex-2-ene-1,4-diol (<i>anti</i> - 164)	257
4.2.5. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-6,6-Dimethyl-1-phenylhept-2-ene-1,4-diol (165)	257
4.2.6. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (166)	258
4.2.7. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Phenylhex-2-ene-1,4,5-triol (<i>anti</i> , <i>syn</i> - 167)	258
4.2.8. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-Phenylhex-2-ene-1,4,5-triol (<i>syn</i> , <i>anti</i> - 167)	258
4.2.9. (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>R</i>)-2-Methyl 6-phenylhex-4-ene-1,3,6-triol (168)	259
4.2.10. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,2' <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (<i>syn</i> , <i>anti</i> - 169)	259
4.2.11. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,2' <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (<i>anti</i> , <i>syn</i> - 169)	260
4.2.12. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,2' <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (<i>syn</i> , <i>syn</i> - 169)	260
4.2.13. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,2' <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (<i>anti</i> , <i>anti</i> - 169)	261
4.2.14. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-4- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (143)	261
4.2.15. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (144)	262
4.2.16. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-en-1-ol (145)	262
4.2.17. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (146)	263
5. Acetylations	263
5.1. General procedure	263
5.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>Z</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>Z</i>)- <i>anti</i> - 136)	263
5.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>Z</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>Z</i>)- <i>anti</i> - 136)	264
5.4. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>E</i>)- <i>syn</i> - 136)	264
5.5. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((<i>E</i>)- <i>anti</i> - 136)	265
5.6. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (<i>syn</i> - 170)	265
5.7. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (<i>anti</i> - 170)	266
5.8. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i>)-4-Acetoxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-2-enyl acetate (171)	266
5.9. (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i>)-4-Acetoxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (172)	267

5.10.	<i>(1R,2E,4R,5S)</i> -4,5-Diacetoxy-1-phenylhex-2-enyl acetate (<i>anti,syn</i> - 173)	267
5.11.	<i>(1S,2E,4R,5R)</i> -4,5-Diacetoxy-1-phenylhex-2-enyl acetate (<i>syn,anti</i> - 173)	268
5.12.	<i>(1R,2E,4R,5S)</i> -4,6-Diacetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (174)	268
5.13.	<i>(1R,2E,2'R,4S,5'R,6'R)</i> -4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (<i>syn,anti</i> - 175)	269
5.14.	<i>(1S,2E,2'R,4S,5'R,6'R)</i> -4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (<i>anti,syn</i> - 175)	269
5.15.	<i>(1R,2E,2'R,4R,5'R,6'R)</i> -4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (<i>syn,syn</i> - 175)	270
5.16.	<i>(1S,2E,2'R,4R,5'R,6'R)</i> -4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (<i>anti,anti</i> - 175)	270
5.17.	<i>(1R,2E,4S)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (147)	271
5.18.	<i>(1R,2E,4R)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (148)	271
5.19.	<i>(1R,2E,4S)</i> -4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-enyl acetate (149)	272
5.20.	<i>(1R,2E,4S)</i> -4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (150)	272
6.	Deprotection: synthesis of <i>(1R,2E,4S)</i>-4-cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate (151)	273
7.	Isomerizations	273
7.1.	Comparison between <i>Z</i> and <i>E</i> -isomer of <i>anti</i> - 136 : NMR experiments	273
7.1.1.	Isomer <i>E</i>	273
7.1.2.	Isomer <i>Z</i>	273
7.2.	Catalysts	274
7.2.1.	With TsOH·H ₂ O	274
7.2.2.	With BF ₃ ·Et ₂ O	274
7.2.3.	With Sc(OTf) ₃	274
7.3.	Solvent effect	274
7.3.1.	In CH ₂ Cl ₂	274
7.3.2.	In toluene	274
7.3.3.	In THF	274
7.3.4.	In CH ₃ CN	275
7.4.	Isomerization of monoacetate derivatives	275
7.4.1.	<i>(1S,2S,3E)</i> -1-Benzoyloxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate (152)	275
7.4.2.	<i>(1R,2E,4S)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (147)	275
7.4.3.	<i>(1R,2E,4R)</i> -4- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (148)	275
7.4.4.	<i>(1R,2E,4S)</i> -4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-enyl acetate (149)	276

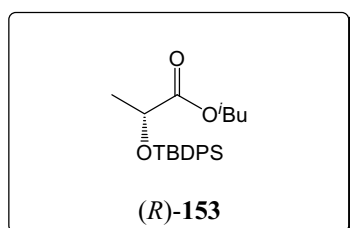
7.4.5.	(1R,2E,4S)-4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (151)	276
7.5.	General procedure for isomerization	276
7.6.	Isomerization of <i>syn</i> and <i>anti</i> isomer of (<i>E</i>)- 136	276
7.6.1.	(1S,2S,3E)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>syn</i> - 137)	276
7.6.2.	(1R,2S,3E)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>anti</i> - 137)	277
7.7.	(1E,3S,4S)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (<i>syn</i> - 176)	277
7.8.	(1E,3S,4R)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (<i>anti</i> - 176)	278
7.9.	(1E,3S,4S)-4-Acetoxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-1-en-3-yl acetate (177)	278
7.10.	(1E,3S,4S)-4-Acetoxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (180)	279
7.11.	(2S,3S,4S,5E)-3,4-Diacetoxy-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate (<i>anti,syn</i> - 179)	279
7.12.	(2R,3S,4R,5E)-3,4-Diacetoxy-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate (<i>syn,anti</i> - 179)	280
7.13.	(2S,3S,4S,5E)-3,4-Diacetoxy-2-methyl-6-phenylhex-5-enyl acetate (181)	280
7.14.	(1S,2R,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>syn,anti</i> - 182)	281
7.15.	(1R,2R,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>anti,syn</i> - 182)	281
7.16.	(1S,2S,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>syn,syn</i> - 182)	282
7.17.	(1R,2S,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (<i>anti,anti</i> - 182)	282
8.	Transformations of the styryl moiety	283
8.1.	Synthesis and transformations of a model	283
8.1.1.	1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-ynol (183)	283
8.1.2.	(<i>E</i>)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-enol (184)	283
8.1.3.	(<i>E</i>)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-enyl acetate (185)	284
8.1.4.	Functionalization in α position	284
8.1.4.1.	2-Acetoxy-2-cyclohexylacetaldehyde (186)	284
8.1.4.2.	Methyl 2-acetoxy-2-cyclohexylacetate (187)	284
8.1.5.	Functionalization in γ position	285
8.1.5.1.	1-Cyclohexyl-3-phenylpropyl acetate (188)	285
8.1.5.2.	Methyl 4-acetoxy-4-cyclohexylbutanoate (189)	285
8.1.6.	Functionalization in β position	286
8.1.6.1.	Hydroboration with BH_3	286
8.1.6.2.	Hydroboration with BH_3 ·pyr	286
8.1.6.3.	Hydroboration with catecholborane, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ and PPh_3	286
8.1.6.4.	Oxidation with CuCl and PdCl_2	287
8.1.6.5.	Oxidation with CuCl and $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$	287
8.1.6.6.	Oxidation with DDQ	287
8.1.6.7.	Oxidation with CuSO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$	287
8.1.6.8.	Oxidation with Celite® and PCC	287

8.1.6.9.	Oxidation with Celite®, PCC and ^t BuOOH	288
8.1.6.10.	Bromination with NBS and AIBN	288
8.2.	<i>Transformations of (1S,2S,3E)-2-acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (syn-137)</i>	288
8.2.1.	(2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-2,3-Diacetoxy-3-cyclohexylpropanal (190)	288
8.2.2.	Methyl (2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-2,3-diacetoxy-3-cyclohexylpropanoate (191)	289
8.2.3.	(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbutyl acetate (192)	289
8.2.4.	Methyl (4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i>)-4,5-diacetoxy-5-cyclohexylpentanoate (193)	290
8.2.5.	Other possible transformations	290
8.2.5.1.	With 9-BBN	290
8.2.5.2.	With dicyclohexylborane	290
9.	Synthesis of D-arabitol pentaacetate	291
9.1.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-2,3-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)propyl acetate (196)	291
9.2.	<i>D</i> -Arabitol pentaacetate (198)	292
10.	Synthesis of spicigerolide	292
10.1.	<i>TADDOL</i> -derived catalyst	292
10.1.1.	(<i>S,S</i>)- <i>TADDOL</i> (214)	292
10.1.2.	Titanium complex 209	293
10.2.	3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxyprop-1-yne (203)	293
10.3.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-Triacetoxy-8- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxyoct-6-yn-2-yl acetate (205)	293
10.4.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>Z</i>)-3,4,5-Triacetoxy-8- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxyoct-6-en-2-yl acetate (206)	294
10.5.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>Z</i>)-3,4,5-Triacetoxy-8-hydroxyoct-6-en-2-yl acetate (207)	295
10.5.1.	Deprotection with TBAF	295
10.5.2.	Deprotection with TBAF and AcOH	295
10.5.3.	Deprotection with HF·pyr	295
10.6.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>R</i>)-3,4,5-Triacetoxy-8-hydroxyundec-6,10-dien-2-yl acetate (210)	296
10.6.1.	Allylation of 186 using (+)-DIP-Cl	296
10.6.2.	Allylation using 209	296
10.7.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>R</i>)-3,4,5-Triacetoxy-8-acryloyloxyundec-6,10-dien-2-yl acetate (211)	297
10.8.	<i>Spicigerolide</i> (1)	298

1. Preparation of aldehydes

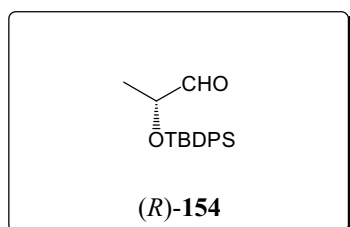
1.1. (*R*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropanal ((*R*)-154)¹¹⁰

1.1.1. Protection of isobutyl (*R*)-lactate



tert-Butylchlorodiphenylsilane (1.25 mL, 4.80 mmol) was added at 0 °C to a solution of isobutyl (*R*)-lactate (602 μL, 4.00 mmol) and imidazole (354 mg, 5.20 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) under N₂ and stirred overnight. The reaction was quenched with NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 95/5) gave (*R*)-153 (1.54 g, 100%) as a colorless oil: R_f 0.79 (hexane/AcOEt 80/20); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.66 (4H, m, ArH), 7.45-7.32 (6H, m, ArH), 4.29 (1H, q, *J* = 6.6 Hz, CH₃-CH-O), 3.74 (2H, dd, *J* = 6.6, 10.5 Hz, (CH₃)₂-CH-CH₂), 1.82 (m, 1H, (CH₃)₂-CH-CH₂), 1.36 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-CH-O), 1.09 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂-CH-CH₂), 0.85 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, (CH₃)₂-CH-CH₂).

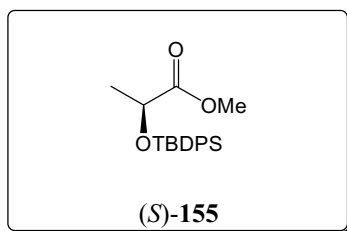
1.1.2. Reduction of isobutyl (*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanoate ((*R*)-153)



DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 2.2 mL, 2.2 mmol) was added in 30 min to a solution of (*R*)-153 (385 mg, 1.00 mmol) in anhydrous hexane (8 mL) at -100 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at -100 °C and MeOH (0.7 mL) was added. After 10 min, a solution of saturated sodium and potassium tartrate (3 mL) was added and the mixture was heated to rt for 2 h. Water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 95/5) gave (*R*)-154 (1.54 g, 100%) as a colorless oil: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 90/10); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (1H, s, CH₃-CH-CHO), 7.67-7.63 (4H, m, ArH), 7.49-7.36 (6H, m, ArH), 4.09 (1H, dq, *J* = 1.2, 6.9 Hz, CH₃-CH-CHO), 1.22 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃-CH-CHO), 1.11 (9H, s, (CH₃)₃C).

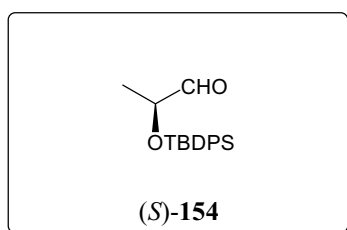
1.2. (*S*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropanal ((*S*)-154)¹¹⁰

1.2.1. Protection of methyl (*S*)-lactate



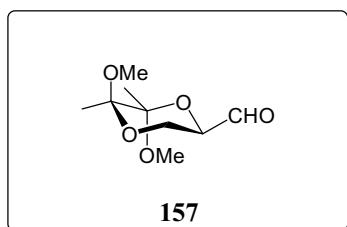
tert-Butylchlorodiphenylsilane (3.12 mL, 12.0 mmol) was added at 0 °C to a solution of methyl (*S*)-lactate (1.04 g, 10.0 mmol) and imidazole (885 mg, 13.0 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL) under N₂ and stirred overnight. The reaction was quenched with NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 95/5) gave (*S*)-**155** (3.22 g, 94%) as a colorless oil: R_f 0.60 (hexane/AcOEt 90/10); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.56 (4H, m, ArH), 7.48-7.29 (6H, m, ArH), 4.28 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, CH₃-CH-O), 3.55 (3H, s, CH₃-O), 1.36 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃-CH-O), 1.07 (9H, s, (CH₃)₃C).

1.2.2. Reduction of methyl (*S*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanoate ((*S*)-155)



DIBAL-H (1.0 M in cyclohexane, 19.3 mL, 19.3 mmol) was added in 30 min to a solution of (*S*)-**155** (3.02 g, 8.76 mmol) in anhydrous hexane (80 mL) at -100 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at -100 °C and MeOH (7 mL) was added. After 10 min, a solution of saturated sodium and potassium tartrate (20 mL) was added and the mixture was heated to rt for 2 h. Water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 95/5) gave (*S*)-**154** (2.40 g, 87%) as a colorless oil.

1.3. (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (**157**)¹¹¹



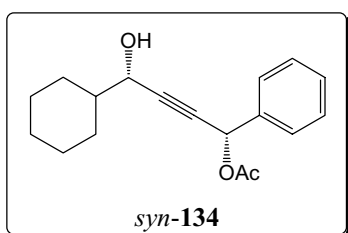
A solution of **156** (815 mg, 2.00 mmol) in THF (5 mL) was added to a solution of KIO₄ (600 mg, 2.60 mmol) and KHCO₃ (24 mg, 0.24 mmol) in water (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h and then filtered. The filtrate was saturated with NaCl, extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **157** (477 mg, 58%) as a colorless oil: R_f 0.20 (hexane/AcOEt 70/30); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (1H, s, CH₃-CH-CHO), 4.33 (1H, dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, CH₂-CH-CHO), 3.74-3.64 (2H, m, CH₂-CH-CHO), 3.31 (3H, s, H₃CO), 3.25 (3H, s, H₃CO), 1.37 (3H, s, H₃C-C), 1.29 (3H, s, H₃C-C).

2. Additions of alkynes to aldehydes

2.1. General procedure

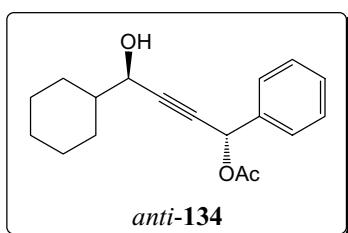
Synthesis of 4-alkyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate. Zinc triflate was activated by heating under vacuum. NME was added, and the flask was purged with N₂. Anhydrous toluene and Et₃N were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of 1-phenylprop-2-ynyl acetate (**133**) in toluene was added and stirred for 30 min, aldehyde was added, and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the alcohol.

2.2. (1*S*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (*syn*-**134**)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h; alkyne (*R*)-**133** (88.2 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 5 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *syn*-**134** (135.8 mg, 94%, >99% de¹⁴³) as a colorless oil: R_f 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -23.0 (*c* 1.43, CHCl₃); IR (film) 3420, 2927, 1741, 1452, 1371, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.49 (2H, m, ArH), 7.38-7.35 (3H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH-OAc), 4.23 (1H, dd, *J* = 1.5, 6.0 Hz, CH-OH), 2.24 (1H, bs, OH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.89-1.52 (6H, m, H cHx), 1.34-0.98 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 136.9/128.9/128.6/127.7 (C Ar), 87.5/82.0 (C≡C), 67.1 (CH-OH), 65.7 (CH-OAc), 43.9 (CH cHx), 28.5/28.0/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx), 21.0 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₂O₃ (M)⁺ 286.1569, found 286.1573.

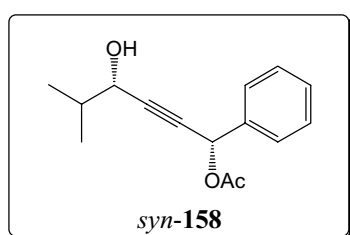
2.3. (1*S*,4*R*)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (*anti*-**134**)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (+)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h; alkyne (*R*)-**133** (86.6 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; cyclohexanecarbaldehyde (73 μL, 0.60 mmol) for 5 h. Purification by flash chromatography

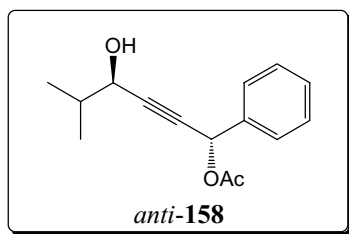
(hexane/AcOEt 80/20) gave *anti*-**134** (100.5 mg, 71%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.33 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -24.7 (c 1.01, CHCl₃); IR (film) 3430, 2928, 1740, 1454, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.49 (2H, m, ArH), 7.42-7.33 (3H, m, ArH), 6.50 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, CH-OH), 4.23 (1H, dd, *J* = 1.2, 6.0 Hz, CH-OAc), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.89-1.48 (7H, m, H cHx + OH), 1.32-1.01 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 136.9/128.9/128.7/127.7 (C Ar), 87.4/82.2 (C≡C), 67.2 (CH-OH), 65.6 (CH-OAc), 44.0 (CH cHx), 28.5/28.1/26.3/25.8/25.8 (CH₂ cHx), 21.1 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₂O₃Na (M+Na)⁺ 309.1461, found 309.1468.

2.4. (1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (*syn*-**158**)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (87.4 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; isobutyraldehyde (55 μL, 0.60 mmol) for 3 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *syn*-**158** (107.4 mg, 87%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.26 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ -33.4 (c 1.26, CHCl₃); IR (film) 3448, 2964, 1742, 1457, 1370, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.50 (2H, m, ArH), 7.41-7.36 (3H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CH-OAc), 4.25 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.2 Hz, CH-OH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.88 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, OH), 1.91 (1H, m, (CH₃)₂CH), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 136.9/129.0/128.7/127.7 (C Ar), 87.1/82.1 (C≡C), 67.9 (CH-OH), 65.6 (CH-OAc), 34.4 ((CH₃)₂CH), 21.0 (H₃CC(O)O), 18.0 ((CH₃)₂CH), 17.5 ((CH₃)₂CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₁₈O₃Na (M+Na)⁺ 269.1148, found 269.1143.

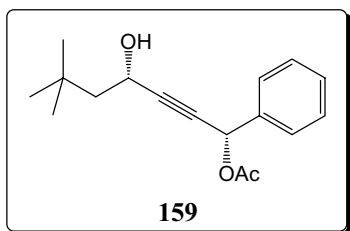
2.5. (1*S*,4*R*)-4-Hydroxy-5-methyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (*anti*-**158**)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (+)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (87.0 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; isobutyraldehyde (55 μL, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *anti*-**158** (108.0 mg, 88%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.26 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ -29.9 (c 0.98, CHCl₃); IR (film) 3448, 2962, 1741, 1452, 1370, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.47 (2H, m, ArH), 7.42-7.31 (3H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH-OAc), 4.25 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, CH-OH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.90 (1H, bs, OH), 1.89 (1H, m, (CH₃)₂CH), 1.01 (3H, d, *J* = 6.6 Hz,

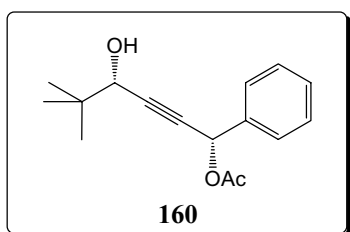
(CH_3)₂CH), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, (CH_3)₂CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 ($\text{C}=\text{O}$), 136.9/128.9/128.6/127.7 (C Ar), 87.1/82.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 67.9 ($\text{CH}-\text{OH}$), 65.6 ($\text{CH}-\text{OAc}$), 34.4 ((CH_3)₂CH), 21.1 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 18.0 ((CH_3)₂CH), 17.5 ((CH_3)₂CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₁₈O₃Na (M+Na)⁺ 269.1148, found 269.1142.

2.6. (1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-2-ynyl acetate (**159**)



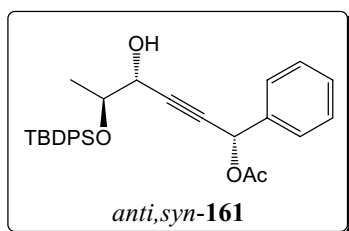
The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μ L, 0.60 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (84.6 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; 3,3-dimethylbutyraldehyde (75 μ L, 0.60 mmol) for 6 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave recovered starting material (*R*)-**2** (35.5 mg, 42%) and **159** (59.1 mg, 44%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -31.8 (c 1.45, CHCl₃); IR (film) 3411, 2917, 1740, 1456, 1367, 1228 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.48 (2H, m, ArH), 7.40-7.35 (3H, m, ArH), 6.48 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, CH-OAc), 4.54 (1H, dt, $J = 1.6, 6.8$ Hz, CH-OH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.83 (1H, bs, OH), 1.70 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, (CH₃)₃C-CH₂), 0.97 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 ($\text{C}=\text{O}$), 136.8/128.9/128.6/127.7 (C Ar), 89.5/81.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 65.6 ($\text{CH}-\text{OAc}$), 60.2 ($\text{CH}-\text{OH}$), 51.2 ((CH₃)₃C-CH₂), 30.1 ((CH₃)₃C-CH₂), 29.9 ((CH₃)₃C-CH₂), 21.0 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₂O₃Na (M+Na)⁺ 297.1461, found 297.1458.

2.7. (1*S*,4*S*)-4-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (**160**)



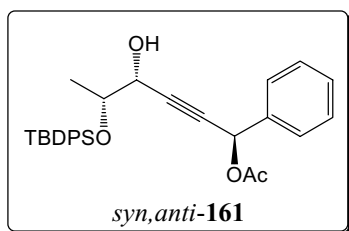
The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μ L, 0.60 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (84.8 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; 2,2-dimethylpropanal (65 μ L, 0.60 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave recovered starting material (*R*)-**2** (40.1 mg, 47%) and **160** (50.9 mg, 40%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.67 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -36.3 (c 1.15, CHCl₃); IR (film) 3486, 2961, 1737, 1457, 1368, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.53 (2H, m, ArH), 7.45-7.30 (3H, m, ArH), 6.52 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, CH-OAc), 4.13 (1H, bs, CH-OH), 2.12 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.03 (9H, s, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 ($\text{C}=\text{O}$), 136.9/128.9/128.6/127.7 (C Ar), 87.2/82.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 71.2 ($\text{CH}-\text{OH}$), 65.7 ($\text{CH}-\text{OAc}$), 35.9 ((CH₃)₃C), 25.3 ((CH₃)₃C), 21.0 (H₃CC(O)O).

2.8. (1*S*,4*R*,5*S*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (*anti*,*syn*-161)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (2.4 g, 6.6 mmol), (-)-NME (1.3 g, 7.2 mmol), toluene (10 mL), and Et₃N (1.0 mL, 7.2 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (1.04 g, 6.00 mmol), toluene (5 mL) at rt for 30 min; (*S*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanal (2.25 mg, 7.20 mmol), toluene (5 mL) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave *anti*,*syn*-**161** (2781 mg, 95%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.30 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ -5.9 (*c* 0.95, CHCl₃); IR (film) 3460, 2932, 1742, 1457, 1369, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (4H, m, ArH), 7.55-7.49 (2H, m, ArH), 7.46-7.41 (2H, m, ArH), 7.40-7.33 (7H, m, ArH), 6.52 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CH-OAc), 4.32 (1H, ddd, *J* = 1.6, 3.2, 6.8 Hz, H₃C-CH-CH), 4.00 (1H, dq, *J* = 3.2, 6.4 Hz, H₃C-CH-CH), 2.42 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, OH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.12 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H₃C-CH-CH), 1.06 (9H, s, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 136.8/135.9/135.7/133.5/133.4/129.9/129.8/128.9/128.6/127.8/127.7/127.6 (C Ar), 85.1/82.6 (C≡C), 72.1/67.3/65.5 (H₃C-CH-CH-C≡C-CH), 26.9 ((CH₃)₃C), 21.0 (H₃CC(O)O), 19.3 ((CH₃)₃C), 18.4 (H₃C-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₃₀H₃₄O₄SiNa (M+Na)⁺ 509.2119, found 509.2120.

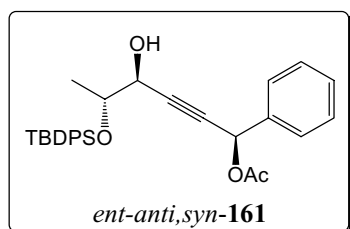
2.9. (1*R*,4*R*,5*R*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (*syn*,*anti*-161)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h; alkyne (*S*)-**133** (88.8 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 15 min; (*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanal ((*R*)-**153**, 187 mg, 0.600 mmol), toluene (0.7 mL) for 5 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave a mixture of diastereoisomers *syn*,*anti*-**161**/*ent-anti*,*syn*-**161** 90/10 (110 mg, 44%, 80% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.28 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ +34.6 (*c* 1.12, CHCl₃) for 80% de⁶⁶; IR (film) 3467, 2932, 1742, 1457, 1370, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.66 (4H, m, ArH), 7.55-7.33 (11H, m, ArH), 6.48 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, CH-OAc), 4.28 (1H, bs, H₃C-CH-CH), 3.97 (1H, dq, *J* = 4.8, 6.6 Hz, H₃C-CH-CH), 2.53 (1H, bs, OH), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.11 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H₃C-CH-CH), 1.05 (9H, s, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 136.8/135.8/135.8/133.8/133.1/129.9/129.8/128.9/128.6/127.8/127.7/127.6 (C Ar), 86.2/81.9 (C≡C), 72.4/67.4/65.5 (H₃C-CH-CH-C≡C-CH), 26.9

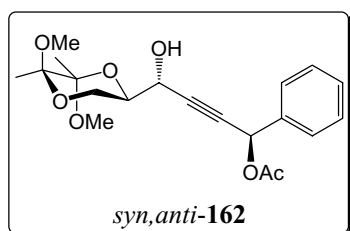
((C₃H₇)₃C), 21.0 (H₃CC(O)O), 19.4 (H₃C-CH-CH), 19.3 ((CH₃)₃C); HMRS (ESI⁺) calcd for C₃₀H₃₄O₄SiNa (M+Na)⁺ 509.2119, found 509.2109.

2.10. (1*R*,4*S*,5*R*)-5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-hydroxy-1-phenylhex-2-ynyl acetate (*ent-anti*,*syn*-161)



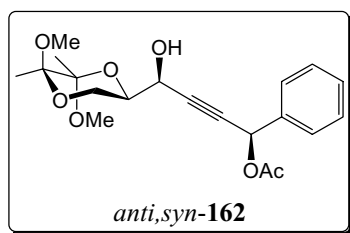
The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (+)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 2 h 30; alkyne (*R*)-**133** (88.8 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 15 min; (*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanal (*R*)-**153**, 187 mg, 0.600 mmol), toluene (0.7 mL) for 5 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave *ent-anti,syn*-**161** (201 mg, 80%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: [α]_D²⁵ + 4.8 (*c* 1.260, CHCl₃).

2.11. (1*R*,2'*R*,4*R*,5'*R*,6'*R*)-4-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (*syn,anti*-162)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (-)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 3 h; alkyne (*S*)-**133** (85.4 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (123 mg, 0.600 mmol), toluene (0.7 mL) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 60/40) gave *syn,anti*-**162** (174.8 mg, 94%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 60/40); [α]_D²⁵ - 90.5 (*c* 1.29, CHCl₃); IR (film) 3450, 2950, 1742, 1457, 1374, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.47 (2H, m, ArH), 7.41-7.33 (3H, m, ArH), 6.47 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, CH-OAc), 4.36 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₂-CH-CH), 3.98 (1H, ddd, *J* = 3.3, 6.3, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH), 3.69 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 3.58 (1H, dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 3.26 (3H, s, H₃CO), 3.25 (3H, s, H₃CO), 2.70 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, OH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.31 (3H, s, H₃C-C), 1.29 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 136.6/129.0/128.7/127.6 (C Ar), 99.4/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 84.0/82.8 (C≡C), 70.2 (CH₂-CH-CH), 65.3 (CH-OAc), 62.3 (CH₂-CH-CH), 59.9 (CH₂-CH-CH), 48.0 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 21.0 (H₃CC(O)O), 17.6/17.4 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₆O₇Na (M+Na)⁺ 401.1571, found 401.1580.

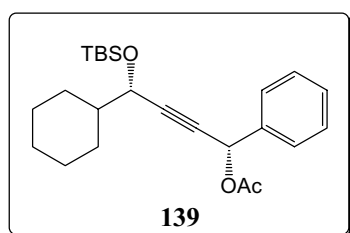
2.12. (1*R*,2'*R*,4*S*,5'*R*,6'*R*)-4-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate (*anti*,*syn*-162)



The general procedure (section 2.1.) was followed for Zn(OTf)₂ (200 mg, 0.550 mmol), (+)-NME (108 mg, 0.600 mmol), toluene (1 mL), and Et₃N (84 μL, 0.60 mmol) for 3 h; alkyne (*S*)-**133** (79.6 mg, 0.500 mmol), toluene (0.7 mL) at rt for 30 min; (2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (123 mg, 0.600 mmol), toluene (0.7 mL) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 60/40) gave *anti*,*syn*-**162** (148.8 mg, 86%, >96% de⁶⁶) as a colorless oil: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 60/40); [α]_D²⁵ -72.6 (*c* 1.03, CHCl₃); IR (film) 3450, 2950, 1742, 1457, 1374, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.50 (2H, m, ArH), 7.41-7.33 (3H, m, ArH), 6.48 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, CH-OAc), 4.51 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, CH₂-CH-CH), 3.99 (1H, ddd, *J* = 3.3, 4.8, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH), 3.85 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.64 (1H, dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.24 (3H, s, H₃CO), 3.22 (3H, s, H₃CO), 2.60 (1H, bs, OH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.30 (3H, s, H₃C-C), 1.28 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 136.5/129.0/128.6/127.7 (C Ar), 99.5/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 84.2/82.8 (C≡C), 69.4 (CH₂-CH-CH), 65.4 (CH-OAc), 62.6 (CH₂-CH-CH), 59.3 (CH₂-CH-CH), 48.0 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 21.0 (H₃CC(O)O), 17.6/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₆O₇Na (M+Na)⁺ 401.1571, found 401.1582.

3. Protection of 4-cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate

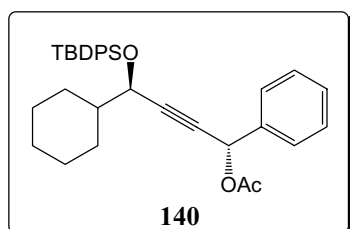
3.1. (1*S*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (**139**)



tert-Butylchlorodimethylsilane (59 mg, 0.39 mmol) was added at 0 °C to a solution of *syn*-**134** (74.7 mg, 0.261 mmol) and imidazole (36 mg, 0.52 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL) under N₂ and stirred overnight. The reaction was quenched with NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave **139** (95.3 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.75 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -51.0 (*c* 0.87, CHCl₃); IR (film) 2929, 1745, 1453, 1369, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.49 (2H, m, ArH), 7.37-7.34 (3H, m, ArH), 6.49 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CH-OAc), 4.16 (1H, dd, *J* = 1.6, 6.4 Hz, CH-OTBS), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.90-1.47 (6H, m, H cHx), 1.25-1.00 (5H, m, H cHx), 0.88 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.08 (3H, s, H₃C-Si), 0.07 (3H, s, H₃C-Si); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (C=O), 137.1/128.8/128.5/127.7 (C Ar), 88.5/81.1 (C≡C), 67.7 (CH-OTBS), 65.7 (CH-OAc),

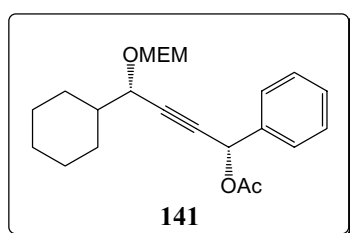
44.7 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 25.8 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 28.5/26.5/26.0/25.9/25.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{cHx}$), 21.0 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 18.2 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\underline{\text{C}}$), -4.6 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-Si}$), -5.2 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-Si}$).

3.2. (1*S*,4*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (**140**)



tert-Butylchlorodiphenylsilane (97 μL , 0.37 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution of *syn*-**134** (53.3 mg, 0.186 mmol) and imidazole (32 mg, 0.46 mmol) in DMF (1 mL) under N_2 and stirred for 3 h. Et_2O (20 mL) was added and the organic layer was washed with water (4 x 15 mL), dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 50/50) gave **140** (93.2 mg, 95%) as a colorless oil: R_f 0.61 (hexane/ CH_2Cl_2 50/50); $[\alpha]_D^{25} +53.5$ (c 1.02, CHCl_3); IR (film) 2930, 1744, 1428, 1369, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.63 (4H, m, ArH), 7.40-7.29 (11H, m, ArH), 6.30 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 4.22 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OTBDPS}$), 2.02 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.90-1.53 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.27-1.07 (5H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.05 (9H, s, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 137.1/136.0/135.9/133.8/133.5/129.6/129.5/ 128.6/128.4/127.6/127.5/127.3 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 87.6/81.9 ($\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 68.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-OTBDPS}$), 65.6 ($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 44.8 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 26.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 28.5/28.0/26.5/26.0/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{cHx}$), 21.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 19.4 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\underline{\text{C}}$).

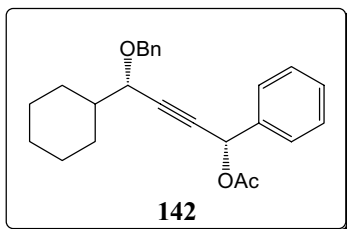
3.3. (1*S*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-ynyl acetate (**141**)



2-Methoxyethoxymethyl chloride (26 μL , 0.23 mmol) was added to a solution of *syn*-**134** (44.1 mg, 0.154 mmol) and DIPEA (54 μL , 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) under N_2 and stirred for 15 h. CH_2Cl_2 was added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 80/20) gave **141** (45.7 mg, 79%) as a colorless oil: R_f 0.31 (hexane/ AcOEt 80/20); $[\alpha]_D^{25} -121.8$ (c 0.95, CHCl_3); IR (film) 2926, 1742, 1455, 1370, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (2H, m, ArH), 7.37-7.35 (3H, m, ArH), 6.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 4.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, $\text{O-CH}_x\text{H}_y\text{-O}$), 4.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, $\text{O-CH}_x\text{H}_y\text{-O}$), 4.24 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OMEM}$), 3.80-3.50 (4H, m, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.38 (3H, s, $\text{H}_3\text{C-O}$), 2.08 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.90-1.56 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.32-1.02 (5H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 137.1/128.9/128.6/127.7 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 93.3 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$), 85.3/82.8 ($\underline{\text{C}}\equiv\underline{\text{C}}$), 70.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OMEM}$), 71.7/67.2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 65.6

($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 59.0 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-O}$), 42.5 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 28.9/28.5/26.4/25.9/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{cHx}$), 21.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C(O)O}$).

3.4. (1*S*,4*S*)-4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-ynyl acetate (**142**)



Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (2 μL , 0.008 mmol) was added to a solution of *syn*-**134** (31.5 mg, 0.110 mmol) and benzyl trichloroacetimidate (55 mg, 0.22 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) and anhydrous hexane (0.5 mL) under N_2 and the reaction was stirred until TLC showed no significant change. The mixture was quenched with a pH 7

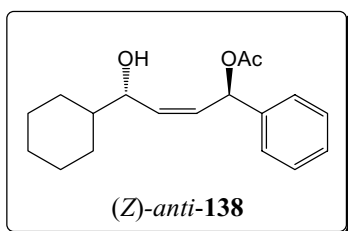
buffer. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 90/10) gave **142** (30.5 mg, 74 %) as a colorless oil: R_f 0.40 (hexane/ AcOEt 90/10); $[\alpha]_D^{25}$ -67.0 (c 0.96, CHCl_3); IR (film) 2928, 1742, 1453, 1369, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.53 (2H, m, ArH), 7.42-7.28 (8H, m, ArH), 6.53 (1H, d, J = 1.6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 4.77 (1H, d, J = 12.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y\text{-O}$), 4.48 (1H, d, J = 12.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y\text{-O}$), 3.94 (1H, dd, J = 1.6, 6.4 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OBn}$), 2.10 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C(O)O}$), 1.92-1.82 (2H, m, $\underline{\text{H}} \text{cHx}$), 1.76-1.63 (4H, m, $\underline{\text{H}} \text{cHx}$), 1.33-1.03 (5H, m, $\underline{\text{H}} \text{cHx}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.0/137.1/128.9/128.6/128.3/127.9/127.7/127.6 ($\underline{\text{C}} \text{Ar}$), 85.7/83.3 ($\underline{\text{C}}\equiv\text{C}$), 73.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-OBn}$), 70.6 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 65.7 ($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 42.6 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 29.0/28.5/26.4/25.9/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{cHx}$), 21.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C(O)O}$); HMRS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 399.1931, found 399.1915.

4. Reductions

4.1. General procedure to *Z* double bond

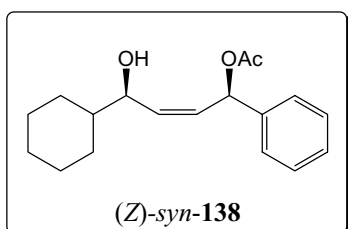
Synthesis of (*Z*)-4-cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate. Quinoline and Pd/CaCO_3 poisoned with lead (Lindlar catalyst, 5 wt.%) were added to a solution of 4-alkyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate in AcOEt . The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite $^{\text{®}}$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the alcohol.

**4.1.1. (1*R*,2*Z*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate
((*Z*)-*anti*-138)**



The general procedure (section 4.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (20 mg), quinoline (3 μL), alkyne *syn*-134 (39.4 mg, 0.140 mmol) and AcOEt (4 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) gave (*Z*)-*anti*-138 (32.7 mg, 82%) as a colorless oil: R_f 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -49.1 (*c* 0.81, CHCl₃); IR (film) 3462, 2929, 1738, 1450, 1371, 1234 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (5H, m, ArH), 6.70 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, CH-OAc), 5.73 (1H, dd, *J* = 9.2, 11.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 11.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, CH-OH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.95-0.99 (12H, m, H cHx + OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 139.7/128.7/128.1/126.6 (C Ar), 134.2/130.1 (CH=CH), 72.8 (CH-OH), 72.0 (CH-OAc), 43.9 (CH cHx), 28.6/28.3/26.4/26.1/26.0 (CH₂ cHx), 21.3 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₄O₃Na (M+Na)⁺ 311.1618, found 311.1607.

**4.1.2. (1*R*,2*Z*,4*R*)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate
((*Z*)-*syn*-138)**

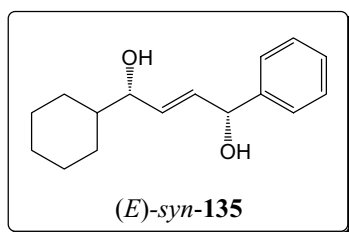


The general procedure (section 4.1.) was followed for Pd/CaCO₃ (20 mg), quinoline (3 μL), alkyne *anti*-134 (38.1 mg, 0.130 mmol) and AcOEt (4 mL). Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) gave (*Z*)-*syn*-138 (30.0 mg, 78%) as a colorless oil: R_f 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -66.3 (*c* 0.86, CHCl₃); IR (film) 3472, 2926, 1729, 1450, 1371, 1240 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.32 (5H, m, ArH), 6.55 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, CH-OAc), 5.71 (1H, dd, *J* = 9.6, 11.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.61 (1H, t, *J* = 10.4 Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, CH-OH), 2.12 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05-1.97 (1H, m, H cHx), 1.78-0.83 (10H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 138.7/128.7/128.1/126.4 (C Ar), 135.7/1291 (CH=CH), 72.1 (CH-OH), 71.2 (CH-OAc), 43.0 (CH cHx), 29.0/28.7/26.5/26.0/25.9 (CH₂ cHx), 21.4 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₄O₃Na (M+Na)⁺ 311.1618, found 311.1610.

4.2. General procedure to *E* double bond

Synthesis of (*E*)-1-alkyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol. 4-Alkyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-ynyl acetate in solution in THF was added dropwise at 0 °C to a suspension of LiAlH₄ in anhydrous THF under N₂ and the mixture was stirred at rt until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated potassium and sodium tartrate. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the alcohol.

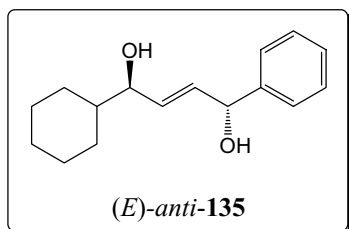
4.2.1. (1*S*,2*E*,4*R*)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((*E*)-*syn*-135)



247.1698, found 247.1692.

The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (19 mg, 0.49 mmol), THF (2 mL); alkyne *syn*-134 (35 mg, 0.12 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave (*E*)-*syn*-135 (24 mg, 80%) as a white solid: $[\alpha]_D^{25} +2.8$ (*c* 0.75, CHCl₃); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₆H₂₃O₂ (M+H)⁺

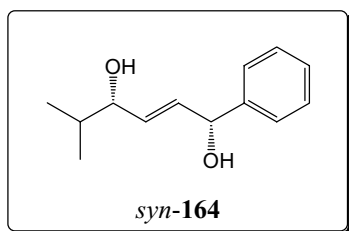
4.2.2. (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Cyclohexyl-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol ((*E*)-*anti*-135)



(M+H)⁺ 247.1698, found 247.1696.

The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (18 mg, 0.47 mmol), THF (2 mL); alkyne *anti*-134 (38.1 mg, 0.130 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave (*E*)-*anti*-135 (23.1 mg, 71%) as a white solid: $[\alpha]_D^{25} -11.0$ (*c* 1.06, CHCl₃); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₆H₂₃O₂

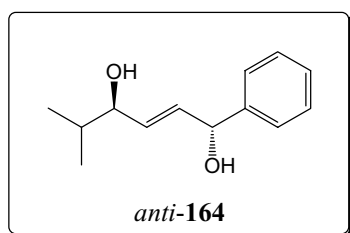
4.2.3. (1*R*,2*E*,4*S*)-5-Methyl-1-phenylhex-2-ene-1,4-diol (*syn*-164)



(film) 3359, 2960, 1455 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.25 (5H, m, ArH), 5.86

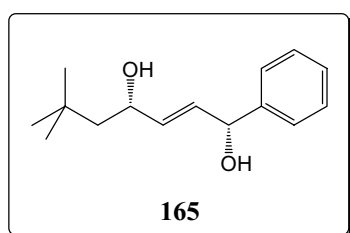
(1H, dd, $J = 6.4, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.78 (1H, dd, $J = 6.0, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.22 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 3.87 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, (CH₃)₂CH-CH), 2.28 (1H, bs, OH), 1.76 (1H, bs, OH), 1.74 (1H, m, (CH₃)₂CH-CH), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, (CH₃)₂CH-CH), 0.88 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, (CH₃)₂CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.5/127.7/126.2 (C Ar), 133.8/132.5 (CH=CH), 77.2 ((CH₃)₂CH-CH), 74.5 (Ph-CH-CH=CH), 33.8 ((CH₃)₂CH-CH), 18.2 ((CH₃)₂CH-CH), 17.9 ((CH₃)₂CH-CH); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₃H₁₉O₂ (M+H)⁺ 207.1385, found 207.1389.

4.2.4. (1*R*,2*E*,4*R*)-5-Methyl-1-phenylhex-2-ene-1,4-diol (*anti*-164)



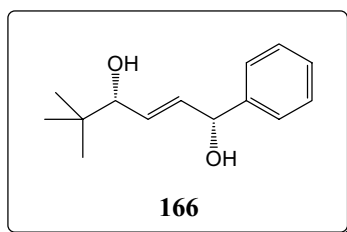
The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (17 mg, 0.45 mmol), THF (2 mL); alkyne *anti*-158 (31.7 mg, 0.130 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 5 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave *anti*-164 (23.2 mg, 87%) as a white solid: R_f 0.35 (hexane/AcOEt 70/30); mp 111-114 °C; [α]_D²⁵ -14.6 (*c* 0.63, CHCl₃); IR (film) 3236, 2954, 1463, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (5H, m, ArH), 5.89 (1H, dd, $J = 5.1, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.81 (1H, dd, $J = 5.7, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.23 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 3.90 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, (CH₃)₂CH-CH), 2.00 (1H, bs, OH), 1.77 (1H, dsep, $J = 5.7, 6.9$ Hz, (CH₃)₂CH-CH), 1.56 (1H, bs, OH), 0.93 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, (CH₃)₂CH-CH), 0.91 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, (CH₃)₂CH-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.6/127.8/126.3 (C Ar), 133.7/132.3 (CH=CH), 77.1 ((CH₃)₂CH-CH), 74.5 (Ph-CH-CH=CH), 33.8 ((CH₃)₂CH-CH), 18.3 ((CH₃)₂CH-CH), 17.8 ((CH₃)₂CH-CH); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₃H₁₉O₂ (M+H)⁺ 207.1385, found 207.1388.

4.2.5. (1*R*,2*E*,4*S*)-6,6-Dimethyl-1-phenylhept-2-ene-1,4-diol (165)



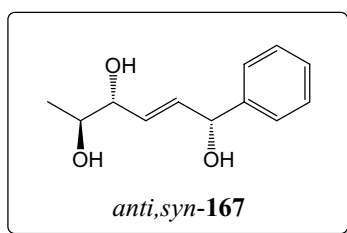
The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (14 mg, 0.38 mmol), THF (0.5 mL); alkyne **159** (30.0 mg, 0.110 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 3 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **165** (18.5 mg, 72%) as a white solid: R_f 0.26 (hexane/AcOEt 70/30); mp 76-77 °C; [α]_D²⁵ -4.7 (*c* 0.87, CHCl₃); IR (film) 3379, 2923, 1454, 1366 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (5H, m, ArH), 5.86 (1H, dd, $J = 5.6, 15.6$ Hz, CH_x=CH_y), 5.79 (1H, dd, $J = 5.6, 15.6$ Hz, CH_x=CH_y), 5.20 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, Ph-CH), 4.28 (1H, m, (CH₃)₃C-CH₂-CH), 2.12 (1H, bs, OH), 1.48 (1H, bs, OH), 1.48 (1H, dd, $J = 7.6, 14.4$ Hz, (CH₃)₃C-CH_aH_b-CH), 1.43 (1H, dd, $J = 4.4, 14.4$ Hz, (CH₃)₃C-CH_aH_b-CH), 0.95 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.6/127.7/126.2 (C Ar), 135.9/131.8 (CH=CH), 74.5 (Ph-CH), 70.0 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 50.7 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 30.2 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 30.1 ((CH₃)₃C-CH₂-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₅H₂₂O₂Na (M+Na)⁺ 257.1512, found 257.1508.

4.2.6. (1R,2E,4R)-4-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-ynyl acetate (166)



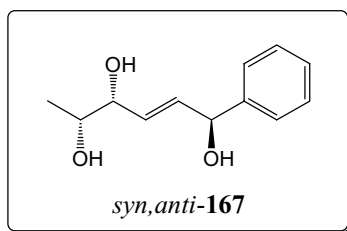
The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (15 mg, 0.40 mmol), THF (1 mL); alkyne **160** (29.6 mg, 0.114 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **166** (18.5 mg, 74%) as a white solid: R_f 0.20 (hexane/AcOEt 70/30); mp 86-88 °C; [α]²⁵_D +11.9 (*c* 0.88, CHCl₃); IR (film) 3313, 2953, 1454, 1073 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (5H, m, ArH), 5.86 (2H, m, CH=CH), 5.22 (1H, m, Ph-CH), 3.76 (1H, m, (CH₃)₃C-CH), 2.23 (1H, bs, OH), 1.72 (1H, bs, OH), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.8/128.5/127.7/126.2 (C Ar), 134.5/131.1 (CH=CH), 80.1 ((CH₃)₃C-CH), 74.6 (Ph-CH), 35.0 ((CH₃)₃C-CH), 25.7 ((CH₃)₃C-CH).

4.2.7. (1R,2E,4R,5S)-1-Phenylhex-2-ene-1,4,5-triol (anti,syn-167)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (1.14 g, 30.0 mmol), THF (50 mL); alkyne *anti,syn*-**161** (2.92 g, 6.00 mmol), THF (2 x 10 mL) at rt for 15 h. Diol *anti,syn*-**167** was obtained as a colorless oil and used as a crude mixture for the next transformation: R_f 0.31 (AcOEt); [α]²⁵_D +5.9 (*c* 0.58, CHCl₃); IR (film) 3347, 2922, 1452, 1366 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (5H, m, ArH), 5.97 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.3 Hz, CH_x=CH_y), 5.86 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.3 Hz, CH_x=CH_y), 5.23 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH), 4.08 (1H, dd, *J* = 3.3, 6.0 Hz, H₃C-CH-CH), 3.87 (1H, dq, *J* = 3.3, 6.3 Hz, H₃C-CH-CH), 2.90-2.40 (3H, bs, OH), 1.11 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H₃C-CH-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5/128.6/127.8/126.2 (C Ar), 135.6/128.8 (CH=CH), 75.5/74.4/70.2 (H₃C-CH-CH-CH=CH-CH), 17.8 (H₃C-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆O₃Na (M+Na)⁺ 231.0992, found 231.0899.

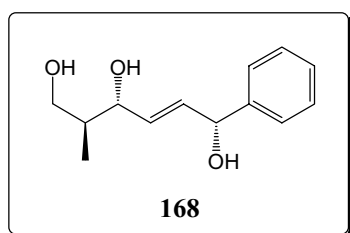
4.2.8. (1S,2E,4R,5R)-1-Phenylhex-2-ene-1,4,5-triol (syn,anti-167)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (31 mg, 0.82 mmol), THF (0.5 mL); alkyne *syn,anti*-**161** (68.8 mg, 0.160 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave *syn,anti*-**167** (15.6 mg, 53%) as a colorless oil: R_f 0.36 (AcOEt); [α]²⁵_D -12.9 (*c* 0.96, CHCl₃) for 80% de;⁶⁶ IR (film) 3357, 2927, 1452 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (5H,

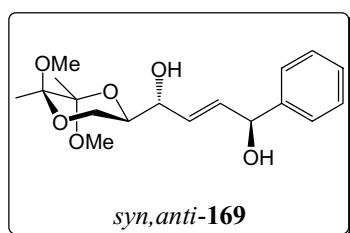
m, ArH), 5.99 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.6, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.80 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.4, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.23 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 3.89 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, H₃C-CH-CH), 3.65 (1H, quint, $J = 6.4$ Hz, H₃C-CH-CH), 2.70-2.30 (3H, bs, OH), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H₃C-CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4/128.6/127.9/126.3 (C Ar), 135.3/129.8 (CH=CH), 76.7/74.2/70.7 (H₃C-CH-CH-CH=CH-CH), 18.9 (H₃C-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆O₃Na (M+Na)⁺ 231.0992, found 231.0991.

4.2.9. (2*S*,3*R*,4*E*,6*R*)-2-Methyl 6-phenylhex-4-ene-1,3,6-triol (**168**)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (23 mg, 0.60 mmol), THF (0.5 mL); **163** (59.8 mg, 0.119 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **168** (20.9 mg, 79%) as a colorless oil: R_f 0.32 (AcOEt); [α]_D²⁵ +8.7 (*c* 0.50, CHCl₃) for 52% de;⁶⁶ IR (film) 3344, 2883, 1455, 1021 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (5H, m, ArH), 5.89 (1H, dd, $J = 6.3, 15.3$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.78 (1H, dd, $J = 6.6, 15.3$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.20 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.02 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H₂C-CH-CH), 3.76-3.52 (2H, m, H₂C-CH-CH), 3.32-2.96 (2H, bs, OH), 2.93 (1H, bs, OH), 1.78 (1H, m, H₂C-CH-CH), 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H₃C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4/128.6/127.7/126.1 (C Ar), 134.5/132.7 (CH=CH), 77.7 (H₂C-CH-CH), 74.4 (Ph-CH), 67.3 (H₂C-CH-CH), 40.1 (H₂C-CH-CH), 13.5 (H₃C).

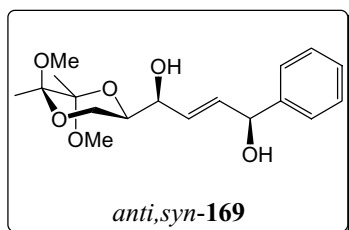
4.2.10. (1*R*,2*E*,2'*R*,4*S*,5'*R*,6'*R*)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene -1,4-diol (*syn,anti*-**169**)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (10 mg, 0.26 mmol), THF (0.5 mL); alkyne *syn,anti*-**162** (28.0 mg, 0.074 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (AcOEt) gave *syn,anti*-**169** (22.8 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.13 (hexane/AcOEt 50/50); [α]_D²⁵ -128.5 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (film) 3448, 2950, 1455, 1376, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (5H, m, ArH), 6.00 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.6, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.73 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.8, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.23 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.05 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, CH₂-CH-CH), 3.79 (1H, ddd, $J = 3.2, 6.8, 11.2$ Hz, CH₂-CH-CH), 3.64 (1H, t, $J = 11.2$ Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.41 (1H, dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.26 (3H, s, H₃CO), 3.25 (3H, s, H₃CO), 2.65 (1H, bs, OH), 2.07 (1H, bs, OH), 1.30 (3H, s, H₃C-C), 1.28 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4/128.6/127.8/126.3 (C Ar), 135.8 (Ph-CH-CH=CH), 128.1 (Ph-CH-CH=CH), 99.2/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 74.2 (Ph-CH-CH=CH), 71.6 (CH₂-CH-

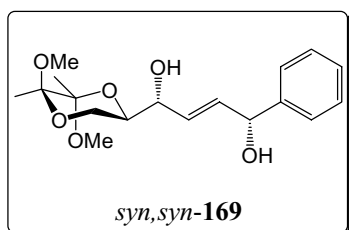
CH), 70.2 (CH₂-CH-CH), 60.2 (CH₂-CH-CH), 48.1 (H₃C-O), 48.1 (H₃C-O), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₆O₆Na (M+Na)⁺ 361.1627, found 361.1627.

4.2.11. (1*S*,2*E*,2'*R*,4*S*,5'*R*,6'*R*)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (*anti,syn*-169)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (200 mg, 5.25 mmol), THF (10 mL); alkyne *anti,syn*-162 (550 mg, 1.50 mmol), THF (2 x 5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (AcOEt) gave *anti,syn*-169 (426 mg, 87%) as a white solid: R_f 0.13 (hexane/AcOEt 50/50); mp 111-113 °C; [α]_D²⁵ -123.7 (c 1.03, CHCl₃); IR (film) 3423, 2950, 1457, 1375 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (5H, m, ArH), 6.00 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.75 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.22 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.23 (1H, bs, CH₂-CH-CH), 3.83 (1H, ddd, *J* = 2.7, 6.0, 10.5 Hz, CH₂-CH-CH), 3.75 (1H, t, *J* = 10.5 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.49 (1H, dd, *J* = 2.7, 10.5 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.23 (3H, s, H₃CO), 3.22 (3H, s, H₃CO), 2.50 (1H, bs, OH), 2.27 (1H, bs, OH), 1.26 (6H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6/128.5/127.7/126.2 (C Ar), 134.7 (Ph-CH-CH=CH), 128.7 (Ph-CH-CH=CH), 99.3/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 74.4 (Ph-CH-CH=CH), 71.7 (CH₂-CH-CH), 69.7 (CH₂-CH-CH), 59.2 (CH₂-CH-CH), 48.0 (H₃C-O), 48.0 (H₃C-O), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₆O₆Na (M+Na)⁺ 361.1627, found 361.1632.

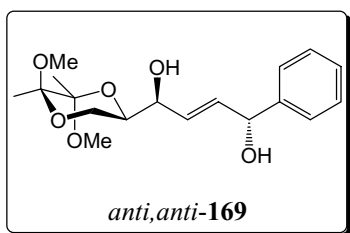
4.2.12. (1*R*,2*E*,2'*R*,4*R*,5'*R*,6'*R*)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (*syn,syn*-169)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (28 mg, 0.73 mmol), THF (1 mL); alkyne *syn,syn*-162 (79.1 mg, 0.210 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (AcOEt) gave *syn,syn*-169 (55.1 mg, 78%) as a white solid: R_f 0.17 (hexane/AcOEt 50/50); mp 156-158 °C; [α]_D²⁵ -119.2 (c 1.07, CHCl₃); IR (film) 3436, 2950, 1455, 1376, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (5H, m, ArH), 5.98 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.69 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.8, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.23 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.04 (1H, dt, *J* = 3.2, 6.8 Hz, CH₂-CH-CH), 3.76 (1H, ddd, *J* = 3.2, 6.8, 11.2 Hz, CH₂-CH-CH), 3.61 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.36 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.25 (3H, s, H₃CO), 3.24 (3H, s, H₃CO), 2.69 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, OH), 2.13 (1H, bs, OH), 1.30 (3H, s, H₃C-C), 1.27 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.4/128.6/127.8/126.2 (C Ar), 136.0 (Ph-CH-CH=CH), 128.4 (Ph-CH-CH=CH), 99.2/98.0

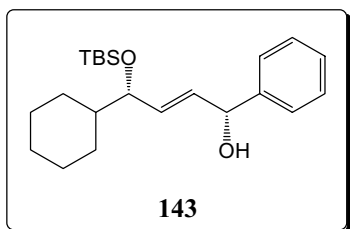
(H₃C-C-C-CH₃), 74.3 (Ph-CH-CH=CH), 71.7 (CH₂-CH-CH), 70.2 (CH₂-CH-CH), 60.2 (CH₂-CH-CH), 48.1 (H₃CO), 48.1 (H₃CO), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₆O₆Na (M+Na)⁺ 361.1627, found 361.1633.

4.2.13. (1*S*,2*E*,2'*R*,4*R*,5'*R*,6'*R*)-1-(5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-ene-1,4-diol (*anti,anti*-169)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (17 mg, 0.44 mmol), THF (0.5 mL); alkyne *anti,anti*-162 (47.1 mg, 0.120 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (AcOEt) gave *anti,anti*-169 (37.9 mg, 90%) as a colorless oil: R_f 0.17 (hexane/AcOEt 50/50); [α]_D²⁵ -101.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3433, 2950, 1453, 1376, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (5H, m, ArH), 6.03 (1H, ddd, *J* = 1.5, 5.7, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.79 (1H, ddd, *J* = 1.5, 5.7, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.25 (1H, m, Ph-CH-CH=CH), 4.27 (1H, m, CH₂-CH-CH), 3.84 (1H, ddd, *J* = 2.4, 4.2, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH), 3.77 (1H, t, *J* = 10.8 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 3.49 (1H, dd, *J* = 2.4, 10.5 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 3.24 (3H, s, H₃CO), 3.23 (3H, s, H₃CO), 2.27 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, OH), 2.01 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, OH), 1.28 (3H, s, H₃C-C), 1.27 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5/128.6/127.8/126.3 (C Ar), 134.5 (Ph-CH-CH=CH), 128.4 (Ph-CH-CH=CH), 99.4/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 74.3 (Ph-CH-CH=CH), 71.6 (CH₂-CH-CH), 69.8 (CH₂-CH-CH), 59.2 (CH₂-CH-CH), 48.0 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₆O₆Na (M+Na)⁺ 361.1627, found 361.1630.

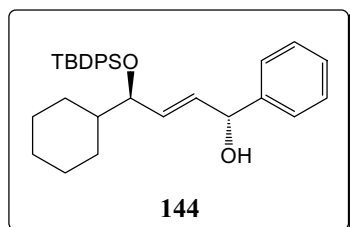
4.2.14. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (143)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (27 mg, 0.70 mmol), THF (2 mL); alkyne **139** (80.2 mg, 0.200 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) gave diol (*E*)-*syn*-**135** (12.4 mg, 25%) and **143** (35.1 mg, 49%) as a colorless oil: R_f 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); [α]_D²⁵ -8.1 (*c* 1.02, CHCl₃); IR (film) 3357, 2927, 1450, 1253 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (5H, m, ArH), 5.78 (2H, m, CH=CH), 5.26 (1H, t, *J* = 4.0 Hz, CH-OH), 3.88 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, CH-OTBS), 1.87-1.62 (6H, m, H cHx), 1.43-0.98 (5H, m, H cHx), 0.92 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.05 (3H, s, H₃C-Si), 0.04 (3H, s, H₃C-Si); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.0/128.5/127.6/126.2 (C Ar), 133.7/132.4 (CH=CH), 77.2 (CH-OTBS), 74.7

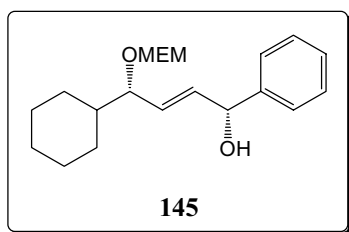
($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 44.6 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 29.1/28.5/26.6/26.3/26.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ cHx}$), 25.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 18.2 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), -4.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-Si}$), -4.8 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-Si}$).

4.2.15. (1*R*,2*E*,4*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (**144**)

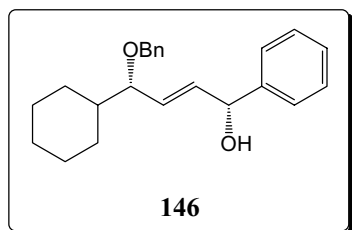


The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH_4 (19 mg, 0.50 mmol), THF (2 mL); alkyne **140** (74.7 mg, 0.142 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **144** (47.8 mg, 69%) as a colorless oil: R_f 0.62 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} +12.8$ (c 1.25, CHCl_3); IR (film) 3377, 2928, 1450 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.55 (4H, m, ArH), 7.39-7.23 (9H, m, ArH), 7.07-7.05 (2H, m, ArH), 5.64 (1H, dd, $J = 7.6, 15.2$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.26 (1H, dd, $J = 6.4, 15.2$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 4.90 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, CH-OH), 3.89 (1H, dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, CH-OTBDPS), 1.77-1.37 (6H, m, H cHx), 1.22-0.90 (14H, m, H cHx + $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.5/136.0/136.0/134.8/134.0/129.5/129.3/128.3/127.4/127.3/127.2/126.1 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 136.3 (Ph-CH-CH=CH), 132.3 (Ph-CH-CH=CH), 78.6 ($\underline{\text{C}}\text{H-OTBDPS}$), 74.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 44.6 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 28.5/28.0/26.5/26.0/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ cHx}$), 27.0 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 19.4 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$).

4.2.16. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-en-1-ol (**145**)



The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH_4 (13 mg, 0.34 mmol), THF (0.5 mL); alkyne **141** (36.3 mg, 0.097 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **145** (35.1 mg, 49%) as a colorless oil: R_f 0.23 (hexane/AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25} -39.7$ (c 1.06, CHCl_3); IR (film) 3439, 2925, 1451 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (5H, m, ArH), 5.82 (1H, dd, $J = 6.0, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.66 (1H, dd, $J = 8.1, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.20 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, CH-OH), 4.78 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, O-CH₂H_y-O), 4.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, O-CH_xH_y-O), 3.75 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CH-OMEM), 3.71-3.51 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O), 3.37 (3H, s, H₃C-O), 2.45 (1H, bs, OH), 1.94-1.84 (1H, m, H cHx), 1.77-1.60 (4H, m, H cHx), 1.55-1.38 (1H, m, H cHx), 1.24-1.10 (3H, m, H cHx), 1.05-0.82 (2H, m, H cHx); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9/128.5/127.5/126.2 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 135.8/130.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 93.7 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 82.0 ($\underline{\text{C}}\text{H-OMEM}$), 74.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OH}$), 71.9/66.9 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 59.0 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{-O}$), 42.5 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 29.1/29.0/26.5/26.1/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ cHx}$).

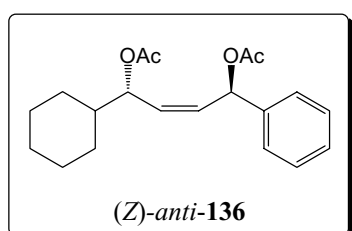
4.2.17. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-en-1-ol (**146**)

The general procedure (section 4.2.) was followed for LiAlH₄ (11 mg, 0.27 mmol), THF (0.5 mL); alkyne **142** (29.5 mg, 0.078 mmol), THF (2 x 0.5 mL) at rt for 15 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave **146** (19.3 mg, 73%) as a white solid: R_f 0.14 (hexane/AcOEt 90/10); mp 73-75 °C; [α]_D²⁵ -28.5 (*c* 0.93, CHCl₃) for 94% de;⁶⁶ IR (film) 3406, 2926, 1451 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (10H, m, ArH), 5.81 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.68 (1H, ddd, *J* = 1.2, 8.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.24 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, CH-OH), 4.58 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, Ph-CH_xH_y-O), 4.35 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, Ph-CH_xH_y-O), 3.48 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, CH-OBn), 1.99-1.88 (2H, m, H cHx + OH), 1.75-0.82 (10H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9/139.0/128.6/128.2/127.7/127.7/127.3/126.2 (C Ar), 135.8 (Ph-CH-CH=CH), 130.6 (Ph-CH-CH=CH), 84.1 (CH-OBn), 74.5 (CH-OH), 70.4 (Ph-CH₂-O), 42.6 (CH cHx), 29.2/29.0/26.6/26.1/26.0 (CH₂ cHx).

5. Acetylations

5.1. General procedure

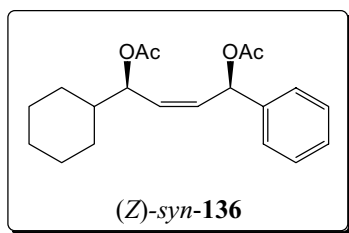
Synthesis of 4-acetoxy-1-alkyl-4-phenylbut-2-enyl acetate. Anhydrous Et₃N, Ac₂O and 4-DMAP (catalytic amount) were added to a solution of alcohol in anhydrous CH₂Cl₂ under N₂. The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the 4-acetoxy-1-alkyl-4-phenylbut-2-enyl acetate.

5.2. (1*S*,2*Z*,4*R*)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((*Z*)-*anti*-**136**)

The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (16 μL, 0.11 mmol), Ac₂O (7 μL, 0.08 mmol), 4-DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol), (*Z*)-*anti*-**138** (10.8 mg, 0.038 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave (*Z*)-*anti*-**136** (10.5 mg, 85%) as a colorless oil: R_f 0.45 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -49.9 (*c* 1.01, CHCl₃); IR (film) 2930, 1738, 1450, 1370, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26 (5H, m, ArH), 6.73 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.75 (1H, dd, *J* = 9.6, 10.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.58 (1H, dd, *J* = 6.6, 9.6 Hz, cHx-CH), 5.50 (1H, dd, *J* =

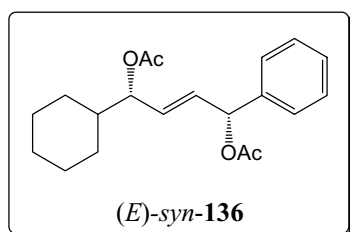
9.6, 10.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.99 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.83-1.51 (6H, m, H cHx), 1.30-0.94 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C=O), 169.6 (C=O), 139.6/128.5/127.9/126.6 (C Ar), 131.6/130.2 (CH=CH), 73.9 (cHx-CH), 71.5 (Ph-CH), 41.7 (CH cHx), 28.3/28.3/26.2/26.0/25.9 (CH₂ cHx), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O); HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₇O₄ (M+H)⁺ 331.1909, found 331.1902.

5.3. (1R,2Z,4R)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((Z)-anti-136)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (17 μL, 0.12 mmol), Ac₂O (8 μL, 0.08 mmol), 4-DMAP (0.3 mg, 0.002 mmol), (Z)-syn-138 (12.1 mg, 0.042 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave (Z)-syn-136 (13.4 mg, 97%) as a colorless oil: R_f 0.23 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -72.7 (c 0.81, CHCl₃); IR (film) 2931, 1742, 1451, 1370, 1237 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (5H, m, ArH), 6.64 (1H, d, J = 8.7 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.87 (1H, dd, J = 8.7, 11.1 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.53 (1H, dd, J = 9.6, 11.1 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.40 (1H, dd, J = 6.9, 9.6 Hz, cHx-CH), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.02 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.75-1.42 (6H, m, H cHx), 1.25-0.72 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C=O), 169.8 (C=O), 139.8/128.6/128.1/127.2 (C Ar), 131.7/130.0 (CH=CH), 73.9 (cHx-CH), 71.8 (Ph-CH), 41.8 (CH cHx), 28.5/28.4/26.2/25.9/25.8 (CH₂ cHx), 21.3 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₆O₄Na (M+Na)⁺ 353.1723, found 353.1715.

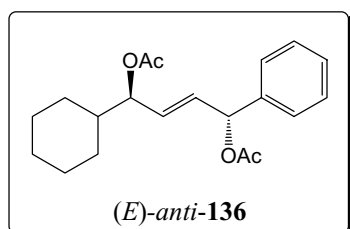
5.4. (1S,2E,4R)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((E)-syn-136)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (473 μL, 3.39 mmol), Ac₂O (241 μL, 2.54 mmol), 4-DMAP (5.2 mg, 0.042 mmol), (E)-syn-138 (209 mg, 0.850 mmol) and CH₂Cl₂ (8 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave (E)-syn-136 (279 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.33 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -4.6 (c 0.81, CHCl₃); IR (film) 2932, 1741, 1452, 1371 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, J = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.83 (1H, dd, J = 6.0, 15.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.64 (1H, dd, J = 6.8, 15.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.10 (1H, t, J = 6.4 Hz, cHx-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.77-1.49 (6H, m, H cHx), 1.29-0.86 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 169.9 (C=O), 139.0/128.6/128.2/127.1 (C Ar), 131.1/129.9 (CH=CH), 77.6 (cHx-CH), 75.2 (Ph-CH), 41.7

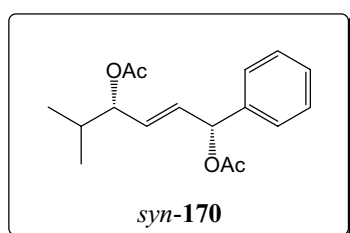
($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 28.5/28.4/26.3/25.9/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx), 21.3 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 21.2 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$); HMRS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₇O₄ (M+H)⁺ 331.1909, found 331.1912.

5.5. (1*R*,2*E*,4*R*)-4-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enyl acetate ((*E*)-*anti*-136)



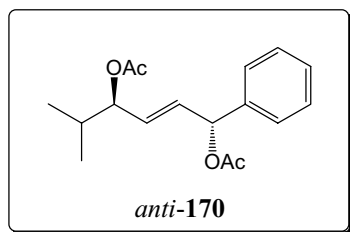
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (233 μL , 1.67 mmol), Ac₂O (119 μL , 1.25 mmol), 4-DMAP (2.6 mg, 0.021 mmol), (*E*)-*anti*-138 (103 mg, 0.420 mmol) and CH₂Cl₂ (5 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave (*E*)-*anti*-136 (130 mg, 94%) as a white solid: R_f 0.35 (CH₂Cl₂); mp 63-64 °C; [α]_D²⁵ +24.5 (*c* 1.15, CHCl₃); IR (film) 2930, 1740, 1451, 1370, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.83 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.64 (1H, dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.10 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, $\text{cHx}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 2.09 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 2.04 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.78-0.88 (11H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.9/128.5/128.2/127.2 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 131.2/130.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 77.6/75.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 41.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 28.5/28.5/26.3/25.9/25.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx), 21.3 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 21.2 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$); HMRS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₇O₄ (M+H)⁺ 331.1909, found 331.1908.

5.6. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (*syn*-170)



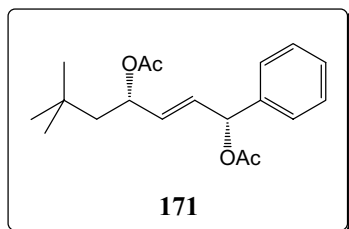
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (56 μL , 0.40 mmol), Ac₂O (28 μL , 0.30 mmol), 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol), *syn*-164 (20.7 mg, 0.10 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *syn*-170 (25.5 mg, 88%) as a colorless oil: R_f 0.39 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -18.7 (*c* 1.27, CHCl₃); IR (film) 2966, 1737, 1457, 1370, 1235 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.84 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 16.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.64 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.8, 16.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.09 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 2.10 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 2.06 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.85 (1H, m, (CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 0.88 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 0.86 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.9/128.6/128.2/127.1 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 131.2/129.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 78.0 ((CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 75.2 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 32.0 ((CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 21.2 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 21.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 18.0 ((CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 17.9 ((CH₃)₂ $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₂O₄Na (M+Na)⁺ 313.1410, found 313.1416.

5.7. (1*R*,2*E*,4*R*)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (*anti*-170)



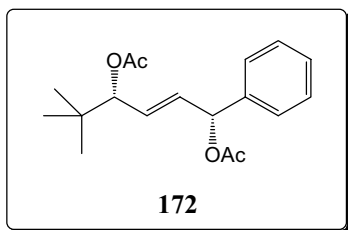
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (60 μL, 0.43 mmol), Ac₂O (30 μL, 0.32 mmol), 4-DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol), *anti*-164 (22.1 mg, 0.11 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *anti*-170 (29.6 mg, 95%) as a colorless oil: R_f 0.36 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ +36.8 (*c* 1.47, CHCl₃); IR (film) 2966, 1740, 1457, 1372, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.84 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.2 Hz, Ph-CH=CH), 5.66 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.4, 15.2 Hz, Ph-CH=CH), 5.10 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.87 (1H, m, (CH₃)₂CH-CH), 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH-CH), 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₂CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 138.9/128.5/128.2/127.1 (C Ar), 131.3/129.7 (CH=CH), 78.0 ((CH₃)₂CH-CH), 75.2 (Ph-CH), 32.0 ((CH₃)₂CH-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O), 18.0 ((CH₃)₂CH-CH), 18.0 ((CH₃)₂CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₂O₄Na (M+Na)⁺ 313.1410, found 313.1405.

5.8. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Acetoxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-2-enyl acetate (171)



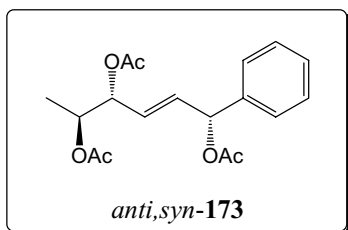
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (38 μL, 0.27 mmol), Ac₂O (19 μL, 0.20 mmol), 4-DMAP (0.4 mg, 0.003 mmol), 165 (15.8 mg, 0.067 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave 171 (21.2 mg, 99%) as a colorless oil: R_f 0.63 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ -25.9 (*c* 1.17, CHCl₃); IR (film) 2956, 1741, 1456, 1370, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (5H, m, ArH), 6.25 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.82 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 5.64 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.4, 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 5.42 (1H, ddd, *J* = 4.0, 6.4, 8.8 Hz, (CH₃)₃C-CH₂-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.03 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.64 (1H, dd, *J* = 8.8, 14.4 Hz, (CH₃)₃C-CH_xH_y-CH), 1.42 (1H, dd, *J* = 4.0, 14.4 Hz, (CH₃)₃C-CH_xH_y-CH), 0.90 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C=O), 169.9 (C=O), 138.9/128.6/128.2/127.1 (C Ar), 132.7/129.6 (CH=CH), 75.1 (Ph-CH), 71.4 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 47.6 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 30.2 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 29.9 ((CH₃)₃C-CH₂-CH), 21.4 (H₃CC(O)O), 21.2 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₉H₂₆O₄Na (M+Na)⁺ 341.1723, found 341.1723.

5.9. (1R,2E,4R)-4-Acetoxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (172)



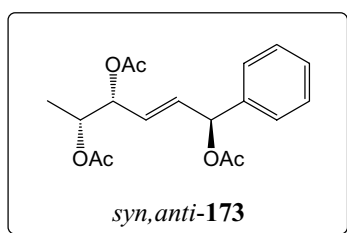
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (42 μ L, 0.30 mmol), Ac₂O (21 μ L, 0.23 mmol), 4-DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol), **166** (16.6 mg, 0.075 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 80/20) gave **172** (22.1 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.88 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -22.7 (*c* 1.10, CHCl₃); IR (film) 2964, 1740, 1370, 1235 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.82 (1H, ddd, *J* = 0.8, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.72 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.8, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.02 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, (CH₃)₃C-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 0.88 (9H, s, (CH₃)₃C-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, (C=O), 169.9 (C=O), 138.9/128.5/128.1/127.1 (C Ar), 131.7/128.7 (CH=CH), 80.4 ((CH₃)₃C-CH), 75.3 (Ph-CH), 34.5 ((CH₃)₃C-CH), 25.8 ((CH₃)₃C-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O).

5.10. (1R,2E,4R,5S)-4,5-Diacetoxy-1-phenylhex-2-enyl acetate (*anti,syn*-173)



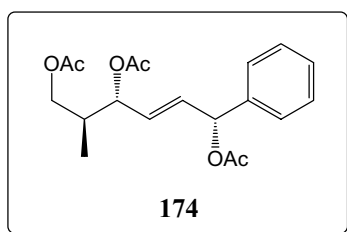
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (5.02 mL, 36.0 mmol), Ac₂O (2.84 mL, 30.0 mmol), 4-DMAP (36 mg, 0.30 mmol), *anti,syn*-**167** (6 mmol from *anti,syn*-**161**) and CH₂Cl₂ (100 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *anti,syn*-**173** (1.662 g, 87% from *anti,syn*-**161**) as a colorless oil: R_f 0.69 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -21.8 (*c* 1.05, CHCl₃); IR (film) 2924, 1737, 1455, 1369, 1226 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.94 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.3, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.68 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.6, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.38 (1H, ddt, *J* = 0.9, 5.2, 6.6 Hz, H₃C-CH-CH), 5.04 (1H, dq, *J* = 5.2, 6.3 Hz, H₃C-CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.97 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.17 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H₃C-CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 138.6/128.6/128.3/127.1 (C Ar), 133.1 (Ph-CH-CH=CH), 126.6 (Ph-CH-CH=CH), 75.0 (Ph-CH), 74.4 (H₃C-CH-CH), 70.3 (H₃C-CH-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O), 15.1 (H₃C-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₂O₆Na (M+Na)⁺ 357.1309, found 357.1299.

5.11. (1*S*,2*E*,4*R*,5*R*)-4,5-Diacetoxy-1-phenylhex-2-enyl acetate (*syn,anti*-173)



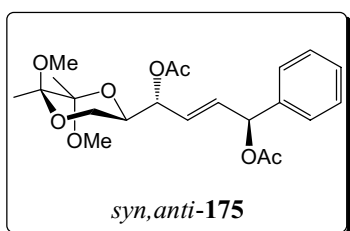
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (44 μ L, 0.32 mmol), Ac₂O (25 μ L, 0.26 mmol), 4-DMAP (0.3 mg, 0.003 mmol), *syn,anti*-167 (11.0 mg, 0.053 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *syn,anti*-173 (15.9 mg, 90%) as a colorless oil: R_f 0.62 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -12.5 (*c* 0.79, CHCl₃) for 80% de;⁶⁶ IR (film) 2939, 1740, 1455, 1372, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.93 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.66 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.4, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.37 (1H, m, H₃C-CH-CH), 5.05 (1H, dq, *J* = 5.6, 6.4 Hz, H₃C-CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.98 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.18 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H₃C-CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C=O), 169.8 (C=O), 169.8 (C=O), 138.5/132.6/128.6/128.3/127.1/127.0 (C Ar + CH=CH), 74.9/74.3/70.2 (Ph-CH-CH=CH-CH-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O), 16.1 (H₃C-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₂O₆Na (M+Na)⁺ 357.1309, found 357.1302.

5.12. (1*R*,2*E*,4*R*,5*S*)-4,6-Diacetoxy-5-methyl-1-phenylhex-2-enyl acetate (174)



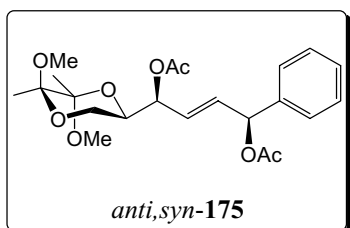
The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (43 μ L, 0.31 mmol), Ac₂O (25 μ L, 0.26 mmol), 4-DMAP (0.3 mg, 0.003 mmol), 168 (10.4 mg, 0.052 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave 174 (15.3 mg, 94%) as a colorless oil: R_f 0.23 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ -2.6 (*c* 1.08, CHCl₃) for 52% de;⁶⁶ IR (film) 2971, 1740, 1457, 1372, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.91 (1H, ddd, *J* = 0.9, 5.7, 15.3 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.64 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.9, 15.3 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.27 (1H, m, H₂C-CH-CH), 4.01 (1H, dd, *J* = 6.0, 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 2.10 (1H, m, H₂C-CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.03 (3H, s, H₃CC(O)O), 0.91 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 138.7/128.6/128.3/127.1 (C Ar), 132.3 (Ph-CH-CH=CH), 128.6 (Ph-CH-CH=CH), 75.0 (Ph-CH-CH=CH), 74.4 (H₂C-CH-CH), 65.3 (H₂C-CH-CH), 36.6 (H₂C-CH-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O), 13.0 (CH₃).

5.13. (1*R*,2*E*,2'*R*,4*S*,5'*R*,6'*R*)-4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (*syn,anti*-175)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (52 μL, 0.37 mmol), Ac₂O (26 μL, 0.28 mmol), 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol), *syn,anti*-169 (31.5 mg, 0.093 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 75/25) gave *syn,anti*-175 (38.9 mg, 99%) as a colorless oil: R_f 0.25 (hexane/AcOEt 75/25); [α]_D²⁵ -93.1 (*c* 1.30, CHCl₃); IR (film) 2950, 1742, 1455, 1374, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.94 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.68 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.4, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.34 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₂-CH-CH), 3.97 (1H, ddd, *J* = 3.2, 6.0, 11.2 Hz, CH₂-CH-CH), 3.58 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.36 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.23 (6H, s, H₃CO), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.26 (3H, s, H₃C-C), 1.26 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 169.8 (C=O), 138.5/128.6/128.3/127.1 (C Ar), 132.4 (Ph-CH-CH=CH), 126.7 (Ph-CH-CH=CH), 99.3/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 74.8/72.4/68.2 (Ph-CH-CH=CH-CH-CH), 59.8 (CH₂-CH-CH), 48.0 (H₃CO), 47.9 (H₃CO), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O), 17.7/17.5 (H₃C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1836.

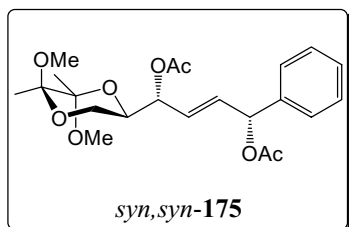
5.14. (1*S*,2*E*,2'*R*,4*S*,5'*R*,6'*R*)-4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (*anti,syn*-175)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (31 μL, 0.22 mmol), Ac₂O (16 μL, 0.17 mmol), 4-DMAP (0.3 mg, 0.003 mmol), *anti,syn*-169 (18.9 mg, 0.056 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 75/25) gave *anti,syn*-175 (23.6 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.25 (hexane/AcOEt 75/25); [α]_D²⁵ -71.0 (*c* 1.18, CHCl₃); IR (film) 2950, 1742, 1455, 1374, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.94 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.76 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.4, 15.6 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.26 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, CH₂-CH-CH), 3.89 (1H, ddd, *J* = 3.2, 7.2, 11.2 Hz, CH₂-CH-CH), 3.61 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.43 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH), 3.23 (3H, s, H₃CO), 3.14 (3H, s, H₃CO), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.25 (3H, s, H₃C-C), 1.22 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 169.6 (C=O), 138.8/132.5/128.5/128.2/127.9/127.1 (C Ar + CH=CH), 99.3/98.0 (H₃C-C-C-CH₃), 75.1/72.4/68.3 (Ph-CH-CH=CH-CH-CH), 60.4 (CH₂-CH-CH),

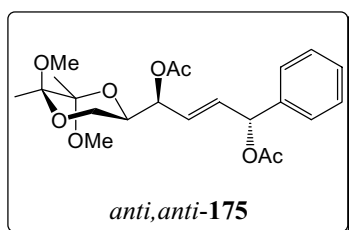
48.0 (H_3CO), 47.9 (H_3CO), 21.2 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 21.0 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 17.6/17.5 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$); HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 445.1833, found 445.1827.

5.15. (1*R*,2*E*,2'*R*,4*R*,5'*R*,6'*R*)-4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (*syn,syn*-175)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et_3N (34 μL , 0.24 mmol), Ac_2O (17 μL , 0.18 mmol), 4-DMAP (0.4 mg, 0.003 mmol), *syn,syn*-169 (20.5 mg, 0.061 mmol) and CH_2Cl_2 (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 80/20) gave *syn,syn*-175 (25.2 mg, 98%) as a colorless oil: R_f 0.09 (CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25} - 84.5$ (c 1.26, CHCl_3); IR (film) 2950, 1740, 1457, 1374, 1233 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.29 (5H, m, ArH), 6.26 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.96 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.0, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.66 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.2, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.31 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz, CH_2 -CH-CH), 3.95 (1H, ddd, $J = 3.2, 6.0, 11.2$ Hz, CH_2 -CH-CH), 3.58 (1H, t, $J = 11.2$ Hz, CH_xH_y -CH-CH), 3.33 (1H, dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, CH_xH_y -CH-CH), 3.23 (3H, s, H_3CO), 3.20 (3H, s, H_3CO), 2.09 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.07 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.26 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$), 1.26 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9 ($\text{C}=\text{O}$), 169.7 ($\text{C}=\text{O}$), 138.5/132.8/128.6/128.3/127.1/126.9 (C Ar + $\text{CH}=\text{CH}$), 99.3/98.0 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$), 74.9/72.5/68.4 (Ph-CH-CH=CH-CH-CH), 59.8 (CH_2 -CH-CH), 48.0 (H_3CO), 47.8 (H_3CO), 21.2 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 21.0 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 17.7/17.4 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$); HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 445.1833, found 445.1830.

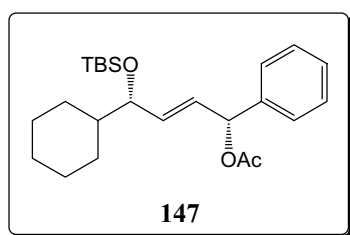
5.16. (1*S*,2*E*,2'*R*,4*R*,5'*R*,6'*R*)-4-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-2-enyl acetate (*anti,anti*-175)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et_3N (59 μL , 0.42 mmol), Ac_2O (30 μL , 0.31 mmol), 4-DMAP (0.7 mg, 0.006 mmol), *anti,anti*-169 (35.9 mg, 0.11 mmol) and CH_2Cl_2 (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 80/20) gave *anti,anti*-175 (43.4 mg, 97%) as a colorless oil: R_f 0.08 (CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{25} - 66.4$ (c 0.95, CHCl_3); IR (film) 2950, 1744, 1457, 1374, 1231 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (5H, m, ArH), 6.29 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.93 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.7, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.78 (1H, ddd, $J = 1.2, 6.0, 15.6$ Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.29 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz, CH_2 -CH-CH), 3.90 (1H, ddd, $J = 3.3, 7.2, 11.1$ Hz, CH_2 -CH-CH), 3.64 (1H, t, $J = 11.1$ Hz, CH_xH_y -CH-CH), 3.44 (1H, dd, $J = 3.3, 11.1$ Hz, CH_xH_y -CH-CH), 3.24 (3H, s, H_3CO), 3.18 (3H, s, H_3CO), 2.09 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.05 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.26 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$), 1.25 (3H, s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ

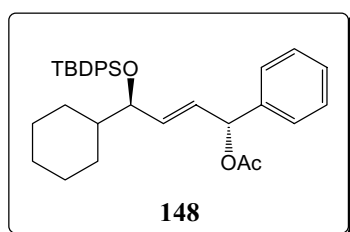
169.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.6 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.6/128.5/128.2/127.2 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 132.0 (Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 127.6 (Ph-CH-CH= $\underline{\text{C}}\text{H}$), 99.3/98.0 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 74.9/72.3/68.4 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 60.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}$), 48.0 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{O}}$), 47.9 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{O}}$), 21.2 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}$), 21.0 ($\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{O}$), 17.6/17.5 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); HRMS HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1834.

5.17. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (**147**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (52 μL , 0.38 mmol), Ac₂O (27 μL , 0.28 mmol), 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol), **143** (33.9 mg, 0.094 mmol) and CH₂Cl₂ (2 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave **147** (33.8 mg, 89%) as a colorless oil: R_f 0.45 (CH₂Cl₂/hexane 50/50); [α]_D²⁵ -19.1 (*c* 0.97, CHCl₃); IR (film) 2929, 1743, 1450, 1370, 1232 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.31 (5H, m, ArH), 6.27 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, CH-OAc), 5.75 (1H, dd, *J* = 5.4, 15.3 Hz, CH_x=CH_y), 5.66 (1H, dd, *J* = 5.4, 15.3 Hz, CH_x=CH_y), 3.81 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, CH-OTBS), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.82-1.55 (6H, m, H cHx), 1.38-0.87 (5H, m, H cHx), 0.87 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.00 (3H, s, H₃C-Si), -0.06 (3H, s, H₃C-Si); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 139.5/128.4/127.9/126.9 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 135.7/128.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 77.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OTBS}$), 75.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 44.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 29.0/28.4/26.6/26.3/26.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx), 25.9 ((CH₃)₃C), 21.2 (H₃CC(O)O), 18.2 ((CH₃)₃C), -4.2 (H₃C-Si), -4.9 (H₃C-Si).

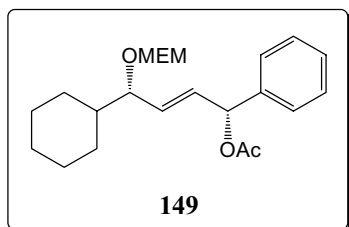
5.18. (1*R*,2*E*,4*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (**148**)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (55 μL , 0.40 mmol), Ac₂O (28 μL , 0.30 mmol), 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol), **144** (47.8 mg, 0.099 mmol) and CH₂Cl₂ (2 mL) at rt. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/hexane 50/50) gave **148** (41.6 mg, 80%) as a colorless oil: R_f 0.52 (CH₂Cl₂/hexane 50/50); [α]_D²⁵ +18.2 (*c* 0.92, CHCl₃); IR (film) 2932, 1740, 1427, 1369, 1233 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.52 (5H, m, ArH), 7.42-7.25 (8H, m, ArH), 7.12-7.03 (2H, m, ArH), 6.03 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, CH-OAc), 5.69 (1H, dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 5.23 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz, Ph-CH-CH=CH), 3.85 (1H, dd, *J* = 6.8, 15.2 Hz, CH-OTBDPS), 2.02 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.73-1.37 (6H, m, H cHx), 1.17-0.83 (14H, m, H cHx + (CH₃)₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 139.1/135.3/134.4/134.3/129.5/129.4/129.3/127.8/136.0/136.0/128.4/127.3/127.2/126.8 ($\underline{\text{C}}$ Ar + $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 78.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OTBDPS}$),

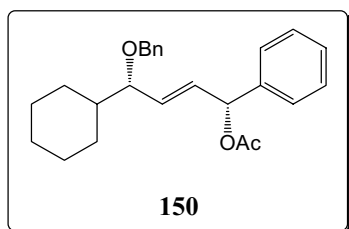
75.6 ($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 44.5 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 27.0 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 28.9/28.1/26.7/26.2/26.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ cHx}$), 21.2 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 19.4 ($(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$).

5.19. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-enyl acetate (149)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (31 μL , 0.22 mmol), Ac₂O (16 μL , 0.16 mmol), 4-DMAP (0.3 mg, 0.003 mmol), **145** (18.3 mg, 0.055 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave **149** (19.0 mg, 92%) as a colorless oil: R_f 0.31 (hexane/AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25}$ -62.3 (*c* 0.84, CHCl₃); IR (film) 2924, 1744, 1456, 1370, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (5H, m, ArH), 6.26 (1H, dd, *J* = 1.0, 6.0 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 5.80 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.56 (1H, ddd, *J* = 1.0, 8.1, 15.6 Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.74 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y$ -O), 4.61 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y$ -O), 3.83-3.49 (5H, m, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O + $\underline{\text{C}}\text{H-OMEM}$), 3.37 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{C-O}$), 2.09 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.90-1.83 (1H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.77-1.56 (4H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.51-1.40 (1H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.26-1.10 (3H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.02-0.85 (2H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 139.2/132.1/131.6/128.6/128.1/127.0 ($\underline{\text{C}} \text{ Ar} + \underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 92.7 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O), 80.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OMEM}$), 75.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 71.7/66.9 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O), 59.0 ($\text{H}_3\underline{\text{C-O}}$), 42.4 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$), 29.0/28.9/26.5/26.1/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ cHx}$), 21.3 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$).

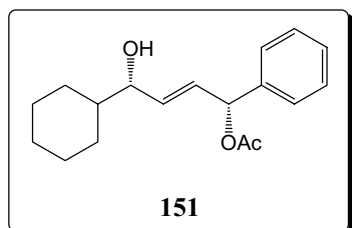
5.20. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Benzyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (150)



The general procedure (section 5.1.) was followed for Et₃N (51 μL , 0.37 mmol), Ac₂O (26 μL , 0.27 mmol), 4-DMAP (0.6 mg, 0.005 mmol), **146** (30.8 mg, 0.092 mmol) and CH₂Cl₂ (1 mL) at rt. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave **150** (34.6 mg, 100%) as a colorless oil: R_f 0.34 (hexane/AcOEt 90/10); $[\alpha]_D^{25}$ -26.9 (*c* 0.92, CHCl₃); IR (film) 2926, 1740, 1454, 1370 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (10H, m, ArH), 6.31 (1H, dd, *J* = 1.2, 6.0 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 5.78 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.6 Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.63 (1H, ddd, *J* = 1.2, 8.0, 15.6 Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.56 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y$ -O), 4.30 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_x\text{H}_y$ -O), 3.47 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H-OBn}$), 2.12 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.93 (1H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.73-1.44 (5H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.35-1.04 (3H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$), 1.00-0.84 (2H, m, $\underline{\text{H}} \text{ cHx}$); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 139.2/138.8/128.6/128.2/128.1/127.7/127.3/127.1 ($\underline{\text{C}} \text{ Ar}$), 132.3 (Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.8 (Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 83.8 ($\underline{\text{C}}\text{H-OBn}$), 75.4 ($\underline{\text{C}}\text{H-OAc}$), 70.3 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O), 42.5 ($\underline{\text{C}}\text{H cHx}$),

29.2/28.9/26.6/26.1/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx), 21.3 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$); HMRS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 401.2087, found 401.2074.

6. Deprotection: synthesis of (1*R*,2*E*,4*S*)-4-cyclohexyl-4-hydroxy-1-phenylbut-2-enyl acetate (**151**)



A solution of **147** (22.1 mg, 0.055 mmol) and TBAF (347 mg, 1.10 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **151** (10.3 mg, 69%) as a colorless oil: R_f 0.29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1); $[\alpha]_D^{25} +12.7$ (c 0.81, CHCl_3); IR (film) 3408, 2926, 1737, 1450, 1371, 1234 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.33 (5H, m, ArH), 6.28 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OAc}$), 5.82 (1H, dd, $J = 6.4$, 15.2 Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 5.76 (1H, dd, $J = 6.0$, 15.2 Hz, Ph-CH-CH= $\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.88 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 2.10 (3H, s, $\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 1.83-1.60 (6H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx), 1.44-0.83 (5H, m, $\underline{\text{H}}$ cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 139.2/128.5/128.1/127.0 ($\underline{\text{C}}$ Ar), 134.6 (Ph-CH-CH= $\underline{\text{C}}\text{H}$), 129.5 (Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 76.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 75.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OAc}$), 43.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ cHx), 28.8/28.3/26.4/26.1/26.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ cHx), 21.3 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$).

7. Isomerizations

7.1. Comparison between *Z* and *E*-isomer of *anti*-136: NMR experiments

7.1.1. Isomer *E*

A solution of (*E*)-*anti*-136 (10 mg) in CDCl_3 (0.7 mL) was treated with $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (10 mol%) at 60 °C. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that the reaction was completed after 2 h and that a single compound was formed: *anti*-137.

7.1.2. Isomer *Z*

A solution of (*Z*)-*anti*-136 (10 mg) in CDCl_3 (0.7 mL) was treated with $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (10 mol%) at 60 °C. The reaction was followed by NMR. The study of the NMR spectra indicated that there was a conversion of 50% after 24 h and that two major compounds were formed: *anti*-137 and *syn*-137 (*anti*-137/*syn*-137 75/25).

7.2. Catalysts

7.2.1. With TsOH·H₂O

A solution of (*E*)-**136** (10 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with TsOH·H₂O (20 mol%) and refluxed for 2 h. NMR spectra of the crude mixture showed that a single major compound was formed : **54**-ketone.

7.2.2. With BF₃·Et₂O

A solution of (*E*)-**136** (10 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with BF₃·Et₂O (20 mol%) and refluxed for 2 h. NMR spectra of the crude mixture showed that a single compound was formed : **54**-ketone.

7.2.3. With Sc(OTf)₃

A solution of (*E*)-**136** (10 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with Sc(OTf)₃ (20 mol%) and refluxed for 2 h. NMR spectra of the crude mixture showed that a single compound was formed: **54**-ketone.

7.3. Solvent effect

7.3.1. In CH₂Cl₂

A solution of (*E*)-*anti*-**136** (10.3 mg, 0.030 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was treated with PdCl₂(NCPPh)₂ (0.58 mg, 0.002 mmol) and stirred for 6 h. NMR spectra of the crude mixture showed there was a conversion of 83%.

7.3.2. In toluene

A solution of (*E*)-*anti*-**136** (10.5 mg, 0.030 mmol) in toluene (0.5 mL) was treated with PdCl₂(NCPPh)₂ (0.58 mg, 0.002 mmol) and stirred for 6 h. NMR spectra of the crude mixture showed there was a conversion of 66%.

7.3.3. In THF

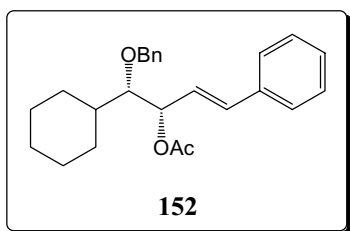
A solution of (*E*)-*anti*-**136** (10.0 mg, 0.030 mmol) in THF (0.5 mL) was treated with PdCl₂(NCPPh)₂ (0.58 mg, 0.002 mmol) and stirred for 6 h. NMR spectra of the crude mixture showed there was a conversion of 25%.

7.3.4. In CH₃CN

A solution of (*E*)-*anti*-**136** (10.4 mg, 0.030 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was treated with PdCl₂(NPh)₂ (0.58 mg, 0.002 mmol) and stirred for 6 h. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material (*Z*)-*anti*-**136**.

7.4. Isomerization of monoacetate derivatives

7.4.1. (1*S*,2*S*,3*E*)-1-Benzoyloxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate (**152**)



A solution of **150** (10.5 mg, 0.028 mmol) was refluxed in CH₂Cl₂ (1 mL) in presence of PdCl₂(NPh)₂ (1.1 mg, 0.003 mmol) for 40 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave a mixture of starting material **150** and **152** (**152/150** 85/15, 10.3 mg, 98%) as a colorless oil: R_f 0.34 (hexane/AcOEt 90/10); IR (film) 2929, 1740, 1451, 1372, 1234 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25 (5H, m, ArH), 6.67 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 6.19 (1H, dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 5.65 (1H, ddd, *J* = 1.2, 5.6, 7.6 Hz, cHx-CH-CH), 4.71 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, Ph-CH₂-O), 4.62 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, Ph-CH₂-O), 3.33 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, cHx-CH-CH), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.91-0.90 (11H, m, cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C=O), 138.7/136.4/133.3/128.6/128.3/127.9/127.7/127.5/126.6/125.1 (C Ar) + Ph-CH=CH), 85.4/75.4/75.1 (Ph-CH₂-O-CH-CH-OAc), 39.8 (CH cHx), 30.0/27.7/26.4/26.3/26.1 (CH₂ cHx), 21.3 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₅H₃₀O₃Na (M+Na)⁺ 401.2087, found 401.2090.

7.4.2. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (**147**)

A solution of **147** (10.6 mg, 0.026 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with PdCl₂(NPh)₂ (1.01 mg, 0.003 mmol) and refluxed for 15 h. NMR of the crude mixture showed there was only starting material **147**.

7.4.3. (1*R*,2*E*,4*R*)-4-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (**148**)

A solution of **148** (8.7 mg, 0.017 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with PdCl₂(NPh)₂ (0.63 mg, 0.002 mmol) and refluxed for 4 h. NMR of the crude mixture showed there was only starting material **148**.

7.4.4. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Cyclohexyl-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-1-phenylbut-2-enyl acetate (**149**)

A solution of **149** (7.2 mg, 0.019 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with PdCl₂(NPh)₂ (0.73 mg, 0.002 mmol) and refluxed for 4 h. NMR of the crude mixture showed there was only starting material **149**.

7.4.5. (1*R*,2*E*,4*S*)-4-Benzoyloxy-4-cyclohexyl-1-phenylbut-2-enyl acetate (**151**)

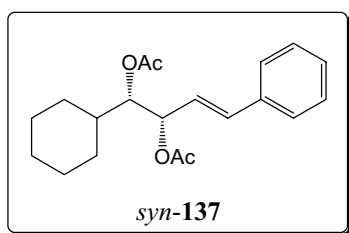
A solution of **151** (9.8 mg, 0.034 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with PdCl₂(NPh)₂ (1.30 mg, 0.003 mmol) and refluxed for 4 h. NMR of the crude mixture showed a complex mixture.

7.5. General procedure for isomerization

Synthesis of (*E*)-2-acetoxy-1-alkyl-4-phenylbut-3-enyl acetate. A solution of (*E*)-4-acetoxy-1-alkyl-4-phenylbut-2-enyl acetate was refluxed in CH₂Cl₂ in presence of PdCl₂(NPh)₂ until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the (*E*)-2-acetoxy-1-alkyl-4-phenylbut-3-enyl acetate.

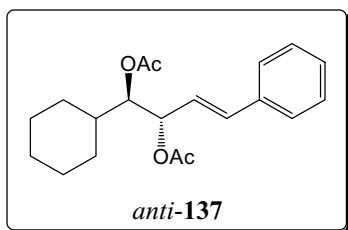
7.6. Isomerization of *syn* and *anti* isomer of (*E*)-**136**

7.6.1. (1*S*,2*S*,3*E*)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (*syn*-**137**)



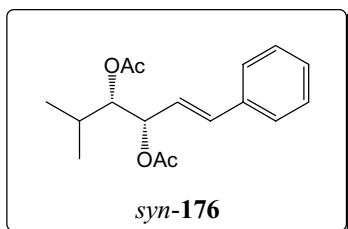
The general procedure (section 7.5.) was followed for (*E*)-*syn*-**136** (353 mg, 1.07 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL), PdCl₂(NPh)₂ (21 mg, 0.053 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave *syn*-**137** (346 mg, 98%) as a white solid: R_f 0.54 (CH₂Cl₂); mp 122-123 °C; [α]_D²⁵ +35.7 (*c* 0.80, CHCl₃); IR (film) 2928, 1738, 1449, 1376, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.23 (5H, m, ArH), 6.66 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.04 (1H, dd, *J* = 7.2, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.65 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, cHx-CH-CH), 5.00 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, cHx-CH-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.80-1.56 (6H, m, H cHx), 1.35-1.01 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 136.1/128.6/128.2/126.7 (C Ar), 134.1 (Ph-CH=CH), 123.8 (Ph-CH=CH), 77.3 (cHx-CH-CH), 73.3 (cHx-CH-CH), 38.2 (CH cHx), 29.5/27.4/26.1/25.9/25.8 (CH₂ cHx), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₀H₂₆O₄Na (M+Na)⁺ 353.1723, found 353.1724.

7.6.2. (1*R*,2*S*,3*E*)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (*anti*-137)



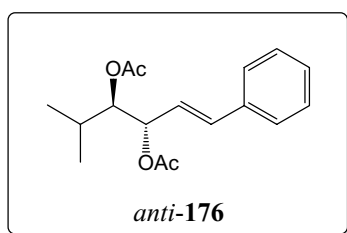
The general procedure (section 7.5.) was followed for (*E*)-*anti*-**136** (21.2 mg, 0.064 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (1.2 mg, 0.003 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave *anti*-**137** (20.3 mg, 96%) as a white solid: R_f 0.50 (CH₂Cl₂); mp 73-74 °C; [α]_D²⁵ +92.7 (*c* 1.01, CHCl₃); IR (film) 2928, 1741, 1450, 1369, 1229 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.27 (5H, m, ArH), 6.69 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 6.20 (1H, dd, *J* = 8.4, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 5.59 (1H, dd, *J* = 4.2, 8.4 Hz, cHx-CH-CH), 5.03 (1H, dd, *J* = 4.2, 8.1 Hz, cHx-CH-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.78-1.51 (6H, m, H cHx), 1.30-0.92 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 136.1/128.6/128.2/126.7 (C Ar), 135.6 (Ph-CH=CH), 122.7 (Ph-CH=CH), 77.1 (cHx-CH-CH), 73.9 (cHx-CH-CH), 38.2 (CH cHx), 29.0/28.2/26.1/25.7/25.6 (CH₂ cHx), 21.2 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O); HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₇O₄ (M+H)⁺ 331.1909, found 331.1912.

7.7. (1*E*,3*S*,4*S*)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (*syn*-176)



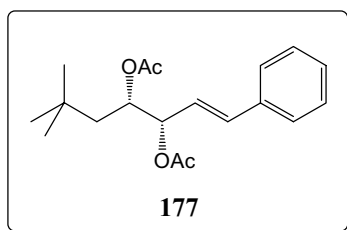
The general procedure (section 7.5.) was followed for *syn*-**170** (14.8 mg, 0.034 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (0.7 mg, 0.002 mmol) for 6 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave *syn*-**176** (12.1 mg, 82%) as a colorless oil: R_f 0.45 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ +42.2 (*c* 0.86, CHCl₃); IR (film) 2928, 1738, 1449, 1376, 1231 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.24 (5H, m, ArH), 6.68 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 6.04 (1H, dd, *J* = 7.5, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 5.61 (1H, ddd, *J* = 0.9, 6.3, 7.5 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 5.01 (1H, dd, *J* = 5.4, 6.3 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.95 (1H, m, (CH₃)₂CH-CH-CH), 0.96 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C=O), 170.0 (C=O), 136.0/134.4/128.6/128.2/126.7/123.6 (C Ar + Ph-CH=CH), 77.7 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 74.0 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 28.7 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O), 19.4 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 16.8 ((CH₃)₂CH-CH-CH); HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₇H₂₃O₄ (M+H)⁺ 291.1596, found 291.1595.

7.8. (1*E*,3*S*,4*R*)-4-Acetoxy-5-methyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (*anti*-176)

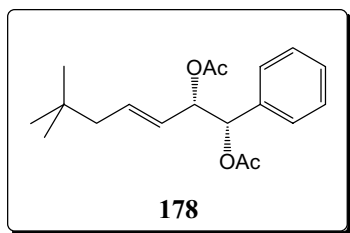


The general procedure (section 7.5.) was followed for *anti*-**170** (21.2 mg, 0.064 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (1.2 mg, 0.003 mmol) for 4 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave *anti*-**176** (20.3 mg, 96%) as a colorless oil: R_f 0.34 (CH₂Cl₂); [α]_D²⁵ +121.1 (*c* 0.96, CHCl₃); IR (film) 2968, 1740, 1370, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.25 (5H, m, ArH), 6.69 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.18 (1H, dd, *J* = 8.4, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.57 (1H, ddd, *J* = 0.4, 4.4, 8.4 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 4.99 (1H, dd, *J* = 4.4, 7.6 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.87 (1H, m, (CH₃)₂CH-CH-CH), 0.99 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH), 0.91 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, (CH₃)₂CH-CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C=O), 170.2 (C=O), 136.3/128.8/128.5/127.0 (C Ar), 135.9 (Ph-CH=CH), 123.1 (Ph-CH=CH), 78.0 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 74.4 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 29.1 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 21.4 (H₃CC(O)O), 21.1 (H₃CC(O)O), 19.1 ((CH₃)₂CH-CH-CH), 18.2 ((CH₃)₂CH-CH-CH); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₂O₄Na (M+Na)⁺ 313.1410, found 313.1413.

7.9. (1*E*,3*S*,4*S*)-4-Acetoxy-6,6-dimethyl-1-phenylhept-1-en-3-yl acetate (177**)**

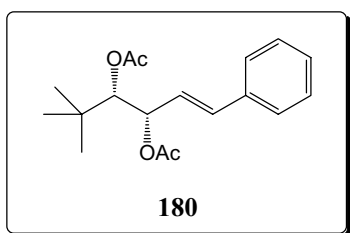


The general procedure (section 7.5.) was followed for **171** (10.6 mg, 0.031 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (0.6 mg, 0.002 mmol) for 40 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 90/10) gave a mixture of regioisomers **177** and **178** (10.6 mg, 100%, **177/178** 93/7) as a colorless oil. Data for **177**: R_f 0.56 (hexane/AcOEt 80/20); [α]_D²⁵ +18.0 (*c* 0.76, CHCl₃); IR (film) 2958, 1744, 1449, 1370, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.24 (5H, m, ArH), 6.64 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.06 (1H, dd, *J* = 7.2, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.43 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0, 7.2 Hz, (CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 5.28 (1H, ddd, *J* = 2.0, 6.0, 8.8 Hz, (CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.03 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.58 (1H, dd, *J* = 8.8, 14.9 Hz, (CH₃)₃C-CH_xH_y-CH-CH), 1.50 (1H, dd, *J* = 2.0, 14.9 Hz, (CH₃)₃C-CH_xH_y-CH-CH), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂-CH-CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 169.9 (C=O), 136.0/128.6/128.2/126.7 (C Ar), 134.6 (Ph-CH=CH), 123.5 (Ph-CH=CH), 75.6 ((CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 71.1 ((CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 43.4 ((CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 30.0 ((CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 29.6 ((CH₃)₃C-CH₂-CH-CH), 21.2 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₉H₂₆O₄Na (M+Na)⁺ 341.1723, found 341.1718.



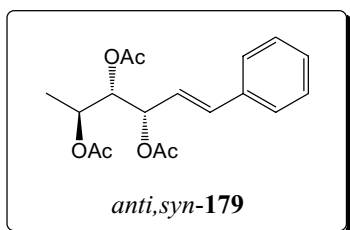
Characteristic signals of **178**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH-CH=CH), 5.67 (1H, dd, $J = 7.5, 15.2$ Hz, Ph-CH-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ =CH), 5.61 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, Ph-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH), 5.19 (1H, ddt, $J = 1.2, 7.5, 15.3$ Hz, Ph-CH-CH- $\underline{\text{C}}\text{H}$ =CH), 2.07 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.05 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 0.90 (9H, s, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}-\text{CH}_2$).

7.10. (1E,3S,4S)-4-Acetoxy-5,5-dimethyl-1-phenylhex-1-en-3-yl acetate (180)



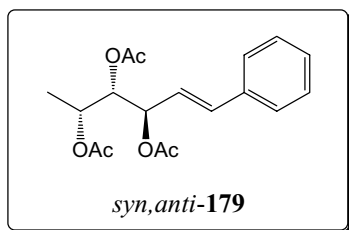
The general procedure (section 7.5.) was followed for **172** (9.5 mg, 0.036 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL), $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (1.4 mg, 0.004 mmol) for 40 h. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **172**.

7.11. (2S,3S,4S,5E)-3,4-Diacetoxy-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate (anti,syn-179)



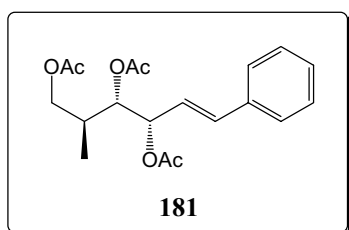
The general procedure (section 7.5.) was followed for *anti,syn*-**173** (1.66 g, 4.97 mmol), CH_2Cl_2 (30 mL), $\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2$ (95 mg, 0.25 mmol) for 24 h. Purification by flash chromatography (hexane/ Et_2O 70/30) gave *anti,syn*-**179** (1.165 mg, 70%) as a white solid: R_f 0.41 (hexane/ Et_2O 50/50); mp 68-70 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +21.2$ (c 0.40, CHCl_3); IR (film) 2925, 1740, 1457, 1370, 1218 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.25 (5H, m, ArH), 6.68 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 6.06 (1H, dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz, Ph-CH= $\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.64 (1H, ddd, $J = 1.2, 5.6, 7.2$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.30 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.07 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}$), 2.10 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.09 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.02 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.24 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 135.8/134.9/128.6/128.4/126.7/122.7 ($\underline{\text{C}}$ Ar + Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 74.1/72.2/67.9 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 21.0 ($\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 21.0 ($\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 20.8 ($\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 15.4 ($\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$); HMRS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 357.1309, found 357.1301.

7.12. (2*R*,3*S*,4*R*,5*E*)-3,4-Diacetoxy-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate
(*syn,anti*-179)



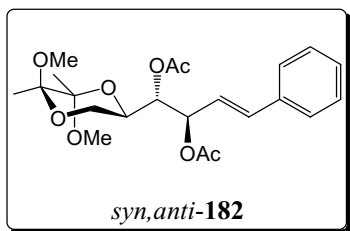
The general procedure (section 7.5.) was followed for *syn,anti*-173 (15.5 mg, 0.046 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (1.8 mg, 0.005 mmol) for 24 h. Purification by flash chromatography (hexane/Et₂O 70/30) gave *syn,anti*-179 (7.9 mg, 51%) as a colorless oil: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 80/20) [α]_D²⁵ -14.3 (*c* 0.62, CHCl₃) for 80% de;⁶⁶ IR (film) 2927, 1742, 1451, 1372, 1219 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (5H, m, ArH), 6.70 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 6.08 (1H, dd, *J* = 8.7, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 5.51 (1H, ddd, *J* = 0.9, 6.9, 8.7 Hz, H₃C-CH-CH-CH), 5.25-5.19 (2H, m, H₃C-CH-CH-CH), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.22 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H₃C-CH-CH-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 170.1 (C=O), 169.7 (C=O), 136.1 (Ph-CH=CH), 135.8/128.6/128.4/126.8 (C Ar), 123.0 (Ph-CH=CH), 74.1/72.3/67.4 (H₃C-CH-CH-CH), 21.0 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O), 20.7 (H₃CC(O)O), 16.5 (H₃C-CH-CH-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₂O₆Na (M+Na)⁺ 357.1309, found 357.1300.

7.13. (2*S*,3*S*,4*S*,5*E*)-3,4-Diacetoxy-2-methyl-6-phenylhex-5-enyl acetate
(181)



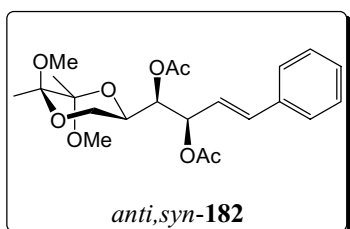
The general procedure (section 7.5.) was followed for 174 (13.7 mg, 0.043 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (0.8 mg, 0.002 mmol) for 24 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave a mixture of starting material 174 and 181 (174/181 93/7, 12.0 mg, 88%) as a colorless oil: R_f 0.15 (hexane/AcOEt 80/20) [α]_D²⁵ +25.7 (*c* 0.68, CHCl₃) for 52% de;⁶⁶ IR (film) 2929, 1735, 1457, 1372, 1221 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.26 (5H, m, ArH), 6.67 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.06 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.70 (1H, ddd, *J* = 1.2, 5.6, 6.8 Hz, H₂C-CH-CH-CH), 5.14 (1H, dd, *J* = 5.6, 6.4 Hz, H₂C-CH-CH-CH), 4.08 (1H, dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 4.03 (1H, dd, *J* = 6.0, 11.2 Hz, CH₂H_γ-CH-CH), 2.21 (1H, m, H₂C-CH-CH-CH), 2.11 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.03 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C=O), 170.2 (C=O), 169.9 (C=O), 135.9/128.6/128.3/126.7 (C Ar), 134.3 (Ph-CH=CH), 123.5 (Ph-CH=CH), 74.9 (H₂C-CH-CH-CH), 73.2 (H₂C-CH-CH-CH), 65.1 (H₂C-CH-CH-CH), 33.4 (H₂C-CH-CH-CH), 21.0 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O), 20.7 (H₃CC(O)O), 14.4 (CH₃).

7.14. (1*S*,2*R*,2'*R*,3*E*,5'*R*,6'*R*)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (*syn,anti*-182)



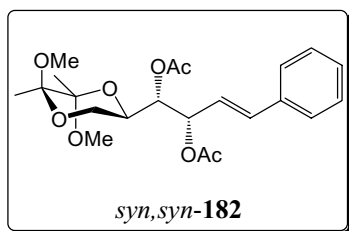
The general procedure (section 7.5.) was followed for *syn,anti*-175 (25.7 mg, 0.061 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (2.3 mg, 0.005 mmol) for 36 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave *syn,anti*-182 (17.4 mg, 68%) as a colorless oil: R_f 0.40 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -102.0 (*c* 0.70, CHCl₃); IR (film) 2950, 1742, 1451, 1374, 1223 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (5H, m, ArH), 6.70 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 6.09 (1H, dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, Ph-CH=CH), 5.60 (1H, ddd, *J* = 0.8, 6.8, 8.4 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 5.19 (1H, dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 4.16 (1H, ddd, *J* = 3.2, 4.4, 11.2 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 3.69 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH-CH), 3.45 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, CH_xH_y-CH-CH-CH), 3.23 (3H, s, H₃CO), 3.22 (3H, s, H₃CO), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.29 (3H, s, H₃C-C), 1.26 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 169.6 (C=O), 136.0/135.9/128.6/128.3/126.7/123.0 (C Ar + Ph-CH=CH), 99.5/98.1 (H₃C-C-C-CH₃), 72.2/71.7/65.7 (CH₂-CH-CH-CH), 59.8 (CH₂-CH-CH-CH), 48.0 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 21.2 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O), 17.8/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1843.

7.15. (1*R*,2*R*,2'*R*,3*E*,5'*R*,6'*R*)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (*anti,syn*-182)



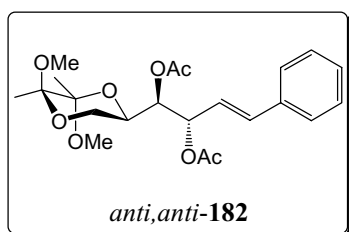
The general procedure (section 7.5.) was followed for *anti,syn*-175 (532 mg, 1.26 mmol), CH₂Cl₂ (12 mL), PdCl₂(NPh)₂ (24 mg, 0.063 mmol) for 24 h. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave *anti,syn*-182 (473 mg, 89%) as a white solid: R_f 0.48 (hexane/AcOEt 70/30); mp 144-146 °C; [α]_D²⁵ -101.4 (*c* 0.80, CHCl₃); IR (film) 2950, 1746, 1451, 1374, 1219 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.21 (5H, m, ArH), 6.61 (1H, dd, *J* = 1.2, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 6.01 (1H, dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, Ph-CH=CH), 5.82 (1H, ddd, *J* = 1.2, 3.0, 6.6 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 5.17 (1H, dd, *J* = 3.0, 8.4 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 4.13 (1H, ddd, *J* = 3.3, 8.4, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 3.68 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH-CH), 3.42 (1H, dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, CH_xH_y-CH-CH-CH), 3.23 (3H, s, H₃CO), 3.21 (3H, s, H₃CO), 2.13 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.29 (3H, s, H₃C-C), 1.27 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 136.0/133.5/128.6/128.1/126.6/123.4 (C Ar + Ph-CH=CH), 99.4/98.1 (H₃C-C-C-CH₃), 72.9/71.5/64.9 (CH₂-CH-CH-CH), 60.8 (CH₂-CH-CH-CH), 48.1 (H₃CO), 48.1 (H₃CO), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.6 (H₃CC(O)O), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1844.

7.16. (1S,2S,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (*syn,syn*-182)



The general procedure (section 7.5.) was followed for *syn,syn*-175 (59.8 mg, 0.160 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), PdCl₂(NPh)₂ (6.2 mg, 0.016 mmol) for 40 h. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave *syn,syn*-182 (42.7 mg, 71%) as a colorless oil: R_f 0.32 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -45.8 (*c* 0.86, CHCl₃); IR (film) 2948, 1744, 1451, 1374, 1221 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.24 (5H, m, ArH), 6.71 (1H, dd, *J* = 0.8, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.12 (1H, dd, *J* = 7.6, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.70 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.8, 7.6 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 5.16 (1H, dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 4.18 (1H, ddd, *J* = 3.2, 4.4, 11.2 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 3.67 (1H, t, *J* = 11.2 Hz, CH₂H_γ-CH-CH-CH), 3.43 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, CH₂H_γ-CH-CH-CH), 3.23 (3H, s, H₃CO), 3.21 (3H, s, H₃CO), 2.12 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.29 (3H, s, H₃C-C), 1.25 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 169.6 (C=O), 135.8/135.6/128.6/128.4/126.6/122.8 (C Ar + Ph-CH=CH), 99.5/98.1 (H₃C-C-C-CH₃), 72.3/72.2 (CH₂-CH-CH-CH), 66.1 (CH₂-CH-CH-CH), 59.8 (CH₂-CH-CH-CH), 48.4 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O), 17.8/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1841.

7.17. (1R,2S,2'R,3E,5'R,6'R)-2-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-4-phenylbut-3-enyl acetate (*anti,anti*-182)

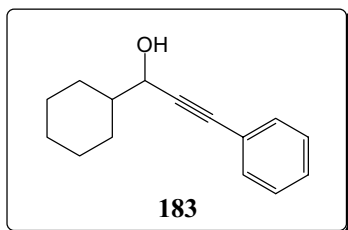


The general procedure (section 7.5.) was followed for *anti,anti*-175 (20.0 mg, 0.047 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), PdCl₂(NPh)₂ (0.9 mg, 0.002 mmol) for 48 h. Purification by flash chromatography (hexane/CH₂Cl₂ 50/50) gave *anti,anti*-182 (15.6 mg, 78%) as a colorless oil: R_f 0.36 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -51.5 (*c* 0.77, CHCl₃); IR (film) 2950, 1746, 1374, 1241 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (5H, m, ArH), 6.73 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, Ph-CH=CH), 6.25 (1H, dd, *J* = 8.1, 16.2 Hz, Ph-CH=CH), 5.79 (1H, ddd, *J* = 0.9, 3.0, 8.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 5.19 (1H, dd, *J* = 3.0, 5.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 4.11 (1H, ddd, *J* = 3.3, 5.1, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH), 3.69 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, CH₂H_γ-CH-CH-CH), 3.45 (1H, dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, CH₂H_γ-CH-CH-CH), 3.24 (3H, s, H₃CO), 3.22 (3H, s, H₃CO), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.28 (3H, s, H₃C-C), 1.26 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C=O), 169.7 (C=O), 136.0/135.9/128.6/128.3/126.6/122.4 (C Ar + Ph-CH=CH), 99.3/98.1 (H₃C-C-C-CH₃), 73.5 (CH₂-CH-CH-CH), 73.3 (CH₂-CH-CH-CH), 65.5 (CH₂-CH-CH-CH), 60.7 (CH₂-CH-CH-CH), 48.5 (H₃CO), 48.0 (H₃CO), 21.1 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O), 17.7/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HMRS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₃₀O₈Na (M+Na)⁺ 445.1833, found 445.1843.

8. Transformations of the styryl moiety

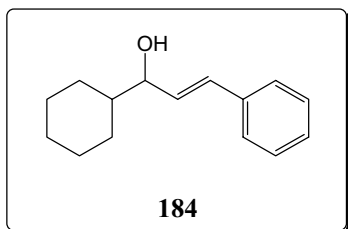
8.1. Synthesis and transformations of a model

8.1.1. 1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-ynol (**183**)¹⁴⁴



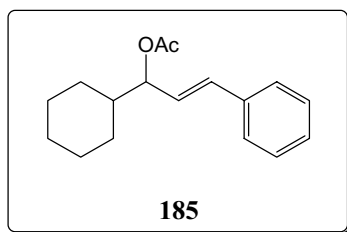
Lithium phenylacetylide (1.0 M in THF, 10 mL, 10 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of cyclohexanecarbaldehyde (1.45 mL, 12.0 mmol) in THF (10 mL) and the mixture was stirred for 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **183** (1.796 g, 84%) as a colorless oil: R_f 0.53 (CH_2Cl_2); IR (film) 3340, 2925, 2852, 2230, 1490 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.42 (2H, m, ArH), 7.31-7.29 (3H, m, ArH), 4.38 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, cHx-CH-C \equiv C), 1.95-1.60 (7H, m, H cHx + OH), 1.37-1.09 (5H, m, H cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 131.7/128.3/128.2/122.7 (C Ar), 89.2/85.6 (C \equiv C), 67.7 (cHx-CH-C \equiv C), 44.3 (CH cHx), 28.6/28.2/26.4/25.9/25.9 (CH $_2$ cHx).

8.1.2. (*E*)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-enol (**184**)¹⁴⁵



A solution of **183** (1.80 g, 8.40 mmol) in THF (2 x 5 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH_4 (1.13 g, 29.3 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under N_2 and the mixture was stirred at rt until TLC showed no significant change. The reaction was quenched with saturated potassium and sodium tartrate. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1) gave **184** (1.691 g, 93%) as a colorless oil: R_f 0.34 (CH_2Cl_2); IR (film) 3376, 2925, 1495, 1448 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.22 (5H, m, ArH), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, Ph-CH=CH), 6.22 (1H, dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz, Ph-CH=CH), 4.01 (1H, m, cHx-CH-CH=CH), 1.98-0.98 (12H, m, H cHx + OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.8/128.5/127.5/126.4 (C Ar), 131.2/131.0 (CH=CH), 77.5 (cHx-CH-CH=CH), 44.0 (CH cHx), 28.9/28.6/26.5/26.1/26.0 (CH $_2$ cHx).

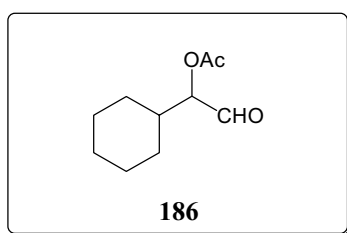
8.1.3. (*E*)-1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-enyl acetate (**185**)¹⁴⁶



Anhydrous Et₃N (3.20 mL, 22.8 mmol), Ac₂O (1.44 mL, 15.2 mmol) and 4-DMAP (46 mg, 0.38 mmol) were added to a solution of **184** (1.644 g, 7.6 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL) under N₂. The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) gave **185** (1.905 g, 97%) as a colorless oil: R_f 0.66 (CH₂Cl₂); IR (film) 3027, 1737, 1238 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.18 (5H, m, ArH), 6.57 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.11 (1H, dd, *J* = 7.6, 16.0 Hz, Ph-CH=CH), 5.21 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, cHx-CH-CH=CH), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.87-1.58 (6H, m, H cHx), 1.30-0.96 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 136.4/128.5/127.8/126.5 (C Ar), 133.2 (Ph-CH=CH), 126.5 (Ph-CH=CH), 78.8 (cHx-CH-CH=CH), 41.9 (CH cHx), 28.7/28.7/26.3/25.9/25.9 (CH₂ cHx), 21.3 (H₃CC(O)O).

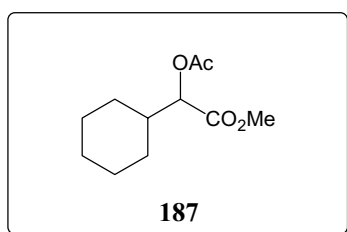
8.1.4. Functionalization in α position

8.1.4.1. 2-Acetoxy-2-cyclohexylacetaldehyde (**186**)



Potassium osmate(VI) (1.5 mg, 0.004 mmol) was added to a solution of **185** (41.0 mg, 0.159 mmol), NaIO₄ (171 mg, 0.800 mmol) and 2,6-lutidine (47 μL, 0.40 mmol) in dioxane (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 3 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **186** (27.2 mg, 93%) as a colorless oil: R_f 0.37 (hexane/AcOEt 70/30); IR (film) 2930, 1740, 1451, 1372 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, cHx-CH-CHO), 4.85 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.5 Hz, cHx-CH-CHO), 2.18 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.93 (1H, m, H cHx), 1.81-1.58 (5H, m, H cHx), 1.37-1.09 (5H, m, H cHx).

8.1.4.2. Methyl 2-acetoxy-2-cyclohexylacetate (**187**)



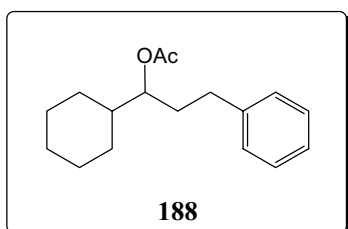
Ruthenium(III) chloride *n*-hydrate* (4.0 mg, 0.015 mmol) was added to a solution of **185** (68.8 mg, 0.228 mmol) and NaIO₄ (256 mg, 1.20 mmol) in CCl₄ (400 μL), CH₃CN (400 μL) and H₂O (700 μL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with

K_2CO_3 (126 mg, 0.912 mmol) and MeI (43 μ L, 0.68 mmol) in DMF (5 mL) at rt during 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 50/50) gave **187** (38.6 mg, 86%, 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.38 (hexane/ CH_2Cl_2 50/50); IR (film) 2933, 1745, 1449, 1373 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (1H, ddd, $J = 5.1$ Hz, cHx-CH), 3.74 (3H, s, H_3C-O), 2.13 (3H, s, $H_3CC(O)O$), 1.95-1.62 (6H, m, H cHx), 1.38-1.07 (5H, m, H cHx); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7/170.3 ($C=O$), 76.5 (cHx-CH), 52.0 (H_3C-O), 39.4 (CH cHx), 28.9/27.7/25.9/25.9/25.8 (CH_2 cHx), 20.6 ($H_3CC(O)O$).

*calculations based on $n = 1$

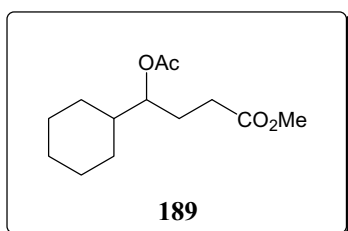
8.1.5. Functionalization in γ position

8.1.5.1. 1-Cyclohexyl-3-phenylpropyl acetate (**188**)



Platinum on carbon (5 wt.%, 39 mg, 0.010 mmol) was added to a solution of **185** (121 mg, 0.500 mmol) in AcOEt (5 mL). The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short path of Celite®. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 1/1) on silica gel gave **188** (117 mg, 97%) as a colorless oil: R_f 0.40 (hexane/ CH_2Cl_2 1/1); IR (film) 2928, 1735, 1451, 1370, 1241 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.24 (2H, m, ArH), 7.19-7.15 (3H, m, ArH), 4.81 (1H, m, cHx-CH-CH₂-CH₂), 2.67-2.55 (2H, m, cHx-CH-CH₂-CH₂), 2.04 (3H, s, $H_3CC(O)O$), 1.90-1.83 (2H, m, cHx-CH-CH₂-CH₂), 1.78-1.62 (5H, m, H cHx), 1.57-1.45 (1H, m, H cHx), 1.27-1.10 (3H, m, H cHx), 1.08-0.96 (2H, m, H cHx); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9 ($C=O$), 141.8/128.3/128.3/125.8 (C Ar), 76.6 (cHx-CH-CH₂-CH₂), 41.3 (CH cHx), 33.0/32.0 (cHx-CH-CH₂-CH₂), 28.8/28.1/26.3/26.1/26.0 (CH_2 cHx), 21.1 ($H_3CC(O)O$).

8.1.5.2. Methyl 4-acetoxy-4-cyclohexylbutanoate (**189**)



Ruthenium(III) chloride *n*-hydrate* (0.5 mg, 0.002 mmol) was added to a solution of **188** (28.2 mg, 0.100 mmol) and $NaIO_4$ (384 mg, 1.80 mmol) in CCl_4 (400 μ L), CH_3CN (400 μ L) and H_2O (800 μ L) and the mixture was vigorously stirred at rt for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with K_2CO_3 (30 mg, 0.22 mmol) and MeI (10 μ L, 0.16 mmol) in DMF (5 mL) at rt during 2 h.

Water was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **189** (15.2 mg, 58%, 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.72 (CH₂Cl₂/MeOH 99/1); IR (film) 2929, 1740, 1448, 1372, 1239 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (1H, ddd, *J* = 3.4, 6.4, 8.8 Hz, cHx-CH-CH₂-CH₂), 3.67 (3H, s, H₃C-O), 2.32 (1H, dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, cHx-CH-CH₂-CH_aH_b), 2.30 (1H, dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, cHx-CH-CH₂-CH_aH_b), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.98-1.65 (7H, m, H cHx + cHx-CH-CH₂-CH₂), 1.55-1.45 (1H, m, H cHx), 1.25-0.96 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6/170.4 (C=O), 76.9 (cHx-CH-CH₂-CH₂), 51.6 (H₃C-O), 41.3 (CH cHx), 30.3/28.7/28.3/26.4/26.3/26.0/25.9 (CH₂ cHx + cHx-CH-CH₂-CH₂), 21.0 (H₃CC(O)O).

*calculations based on *n* = 1

8.1.6. Functionalization in β position

8.1.6.1. Hydroboration with BH₃

A solution of **185** (26 mg, 0.10 mmol) in THF (2 mL) was treated with BH₃·THF (1.0 M in THF, 300 μL, 0.300 mmol) at -78 °C and stirred for 2 h. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **185**.

8.1.6.2. Hydroboration with BH₃·pyr

A solution of **185** (51.3 mg, 0.200 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was treated with BH₃·pyr (1.0 M in pyridine, 20 μL, 0.20 mmol) and I₂ (25 mg, 0.10 mmol) at 0 °C and stirred for 2 h. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **185**.

8.1.6.3. Hydroboration with catecholborane, RhCl(PPh₃)₃ and PPh₃

A solution of **185** (122 mg, 0.500 mmol) in THF (0.5 mL) was treated with RhCl(PPh₃)₃ (15 mg, 0.015 mmol). A solution of PPh₃ (66 mg, 0.25 mmol) in THF (0.5 mL) was added via canula followed by a solution of catecholborane (1.0 M in THF, 550 μL, 0.550 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 h and quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **185**.

8.1.6.4. Oxidation with CuCl and PdCl₂

A solution of **188** (65 mg, 0.25 mmol) in a mixture of DMF (0.5 mL) and H₂O (0.5 mL) was treated with CuCl (74 mg, 0.75 mmol) and PdCl₂ (44 mg, 0.12 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 h bubbling air into the solution and quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.5. Oxidation with CuCl and PdCl₂(NCPPh)₂

(–)-Sparteine (47 mg, 0.20 mmol) and PdCl₂(NCPPh)₂ (77 mg, 0.20 mmol) in solution in 1,2-dichloroethane (2 mL) were heated at 65 °C during 2 h. The solvent was removed and CuCl (2.5 mg, 0.025 mmol) and a solution of **188** (129 mg, 0.500 mmol) in MeOH (3.5 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 24 h with air bubbling through the solution and quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.6. Oxidation with DDQ

Compound **188** (26 mg, 0.10 mmol) was diluted in hot AcOH (10 mL), then H₂O (2 mL) was added slowly at 50 °C followed by careful addition of DDQ (68 mg, 0.30 mmol). The reaction mixture was refluxed for 15 h. The solvent was removed under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.7. Oxidation with CuSO₄, Na₂S₂O₈

A solution of **188** (9.0 mg, 0.035 mmol) in a mixture of CH₃CN (0.3 mL) and H₂O (0.3 mL) was treated with CuSO₄·5H₂O (15 mg, 0.038 mmol) and Na₂S₂O₈ (25 mg, 0.10 mmol) and stirred for 5 h at rt. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.8. Oxidation with Celite® and PCC

A solution of **188** (8.0 mg, 0.030 mmol) in benzene (1 mL) was treated with Celite® (130 mg) and PCC (130 mg, 0.615 mmol) under air atmosphere. The mixture was refluxed for 5 h.

The mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.9. Oxidation with Celite®, PCC and ^tBuOOH

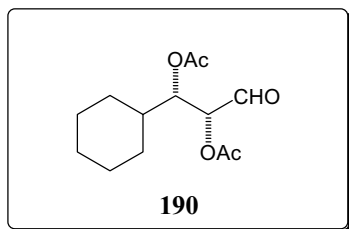
A solution of **188** (10.0 mg, 0.038 mmol) in benzene (0.5 mL) was treated with Celite® (50 mg), PCC (33 mg, 0.15 mmol) and ^tBuOOH (5.0-6.0M in decanes, 31 μ L, 0.15 mmol) at 30 °C for 2 h. The mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

8.1.6.10. Bromination with NBS and AIBN

A solution of **188** (20.0 mg, 0.078 mmol) in CCl₄ (0.5 mL) was treated with NBS (30 mg, 0.17 mmol) and AIBN (7 mg, 0.004 mmol) and refluxed for 3 h. The mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed there was only starting material **188**.

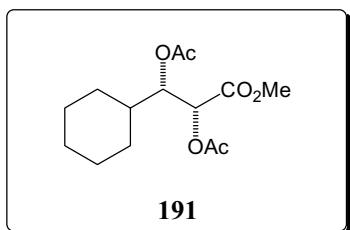
8.2. Transformations of (1*S*,2*S*,3*E*)-2-acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbut-3-enyl acetate (*syn*-**137**)

8.2.1. (2*RS*,3*SR*)-2,3-Diacetoxy-3-cyclohexylpropanal (**190**)



Potassium osmate(VI) (0.4 mg, 0.001 mmol) was added to a solution of (\pm) *syn*-**137** (15.1 mg, 0.046 mmol), NaIO₄ (39 mg, 0.18 mmol) and 2,6-lutidine (11 μ L, 0.09 mmol) in dioxane (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 75 min. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **190** (10.2 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.28 (hexane/AcOEt 70/30); IR (film) 2926, 1740, 1454, 1370 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (1H, s, cHx-CH-CH-CHO), 5.32 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, cHx-CH-CH-CHO), 5.24 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, cHx-CH-CH-CHO), 2.23 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.81-1.57 (6H, m, H cHx), 1.39-0.79 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.1 (cHx-CH-CH-CHO), 170.4 (H₃CC(O)O), 170.1 (H₃CC(O)O), 77.3 (cHx-CH-CH-CHO), 73.8 (cHx-CH-CH-CHO), 37.9 (CH cHx), 28.8/28.7/25.9/25.7/25.4 (CH₂ cHx), 20.5 (H₃CC(O)O), 20.5 (H₃CC(O)O).

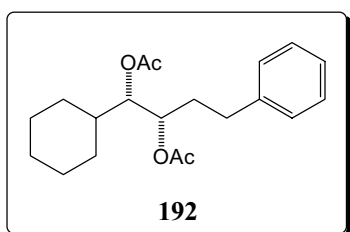
8.2.2. Methyl (2*RS*,3*SR*)-2,3-diacetoxy-3-cyclohexylpropanoate (**191**)



Ruthenium(III) chloride *n*-hydrate* (0.6 mg, 0.003 mmol) was added to a solution of (\pm) *syn*-**137** (18.6 mg, 0.056 mmol) and NaIO₄ (48 mg, 0.22 mmol) in CCl₄ (200 μ L), CH₃CN (200 μ L) and H₂O (300 μ L) and the mixture was vigorously stirred at rt for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with K₂CO₃ (31 mg, 0.22 mmol) and MeI (11 μ L, 0.169 mmol) in DMF (5 mL) at rt during 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **191** (12.2 mg, 76%, 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.32 (hexane/AcOEt 80/20); IR (film) 2929, 1751, 1439, 1373 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 5.18 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 3.71 (3H, s, cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 2.20 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.06 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.82-1.56 (6H, m, H cHx), 1.32-0.78 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (H₃CC(O)O), 170.2 (H₃CC(O)O), 168.5 (cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 75.4 (cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 71.0 (cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 52.5 (cHx-CH-CH-CO₂CH₃), 37.9 (CH cHx), 28.9/28.7/26.0/25.6/25.5 (CH₂ cHx), 20.6 (H₃CC(O)O), 20.5 (H₃CC(O)O); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₄H₂₃O₆ (M+H)⁺ 287.1495, found 287.1486.

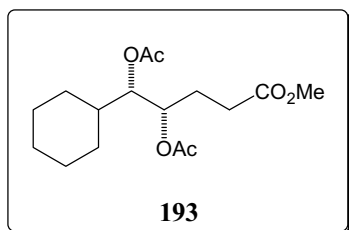
*calculations based on *n* = 1

8.2.3. (1*RS*,2*RS*)-2-Acetoxy-1-cyclohexyl-4-phenylbutyl acetate (**192**)



Platinum on carbon (5 wt.%, 11 mg) was added to a solution of (\pm) *syn*-**137** (45.2 mg, 0.140 mmol) in AcOEt (1 mL). The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite®. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) on silica gel gave **192** (35.4 mg, 86%) as a colorless oil: R_f 0.53 (CH₂Cl₂); IR (film) 2929, 1740, 1451, 1371, 1229 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (2H, m, ArH), 7.20-7.15 (3H, m, ArH), 5.20 (1H, m, cHx-CH-CH), 4.88 (1H, dd, *J* = 4.0, 7.6 Hz, cHx-CH-CH), 2.61 (2H, m, Ph-CH₂-CH₂), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.93-1.47 (8H, m, H cHx + Ph-CH₂-CH₂), 1.29-0.91 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C=O), 170.5 (C=O), 141.1/128.4/128.3/126.0 (C Ar), 77.3/71.8 (cHx-CH-CH), 38.2 (CH cHx), 33.0/31.6 (Ph-CH₂-CH₂), 29.2/28.1/26.1/25.9/25.7 (CH₂ cHx), 20.9 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O); HMRS (FAB⁺) calcd for C₂₀H₂₉O₄ (M+H)⁺ 333.2066, found 333.2068.

8.2.4. Methyl (4*RS*,5*RS*)-4,5-diacetoxy-5-cyclohexylpentanoate (**193**)



Ruthenium(III) chloride *n*-hydrate* (0.2 mg, 0.001 mmol) was added to a solution of **192** (15.7 mg, 0.047 mmol) and NaIO₄ (182 mg, 0.850 mmol) in CCl₄ (200 μL), CH₃CN (200 μL) and H₂O (400 μL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with K₂CO₃ (13 mg, 0.09 mmol) and MeI (4 μL, 0.070 mmol) in DMF (5 mL) at rt during 15 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **193** (11.8 mg, 80%, 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.25 (hexane/AcOEt 80/20); IR (film) 2927, 1741, 1439, 1372, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18 (1H, dt, *J* = 4.4, 8.4 Hz, cHx-CH-CH), 4.83 (1H, dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, cHx-CH-CH), 3.67 (3H, s, CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.33 (2H, m, CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.07 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.95-1.50 (8H, m, H cHx + CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 1.28-0.95 (5H, m, H cHx); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 170.7 (H₃CC(O)O), 170.5 (H₃CC(O)O), 77.3 (cHx-CH-CH), 71.2 (cHx-CH-CH), 51.7 (CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 38.3 (CH cHx), 29.8/29.2 (CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 27.9/26.3/26.1/25.9/25.7 (CH₂ cHx), 20.8 (H₃CC(O)O), 20.7 (H₃CC(O)O); HMRS (FAB⁺) calcd for C₁₆H₂₇O₆ (M+H)⁺ 315.1808, found 315.1807.

*calculations based on *n* = 1.

8.2.5. Other possible transformations

8.2.5.1. With 9-BBN

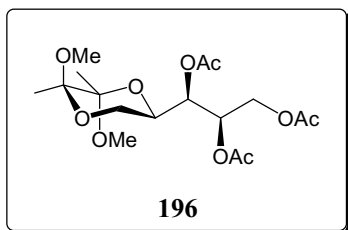
9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M in THF, 217 μL, 0.108 mmol) was added at -78 °C to a solution of *syn*-**137** (23.9 mg, 0.072 mmol) in anhydrous THF (1 mL) and stirred overnight. H₂O₂ (33%, 500 μL) was added and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude showed a complex mixture.

8.2.5.2. With dicyclohexylborane

A solution of *syn*-**137** (31.0 mg, 0.094 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added to a solution of dicyclohexylborane (0.275 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C and refluxed for 14 h. H₂O₂ (33%, 200 μL) was added and stirred for 4 h. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude showed a complex mixture.

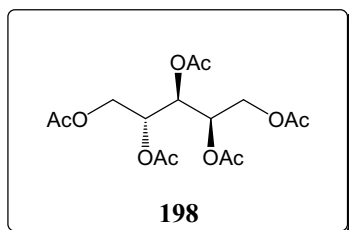
9. Synthesis of D-arabitol pentaacetate

9.1. (1*R*,2*R*,2'*R*,5'*R*,6'*R*)-2,3-Acetoxy-1-(5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)propyl acetate (**196**)



Potassium osmate(VI) (1.9 mg, 0.004 mmol) was added to a solution of *anti,syn*-**182** (100 mg, 0.260 mmol), NaIO₄ (219 mg, 1.02 mmol) and 2,6-lutidine (59 μ L, 0.51 mmol) in dioxane (2.2 mL) and Water (1 mL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 2 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was then treated with NaBH₄ (19 mg, 0.51 mmol) in anhydrous MeOH (4 mL) at 0 °C during 1 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was finally treated with Ac₂O (121 μ L, 1.28 mmol), 4-DMAP (1.6 mg, 0.010 mmol) and Et₃N (214 μ L, 1.54 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) under N₂ until TLC showed complete conversion. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **196** (56 mg, 60%, 3 steps) as a colorless oil: R_f 0.24 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -139.0 (*c* 0.77, CHCl₃); IR (film) 2952, 1748, 1436, 1374, 1218 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (1H, dt, *J* = 2.1, 6.3 Hz, CH₂-CH-CH-CH₂-OAc), 5.17 (1H, dd, *J* = 2.1, 9.0 Hz, CH₂-CH-CH-CH₂-OAc), 4.24 (1H, dd, *J* = 6.3, 11.4 Hz, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 4.06 (1H, ddd, *J* = 3.3, 9.0, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 3.99 (1H, dd, *J* = 6.3, 11.4 Hz, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 3.65 (1H, t, *J* = 11.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 3.39 (1H, dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 3.25 (3H, s, H₃CO), 3.19 (3H, s, H₃CO), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.09 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.28 (3H, s, H₃C-C), 1.27 (3H, s, H₃C-C); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 99.3/98.1 (H₃C-C-C-CH₃), 70.3 (CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 68.1 (CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 64.3 (CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 61.4 (CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 60.8 (CH₂-CH-CH-CH-CH₂-OAc), 48.1 (H₃CO), 48.1 (H₃CO), 20.8 (H₃CC(O)O), 20.6 (H₃CC(O)O), 20.5 (H₃CC(O)O), 17.6/17.5 (H₃C-C-C-CH₃); HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₈O₁₀Na (M+Na)⁺ 415.1575, found 415.1555.

9.2. D-Arabitol pentaacetate (**198**)¹²²

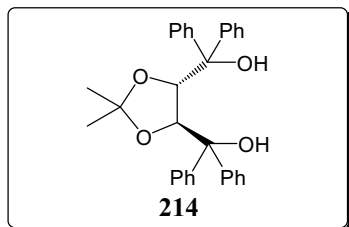


Trifluoroacetic acid (120 μL) and water (12 μL) were added to a solution of **196** (25.2 mg, 0.064 mmol) in CH_2Cl_2 (600 μL) and the mixture was stirred until TLC showed no significant change. The reaction was neutralized with NaHCO_3 (160 mg) and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was then treated with Ac_2O (30 μL , 0.32 mmol), 4-DMAP (0.4 mg, 0.003 mmol) and Et_3N (53 μL , 0.38 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) under N_2 during 2 h. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 80/20) gave **198** (17.3 mg, 74%, 2 steps) as a colorless oil: R_f 0.21 (hexane/ AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25} +31.1$ (c 1.02, CHCl_3); IR (film) 2966, 1748, 1435, 1372, 1218 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.44-5.36 (2H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 5.17 (1H, ddd, $J = 2.7, 4.8, 8.4$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 4.28 (1H, dd, $J = 4.8, 11.7$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 4.24 (1H, dd, $J = 2.7, 12.6$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 4.15 (1H, dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 3.95 (1H, dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 2.13 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 2.08 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 2.07 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 2.06 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 2.05 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC(O)O}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6 (C=O), 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 169.8 (C=O), 169.6 (C=O), 68.3/68.0/68.0 ($\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 62.0/61.7 ($\text{CH}_x\text{H}_y\text{-CH-CH-CH-CH}_a\text{H}_b$), 20.8 ($\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 20.7 ($\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 20.6 ($\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 20.6 ($\text{H}_3\text{CC(O)O}$), 20.6 ($\text{H}_3\text{CC(O)O}$); HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 385.1105, found 385.1087.

10. Synthesis of spicigerolide

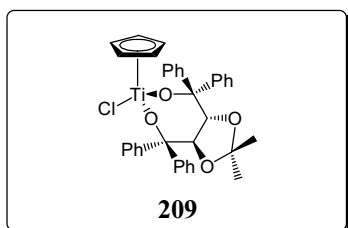
10.1. TADDOL-derived catalyst

10.1.1. (*S,S*)-TADDOL (**214**)¹³¹



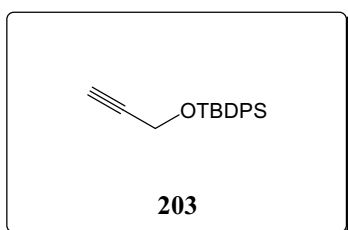
Phenylmagnesium bromide (2.8 M in Et_2O , 12.4 mL, 34.7 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution (4*S,S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (1.26 g, 5.78 mmol) in THF (13 mL) and the mixture was stirred for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Recrystallization of the crude mixture (Et_2O /hexane) gave **214** (1.354 g, 50%) as a white solid: mp 193-195 $^\circ\text{C}$ (lit. 185 $^\circ\text{C}$),¹⁴⁷ $[\alpha]_D^{25} -66.7$ (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.30 (20H, m, ArH), 4.01 (2H, s, CH), 1.05 (6H, s, CH_3).

10.1.2. Titanium complex **209**¹³¹



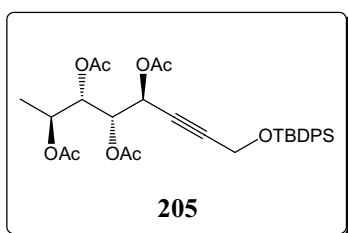
Diol **214** (1.354 g, 2.902 mmol) was added to a solution of CpTiCl₃ (606 mg, 2.76 mmol) in Et₂O (20 mL) under argon. Et₃N (847 μL, 6.08 mmol) was added dropwise at 0 °C in solution in Et₂O (8 mL) and the mixture was stirred at rt for 24 h. Hexane was added, the mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Recrystallization of the mixture (Et₂O/hexane) gave **209** (1.050 g, 59%) as a white solid: ¹H and ¹³C NMR matched with the spectrum described in the literature.

10.2. 3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxyprop-1-yne (**203**)



tert-Butylchlorodiphenylsilylchloride (3.12 mL, 12.0 mmol) was added to a solution of propargylic alcohol (561 mg, 10.0 mmol) at 0 °C and imidazole (885 mg, 13.0 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) under N₂ and stirred for 15 h. The reaction was quenched with H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 98/2) gave **203** (2.708 g, 92%) as a colorless oil: R_f 0.66 (hexane/AcOEt 95/5); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.67 (4H, m, ArH), 7.47-7.34 (6H, m, ArH), 4.31 (2H, d, *J* = 2.4 Hz, CH₂), 2.37 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, C≡CH), 1.06 (9H, s, (CH₃)₃C); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 132.9/132.9/135.6/135.6/129.8/127.7/127.7 (C Ar), 82.0 (C≡CH), 73.0 (C≡CH), 52.5 (CH₂), 26.7 ((CH₃)₃C), 19.1 ((CH₃)₃C).

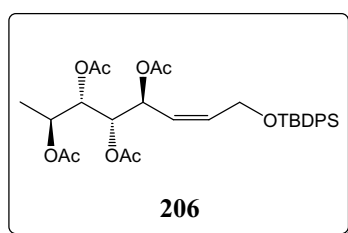
10.3. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4,5-Triacetoxy-8-*tert*-butyldiphenylsilyloxyoct-6-yn-2-yl acetate (**205**)



A solution of *anti,syn*-**179** (167 mg, 0.500 mmol) in a mixture CH₂Cl₂/MeOH (4 mL/1 mL) was treated with O₃ at -78 °C until a blue color appeared. The flask was purged with N₂ and Me₂S (183 μL, 2.50 mmol) was added at -78 °C. The reaction was stirred overnight at rt. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was co-evaporated with toluene (4 x 30 mL) at 40 °C. The aldehyde was obtained as a colorless oil and used as a crude mixture for the next transformation. Zn(OTf)₂ (600 mg, 1.65 mmol) was activated by heating under vacuum. (+)-NME (323 mg, 1.80 mmol) was added, and the flask was purged with N₂. Anhydrous toluene (2 mL) and Et₃N (251 μL, 1.80 mmol) were added, and the mixture was vigorously stirred for 2 h. A solution of alkyne **203** (441 mg, 1.50 mmol) in toluene (0.7 mL) was added and stirred for 30 min, aldehyde (0.5 mmol from *anti,syn*-**179**)

was added in solution in toluene (0.7 mL), and stirred for 2 h 30 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was treated with 4-DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol), anhydrous Et_3N (280 μL , 2.00 mmol) and Ac_2O (142 μL , 1.50 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) under N_2 . The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 80/20) gave **205** (198 mg, 71% for 3 steps) as a colorless oil: R_f 0.23 (hexane/ AcOEt 80/20); $[\alpha]_D^{25} +11.2$ (c 0.80, CHCl_3); IR (film) 2933, 1752, 1429, 1371 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (4H, m, ArH), 7.46-7.36 (6H, m, ArH), 5.49 (1H, dt, $J = 1.6, 7.2$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 5.45 (1H, dd, $J = 2.8, 7.2$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 5.29 (1H, dd, $J = 2.8, 8.0$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 4.96 (1H, dq, $J = 6.4, 8.0$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 4.29 (2H, d, $J = 1.6$ Hz, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$), 2.10 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.07 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.06 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.04 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.20 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$), 1.04 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 ($\text{C}=\text{O}$), 170.0 ($\text{C}=\text{O}$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$), 169.3 ($\text{C}=\text{O}$), 135.6/132.8/129.8/127.7 (C Ar), 85.2/78.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 71.0/69.6/67.1/61.5 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 52.5 ($\text{CH}_2-\text{OTBDPS}$), 26.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 21.0 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 20.7 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 20.7 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 20.6 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 19.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 16.4 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$); HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_9^{28}\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 619.2334, found 619.2308; HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_9^{29}\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 620.2329, found 620.2342.

10.4. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*)-3,4,5-Triacetoxy-8-*tert*-butyldiphenylsilyloxyoct-6-en-2-yl acetate (**206**)



Quinoline (3 μL) and Pd/CaCO_3 poisoned with lead (Lindlar catalyst, 5 wt.%, 40 mg) were added to a solution of **205** (147 mg, 0.246 mmol) in AcOEt (8 mL). The mixture was shaken under hydrogen (1-2 atmospheres) until TLC showed complete conversion. The suspension was filtered through a short pad of Celite®. The organic layer was washed with HCl 2 N (2 x 1 mL), brine, dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/ AcOEt 90/10) gave **206** (129 mg, 87%) as a colorless oil: R_f 0.65 (hexane/ AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25} -37.8$ (c 1.19, CHCl_3); IR (film) 2935, 1750, 1429, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.66 (4H, m, ArH), 7.45-7.36 (6H, m, ArH), 5.86 (1H, dt, $J = 6.0, 11.2$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.39 (1H, dd, $J = 8.4, 9.6$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 5.31 (1H, ddt, $J = 1.6, 9.6, 11.2$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.31 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 5.23 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 4.90 (1H, dq, $J = 6.4, 8.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 4.40 (1H, ddd, $J = 1.6, 6.0, 14.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 4.33 (1H, ddd, $J = 2.0, 6.0, 14.0$, $\text{CH}_2\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 2.00 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.98 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.98 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.91 (3H, s, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.16 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$), 1.04 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 170.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.4 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 136.6/135.6/135.5/133.5/133.4/129.7/127.7/124.1 ($\underline{\text{C}}$ Ar + $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 71.0/69.7/67.0/66.3 (H₃C- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 60.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OTBDPS), 26.7 (($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃C), 21.0 (H₃ $\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.9 (H₃ $\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.6 (H₃ $\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 19.1 (($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃ $\underline{\text{C}}$), 16.6 (H₃ $\underline{\text{C}}-\text{C}\text{H}$); HMRS (ESI⁺) calcd for C₃₂H₄₂O₉²⁸SiNa (M+Na)⁺ 621.2490, found 621.2485; HMRS (ESI⁺) calcd for C₃₂H₄₀O₉²⁹SiNa (M+Na)⁺ 622.2486, found 622.2516.

10.5. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*)-3,4,5-Triacetoxy-8-hydroxyoct-6-en-2-yl acetate (207)

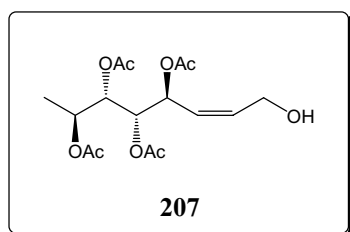
10.5.1. Deprotection with TBAF

A solution of TBAF (1 M in THF, 88 μL , 0.088 mmol) was added to a solution of **206** (23.3 mg, 0.040 mmol) in THF (1.3 mL) and the mixture was stirred for 15 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed a complex mixture due to some acetyl group migrations.

10.5.2. Deprotection with TBAF and AcOH

A solution of glacial AcOH (65 μL , 0.11 mmol) and TBAF (1 M in THF, 275 μL , 0.280 mmol) in THF (0.4 mL) was added dropwise at 0 °C to a solution of **206** (30 mg, 0.056 mmol) in THF (0.5 mL). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C. Water and CH₂Cl₂ were added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed a complex mixture due to some acetyl group migrations.

10.5.3. Deprotection with HF·pyr



Hydrogen fluoride pyridine (500 μL) was added to a solution of **206** (176 mg, 0.294 mmol) in anhydrous CH₃CN (5 mL) and stirred until TLC showed complete conversion. The mixture was poured onto a solution of KF (10 mL), NaHCO₃ (20 mL) and Et₂O (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 50/50) gave **207** (96 mg, 91%) as a colorless oil: R_f 0.08 (hexane/AcOEt 70/30); [α]_D²⁵ -19.3 (*c* 0.650, CHCl₃); IR (film) 3531, 2939, 1746, 1432, 1372 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (1H, dt, *J* = 6.4, 11.2 Hz, H₂C- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 10.0 Hz, H₃C- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.45 (1H, dd, *J* = 10.0, 11.2 Hz, H₂C- $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.38

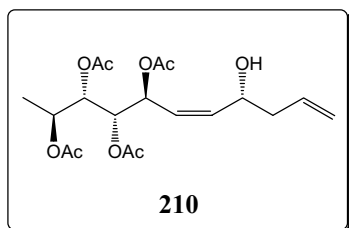
(1H, dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH), 5.28 (1H, dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH), 4.95 (1H, dq, $J = 6.4, 8.0$ Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH), 4.34 (1H, m, CH₂H₂-CH=CH), 4.15 (1H, m, CH₂H₂-CH=CH), 2.36 (1H, dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz, OH), 2.12 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.05 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.04 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.03 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.21 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H₃C-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 170.1 (C=O), 170.1 (C=O), 169.8 (C=O), 135.8/125.2 (CH=CH), 71.2/69.7/67.0/66.8 (H₃C-CH-CH-CH-CH), 58.5 (CH₂-OH), 21.0 (H₃CC(O)O), 21.0 (H₃CC(O)O), 20.7 (H₃CC(O)O), 20.6 (H₃CC(O)O), 16.2 (H₃C-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₆H₂₄O₉Na (M+Na)⁺ 383.1313, found 383.1305.

10.6. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*,8*R*)-3,4,5-Triacetoxy-8-hydroxyundec-6,10-dien-2-yl acetate (210)

10.6.1. Allylation of 186 using (+)-DIP-Cl

Potassium osmate(VI) (4.1 mg, 0.011 mmol) was added to a solution of **185** (30.0 mg, 0.11 mmol) and NaIO₄ (162 mg, 0.440 mmol) in dioxane (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) and the mixture was vigorously stirred at rt for 3 h. Water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The aldehyde was obtained as a colorless oil and used as a crude mixture for the next transformation. Allylmagnesium bromide (1M in Et₂O, 125 μL, 0.125 mmol) was added dropwise at -78 °C to a solution of (+)-DIP-Cl (48 mg, 0.15 mmol) in Et₂O (1 mL). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The mixture was then allowed to stand, which cause precipitation of magnesium chloride. The supernatant solution was then carefully transferred to another flask via cannula. Aldehyde was then added dropwise at -78 °C in solution in Et₂O (1 mL) and the mixture was stirred at -78 °C during 5 h. The reaction mixture was then quenched with pH 7 buffer (400 μL), MeOH (600 μL) and H₂O₂ (30%, 400 μL) and stirred for 30 min. Saturated NaHCO₃ was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. NMR spectra of the crude mixture showed a complex mixture.

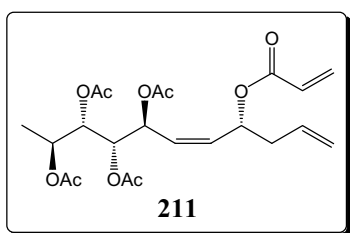
10.6.2. Allylation using 209



Oxalyl chloride (21 μL, 0.25 mmol) and DMSO (30 μL, 0.42 mmol) were stirred in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL) for 45 min at -78 °C. A solution of **207** (32.5 mg, 0.090 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added and stirred for 30 min at -78 °C. Et₃N (116 μL, 0.822 mmol) was added and stirred 15 min at -78 °C then 20 min at rt. The mixture was poured onto Et₂O (50 mL) and ammonium salts were filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was co-evaporated with toluene (4 x 20 mL) at 40 °C. The aldehyde

was obtained as a colorless oil and used as a crude mixture for the next transformation. Allylmagnesium bromide (1M in Et₂O, 117 μ L, 0.117 mmol) and **209** (77 mg, 0.13 mmol) in anhydrous Et₂O (2 mL) were stirred for 1 h 30 at 0 °C. A solution of aldehyde (0.090 mmol from **207**) in Et₂O (1 mL) was added dropwise at -78 °C and stirred for 1 h. The reaction was quenched with pH 7 buffer (1 mL) and stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 70/30) gave **210** (30.2 mg, 84%) and its minor diastereomer (4.5 mg, 12%) as colorless oils: *R*_f 0.25 (hexane/AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25}$ -13.6 (*c* 1.06, CHCl₃); IR (film) 3529, 2934, 1748, 1436, 1372 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.66 (3H, m, H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH-CH), 5.48 (1H, m, H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH-CH), 5.37 (1H, dd, *J* = 4.2, 6.3 Hz, H₃C-CH-CH-CH), 5.25 (1H, dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, H₃C-CH-CH-CH), 5.17-5.07 (2H, m, H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH-CH), 4.96 (1H, dq, *J* = 6.6, 7.2 Hz, H₃C-CH-CH-CH), 4.54 (1H, m, H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH-CH), 2.66 (1H, bs, OH), 2.30 (2H, m, H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH-CH), 2.10 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.08 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.02 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.02 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.22 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H₃C-CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 170.3 (C=O), 169.9 (C=O), 169.9 (C=O), 139.1/133.8 (H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH), 123.8 (H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH), 118.1 (H₂C=CH-CH₂-CH-CH=CH), 71.2/69.9/67.3/67.2/67.1 (H₃C-CH-CH-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 41.4 (H₂C=CH-CH₂), 21.0 (H₃CC(O)O), 20.9 (H₃CC(O)O), 20.8 (H₃CC(O)O), 20.7 (H₃CC(O)O), 15.8 (H₃C-CH); HMRS (ESI⁺) calcd for C₁₉H₂₈O₉Na (M+Na)⁺ 423.1626, found 423.1623.

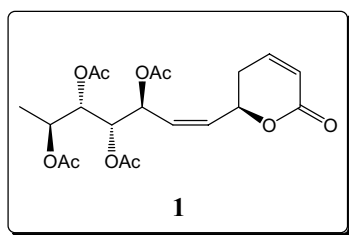
10.7. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*Z*,8*R*)-3,4,5-Triacetoxy-8-acryloyloxyundec-6,10-dien-2-yl acetate (**211**)



Anhydrous Et₃N (30 μ L, 0.21 mmol), acryloyl chloride (9 μ L, 0.106 mmol) and 4-DMAP (0.3 mg, 0.003 mmol) were added to a solution of **210** (21.3 mg, 0.053 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) under N₂. The reaction was stirred until TLC showed no significant change. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **211** (11.8 mg, 50%) as a colorless oil: *R*_f 0.50 (hexane/AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25}$ -37.0 (*c* 0.84, CHCl₃); IR (film) 2925, 1748, 1372 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (1H, dd, *J* = 1.5, 17.4 Hz, H_xH_yC=CH-C(O)O), 6.09 (1H, dd, *J* = 10.5, 17.4 Hz, H_xH_yC=CH-C(O)O), 5.89 (1H, dt, *J* = 3.0, 9.0 Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 5.81 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.5 Hz, H_xH_yC=CH-C(O)O), 5.78-5.58 (3H, m, H₃C-CH-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 5.45 (1H, ddd, *J* = 1.0, 9.6, 10.8 Hz, H₂C=CH-CH₂), 5.36 (1H, dd, *J* = 2.1, 9.0 Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 5.28 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 5.14-5.04 (2H, m, H₂C=CH-CH₂), 4.95 (1H, dq, *J* = 6.3, 8.4 Hz, H₃C-CH-CH-CH-CH-CH=CH-CH), 2.43 (2H, m, H₂C=CH-CH₂), 2.16 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.03 (3H, s, H₃CC(O)O), 2.02 (3H, s, H₃CC(O)O), 1.97 (3H, s, H₃CC(O)O),

1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.5 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 164.8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 134.5/132.8/130.6/128.7/127.4 ($\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH} + \text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH} + \text{H}_2\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{O})\text{O}$), 118.2 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 71.0 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}$), 69.6 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 69.2 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$), 66.9 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$), 66.6 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 39.0 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$), 21.1 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.9 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.7 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.6 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 16.6 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}-\text{CH}$); HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 477.1731, found 477.1719.

10.8. Spicigerolide (**1**)¹²⁷



A 0.01 M solution of **211** (10.8 mg, 0.025 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was refluxed in presence of Benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(tricyclohexylphosphine)ruthenium (Grubbs' catalyst 2nd generation) (0.4 mg, 0.0005 mmol) for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure.

Purification by flash chromatography (hexane/AcOEt 80/20) gave **1** (9.8 mg, 94%) as a colorless oil: R_f 0.11 (hexane/AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{25}$ -23.0 (c 1.34, CHCl_3); IR (film) 2925, 1735, 1457, 1372 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.0, 9.6$ Hz, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 6.05 (1H, dd, $J = 1.6, 6.0$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.79 (1H, dd, $J = 9.6, 10.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 5.51-5.32 (4H, m, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.30 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 4.96 (1H, dq, $J = 6.4, 8.4$ Hz, $\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 2.51 (1H, dt, $J = 4.8, 18.4$ Hz, $\text{CH}_x\underline{\text{H}}_y-\text{CH}=\text{CH}$), 2.35 (1H, ddt, $J = 2.4, 11.2, 18.4$ Hz, $\text{CH}_x\underline{\text{H}}_y-\text{CH}=\text{CH}$), 2.12 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.12 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.04 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 2.03 (3H, s, $\underline{\text{H}}_3\text{CC}(\text{O})\text{O}$), 1.19 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{CH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 163.5 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 144.8 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 132.7 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}$), 128.6 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}$), 121.4 ($\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 73.7/70.9/69.2/66.2 ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}$), 66.9 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 29.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 21.0 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.9 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.8 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 20.7 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{O}$), 16.6 ($\text{H}_3\underline{\text{C}}-\text{CH}$); HMRS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 449.1418, found 449.1415.

Bibliography

- ¹ (a) Evans D.A., Connell B.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10899-10905; (b) Paterson I., Collett L.A., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1187-1191; (c) example of (-)-Roxaticin: Rychnovsky S.D., Hoye R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1753-1765.
- ² (a) Muri D., Lohse-Fraefel N., Carreira E.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4036-4038; (b) Woodward R.B., Logusch E., Nambiar K.P., Sakan K., Ward D.E., Au-Yeung B.W., Balaram P., Browne L.J., Card P.J., Chen C.H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3210-3213; (c) Woodward R.B., Ward D.E., Au-Yeung B.W., Balaram P., Browne L.J., Card P.J., Chen C.H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3213-3215; (d) Corey E.J., Hopkins P.B., Kim S., Yoo S., Nambiar K.P., Falck J.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7131-7134.
- ³ Examples of C₁₈-D-ribo-phytosphingosine: (a) Lombardo M., Guiteras Capdevila M., Pasi F., Trombini C., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3303-3305; (b) Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Pedrini P., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1439-1446; (c) Guanti G., Banfi L., Narisano E., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5507-5510.
- ⁴ (a) Seyden-Penne J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley & Sons: New York, **1995**; (b), Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds; Springer: Heidelberg, **1999**, Vol. 1-3; (c) Hoveyda A.H., Evans D.A., Fu G.C., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1307-1370.
- ⁵ (a) Palomo C., Oiarbide M., Garcia J.M., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 65-75; (b) Enders D., Voith M., Lenzen A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1304-1325.
- ⁶ Notz W., List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386-7387.
- ⁷ Sakthivel K., Notz W., Bui T., Barbas III C.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260-5267.
- ⁸ (a) Johnson R.A., Sharpless K.B., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **2000**, Chapter 6D: *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation – Discovery and Development*, pp 357-398; (b) Zaitsev A.B., Adolfsson H., *Synthesis*, **2006**, 1725-1756; (c) Sharpless K.B., Amberg W., Bennani Y.L., Crispino G.A., Hartung J., Jeong K., Kwong H.L., Morikawa K., Wang Z.M., Xu D.Q., Zhang X.L., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771.
- ⁹ (a) Johnson R.A., Sharpless K.B., *In ref 8a*, Chapter 6A: *Catalytic Asymmetric Epoxydation of Allylic Alcohols*, pp 231-280; (b) Katsuki T., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976. (c) Gao Y., Hanson R.M., Klunder J.M., Ko S.Y., Masamune H., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765-5780.
- ¹⁰ (a) Bach J., Berenguer R., Farràs J., Garcia J., Meseguer J., Vilarrasa J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2683-2686; (b) Bach J., Berenguer R., Garcia J., Loscertales T., Vilarrasa J., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9021-9025; (c) Bach J., Berenguer R., Garcia J., Loscertales T., Manzanal J., Vilarrasa J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1091-1094; (d) Bach J., Berenguer R., Garcia J., Lopez M., Manzanal J., Vilarrasa J., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14947-14962.
- ¹¹ Ariza X., Garcia J., López M., Montserrat L., *Synlett*, **2001**, 120-122.
- ¹² (a) Frantz D.E., Fässler R., Tomooka C.S., Carreira E.M., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 373-381; (b) Frantz D., Fässler R., Carreira E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1806-1807.
- ¹³ Amador M., Ariza X., Garcia J., Ortiz J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2691-2694.
- ¹⁴ (a) Soai K., Niwa S., *Chem Rev.*, **1992**, *92*, 833-856; (b) Pu L., Yu H.B., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757-824.
- ¹⁵ (a) Pu L., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9873-9886; (b) Cozzi P.G., Hilgraf R., Zimmermann N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4095-4105; (c) Lu G., Li Y.M., Li X.S., Chan A.S.C., *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 1736-1744; (d) Guillarme S., Plé K., Banchet A., Liard A., Haudrechy A., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2355-2403.
- ¹⁶ (a) Mukaiyama T., Suzuki K., Soai K., Sato T., *Chem Lett.*, **1979**, 447-448; (b) Mukaiyama T., Suzuki K., *Chem Lett.*, **1980**, 255-256.

- ¹⁷ Corey E.J., Cimprich K.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3151-3152.
- ¹⁸ Niwa S., Soai K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 937-943.
- ¹⁹ Okhlobystin O.Y., Zakharki L.I., *J. Organomet. Chem.*, **1965**, *3*, 257-258.
- ²⁰ Kitamura M., Okada S., Suga S., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4028-4036.
- ²¹ Lu G., Li X.S., Zhou Z.Y., Chan W.L., Chan A.S.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2147-2152.
- ²² Pizzuti M.G., Superchi S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2263-2269.
- ²³ Ishizaki M., Hoshino O., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1901-1904.
- ²⁴ Results also observed for the addition of Et₂Zn to aldehydes: Chelucci G., Conti S., Falorni M., Giacomelli G., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251-8258.
- ²⁵ Li Z., Upadhyay V., DeCamp A.E., DiMichele L., Reider P.J., *Synthesis*, **1999**, 1453-1458.
- ²⁶ Braga A.L., Appelt H.R., Silveira C.C., Wessjohann L.A., Schneider P.H., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10413-10416.
- ²⁷ Li M., Zhu X.Z., Yuan K., Cao B.X., Hou X.L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 219-222.
- ²⁸ Dahmen S., *Org Lett.*, **2004**, *6*, 2113-2116.
- ²⁹ Kang Y.F., Wang R., Liu L., Da C.S., Yan W.J., Xu Z.R., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 863-865.
- ³⁰ Wolf C., Liu S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10996-10997.
- ³¹ Trost B.M., Weiss A.H., Von Wamgelin A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8-9.
- ³² Yoshioka M., Kawakita T., Ohno M., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1657-1660.
- ³³ (a) Schmidt B., Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 99-101; (b) Seebach D., Beck A.K., Heckel A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 92-138.
- ³⁴ Kamble R.M., Singh V.K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5347-5349.
- ³⁵ (a) Xu Z.Q., Wang R., Xu J.K., Da C.S., Yan W.J., Chen C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5747-5749; (b) Xu Z.Z., Chen C., Xu J.K., Miao M.B., Yan W., Wang R., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1193-1195; (c) Ni M., Wang R., Han Z.J., Mao B., Da C.S., Liu L., Chen C., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1659-1665.
- ³⁶ Zhou Y.F., Wang R., Xu Z.Q., Yan W.J., Liu L., Gao Y.F., Da C.S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 589-591.
- ³⁷ Fang T., Du D.M., Lu S.F., Xu J.X., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2081-2084.
- ³⁸ Lu G., Li X.S., Chan W.L., Chan A.S.C., *Chem. Commun.* **2002**, 172-173.
- ³⁹ (a) Moore D., Pu L., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1855-1857; (b) Gao G., Moore D., Xie R.G., Pu L., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4143-4146.
- ⁴⁰ Li X.S., Lu G., Kwok W.H., Chan A.S.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12636-12637.
- ⁴¹ (a) Matsukawa S., Mikami K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2571-2574; (b) Lu G., Li X.S., Chen G., Chan W.L., Chan A.S.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 449-452.
- ⁴² Li Z.B., Pu L., *Org Lett.*, **2004**, *6*, 1065-1068.

- ⁴³ Liu L., Pu L., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7427-7430.
- ⁴⁴ Moore D., Huang W.S., Xu M.H., Pu L., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8831-8834.
- ⁴⁵ Liu Q.Z., Xie N.S., Luo Z.B., Cui X., Cun L.F., Gong L.Z., Mi A.Q., Jiang Y.Z., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7921-7924.
- ⁴⁶ (a) Sasaki H., Boyall D., Carreira E.M., *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 964-971; (b) Anand N.K., Carreira E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9687-9688; (c) El-Sayed E., Anand N.K., Carreira E.M., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3017-3020; (d) Boyall D., Frantz D.E., Carreira E.M., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2605-2606.
- ⁴⁷ (a) Jiang B., Chen Z.L., Xiong W.N., *Chem. Commun.*, **2002**, 1524-1525; (b) Jiang B., Chen Z.L., Tang X.X., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3451-3453; (c) Chen Z.L., Xiong W.N., Jiang B., *Chem. Commun.*, **2002**, 2098-2099.
- ⁴⁸ Emmerson D.P.G., Hems W.P., Davis B.G., *Org Lett.*, **2006**, *8*, 207-210.
- ⁴⁹ (a) Amador M., Ariza X., Garcia J., Sevilla S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4511-4514; (b) Ortiz J., Ariza X., Garcia J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1127-1131; (c) Ariza X., Bach J., Berenguer R., Farràs J., Fontes M., Garcia J., López M., Ortiz J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5307-5313.
- ⁵⁰ Diez R.S., Adger B., Carreira E.M., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8341-8344.
- ⁵¹ Determined by HPLC and ¹⁹F NMR of Mosher's ester.
- ⁵² Takita R., Yakura K., Ohshima T., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13760-13761.
- ⁵³ (a) Tse B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7094-7100; (b) Lee T.W., Corey E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1872-1877.
- ⁵⁴ (a) Nicolaou K.C., Bulger P.G., Brenzovich W.E., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2158-2183; (b) Gustafsson T., Schou M., Almqvist F., Kihlberg J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8694-8701.
- ⁵⁵ Mukaiyama T., Shiina I., Iwaware H., Saitoh M., Nishimura T., Ohkawa N., Sakoh H., Nishimura K., Tani Y., Hasegawa M., Yamada K., Saitoh K., *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 121-161.
- ⁵⁶ Crich D., Yao Q.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8232-8236.
- ⁵⁷ Asao N., Nogami T., Takahashi K., Yamamoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 764-765.
- ⁵⁸ (a) Miyazawa M., Hirose Y., Narantsetseg M., Yokoyama H., Yamaguchi S., Hirai Y., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2883-2886; (b) Miyazawa M., Narantsetseg M., Yokoyama H., Yamaguchi S., Hirai Y., *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1017-1021.
- ⁵⁹ (a) Sarraf S.T., Leighton J.L., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 403-405; (b) Dreher S.D., Hornberger K.R., Sarraf S.T., Leighton J.L., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3197-3199.
- ⁶⁰ Lindlar H., *Helv. Chim. Acta*, **1952**, *35*, 446-456.
- ⁶¹ (a) Takeuchi R., Kashio M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 263-265; (b) Takeuchi R., Kashio M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8647-8655.
- ⁶² (a) Lopez F., Ohmura T., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3426-3427; (b) Kiener C.A., Shu C.T., Incarvito C., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14272-14273; (c) Shu C.T., Hartwig J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4794-4797; (d) Shu C.T., Leitner A., Hartwig J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4797-4800; (e) Leitner A., Shu C.T., Hartwig J.F., *Org Lett.*, **2005**, *7*, 1093-1096; (f) Leitner A., Shekhar S., Pouy M.J., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15506-15514; (g) Graening T., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17192-17193; (h) Shekhar S., Trantow B., Leitner A., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11770-11771.

- ⁶³ (a) Janssen J.P., Helmchen G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8025-8026; (b) Bartels B., Helmchen G., *Chem. Commun.*, **1999**, 741-742; (c) Bartels B., Garcia-Yebra C., Rominger F., Helmchen G., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 2569-2586; (d) Bartels B., Garcia-Yebra C., Helmchen G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1097-1103; (e) Welter C., Koch O., Lipowsky G., Helmchen G., *Chem. Commun.*, **2004**, 7, 896-897; (f) Lipowsky G., Miller N., Helmchen G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4595-4597; (g) Schelwies M., Duebon P., Helmchen G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2466-2469; (h) Weihofen R., Tverskoy O., Helmchen G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5546-5549.
- ⁶⁴ (a) Trost B.M., Lautens M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5543-5545; (b) Trost B.M., Lautens M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3343-3344; (c) Trost B.M., Merlic C.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9590-9600; (d) Trost B.M., Hachiya I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1104-1105; (e) Trost B.M., Dogra K., Hachiya I., Emura T., Hughes D.L., Krska S., Reamer R.A., Palucki M., Yasuda N., Reider P.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1929-1932.
- ⁶⁵ Abel E.W., Bennett M.A., Wilkinson G., *J. Chem. Soc.* **1959**, 2323-2327; (b) Stiddard M.H.B., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4712-4715.
- ⁶⁶ Determined by ¹H RMN.
- ⁶⁷ Al-dulayymi A., Li X., Neuenschwander M., *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 1633-1644.
- ⁶⁸ Mortier J., Vaultier M., Carreaux F., Douin J-M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3515-3516.
- ⁶⁹ Meyers A.I., Spohn R.F., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4872-4877.
- ⁷⁰ Obrecht D., *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 447-456.
- ⁷¹ Brown R.C.D., Kocienski P.J., *Synlett*, **1994**, 415-417.
- ⁷² Bazan-Tejeda B., Georgy M., Campagne J-M., *Synlett*, **2004**, 720-722.
- ⁷³ Moreau X., Bazan-Tejeda B., Campagne J-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7288-7289.
- ⁷⁴ (a) Bluet G., Campagne J-M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5507-5509; (b) Bluet G., Campagne J-M., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4293-4298; (c) Bluet G., Bazan-Tejeda B., Campagne J-M., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3807-3810.
- ⁷⁵ Casiraghi G., Zanardi F., Appendino G., Rassa G., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1929-1972.
- ⁷⁶ (a) Krüger J., Carreira E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 837-838; (b) Pagenkopf B.L., Krüger J., Stojanovic A., Carreira E.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3124-3126.
- ⁷⁷ Hertler W.R., Reddy G.S., Sogah D.Y., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3532-3539.
- ⁷⁸ Frauenrath H., Sawicki M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 649-650.
- ⁷⁹ Petit M., Chouraqui G., Aubert C., Malacria M., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2037-2040.
- ⁸⁰ Lee M., Ko S., Chang S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12011-12012.
- ⁸¹ Corey E.J., Hopkins P.B., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4871-4874.
- ⁸² (a) Hirai A., Yu X.Q., Tonooka T., Miyashita M., *Chem Commun.*, **2003**, 2482-2483; (b) Yu X-Q., Hirai A., Miyashita M., *Chem Lett.*, **2004**, 33, 764-765.
- ⁸³ Malan C., Morin C., Preckher G., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6705-6708.
- ⁸⁴ Cluzeau J., Capdevielle P., Cossy J., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6945-6948.
- ⁸⁵ Lei A.W., Liu G.S., Lu X.Y., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 974-980.

- ⁸⁶ Dalcanale E., Montanari F., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 567-569.
- ⁸⁷ Ji S., Gortler L.B., Waring A., Battisti A.J., Bank S., Closson W.D., Wriede P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5311-5312.
- ⁸⁸ Laib T., Chastanet J., Zhu J.P., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1709-1713.
- ⁸⁹ (a) Evans D.A., Fu G.C., Anderson B.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6679-6685; (b) Burgess K., Van Der Donk W.A., Wescott S.A., Marder T.B., Baker R.T., Calabrese J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9350-9359; (c) Clay J.M., Vedejs E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5766-5767.
- ⁹⁰ Nakamura E., Machii D., Inubushi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6849-6850.
- ⁹¹ (a) Shaikh A.A.G., Sivaram S., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 951-976; (b) Yoshida M., Ihara M., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2886-2893.
- ⁹² Greene T.W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **2006**, p361.
- ⁹³ Lombardo M., Morganti S., Trombini C., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 997-1006.
- ⁹⁴ Adam W., Díaz M.T., Saha-Möller C.R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 589-598.
- ⁹⁵ Lombardo M., Licciuli S., Trombini C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 289-292.
- ⁹⁶ Sato A., Ito H., Taguchi T., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 918-921.
- ⁹⁷ Matsumoto T., Kitano Y., Sato F., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5685-5688.
- ⁹⁸ Yoshida M., Ohsawa Y., Ihara M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1590-1597.
- ⁹⁹ (a) Lewis E.S., Hill J.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7458-7462; (b) Lewis E.S., Hill J.T., Newmann E.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 662-668.
- ¹⁰⁰ (a) Overman L.E., Campbell C.B., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3338-3340; (b) Overman L.E., Campbell C.B., Knoll F.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4822-4834.
- ¹⁰¹ Kitching W., Rappoport Z., Winstein S., Young W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2054-2055.
- ¹⁰² (a) Henry P.M., *Chem. Commun.*, **1971**, 328-329; (b) Henry P.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5200-5206; (c) Ng F.T.T., Henry P.M., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3338-3343; (d) Henry P.M., *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 16-24; (e) Henry P.M., *Adv. Organomet. Chem.*, **1975**, *13*, 363-452.
- ¹⁰³ (a) Meyer K., *Ger. Offen.*, **1975**, DE2513198.
- ¹⁰⁴ (a) Overman L.E., Knoll F.M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 321-324; ver también (b) Overman L.E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 579-586.
- ¹⁰⁵ (a) Grieco P.A., Takigawa T., Bongers S. L., Tanaka H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7587-7588; ver también (b) Grieco P.A., Tuthill P.A., Sham H.L., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5005-5007; (c) Takatsuto S., Ishiguro M., Ikekawa N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 258-260; (d) Saito S., Kuroda A., Matsunaga H., Ikeda S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13919-19932.
- ¹⁰⁶ Ariza X., Fernández N., Garcia J., López M., Montserrat L., Ortiz J., *Synthesis*, **2004**, 128-134.
- ¹⁰⁷ Xu D.Q., Crispido G.A., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7570-7571.
- ¹⁰⁸ (a) Vicente M., Doctoral Thesis; (b) Xu D.W., Li Z.Y., Ma S.M., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6343-6346; (c) Raminelli C., Comasseto J.V., Andrade L.H., Porto A.L.M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3117-3122.

- ¹⁰⁹ De Vries E.F.J., Brussee J., Van Der Gen A., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7133-7137.
- ¹¹⁰ Massad S.K., Hawkins L.D., Baker D.C., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5180-5182.
- ¹¹¹ (a) Michel P., Ley S.V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3898-3901; (b) Ley S.V., Michel P., *Synthesis*, **2004**, 147-150.
- ¹¹² Yu W.S., Mei Y., Kang Y., Hua Z.M., Jin Z.D., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3217-3219.
- ¹¹³ Carlsen P.H.J., Katsuki T., Martin V.S., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3936-3938.
- ¹¹⁴ (a) Smidt J., Hafner W., Jira R., Sieber R., Sedlmeier J., Sabel A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 80-88; (b) Smidt J., *Chem Ind.*, **1962**, 54-61.
- ¹¹⁵ Balija A.M., Stowers K.J., Schultz M.J., Sigman M.S., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1121-1124.
- ¹¹⁶ Lee H.M., Harvey R.G., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4587-4589.
- ¹¹⁷ Hauser F.M., Ellenberger R., *Synthesis*, **1987**, 723-724.
- ¹¹⁸ Lee W.Y., Park C.H., Kim Y.D., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4074-4079.
- ¹¹⁹ Chidambaram N., Chandrasekaran S., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5048-5051.
- ¹²⁰ Clive D.L.J., Tao Y., Khodabocus A., Wu Y.J., Angoh A.G., Bennett S.M., Boddy C.N., Bordeleau L., Kellner D., Kleiner G., Middleton D.S., Nichols C.J., Richardson S.R., Vernon P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11275-11286.
- ¹²¹ Tutar A., Cakmak O., Balci M., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9759-9763.
- ¹²² Jarosz S., Skóra S., Szewczyk K., Ciunik Z., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1895-1905.
- ¹²³ (a) Hirai A., Tonooka T., Tanino K., Miyashita M., *Chirality*, **2003**, *15*, 108-109; (b) Kohno J., Nishio M., Sakurai M., Kawano K., Hiramatsu H., Kameda N., Kishi N., Yamashita T., Okuda T., Komatsubara S., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7771-7786.
- ¹²⁴ Negishi E., Kotori M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6707-6738.
- ¹²⁵ Collins I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1377-1395.
- ¹²⁶ Hoffmann H.M.R., Rabe J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 94-110.
- ¹²⁷ (a) Pereda-Miranda R., Fragoso-Serrano M., Cerda-García-Rojas C.M., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 47-53; (b) Falomir E., Murga J., Carda M., Marco J.A., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 539-541; (c) Falomir E., Murga J., Ruiz P., Carda M., Marco J.A., Pereda-Miranda R., Fragoso-Serrano M., Cerda-García-Rojas C.M., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5672-5676.
- ¹²⁸ Gao D., O'Doherty G.A., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1069-1072.
- ¹²⁹ Suzuki M., Morita Y., Yanagisawa A., Baker B.J., Scheuer P.J., Noyori R., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 286-295.
- ¹³⁰ Examples of additions: (a) Keck G.E., Tarbet K.H., Geraci L.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8467-8468; (b) Nicolaou K.C., Kim D.W., Baati R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3701-3704; (c) Greer P.B., Donaldson W.A., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6009-6018.
- ¹³¹ Hafner A., Duthaler R.O., Marti R., Rihs G., Rothe-Streit P., Schwarzenbach F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2321-2336.

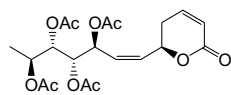
- ¹³² Trahanovsky W.S., Mullen P.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5086-5087.
- ¹³³ Determined by HPLC.
- ¹³⁴ Kimura M., Wakamiya Y., Horino Y., Tamaru Y., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3963-3966.
- ¹³⁵ Boyall D., Lopez F., Sasaki H., Frantz D., Carreira E. M., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4233-4236.
- ¹³⁶ Ma S.M., Zhu G.X., Lu X.Y., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3692-3696.
- ¹³⁷ Roush W.R., Grover P.T., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7567-7570.
- ¹³⁸ Marinelli E.R., Levy A.B., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 2313-2316.
- ¹³⁹ Hosokawa T., Hirata M., Murahashi S.I., Sonoda A., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 1821-1824.
- ¹⁴⁰ Kimura M., Fugami K., Tanaka S., Tamaru Y., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6359-6362.
- ¹⁴¹ Determined by HPLC of Mosher's ester.
- ¹⁴² Kang S.K., Jung K.Y., Chung J.U., Namkoong E.Y., Kim T.H., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4678-4679.
- ¹⁴³ Lombardo M., Pasi F., Tiberi C., Trombini C., *Synthesis*, **2005**, 2609-2614.
- ¹⁴⁴ Yamaguchi M., Hayashi A., Minami T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4091-4092.
- ¹⁴⁵ Inanaga J., Katsuki J., Ujikawa O., Yamaguchi M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4921-4924.
- ¹⁴⁶ Hayashi T., Yamamoto A., Ito Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1090-1092.
- ¹⁴⁷ Zhao D.B., Ding K.L., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1349-1352.

Abbreviations

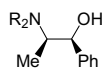
Å	Angstrom(s)
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
Anh.	Anhydrous
Aq.	Aqueous
Ar	Aryl
Atm	Atmosphere
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
bp	Boiling point
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
bpy	2,2'-bipyridyl
c	Concentration
CI	Chemical Ionization
COSY	Correlation Spectroscopy
Cp	Cyclopentadiene
cHx	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
de	Diastereomeric excess
DHP	Dihydropyrane
DIBAL-H	Diisobutylaluminium Hydride
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
ee	Enantiomeric excess
eq.	Equivalent
ESI	Electrospray Ionization
FAB	Fast Atom Bombardment
h	Hour
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
IR	Infrared
Lit.	Literature
MEM	Methoxyethoxymethyl
Mol	Mole
MS	Molecular sieves
mp	Melting point
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NME	<i>N</i> -Methylephedrine
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridinium dichromate
Ppm	Part(s) Per Million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr	Pyridine
ref.	Reference
R _f	Retention factor
rt	Room temperature
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran

THP	Tetrahydropyranyl
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl (<i>p</i> -toluenesulfonyl)
UV	Ultraviolet
w/w	Weight per unit weight
Δ	Heat or reflux

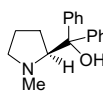
Compound Index



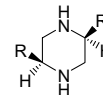
1



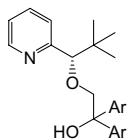
2



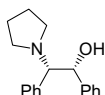
3



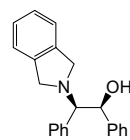
4



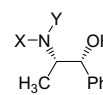
5



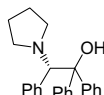
6



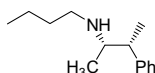
7



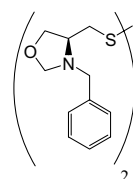
8



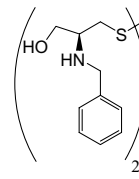
9



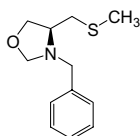
10



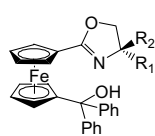
11



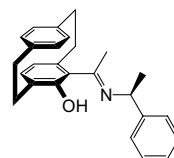
12



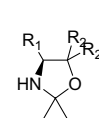
13



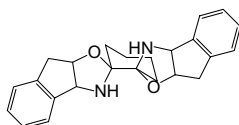
14



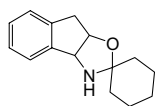
15



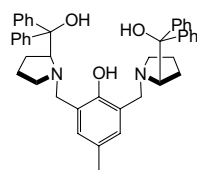
16



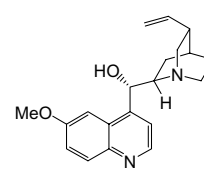
17



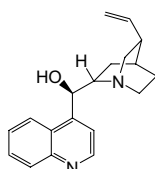
18



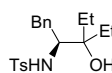
19



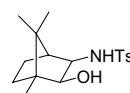
20



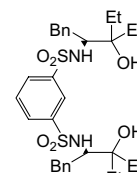
21



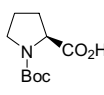
22



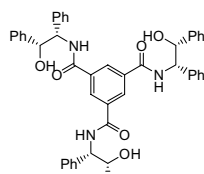
23



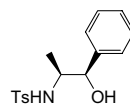
24



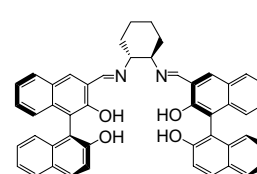
25



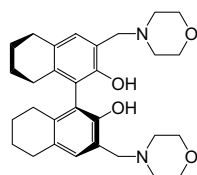
26



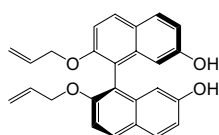
27



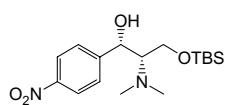
28



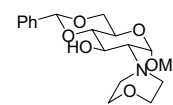
29



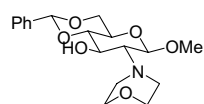
30



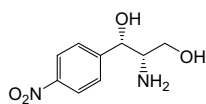
31



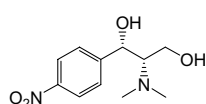
32



33



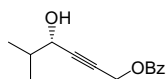
34



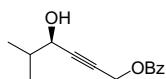
35



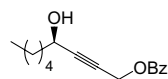
36



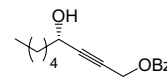
(S)-37



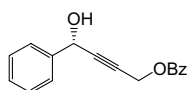
(R)-37



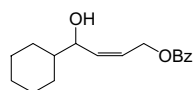
(R)-38



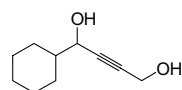
(S)-38



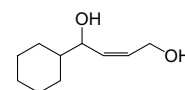
39



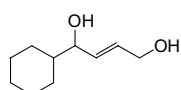
(±)-40



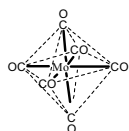
41



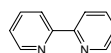
(Z)-42



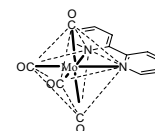
(E)-42



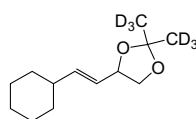
43



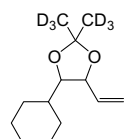
44



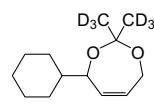
45



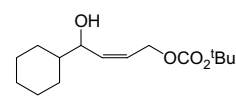
46-50ut



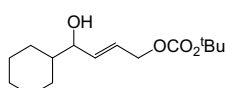
46-51n



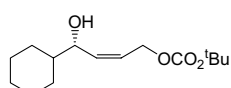
46-7



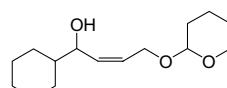
(±)-(Z)-47



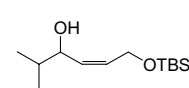
(±)-(E)-47



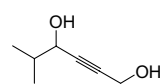
(Z)-47



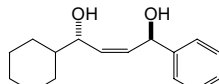
48



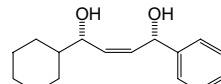
49



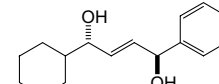
50



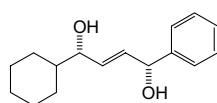
(±)-(Z)-anti-51



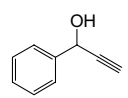
(±)-(Z)-syn-51



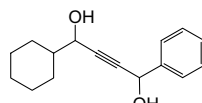
(±)-(E)-anti-51



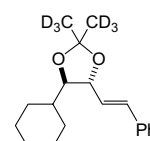
(±)-(E)-syn-51



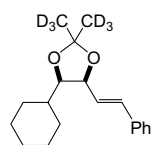
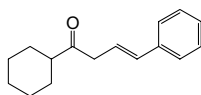
52



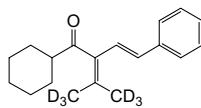
53



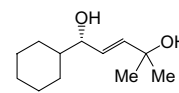
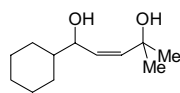
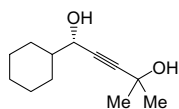
trans-54-51n

*cis*-54-5In

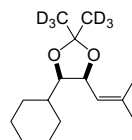
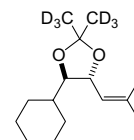
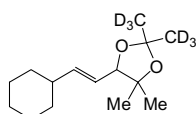
54-ketone



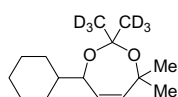
55

*(E)*-56*(Z)*-56

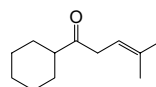
57

*cis*-58-5In*trans*-58-5In

58-5Out



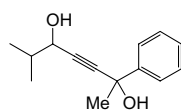
58-7



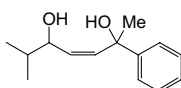
58-ketone



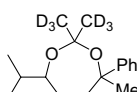
59



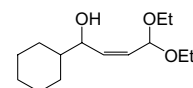
60



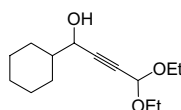
61



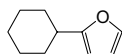
62



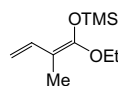
63



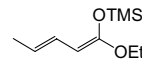
64



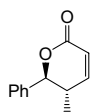
65



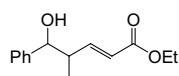
66



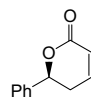
67



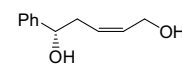
68



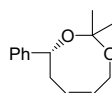
69



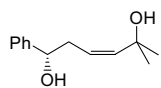
70



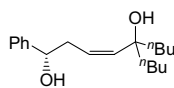
71



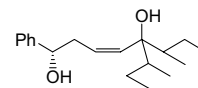
72



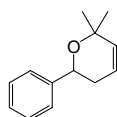
73



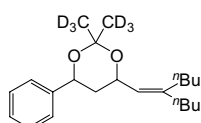
74



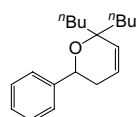
75



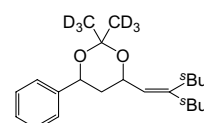
76



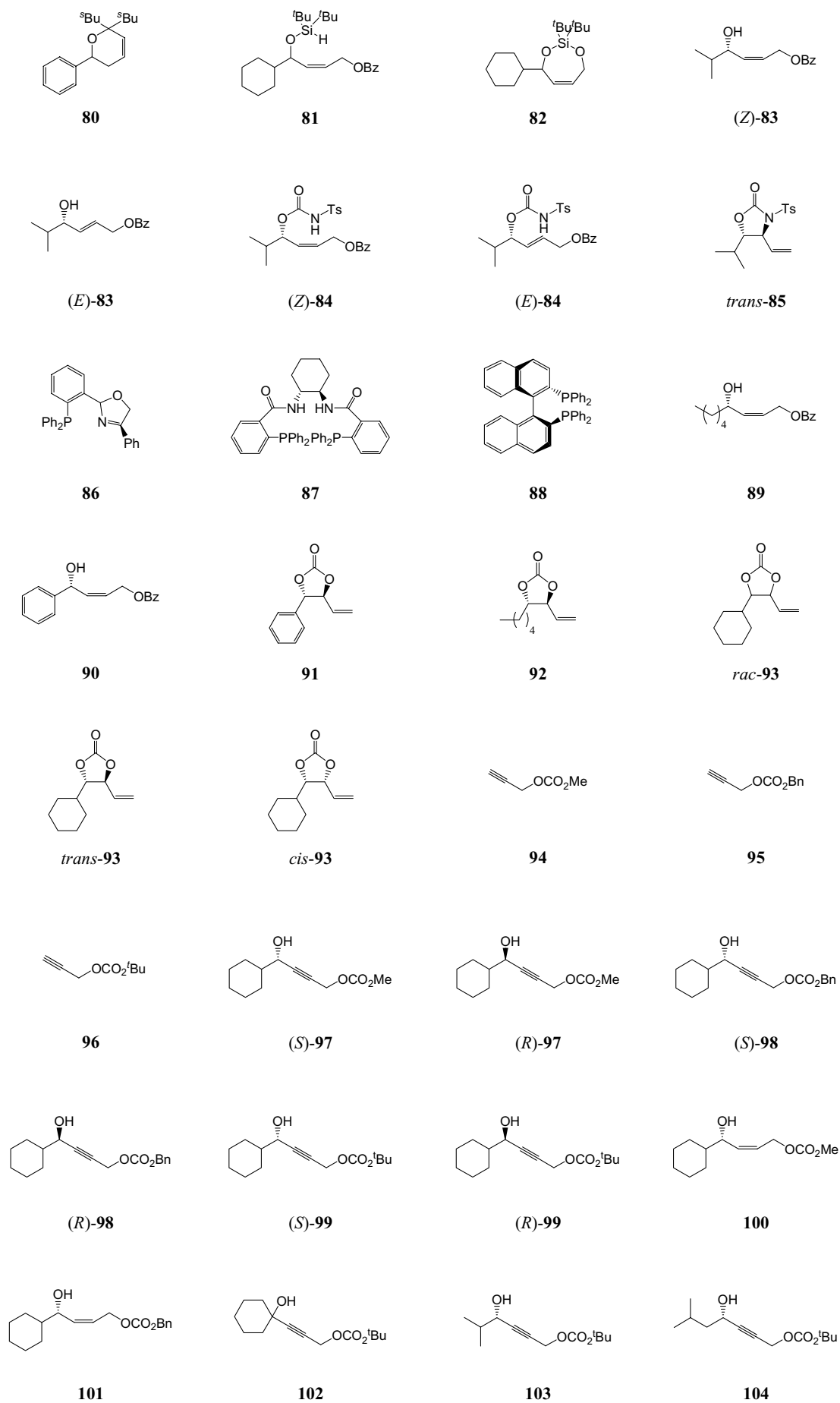
77

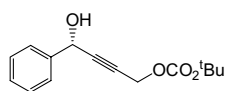


78

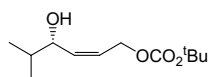


79

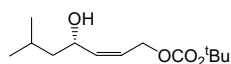




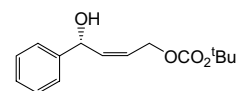
105



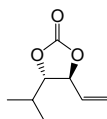
106



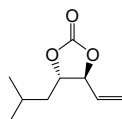
107



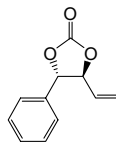
108



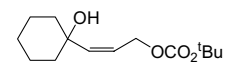
109



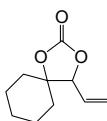
110



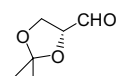
111



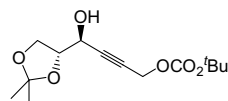
112



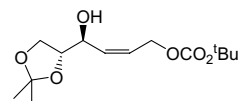
113



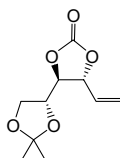
114



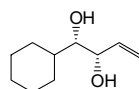
115



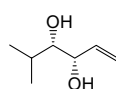
116



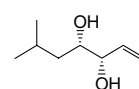
117



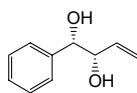
118



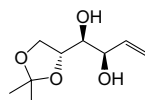
119



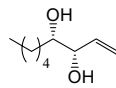
120



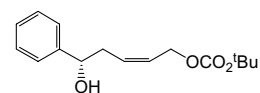
121



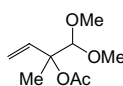
122



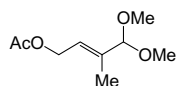
123



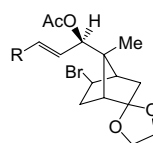
124



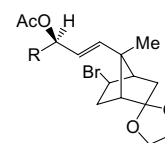
125



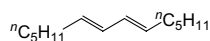
126



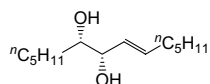
127



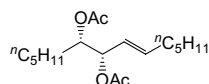
128



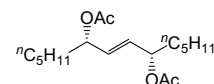
129



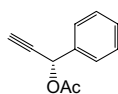
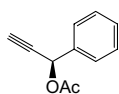
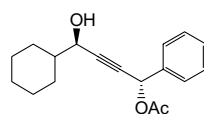
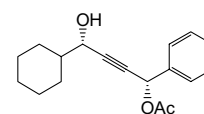
130

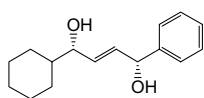


131

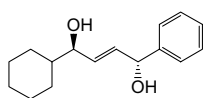


132

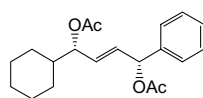
*(R)*-133*(S)*-133*anti*-134*syn*-134



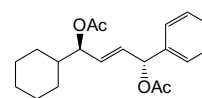
(*E*)-*syn*-135



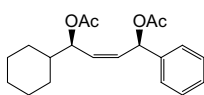
(*E*)-*anti*-135



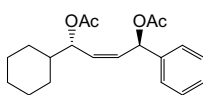
(*E*)-*syn*-136



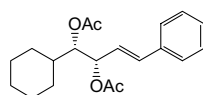
(*E*)-*anti*-136



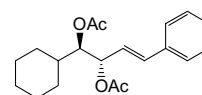
(*Z*)-*syn*-136



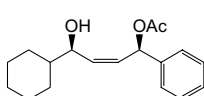
(*Z*)-*anti*-136



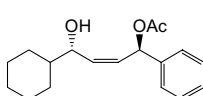
syn-137



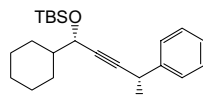
anti-137



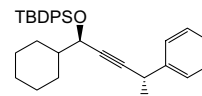
(*Z*)-*syn*-138



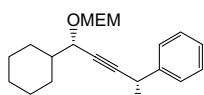
(*Z*)-*anti*-138



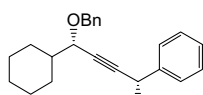
139



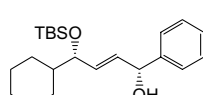
140



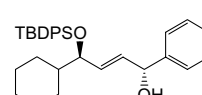
141



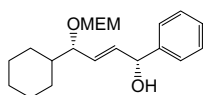
142



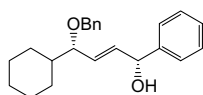
143



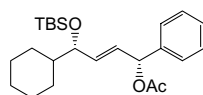
144



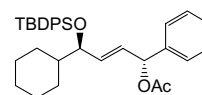
145



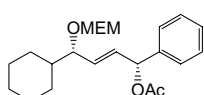
146



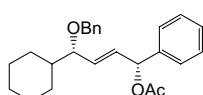
147



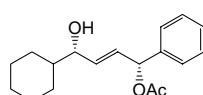
148



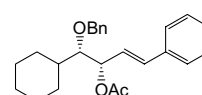
149



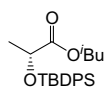
150



151



152



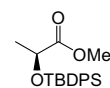
(*R*)-153



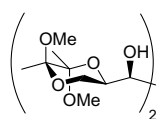
(*S*)-154



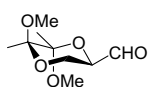
(*R*)-154



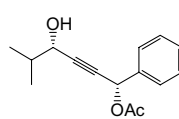
(*S*)-155



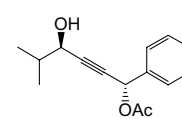
156



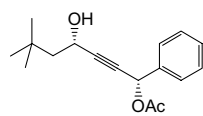
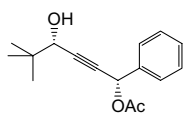
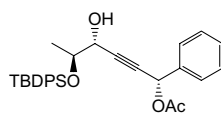
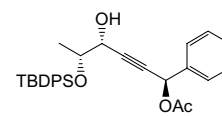
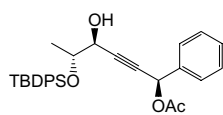
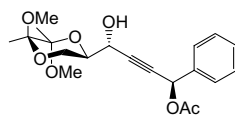
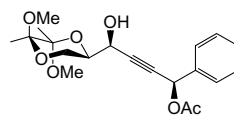
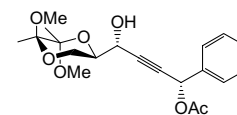
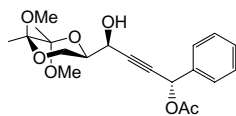
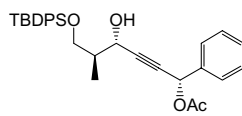
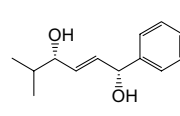
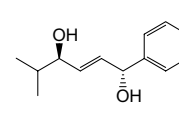
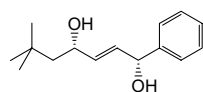
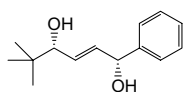
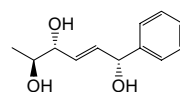
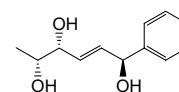
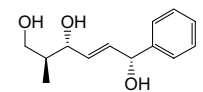
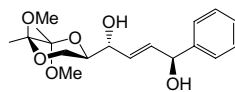
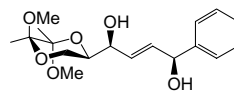
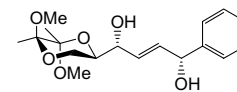
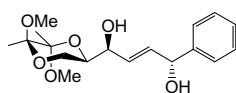
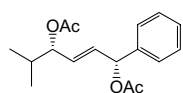
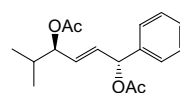
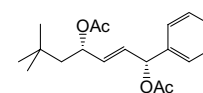
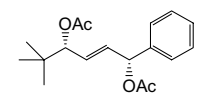
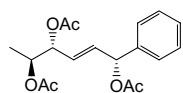
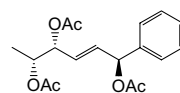
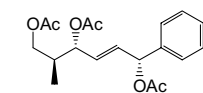
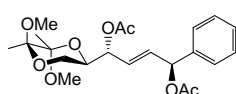
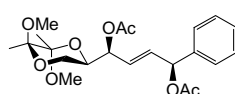
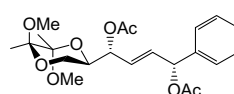
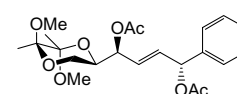
157

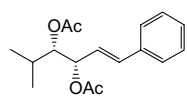


syn-158

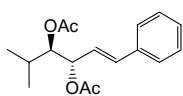


anti-158

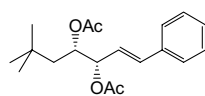
**159****160***anti,syn*-**161***syn,anti*-**161***ent-anti,syn*-**161***syn,anti*-**162***anti,syn*-**162***syn,syn*-**162***anti,anti*-**162****163***syn*-**164***anti*-**164****165****166***anti,syn*-**167***syn,anti*-**167****168***syn,anti*-**169***anti,syn*-**169***syn,syn*-**169***anti,anti*-**169***syn*-**170***anti*-**170****171****172***anti,syn*-**173***syn,anti*-**173****174***syn,anti*-**175***anti,syn*-**175***syn,syn*-**175***anti,anti*-**175**



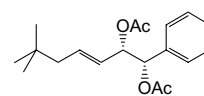
syn-176



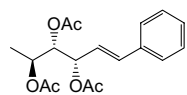
anti-176



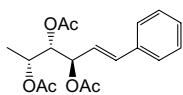
177



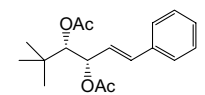
178



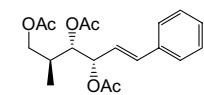
anti,syn-179



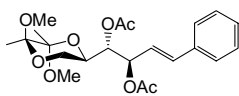
syn,anti-179



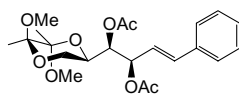
180



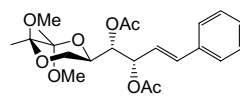
181



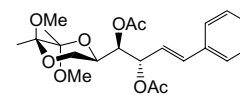
syn,anti-182



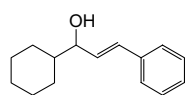
anti,syn-182



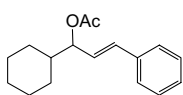
syn,syn-182



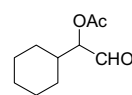
anti,anti-182



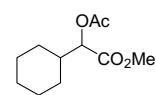
184



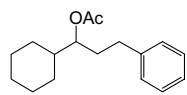
185



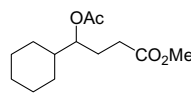
186



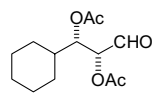
187



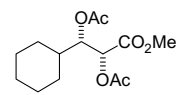
188



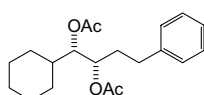
189



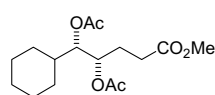
190



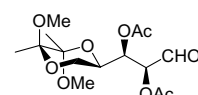
191



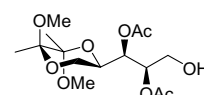
192



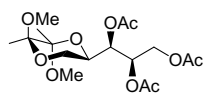
193



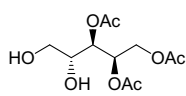
194



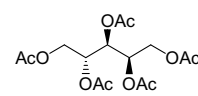
195



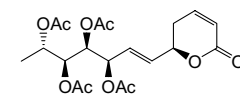
196



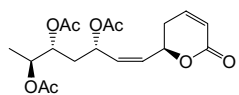
197



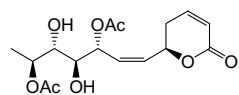
198



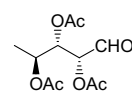
199



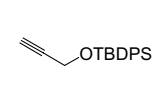
200



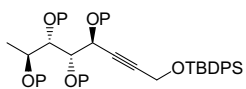
201



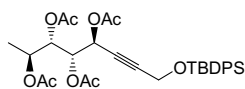
202



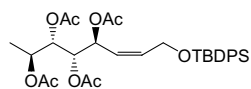
203



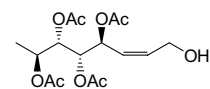
204



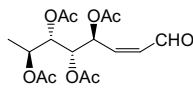
205



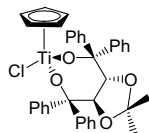
206



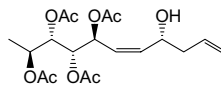
207



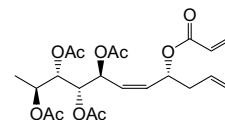
208



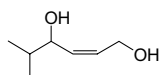
209



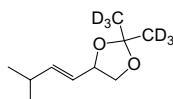
210



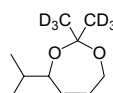
211



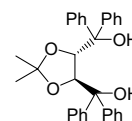
212



213-5Out



213-7



214

