



Construcció estereoselectiva d'enllaços C-C i C-O amb enolats de titani quirals. Síntesi total de l'herboxidiè

Miquel Pellicena Zanón

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

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

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

Programa de Doctorat de Química Orgànica

**CONSTRUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA
D'ENLLAÇOS C–C I C–O
AMB ENOLATS DE TITANI QUIRALS.
SÍNTESI TOTAL DE L'HERBOXIDIÈ**

Miquel Pellicena Zanón

Dirigida i revisada per

Dr. Pedro Romea García

Dr. Fèlix Urpí Tubella

Departament de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Il·lustració de portada

Àngels Zanón

El treball experimental d'aquesta Tesi s'ha realitzat íntegrament en el Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona, des de juny de 2009 fins a novembre de 2012, sota la direcció dels Drs. Pedro Romea i Fèlix Urpí. Des de juliol de 2009 fins a juliol de 2013 he gaudit d'una beca de Formación de Profesorado Universitario del Ministerio de Educación.

Als directors d'aquest treball,

Als companys de laboratori,

Als companys i professors del Departament,

Als meus amics,

A la meva família,

A la meva nina,

Per donar-me la mà i acompanyar-me en aquest camí,
perquè aquesta Tesi també és fruit de la vostra sembra.

CONTINGUTS

ACRÒNIMS I ABREVIACIONS	- 1 -
INTRODUCCIÓ GENERAL	- 3 -
CAPÍTOL 1 <i>Reaccions aldòliques d'α-hidroxi metil cetones</i>	- 15 -
1. INTRODUCCIÓ.....	- 17 -
2. REACCIONS ALDÒLIQUES D'α-BENZOLOXI METIL CETONES.....	- 26 -
3. REACCIONS ALDÒLIQUES D'α-SILOLOXI METIL CETONES.....	- 45 -
CAPÍTOL 2 <i>Síntesi total de l'herboxidiè</i>	- 61 -
1. INTRODUCCIÓ.....	- 63 -
2. PRECEDENTS SINTÈTICS.....	- 64 -
3. ANÀLISI RETROSINTÈTICA.....	- 75 -
4. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C9 (115)	- 76 -
5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C10–C19 (155)	- 96 -
6. UNIÓ DELS FRAGMENTS	- 109 -
7. ETAPES FINALS.....	- 116 -
8. AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL	- 119 -
CAPÍTOL 3 <i>Addicions conjugades d'α-hidroxi etil cetones</i>	- 121 -
1. INTRODUCCIÓ.....	- 123 -
2. ESTUDIS PRELIMINARS	- 130 -
3. ADDICIONS DE MICHAEL A ENONES.....	- 132 -
4. ADDICIONS DE MICHAEL A NITRO ALQUENS	- 141 -
5. REACCIÓ DE C-GLICOSIDACIÓ.....	- 143 -
CAPÍTOL 4 <i>Al·lilacions i oxidacions d'N-acil oxazolidinones</i>	- 147 -
1. CARÀCTER BIRADICALARI DELS ENOLATS DE TITANI.....	- 149 -
2. INTENTS D'AL·LILACIÓ DE L'ENOLAT DE 97	- 149 -
3. AL·LILACIÓ ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'N-ACIL OXAZOLIDINONES	- 151 -
4. OXIDACIÓ RADICALÀRIA ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'N-ACIL OXAZOLIDINONES.....	- 169 -
RESUM	- 183 -

EXPERIMENTAL SECTION	- 191 -
EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 1.....	- 193 -
EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 2.....	- 249 -
EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 3.....	- 277 -
EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 4.....	- 287 -
BIBLIOGRAFIA.....	- 315 -

ACRÒNIMS I ABREVIACIONS

Ac	acetil	EPR	ressonància
acac	acetilacetonat		paramagnètica
AIBN	2,2'-azobisisobutironitril		electrònica
AL	àcid de Lewis	eq	equivalents
Ar	aril	ESI	ionització per
ATR	<i>attenuated total</i> <i>reflectance</i>		electrospray
9-BBN	9-borabicilo[3.3.1]nonà	EWG	grup atractor d'electrons
Bn	benzil	GP	grup protector
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro- 2-propanol
BOM	benziloximetil	HG-II	catalitzador de
brsm	basat en el material de partida recuperat		Hoveyda-Grubbs de 2a generació
Bz	benzoil	HMDS	hexametildisilazà
cat	quantitat catalítica o catalitzador	HMPA	hexametilfosforamida
CCF	cromatografia en capa fina	HPLC	cromatografia líquida d'alta resolució
Cp	ciclopentadienil	HRMS	espectrometria de masses d'alta resolució
CSA	àcid camforsulfònic	Ipc	isopinocamefil
Cy	ciclohexil	IR	infraroig
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-è	L	l·ligand
DIAD	azodicarboxilat de diisopropil	LAB	amidotrihidroborat de liti
DIBALH	hidrur de diisobutilalumini	LDA	diisopropilamidur de liti
DIPT	tartrat de diisopropil	M	metall
DMAP	4- <i>N,N</i> - dimetilaminopiridina	Mes	mesitil
DME	1,2-dimetoxietà	MS	tamís molecular
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	NMO	<i>N</i> -òxid d' <i>N</i> - metilmorfolina
DMP	periodinà de Dess- Martin	nOe	efecte Overhauser nuclear
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6- tetrahidro-(1 <i>H</i>)- pirimidin-2-ona	NOESY	espectroscòpia d'efecte Overhauser nuclear
DMSO	dimetilsulfòxid	Nu	nucleòfil
dt	dissolvent	OBR	reactiu d'Ohira- Bestmann
DTBP	2,6-di- <i>tert</i> -butilpiridina	Phth	ftalil
<i>ed</i>	excés diastereomèric	Piv	pivaloïl
EDC	1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida	PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
<i>ee</i>	excés enantiomèric	PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
<i>ent</i>	enantiòmer	Pyr	piridina
		rd	relació diastereomèrica
		rdt	rendiment
		ref	referència

RMN	ressonància magnètica nuclear	TCDI	1,1'-tiocarbonildiimidazole
sat	solució saturada	TEMPO	<i>N</i> -òxid de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
SET	transferència d'un sol electró	TES	triethylsilyl
T	temperatura	Tf	triflil, trifluorometansulfonil
t	temps	TFA	àcid trifluoroacètic
ta	temperatura ambient	THF	tetrahydrofurà
TBAF	fluorur de tetrabutylamoni	TIPS	triisopropylsilyl
TBAI	iodur de tetrabutylamoni	TMS	trimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl	Ts	tosil, <i>p</i> -toluenesulfonil
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	TTMSS	tris(trimethylsilyl)silà
		UV	ultraviolet

INTRODUCCIÓ GENERAL

Ce qui embellit le désert c'est qu'il cache un puits quelque part.

Antoine de Saint-Exupéry

'Le Petit Prince'

La creixent demanda de fàrmacs i de compostos orgànics d'interès industrial enantiomèricament purs, juntament amb la necessitat de disposar de rutes sintètiques més competitives, ha fet que un dels principals reptes de la química orgànica actual sigui el desenvolupament de nous mètodes de síntesi que forneixin, en poques etapes, els productes desitjats amb un bon control de l'estereoquímica. En aquest sentit, durant les darreres tres dècades, l'extraordinari desenvolupament d'un ampli ventall de mètodes de síntesi estereoselectius¹ ha permès que avui dia es puguin sintetitzar nombroses molècules quirals d'elevada complexitat estructural.²

En particular, una de les causes d'aquesta evolució ha estat el desenvolupament de noves metodologies sintètiques orientades cap a la construcció estereoselectiva d'enllaços C-C. És precisament en aquest àmbit on la reacció aldòlica ha esdevingut una eina important per a la construcció de l'esquelet carbonat i el control de la configuració dels estereocentres continguts en molts productes naturals.³ Entre aquests compostos destaquen, pel seu interès farmacològic i pel desafiament que suposa la seva complexitat estructural, els policètids i els polièters, l'arquitectura molecular dels quals se sol articular al voltant de subestructures 1,3-dioxigenades, com és el cas dels exemples de la Figura 1.

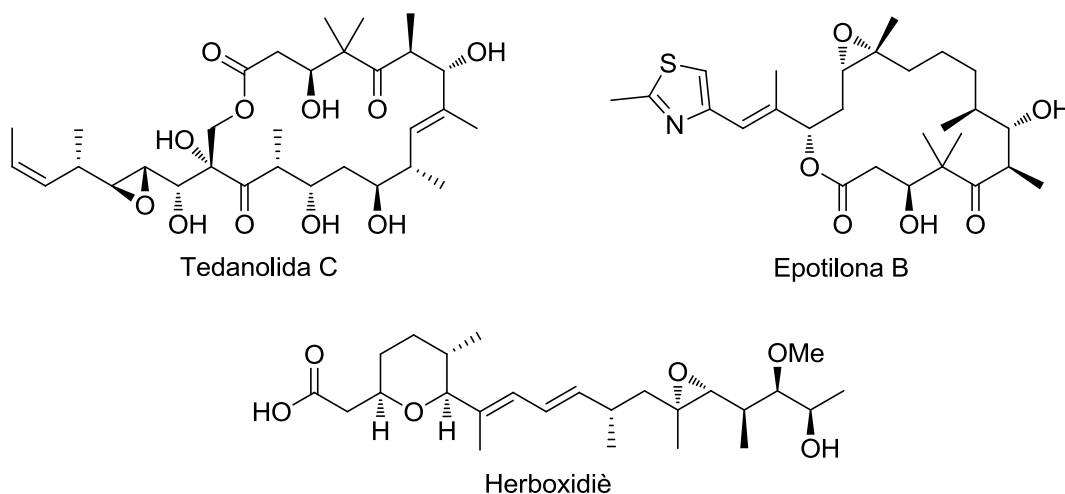


Figura 1

Evidentment, per tal que una reacció aldòlica sigui sintèticament útil cal obtenir selectivament un dels diferents aldols possibles. El control de la configuració dels nous estereocentres es pot assolir mitjançant la utilització d'auxiliars quirals interns,⁴

d'auxiliars quirals externs (ja sigui a nivell estequiomètric⁴ o catalític⁵), o bé mitjançant estratègies basades en el control de substrat.⁶

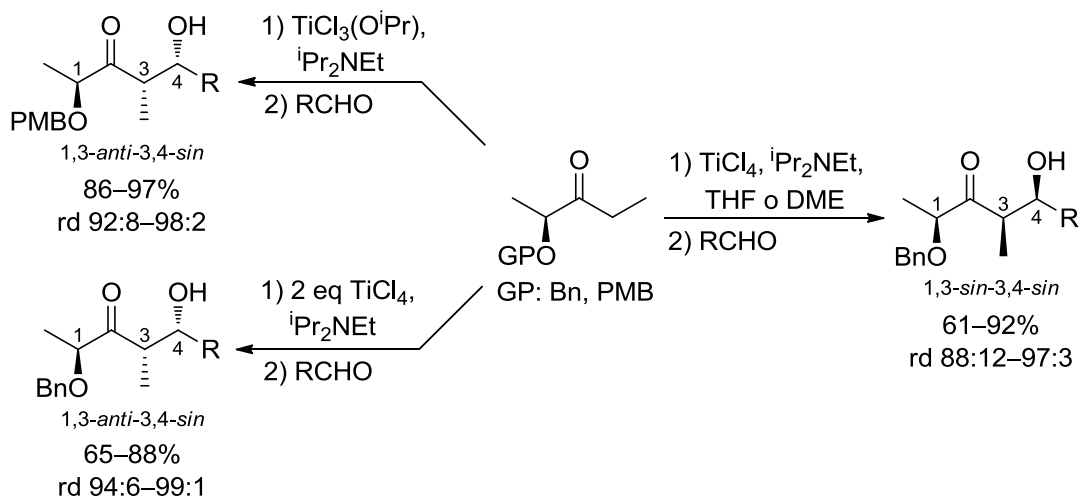
L'impacte dels auxiliars quirals interns en les reaccions aldòliques estereoselectives ha estat àmpliament estudiat, de manera que la tria de l'auxiliar quiral adient i d'unes condicions de reacció adequades sol proporcionar un excel·lent control estereoquímic. Tanmateix, la utilització d'auxiliars quirals interns se sol circumscriure a les etapes inicials d'una síntesi, ja que comporta l'allargament de la seqüència sintètica en dues etapes que sovint requereixen condicions que podrien malmetre l'estructura sintetitzada, especialment quan aquesta comença a ser força elaborada.

Per tal d'evitar aquests inconvenients s'han esmerçat molts esforços per al desenvolupament d'auxiliars quirals externs. A més, la possibilitat de ser usats en la seva versió catalítica permet obtenir una eficàcia similar amb la mínima despesa de reactius (*atom economy*).⁷ En aquesta línia, s'han descrit nombrosos catalitzadors quirals en reaccions aldòliques asimètriques, ja siguin àcids de Lewis quirals en processos de tipus Mukaiyama, o petites molècules orgàniques que mimetitzen els enzims en les aproximacions organocatalítiques. Malauradament, tot i els esforços realitzats, encara no es disposa d'una metodologia prou general per abandonar definitivament els auxiliars quirals interns.

L'altra opció per controlar el curs estereoquímic d'una reacció aldòlica és l'anomenat *control de substrat*. Aquestes metodologies aprofiten la funcionalitat i l'estereoquímica inherent a una estructura per controlar la configuració dels nous estereocentres i, a més, incorporen aquesta estructura com a part de la molècula en creixement. Aquestes aproximacions estan limitades per la naturalesa de l'estructura de partida, però es poden aplicar tant en etapes inicials com avançades i permeten l'escurçament del nombre d'etapes d'una síntesi (*step economy*).⁸

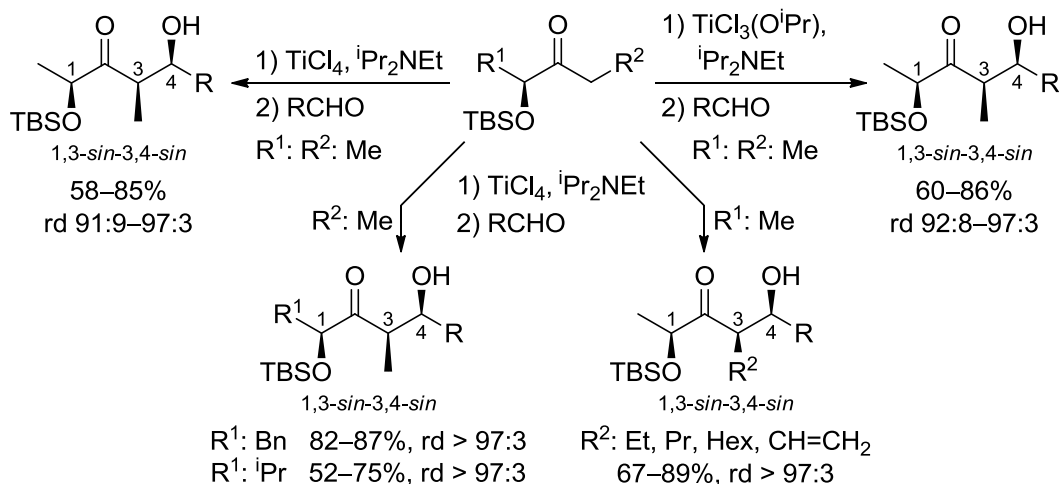
En aquest context, fa uns anys en el nostre grup de recerca s'inicià una línia d'investigació dedicada al desenvolupament de metodologies sintètiques basades en reaccions aldòliques amb control de substrat a partir d'enolats de titani d' α -hidroxi cetones quirals.

Joan G. Solsona, en la seva Tesi Doctoral,⁹ estudià la reacció aldòlica d' α -OBn i α -OPMB etil cetones derivades de l'àcid làctic, tot demostrant que l'ús de dos equivalents de TiCl_4 o un de $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ com a àcids de Lewis condueix als aldols 1,3-*anti*-3,4-*sin* en aquestes reaccions.¹⁰ Posteriorment, Cristina Villar¹¹ i Víctor Rodríguez,¹² en els seus Màsters Experimentals, demostraren que en emprar un únic equivalent de TiCl_4 i addicionar bases de Lewis, com ara el THF o el DME, també es poden obtenir els aldols 1,3-*sin*-3,4-*sin* amb excel·lents rendiments i diastereoselectivitats (Esquema 1).¹³



Esquema 1

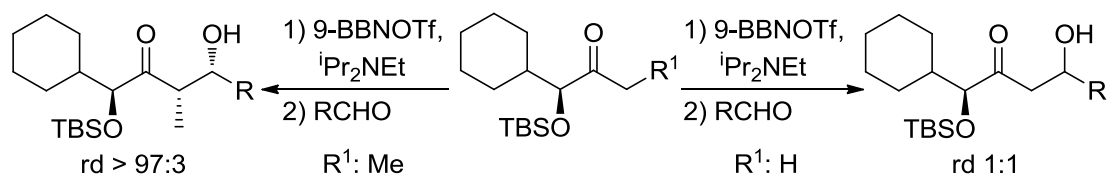
Paral·lelament, en la seva Tesi Doctoral¹⁴ Joaquim Nebot va demostrar que la mateixa cetona protegida amb un grup no quelant, com ara el TBS, forniria els aldols 1,3-*sin*-3,4-*sin* amb excel·lent diastereoselectivitat, independentment de l'àcid de Lewis usat (Esquema 2).¹⁵ Aquest estudi fou completat per Judit Esteve¹⁶ i Javier Velasco¹⁷ que, en els seus Màsters Experimentals, van avaluar l'impacte de grups més voluminosos en les cetones de partida. Així, van demostrar que l'augment de la grandària de la cadena lateral millora la diastereoselectivitat encara que de vegades provoca una disminució del rendiment dels aldols.¹⁸



Esquema 2

Es pot afirmar, doncs, que en aquestes reaccions la tria adequada de l'àcid de Lewis, del grup protector i de les condicions experimentals permet obtenir, amb elevat control estereoquímic, qualsevol dels aldols *sin*.

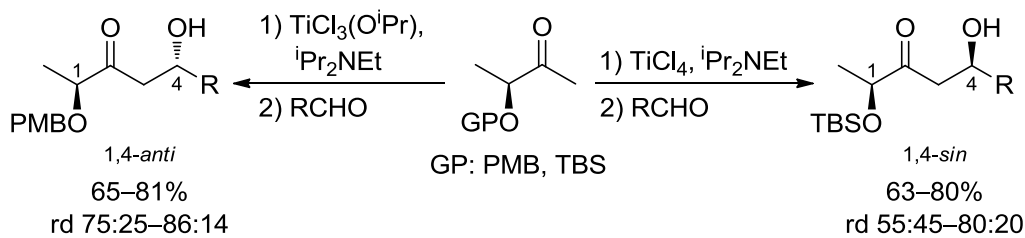
Tot i els bons resultats obtinguts amb les reaccions aldòliques d'etil cetones (o aldòliques de *propionat*), les reaccions aldòliques d'*acetat* (quan l'enolat no té substituents en α) encara constitueixen un repte sintètic.^{3a,6} De fet, els primers estudis amb cetones quirals realitzats per Masamune¹⁹ van constatar la pèrdua de control estereoquímic del procés en passar de les reaccions aldòliques de *propionat* a les seves anàlogues d'*acetat* (Esquema 3).



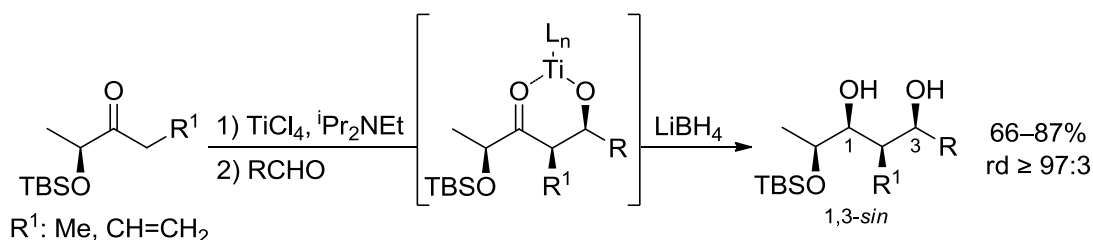
Esquema 3

En el nostre grup es va abordar aquest problema amb enolats de titani. Joan G. Solsona⁹ inicià la investigació de la reacció aldòlica d' α -hidroxi metil cetones quirals. Els seus estudis van constatar que l'ús d'un àcid de Lewis de titani suau, com el $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, i un grup protector quelant (PMB) permetia obtenir els corresponents aldols 1,4-*anti* amb diastereoselectivitats que anaven de moderades a bones (Esquema 4). En canvi, les proves realitzades per Adriana Lorente, en el seu Màster Experimental,²⁰ van donar lloc

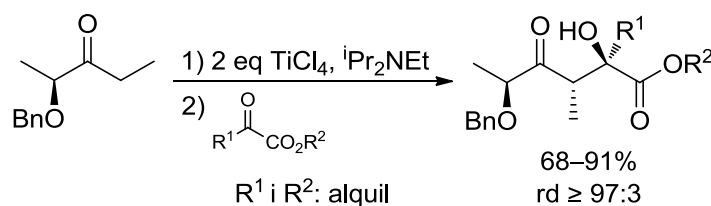
majoritàriament als corresponents aldols 1,4-*sin* en usar un grup no quelant, com el TBS, i TiCl_4 com a àcid de Lewis.



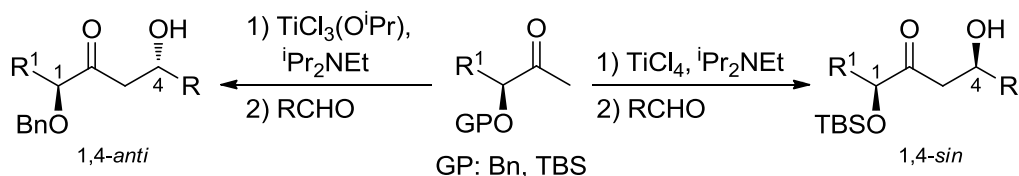
En relació amb el concepte *step economy*, el nostre grup de recerca també està interessat en el desenvolupament de reaccions seqüencials que permetin realitzar diverses transformacions en una sola etapa.²¹ Així, Javier Velasco^{17,18} i Sònia Matas,²² en els seu Màsters Experimentals, iniciaren l'estudi de la seqüència de reacció aldòlica-reducció a partir d' α -sililoxi cetones. Van demostrar que la reacció aldòlica de l'enolat de titani seguida de la reducció *in situ* de l'aldolat intermedi amb LiBH_4 forneix sistemes 1,3-diòlics *sin* amb excel·lents rendiments i diastereoselectivitats (Esquema 5).



D'altra banda, el nostre grup també ha abordat el repte d'aplicar les metodologies desenvolupades per a reaccions aldòliques a processos on l'electròfil fos una cetona. Estudis realitzats per Sandra Alcoberro²³ i Ricard Solà²⁴ en els seus Màsters han demostrat la viabilitat de la reacció aldòlica d' α -OBn etil cetones amb α -ceto èsters com a electròfils. La utilització de dos equivalents de TiCl_4 i la presència de grups amb capacitat quelant tant en l'enolat com en l'electròfil permeten l'obtenció dels corresponents aldols amb excel·lents rendiments i diastereoselectivitats (Esquema 6).

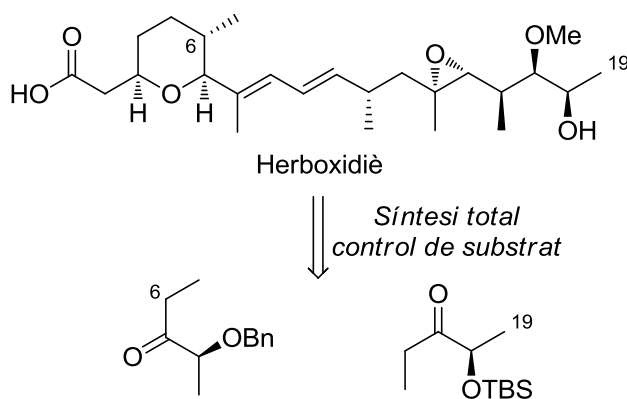


Partint de l'experiència acumulada en el nostre grup de recerca, en la present Tesi ens proposarem, en primer lloc, completar l'estudi de les reaccions aldòliques d' α -hidroxi metil cetones, tant per a grups protectors benzílics com silílics. Al Capítol 1, les metodologies desenvolupades anteriorment es generalitzen per a diferents aldehids i cetones, així com també se n'avalua la capacitat sintètica en processos doblement asimètrics i en seqüències de reacció aldòlica-reducció. De manera general, aquestes metodologies permeten accedir a aldols 1,4-*anti* o 1,4-*sin*, segons el grup protector de l' α -hidroxi cetona i l'àcid de Lewis emprat (Esquema 7).



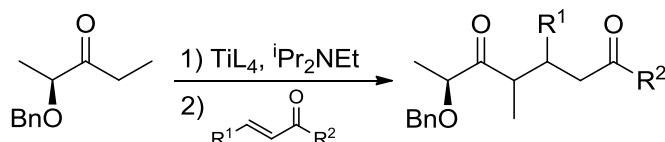
Esquema 7

El segon objectiu d'aquesta Tesi pretenia demostrar la utilitat sintètica de les reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -hidroxi etil cetones desenvolupades anteriorment en el nostre grup. Així, en el Capítol 2, aquestes metodologies s'apliquen amb èxit a la síntesi total de l'herboxidiè, contribuint a la construcció de gran part del seu esquelet carbonat i dels estereocentres requerits amb control de substrat (Esquema 8).



Esquema 8

Després d'estudiar intensament les reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -hidroxi cetones, ens plantejàrem explorar la reactivitat d'aquests nucleòfils en altres tipus de processos de construcció d'enllaços C–C. Així, en el Capítol 3 s'inicia l'estudi d'addicions de Michael d' α -OBn etil cetones a sistemes carbonílics α,β -insaturats, amb l'objectiu de començar a desenvolupar noves metodologies per a l'obtenció estereoselectiva d'estructures 1,5-dioxigenades mitjançant el control de substrat (Esquema 9).



Esquema 9

Fins fa relativament poc, encara no es coneixia amb certesa l'estructura de les espècies nucleòfiles que són objecte d'estudi en aquesta Tesi. Fa uns anys, però, al nostre grup de recerca es van dur a terme estudis teòrics i experimentals que van permetre demostrar que els enolats de titani d' α -OBn cetones derivades de l'àcid làctic són *ate-complex* d'estructura quelada, amb un cert caràcter de biradical (Figura 2).²⁵

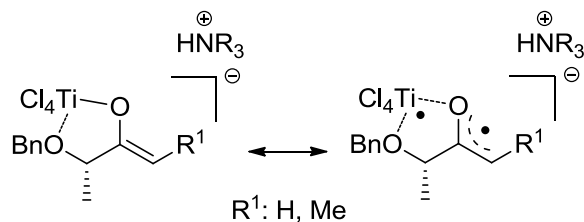
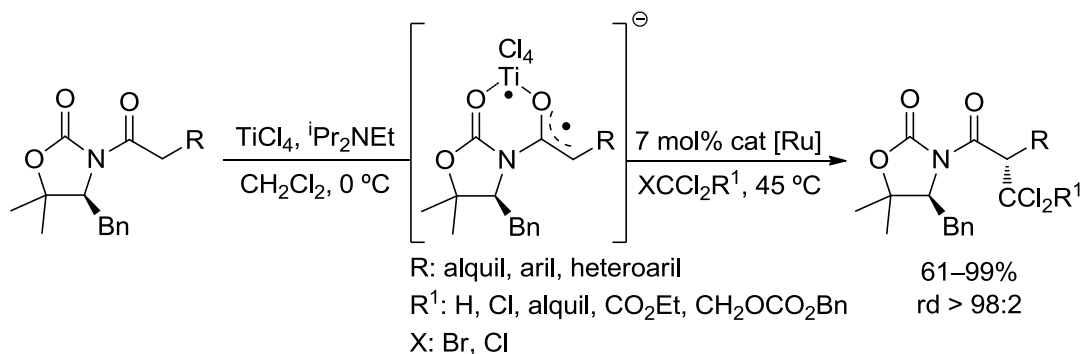


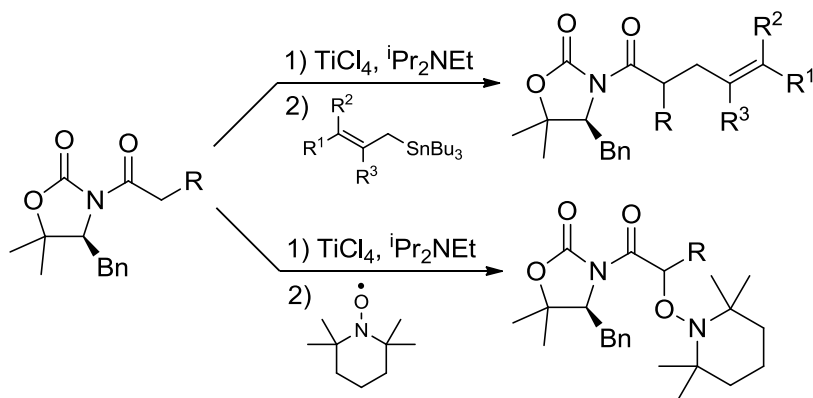
Figura 2

Aquest concepte obria noves portes cap a un tipus de reactivitat fins aleshores no contemplada en enolats de titani(IV). De fet, pocs anys després del descobriment, Zakarian i col. publicaren la cloroalquilació radicalària catalítica d'*N*-acil oxazolidinones, posant de manifest que els enolats de titani (IV) d'aquestes espècies també es poden comportar com a biradicals (Esquema 10).²⁶



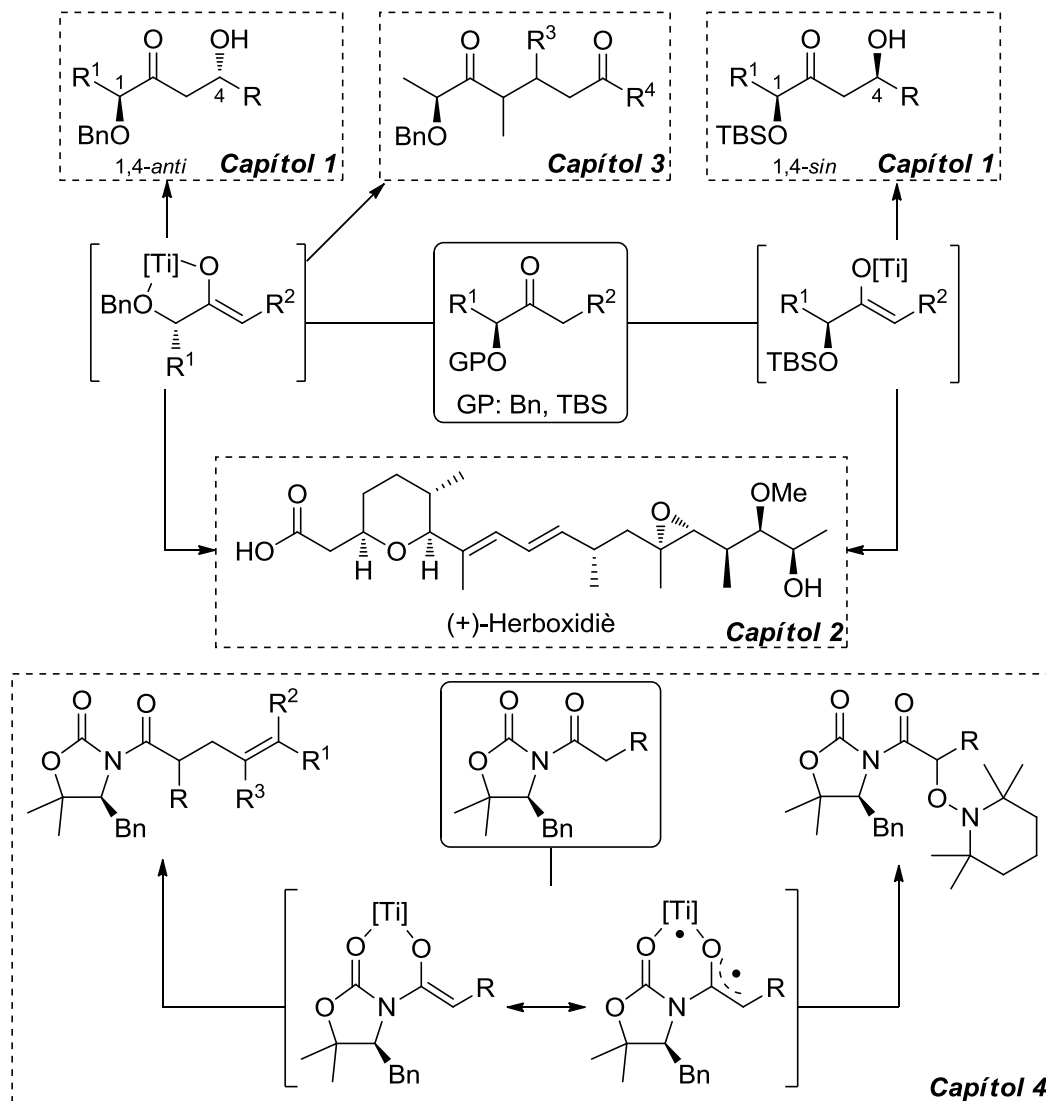
Esquema 10

Prenent com a punt de partida el caràcter biradicalari de determinats enolats de titani i els estudis anteriors, al Capítol 4 s'explora la reactivitat d'aquests substrats en reaccions de formació d'enllaços C–C i C–O. En concret, es desenvolupen metodologies sintètiques per a l'al·lil·lació i l'oxidació d'*N*-acil oxazolidinones quirals (Esquema 11).



Esquema 11

En resum, en aquesta Tesi s'estudia el desenvolupament de metodologies estereoselectives de construcció d'enllaços C–C i C–O basades en enolats de titani quirals. A més, metodologies desenvolupades anteriorment en el nostre grup s'apliquen amb èxit a la síntesi total de l'herboxidiè (Esquema 12).



Esquema 12

CAPÍTOL 1
Reaccions aldòliques d'α-hidroxi metil cetones

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.

Un esfuerzo total es una victoria completa.

Mahatma Gandhi

CAPÍTOL 1 Reaccions aldòliques d' α -hidroxi metil cetones

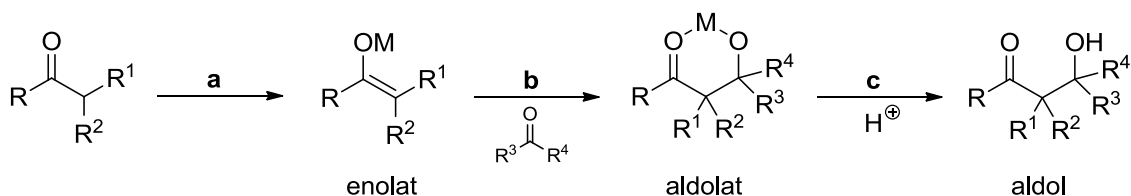
1. INTRODUCCIÓ	- 17 -
1.1. La reacció aldòlica.....	- 17 -
1.2. Reaccions aldòliques d' α -hidroxi metil cetones.....	- 21 -
1.3. Enolats de titani	- 24 -
2. REACCIONS ALDÒLIQUES D'α-BENZOLOXI METIL CETONES	- 26 -
2.1. Introducció.....	- 26 -
2.2. Preparació d' α -benziloxi metil cetones	- 27 -
2.3. Reaccions aldòliques d' 1	- 28 -
2.3.1. Determinació de la configuració.....	- 30 -
2.4. Reaccions aldòliques de 2, 3 i 4	- 31 -
2.5. Proposta mecanística.....	- 33 -
2.6. Reaccions aldòliques doblement asimètriques	- 34 -
2.6.1. Introducció.....	- 34 -
2.6.2. Preparació d'aldehids quirals	- 35 -
2.6.3. Reaccions aldòliques d' 1 i ent-1 amb 23	- 37 -
2.6.4. Reaccions aldòliques d' 1 amb 24 i ent-24	- 38 -
2.6.4.1. Determinació de la configuració	- 39 -
2.6.5. Reaccions aldòliques d' 1 amb 27 i 28	- 41 -
2.7. Síntesi del fragment C12–C16 de l'epotilona B.....	- 42 -
2.7.1. Introducció.....	- 42 -
2.7.2. Seqüència sintètica	- 43 -
3. REACCIONS ALDÒLIQUES D'α-SILILOXI METIL CETONES	- 45 -
3.1. Introducció.....	- 45 -
3.2. Preparació d' α -sililoxi metil cetones	- 46 -
3.2.1. A partir de l'amida de la pirrolidina.....	- 46 -
3.2.2. A partir de l'amida de Weinreb	- 47 -
3.2.3. A partir de l' α -hidroxi àcid	- 48 -
3.3. Reaccions aldòliques de 53, 54 i 55	- 49 -
3.3.1. Determinació de la configuració.....	- 50 -
3.4. Reaccions aldòliques de 64 i 65	- 51 -
3.5. Proposta mecanística.....	- 52 -
3.6. Reaccions aldòliques doblement asimètriques	- 53 -
3.6.1. Reaccions aldòliques de 52 amb 23 i ent-23	- 53 -
3.6.2. Reaccions aldòliques de 52 amb 24 i ent-24	- 54 -
3.6.3. Reaccions aldòliques de 55 amb 24 i ent-24	- 55 -
3.7. Seqüència de reacció aldòlica-reducció	- 56 -
3.7.1. Introducció.....	- 56 -
3.7.2. Seqüència de reacció aldòlica-reducció a partir de 55	- 56 -
3.7.3. Determinació de la configuració.....	- 58 -
3.7.4. Proposta mecanística.....	- 58 -

1. INTRODUCCIÓ

1.1. La reacció aldòlica

La reacció aldòlica consisteix en l'addició d'un enol o un enolat, provinent d'una cetona, un aldehyd o un derivat d'àcid carboxílic enolitzable, a un carbonil electròfil, generalment un aldehyd i menys habitualment una cetona, tot donant lloc a una estructura β-hidroxicarbonílica o aldol. Si, a més, l'aldol resultant experimenta l'eliminació d'una molècula d'aigua s'obté un compost carbonílic α,β-insaturat i el procés s'anomena condensació aldòlica.

En la *reacció aldòlica directa* (o clàssica), l'enol o enolat es prepara de manera reversible mitjançant catàlisi àcida o bàsica en presència d'un aldehyd o cetona. Aquesta reacció presenta, llavors, dos problemes greus: la manca de control per determinar l'assignació del nucleòfil i de l'electròfil, i una diastereoselectivitat pobre. Ambdós problemes poden ser resolts emprant l'anomenada *reacció aldòlica dirigida* (Esquema 13), que implica la formació prèvia d'un enolat metàl·lic que s'addiciona de forma irreversible al carbonil electròfil. Així, aquesta reacció consta de tres etapes: (a) formació irreversible d'un enolat metàl·lic, (b) addició al carbonil electròfil, que genera el nou enllaç C–C i (c) protonació de l'aldolat resultant per donar l'aldol final.

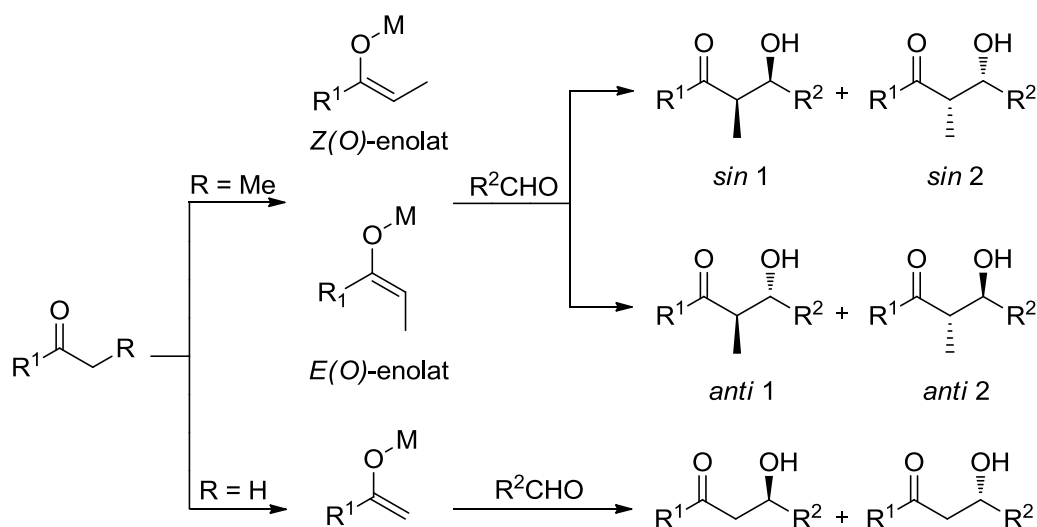


Esquema 13

Com és fàcil d'imaginar, aquesta reacció té una gran importància en síntesi orgànica ja que alhora que es genera un enllaç C–C es formen un o dos nous estereocentres, llevat del cas infreqüent on $\text{R}^1 = \text{R}^2$ i $\text{R}^3 = \text{R}^4$.

Les reaccions aldòliques es poden classificar en dos grans grups segons el tipus d'estructura que presenta l'enolat. El primer grup engloba les reaccions aldòliques d'enolats α-substituïts. Sovint, el substituent en α és un grup metil i llavors la reacció

s'anomena aldòlica de *propionat*. Altrament, s'utilitza el terme aldòlica d'*acetat* quan l'enolat no té substituents en α . En aquest context, a l'Esquema 14 es mostra l'addició dels enolats derivats d'etil ($R = \text{Me}$) i de metil ($R = \text{H}$) cetones i s'il·lustren les diferències entre els dos tipus de reacció aldòlica.



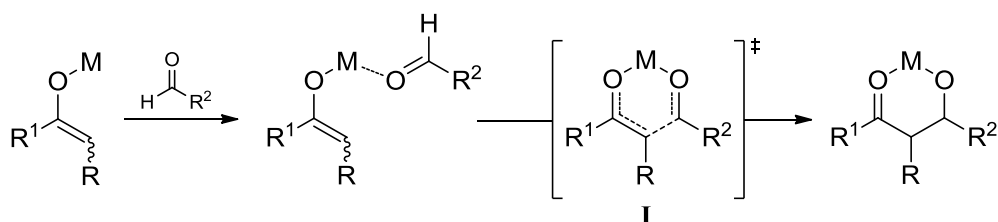
Esquema 14

En el cas de les etil cetones ($R = \text{Me}$) es poden obtenir dos enolats, el Z(O) i l'E(O), que en reaccionar amb un aldehid poden furnir fins a quatre estereoisòmers, dos dels quals presenten configuració relativa *sin* i els altres dos *anti*. Si M, R^1 i R^2 no contenen elements quirals, tant les dues cares del sistema π de l'enolat com les de l'aldehid són enantiotòpiques i, per tant, la relació entre els aldols *sin* (o *anti*) és enantiomèrica, mentre que l'existent entre un aldol *sin* i un aldol *anti* és diastereomèrica. Quan, en aquestes condicions, una reacció aldòlica dóna lloc majoritàriament a algun dels parells *sin* o *anti* es diu que exhibeix *diastereoselectivitat simple* o, dit d'una altra manera, que hi ha hagut un *control estereoquímic relatiu*. Aquest control estereoquímic relatiu depèn del mecanisme del procés, que està íntimament relacionat amb la naturalesa del metall M i la geometria, Z o E, de l'enolat.

En el cas de les metil cetones ($R = \text{H}$) només es genera un únic enolat que pot donar lloc a dos estereoisòmers. Ara, però, ja no es parla de diastereoselectivitat simple i per obtenir majoritàriament un d'aquests aldols cal introduir algun element quiral en M, R^1 o R^2 de forma que les cares del sistema π de l'enolat o de l'aldehid esdevinguin diastereotòpiques. Es parla llavors d'*estereoselectivitat induïda* o de *control estereoquímic absolut*. Aquest tipus de control estereoquímic és, d'altra banda, el que al

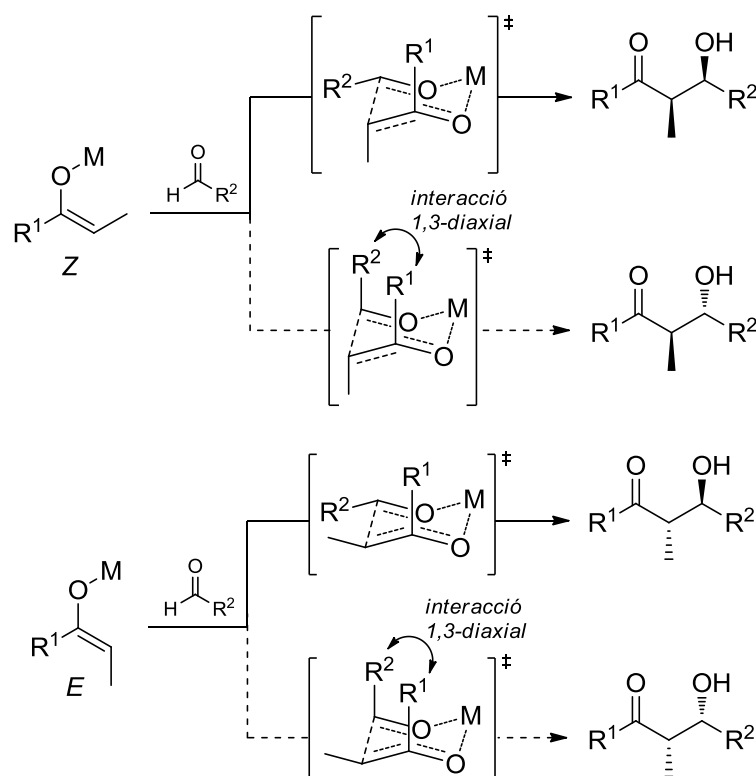
capdavall també permet diferenciar l'aldol *sin* 1 del *sin* 2 (o bé l'*anti* 1 de l'*anti* 2) en el cas de les etil cetones.

Quan el metall M de l'enolat és Li, Mg, B, Sn(II) o Ti(IV) la reacció aldòlica implica inicialment la coordinació del carbonil electròfil de l'aldehid amb el metall de l'enolat, de manera que la reacció evoluciona a través d'un estat de transició cíclic de sis baules (**I**, vegeu l'Esquema 15). Es parla aleshores d'un mecanisme tancat.^{3b}



Esquema 15

Quan els enolats de l'aldòlica de propionat reaccionen d'acord amb el mecanisme tancat, s'observa que la diastereoselectivitat està íntimament relacionada amb la configuració de l'enolat. En efecte, els enolats de geometria *Z* forneixen aldols de configuració relativa *sin*, mentre que els enolats *E* donen lloc a aldols *anti* (Esquema 16). Aquesta correlació *Z-sin* i *E-anti* es racionalitza satisfactòriament emprant el model de Zimmerman-Traxler,²⁷ el qual planteja que **I** adopta una conformació de tipus cadira. L'anàlisi de les interaccions que apareixen entre els diferents substituents, bàsicament les interaccions 1,3-diaxials, permet explicar l'evolució estereoquímica d'aquestes reaccions, tal com s'il·lustra a l'Esquema 16.



Esquema 16

Ara bé, el cas dels enolats de metil cetones, i al capdavant de les reaccions aldòliques d'acetat, és ben diferent. El fet que només es creï un nou estereocentre pot induir a pensar que el control estereoquímic és més senzill que en les reaccions aldòliques d'etil cetones, però en realitat és ben bé el contrari. De fet, el coneixement dels detalls mecanístics que permetrien explicar l'evolució estereoquímica de les reaccions aldòliques d'acetat encara és, actualment, un gran repte.^{3a,6}

La pèrdua de control sobre el curs estereoquímic observat en les reaccions aldòliques d'acetat és deguda al major nombre d'estats de transició que poden operar en el procés. Així, mentre les reaccions aldòliques d'etil cetones evolucionen a través d'estats de transició de tipus cadira que minimitzen les interaccions 1,3-diaxials (Esquema 16), en el cas de les reaccions aldòliques de metil cetones les diferències d'energia amb altres estats de transició alternatius (com el bot A o el bot B representats a la Figura 3) disminueixen.²⁸ Aleshores, com que els elements estructurals que controlen la diastereoselectivitat facial de l'enolat en cadascun d'ells no sempre condueixen al mateix diastereòmer, s'acostumen a obtenir mesclades dels dos possibles aldols.²⁹

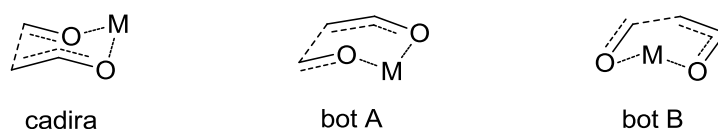


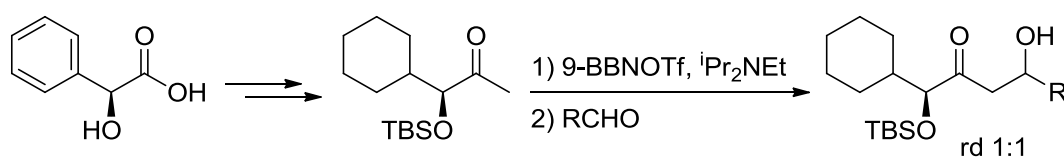
Figura 3

Per últim, cal afegir que tot i els avenços extraordinaris realitzats els darrers anys en les metodologies catalítiques (tant emprant àcids de Lewis quirals³⁰ com en organocatàlisi^{5a}), els mètodes més utilitzats per controlar l'estereoselectivitat d'una reacció aldòlica impliquen un enolat quiral, sigui via un auxiliar quiral^{4b} o bé un enolat intrínsecament quiral. En aquest darrer cas, l'esquelet carbonat de l'enolat conté ja els elements quirals requerits per induir l'estereoselectivitat desitjada, com ocorre amb les α -hidroxi cetones quirals.

1.2. Reaccions aldòliques d' α -hidroxi metil cetones

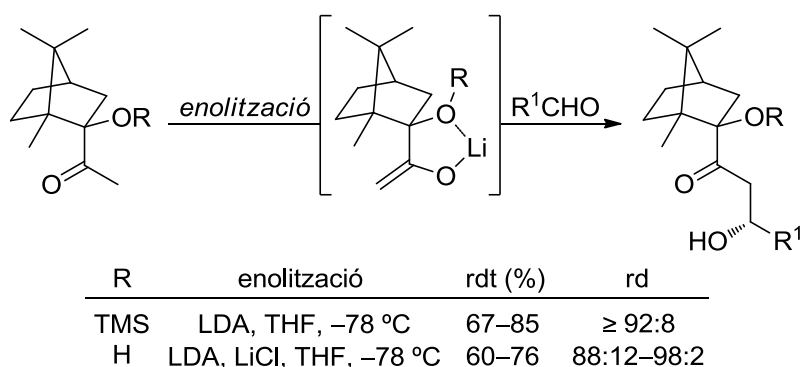
Si bé les α -hidroxi etil cetones han jugat un paper fonamental en la construcció estereoselectiva d'esquelets carbonats rics en grups hidroxil,^{3b} presents en nombrosos productes naturals, les α -hidroxi metil cetones han estat menys utilitzades. De fet, com ja s'ha comentat anteriorment, la modesta estereoselectivitat inherent a la reacció aldòlica de metil cetones fa, molt sovint, necessari l'ús de diversos elements quirals per tal d'assolir un control estereoquímic satisfactori i això ha fet que la seva utilització en síntesi hagi estat més aviat escassa.

Una primera aproximació per tal de controlar l'estereoselectivitat d'aquesta reacció consistí en incorporar grups molt voluminosos a la metil cetona. No obstant, sistemes clàssics com el de Masamune,¹⁹ on s'empraven enolats de bor de l' α -OTBS metil cetona derivada de l'àcid mandèlic, presentaren una manca de control estereoquímic (Esquema 17).



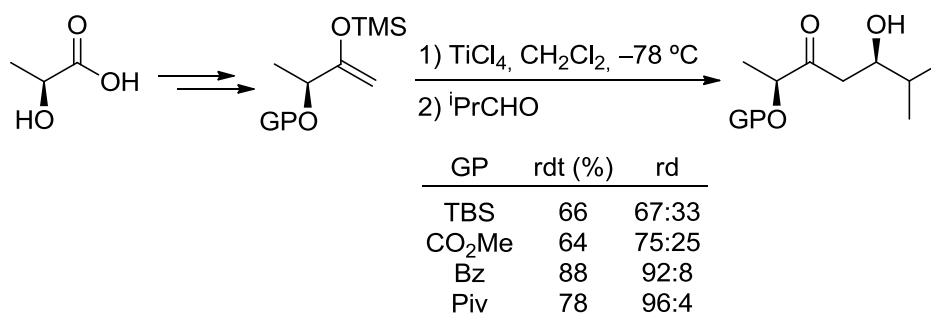
Esquema 17

En aquesta línia, Palomo i col. van desenvolupar fa uns anys una versió altament eficaç d'aquesta aproximació. Així, posaren a un punt una metòdica que, partint de la càmfora, permetia sintetitzar α -hidroxi metil cetones, els enolats de liti de les quals donaven els corresponents aldols amb diastereoselectivitats excel·lents, sobretot per al cas de l' α -OTMS cetona (Esquema 18).³¹ Si bé aquests resultats són extraordinaris en el context de la reacció aldòlica d'acetat, cal tenir present que la seva utilitat sintètica ve condicionada a l'eliminació de la càmfora, que des d'un punt de vista conceptual actua com a auxiliar quiral intern.



Esquema 18

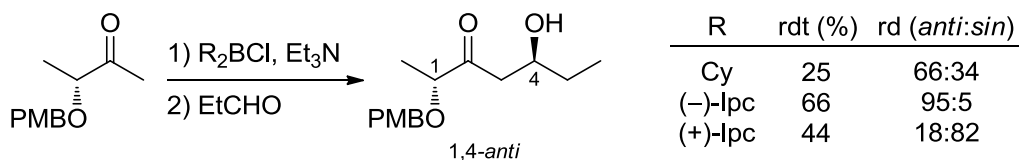
Ara bé, aquesta aproximació no és única. En efecte, Trost i Urabe ja havien demostrat que no calia recórrer a cetones impedides estèricament per obtenir un bon control estereoquímic en aquest tipus de reacció. Així, la tria apropiada de l'àcid de Lewis i del grup protector en èters de silil enol derivats de l'àcid làctic també permetia processos altament estereoselectius en aldòliques tipus Mukaiyama (Esquema 19).³²



Esquema 19

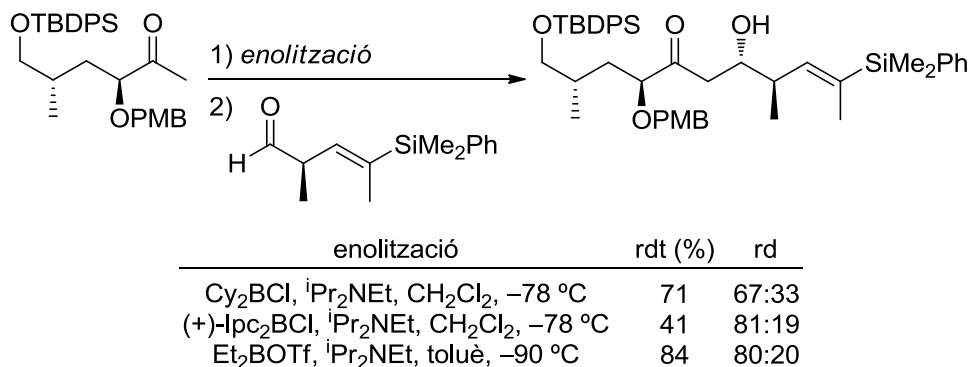
Aquesta tria, no obstant, sovint esdevé complexa i difícil. Un primer exemple d'aquesta dificultat fou descrit per Evans i col. en la síntesi total de la briostatina 2, on estudiaren la reacció aldòlica de l' α -OPMB metil cetona derivada de l'àcid làctic amb propanal (Esquema 20). Tot i una exhaustiva optimització d'àcids de Lewis, grups protectors i

condicions d'enolització i de reacció, obtingueren l'aldol 1,4-*anti* amb baixa diastereoselectivitat. Per tal d'obtenir diastereoselectivitats acceptables i així assolir resultats sintèticament útils fou necessari recórrer a àcids de Lewis quirals.³³



Esquema 20

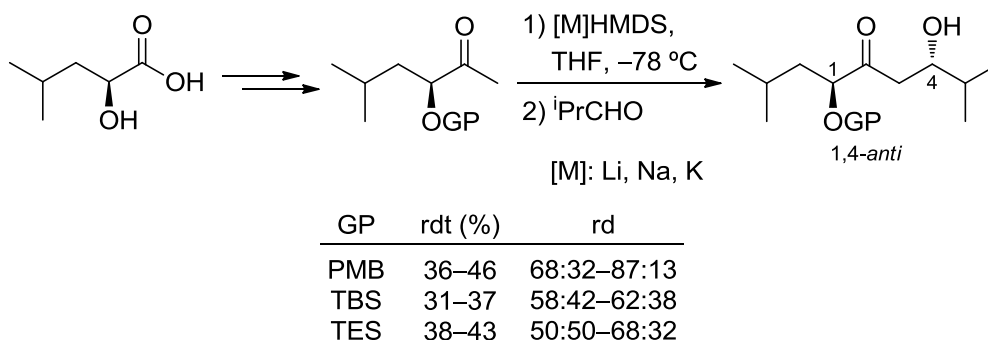
Posteriorment, Fürstner i col. utilitzaren aquesta metodologia en una de les etapes clau de la síntesi de l'anfidinolida Y.³⁴ En aquest cas, l'enolat d'una α -OPMB metil cetona es va fer reaccionar amb un aldehid quiral assolint una diastereoselectivitat pobre, tal com es resumeix a l'Esquema 21. La utilització d'un àcid de Lewis quiral només tingué un èxit parcial ja que, malgrat la millora en la diastereoselectivitat, l'erosió del rendiment fou prou important. Sorprenentment, quan en l'enolització s'emprà triflat de dietilbor, s'obtingué l'adducte desitjat amb bon rendiment i una diastereoselectivitat similar a l'obtinguda amb l'àcid de Lewis quiral.



Esquema 21

Més recentment, en el context de la síntesi dels espirangiens A i B, Kalesse i col. varen publicar un estudi de la reacció aldòlica de l' α -hidroxi metil cetona derivada d'L-leucina amb isobutiraldehid.³⁵ S'assajaren diferents grups protectors per a diferents enolats alcalins i en tots els casos s'observà una inducció 1,4-*anti* (Esquema 22). La diastereoselectivitat més elevada s'obtingué amb un enolat de liti protegit en forma d'èter 4-metoxibenzílic, tot i que el rendiment fou moderat. Quan s'utilitzaren cetones

protegides en forma d'èters de silici la diastereoselectivitat disminuí notablement, posant de manifest la influència que tenen els grups protectors en el curs estereoquímic d'aquestes reaccions.



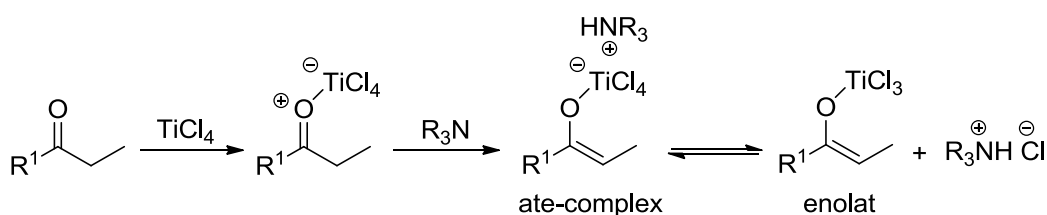
Esquema 22

1.3. Enolats de titani

Dels exemples exposats a l'apartat anterior es pot deduir que la naturalesa del metall també és de vital importància en el control estereoquímic de les reaccions aldòliques. Ara bé, tot i que la Taula Periòdica té un ampli ventall de metalls, en realitat, només un grup limitat d'aquests són útils per emprar-los en reaccions aldòliques estereoselectives. En general, calen metalls que generin distàncies metall-oxigen prou curtes per furnir estats de transició molt compactes que, en conseqüència, permetin una correcta discriminació π -facial. Els enolats de Li, Mg, B, Sn(II) i Ti(IV) compleixen aquest requisit. Dins d'aquest petit grup de metalls, potser el liti i sobretot el bor són els que han permès el disseny de mètodes estereoselectius més eficaços. Concretament, els àcids de Lewis de bor permeten la preparació d'enolats amb una geometria (*Z* o *E*) definida que en ser addicionats a aldehyds evolucionen a través d'uns estats de transició molt compactes.³⁶ Certament, els enolats de titani(IV) comparteixen bona part d'aquestes característiques, però també n'aporten altres que han fet molt atractiva la seva utilització i han impulsant el seu desenvolupament tant en àmbits acadèmics com industrials.³⁷

Inicialment, els enolats de titani es preparaven per transmetal·lació amb un ampli ventall d'àcids de Lewis TiL_4 , a partir d'enolats de liti o magnesi.³⁸ Aquesta via, però, va anar perdent rellevància davant la possibilitat de poder-los obtenir directament a partir de

TiCl_4 i una amina terciària, segons un protocol ben definit.^{37a,39} Així, la primera etapa del procés suposa la coordinació del carbonil amb l'àcid de Lewis en absència de l'amina terciària per evitar la coordinació $\text{TiCl}_4\text{-NR}_3$. La formació del complex àcid-base incrementa l'acidesa dels protons en α al carbonil, de manera que la simple addició d'una amina terciària dóna lloc a la formació estereoselectiva de l'espècie nucleòfila (Esquema 23), que pot adoptar l'estructura d'una espècie neutra (l'enolat de geometria Z pròpiament dit) o d'una altra coneguda com a *ate-complex*, també de geometria Z. L'*ate-complex* és un parell iònic en què el titani incorpora encara l'anió clorur i al qual l'ió amoni es manté íntimament unit.



Esquema 23

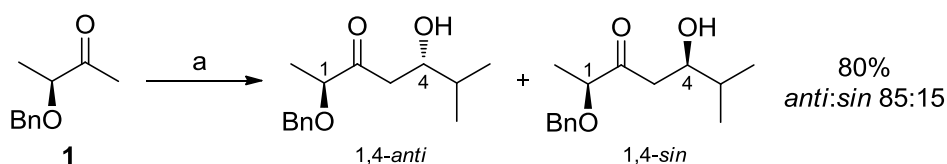
Tradicionalment s'havia plantejat la possibilitat d'un equilibri entre l'enolat i l'*ate-complex*. Com ja s'ha explicat, però, estudis realitzats al nostre grup de recerca van permetre aclarir l'estructura d'aquestes espècies nucleòfiles, si més no per a cert tipus d'enolats de titani (vegeu la Figura 2 a la Introducció General).²⁵

Malgrat aquests avenços, la incertesa sobre el comportament d'altres tipus de substrats en la generació d'aquestes espècies, així com la manca de coneixement de l'estructura del nucleòfil (esfera de coordinació del titani, tipus de lligands del metall i estereoquímica) fan que l'estructura d'aquests *ate-complex*/enolats de titani sigui un enigma que sembla lluny de ser resolt.

2. REACCIONS ALDÒLIQUES D' α -BENZILOXI METIL CETONES

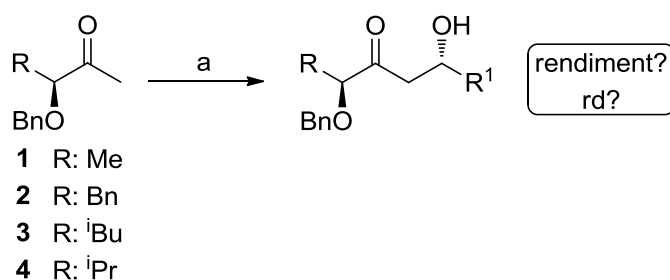
2.1. Introducció

Tal com s'ha comentat en la Introducció General, Joan G. Solsona⁹ inicià l'estudi de la reacció aldòlica d' α -OPMB metil cetones. En una prova exploratòria aplicà la metodologia desenvolupada a la reacció aldòlica de l' α -OBn metil cetona derivada de l'àcid làctic (**1**) amb isobutiraldehid, amb què també obtingué majoritàriament l'aldol 1,4-*anti* (Esquema 24).



Esquema 24. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq $^i\text{PrCHO}$, -78°C , 30 min.

Partint d'aquest resultat, en aquesta primera part de la present Tesi ens proposàrem aplicar la metodologia desenvolupada a un ampli ventall d'aldehids per tal de generalitzar-la i avaluar-ne la diastereoselectivitat. A més, vam creure interessant estudiar l'efecte de grups més voluminosos en la posició α de la cetona de partida, per tal de conèixer l'impacte que tindria l'augment dels impediments estèrics a la cadena lateral sobre la diastereoselectivitat i el rendiment de la reacció (Esquema 25).



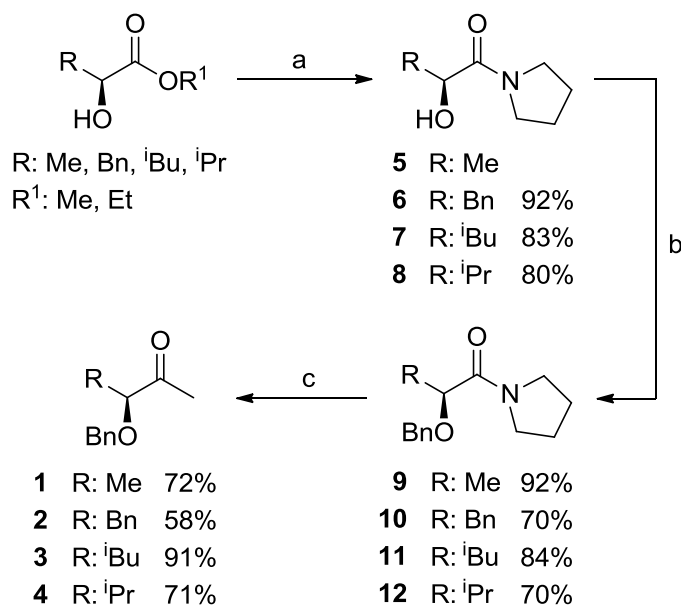
Esquema 25. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq R^1CHO , -78°C , 30 min.

2.2. Preparació d'α-benziloxi metil cetones

Les cetones de partida es prepararen seguint un procediment senzill, desenvolupat al nostre grup de recerca, que es basa en l'acilació de reactius organometàl·lics amb α-hidroxi amides convenientment protegides.⁴⁰

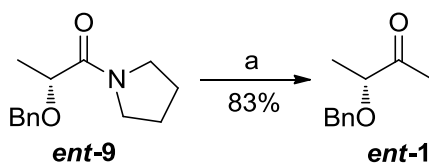
Aquest mètode implica la formació de l'amida de la pirrolidina a partir de l'α-hidroxi èster corresponent i, a continuació, la seva protecció en forma d'èter benzílic. En una tercera etapa, la reacció d'aquesta amida protegida amb un alquil-liti o un reactiu de Grignard forneix la cetona desitjada.

D'acord amb aquest procediment, es prepararen les cetones **1–4** a partir dels α-hidroxi èsters que deriven de l'àcid (*S*)-làctic, l'(*S*)-fenilalanina, l'(*S*)-leucina i l'(*S*)-valina, respectivament (Esquema 26). Així, les α-hidroxi amides **5–8** s'obtingueren fàcilment per simple tractament dels respectius èsters amb pirrolidina, i la seva posterior protecció va permetre aïllar les α-OBn amides **9–12** satisfactòriament. Finalment, la seva acilació amb MeLi o MeMgBr forní les cetones **1–4** amb bons rendiments.



Esquema 26. Reactius i condicions: a) pirrolidina, ta (R: Me, Bn, ⁱBu) o 45 °C (R: ⁱPr); b) BnCl, NaOH, [Oct₃NMe]Cl, toluè (R: Me) o CH₂Cl₂ (R: Bn, ⁱPr, ⁱBu), ta; c) MeLi, THF, -78 °C (R: Me, Bn) o MeMgBr, THF, 0 °C (R: ⁱPr, ⁱBu).

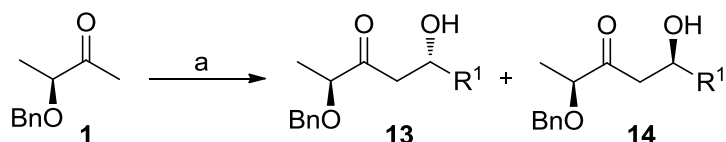
D'altra banda, també es preparà la cetona **ent-1** seguint el mateix mètode. En aquest cas, però, només calgué realitzar l'última etapa sintètica del procés, ja que en el nostre laboratori disposàvem de l' α -OBn amida de la pirrolidina corresponent (**ent-9**, vegeu l'Esquema 27). D'aquesta manera s'obtingué la cetona **ent-1** amb un 83% de rendiment.



Esquema 27. Reactius i condicions: a) MeLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.3. Reaccions aldòliques d'1

Una vegada preparada la cetona **1**, iniciarem l'estudi de la reacció aldòlica del seu enolat de titani emprant el protocol experimental optimitzat anteriorment (Esquema 28). Com ja s'ha comentat, assajarem la reacció amb diferents tipus d'aldehids, tant alifàtics, com aromàtics i α,β -insaturats. Els resultats obtinguts s'indiquen a la Taula 1.



Esquema 28. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; [ii] 1.2 eq R^1CHO , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min.

Entrada	Aldehid	R ¹	Aldols	rd ^a (13:14)	rdt ^b (%)
1	a	ⁱ Pr	13a i 14a	85:15 ^{a,c}	80
2	b	ⁱ Bu	13b i 14b	85:15	76
3	c	Pr	13c i 14c	80:20	67
4	d	^t Bu	13d i 14d	93:7	72
5	e	Ph	13e i 14e	83:17	66
6	f	4-NO ₂ -Ph	13f i 14f	74:26	67
7	g	4-MeO-Ph	13g i 14g	73:27	68
8	h	4-Br-Ph	13h i 14h	75:25	67
9	i	H ₂ C=C(CH ₃)	13i i 14i	69:31	58
10	j	(<i>E</i>) CH ₃ CH=CH	13j i 14j	55:45	56

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla d'aldols. ^c Determinada per HPLC en el cru de reacció.

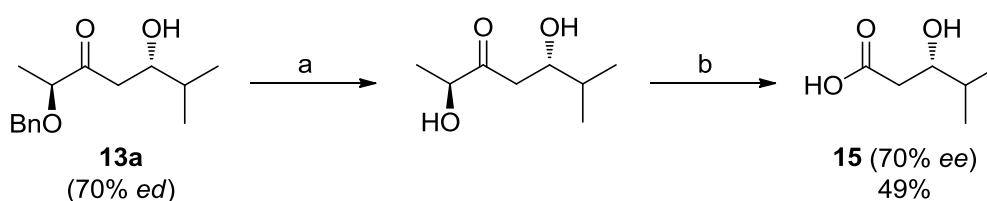
Taula 1

Tenint en compte que es tracta d'una aldòlica d'*acetat*, les dades de la Taula 1 indiquen que la metil cetona **1** proporciona els corresponents aldols 1,4-*anti* **13** amb bons rendiments i relacions diastereomèriques. Com era d'esperar, la naturalesa de l'aldehid tingué un efecte significatiu en el control estereoquímic de la reacció. De fet, l'impediment estèric dels aldehids alifàtics afectà la diastereoselectivitat d'aquestes transformacions (compareu les entrades 1–4), que va des d'un excel·lent 93:7 per al pivalaldehid (**d**) fins a un notable 80:20 per al butanal (**c**). El nivell d'estereocontrol fou significatiu també per al benzaldehid (**e**) però, en canvi, altres aldehids aromàtics de diferents característiques electròniques (**f–h**) donaren diastereoselectivitats inferiors (compareu les entrades 5–8). Per últim, els aldehids α,β -insaturats (**i** i **j**) mostraren les diastereoselectivitats més pobres (entrades 9 i 10), davallant fins a 55:45 per a l'(*E*)-crotonaldehid (**j**).

A manera de resum, podem dir que els aldehids alifàtics donen diastereoselectivitats iguals o superiors a 4:1, els aromàtics a l'entorn de 3:1 (excepte el benzaldehid (**e**), que dóna lloc a una relació diastereomèrica superior a 4.5:1) i, finalment, els α,β -insaturats iguals o inferiors a 2:1.

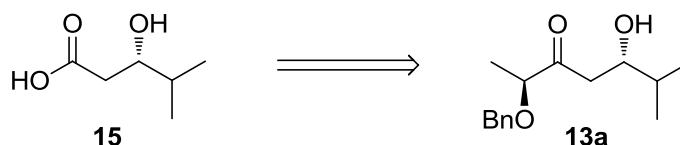
2.3.1. Determinació de la configuració

L'elucidació de la configuració dels aldols obtinguts en les reaccions anteriors fou possible mitjançant la correlació química de **13a** amb l'àcid 3-hidroxi-4-metilpentanoic, les dades físiques i espectroscòpiques del qual es troben descrites a la bibliografia.⁴¹ La seqüència de reaccions implicava la desprotecció de l'hidroxil en α al carbonil, seguida de l'oxidació de la dihidroxi cetona resultant per obtenir l'àcid carboxílic desitjat (Esquema 29). Així, la hidrogenació catalítica de **13a** (70% *ed*) forní la dihidroxi cetona intermèdia sense cap dificultat, la qual, per posterior trencament oxidatiu amb NaIO₄ va permetre aïllar **15** (70% *ee*, 49% de rendiment global).



Esquema 29. Reactius i condicions: a) H₂, Pd/C, EtOH, ta, 3 h; b) NaIO₄, 2:1 MeOH/H₂O, ta, 1 h.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **15** (70% *ee*) concordaren amb les descrites a la bibliografia⁴¹ i van permetre confirmar la configuració assignada a l'aldol **13a** (Esquema 30).

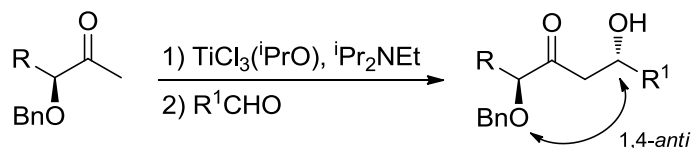


15 (70% *ee*) [α]_D = -25.3 (c 1.2, CHCl₃)
 Evans^{41a} [α]_D = -42.1 (c 1.8, CHCl₃)
 Yan^{41b} [α]_D = -40.7 (c 3.0, CHCl₃)

Esquema 30

D'altra banda, la comparació de les dades espectroscòpiques de **13e** (66% *ed*, vegeu l'entrada 5 de la Taula 1) amb les descrites a la bibliografia⁴² ens va permetre confirmar que l'aldol amb configuració relativa 1,4-*anti* era el diastereòmer majoritari de la mescla.

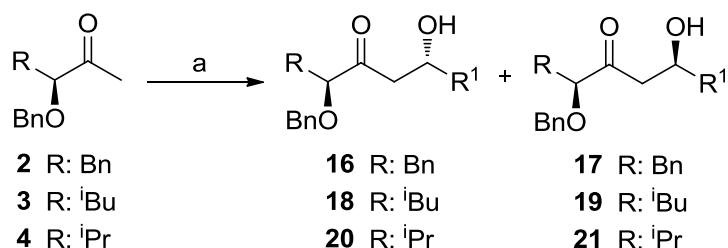
En resum, podem afirmar inequívocament que les α -OBn metil cetones presenten inducció 1,4-*anti* (Esquema 31) per a aldehids alifàtics, aromàtics i α,β -insaturats quan la reacció aldòlica es duu a terme amb TiCl₃(OⁱPr) emprant la metodologia ja descrita anteriorment.



Esquema 31

2.4. Reaccions aldòliques de 2, 3 i 4

Havent avaluat la reacció aldòlica amb la cetona **1**, ens plantejarem estudiar l'efecte que podien tenir grups més voluminosos en les α -OBn metil cetones sobre la diastereoselectivitat i el rendiment de la reacció. Així, una vegada preparades les cetones **2**, **3** i **4**, realitzarem tres reaccions aldòliques amb cadascuna d'elles seguint el mateix protocol experimental descrit anteriorment (Esquema 32), tot emprant tres aldehids representatius com l'isobutiraldehid (**a**), el benzaldehid (**e**) i la metacroleïna (**i**). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 2.



Esquema 32. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq R^1CHO , -78°C , 30 min.

Entrada	Cetona	Aldehid	R ¹	Aldols	rd ^a (<i>anti:sin</i>)	rdt ^b (%)
1	2	a	ⁱ Pr	16a i 17a	85:15	92
2	2	e	Ph	16e i 17e	88:12	96
3	2	i	H ₂ C=C(CH ₃)	16i i 17i	83:17	78
4	3	a	ⁱ Pr	18a i 19a	85:15	93
5	3	e	Ph	18e i 19e	75:25	94
6	3	i	H ₂ C=C(CH ₃)	18i i 19i	81:19	85
7	4	a	ⁱ Pr	20a i 21a	67:33	90
8	4	e	Ph	20e i 21e	87:13	97
9	4	i	H ₂ C=C(CH ₃)	20i i 21i	64:36	80

^aDeterminada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^bRendiment total de la mescla d'aldols.

Taula 2

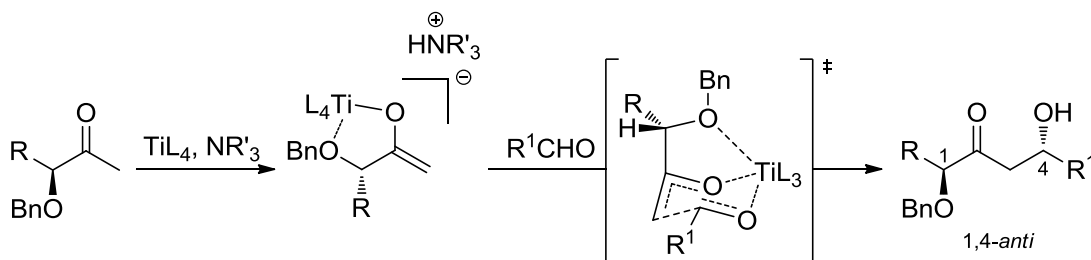
Aquests resultats revelen que la metodologia optimitzada per a la reacció aldòlica de la cetona derivada del lactat (**1**) es pot aplicar a altres α -OBn metil cetones. Com es pot observar en la Taula 2, les reaccions aldòliques dels enolats de **2–4** donen millors rendiments que les reaccions de la cetona **1** (compareu els resultats descrits a les Taules 1 i 2), superant el 90% en el cas de l'isobutiraldehid i del benzaldehid. Pel que fa a les diastereoselectivitats, però, no segueixen una tendència general. Així, per exemple, un aldehid alifàtic com l'isobutiraldehid dóna lloc, en el cas de les cetones **2** i **3**, a la mateixa relació diastereomèrica (85:15) que la cetona **1**; però amb la cetona **4**, la més impedida, s'obté una relació (67:33) molt més pobra (compareu les entrades 1, 4 i 7 de la Taula 2 amb l'entrada 1 de la Taula 1). El mateix ocorre amb el benzaldehid i la metacroleïna. En efecte, les cetones **2** i **4** ofereixen millors diastereoselectivitats (88:12 i 87:13, respectivament) que la cetona **1** (83:17) amb el benzaldehid, mentre que la cetona **3** dóna una diastereoselectivitat (75:25) pitjor (compareu les entrades 2, 5 i 8 de la Taula 2 amb l'entrada 5 de la Taula 1). El cas de la metacroleïna és també clar, ja que les diastereoselectivitats assolides per les cetones **2** i **3** (entrades 3 i 6 de la Taula 2) són millors que les aconseguides amb **1** i **4** (entrades 9 de la Taula 1 i 9 de la Taula 2).

En resum, el control estereoquímic que proporcionen els enolats de titani de **2** i **3** és notable per a una reacció tan complexa com és l'aldòlica d'acetat, on l'accessibilitat de diversos estats de transició dificulta la predicció del curs de la reacció. En aquest sentit,

la cetona més impedida **4** suposa un pas enrere tot i que els rendiments obtinguts són excel·lents.

2.5. Proposta mecanística

La racionalització dels resultats de les reaccions aldòliques dels enolats de titani d'**1–4** no és senzilla. En principi, semblava plausible imaginar que la formació majoritària de l'adducte 1,4-*anti* es podia explicar mitjançant un model que minimitza les interaccions estèriques en un estat de transició en què intervé un enolat quelat, on l'aldehid s'aproxima per la cara menys impedida (Esquema 33).



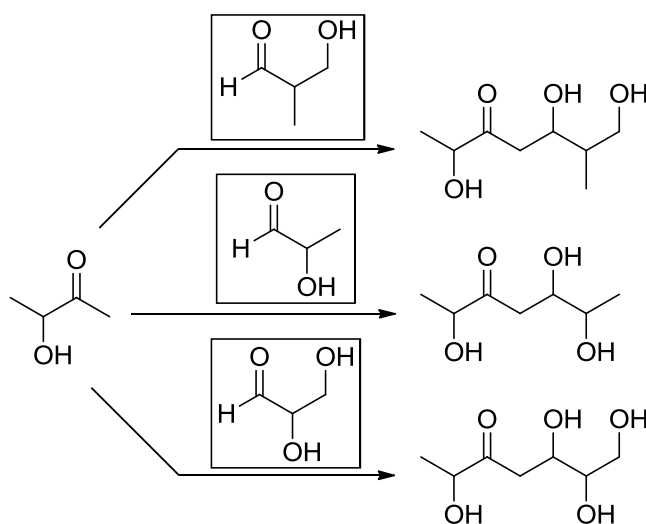
Esquema 33

Aquest model explica l'impacte de l'impediment estèric de l'aldehid en la diastereoselectivitat de la reacció, ja que a mesura que s'incrementa la grandària d' R^1 , més fàcil és diferenciar les cares del sistema π de l'enolat. Ara bé, aquest model no explica el comportament observat en canviar el volum d' R a la cetona, ja que s'hauria d'observar una millor (o en el pitjor dels casos, igual) diastereoselectivitat per les cetones **2–4** que per **1**, fet que no succeeix. Es podria invocar una pèrdua parcial de la quelació en el cas de cetones estèricament impedides com **4**, però no disposem de cap evidència que doni suport a aquesta hipòtesi o apunti clarament a una altra causa que permeti entendre l'erosió observada de la diastereoselectivitat.

2.6. Reaccions aldòliques doblement asimètriques

2.6.1. Introducció

Un cop estudiada la reacció aldòlica d' α -OBn metil cetones amb un ventall representatiu d'aldehids aquirals, ens engrescàrem a explorar la capacitat sintètica de la metodologia en casos de síntesis doblement asimètriques. És a dir, a la inducció asimètrica deguda a l'enolat de titani de l' α -OBn metil cetona ara s'hi afegia la d'un aldehid quiral. Més concretament, estudiàrem el comportament d'hidroxi aldehids amb un estereocentre en α que poden donar accés a estructures polioxigenades (Esquema 34), sintèticament molt útils en la preparació de nombrosos productes naturals.

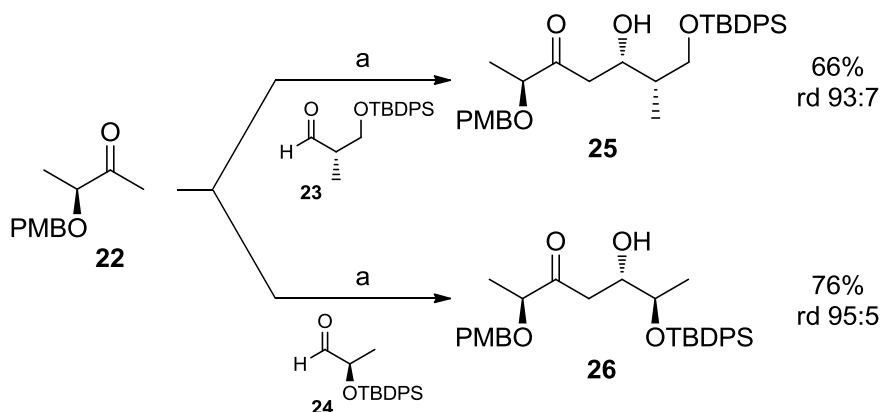


Esquema 34

L'impacte sobre el curs estereoquímic de les addicions de nucleòfils a carbonils amb un centre quiral en α ha estat extensament estudiat. Concretament, la inducció asimètrica d' α -metil aldehids quirals on no intervé la quelació se sol racionalitzar mitjançant el model de Felkin-Anh,⁴³ de manera que l'addició d'un nucleòfil genera normalment l'anomenat adducte Felkin. Alternativament, es pot emprar el model de Cornforth⁴⁴ per explicar els resultats de les addicions de nucleòfils sobre carbonils amb un heteroàtom X (X = NR₂, OR, halogen) directament unit al centre quiral.

En aquest sentit, Joan G. Solsona⁹ inicià l'estudi de reaccions aldòliques doblement asimètriques d' α -hidroxi metil cetones amb aldehids quirals. En concret, estudià les

reaccions de l'(*S*)-3-(4-metoxibenziloxi)-2-butanona (**22**) amb els aldehids **23** i **24** (Esquema 35).



Esquema 35. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **23** o **24**, -78°C , 30 min.

En ambdues reaccions es tractava de casos *matched* (on les tendències estereofacials tant de l'enolat com de l'aldehid coincideixen i cooperen) i, en conseqüència, s'obtingueren els adductes Felkin **25** i Cornforth **26**, respectivament, com a producte majoritari de la reacció. Els rendiments foren bons i les diastereoselectivitats excel·lents, fet que palesa un cop més la potencialitat sintètica de sistemes estructuralment tan senzills com les metil cetones derivades de l'àcid làctic.

Tenint en compte aquests resultats, ens disposarem a completar aquest estudi amb l' α -OBn metil cetona **1**, així com ampliar-lo per a nous aldehids α,β -dioxigenats (com **27** i **28**, vegeu la Figura 4) d'elevada utilitat sintètica.

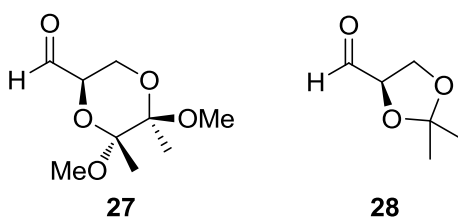
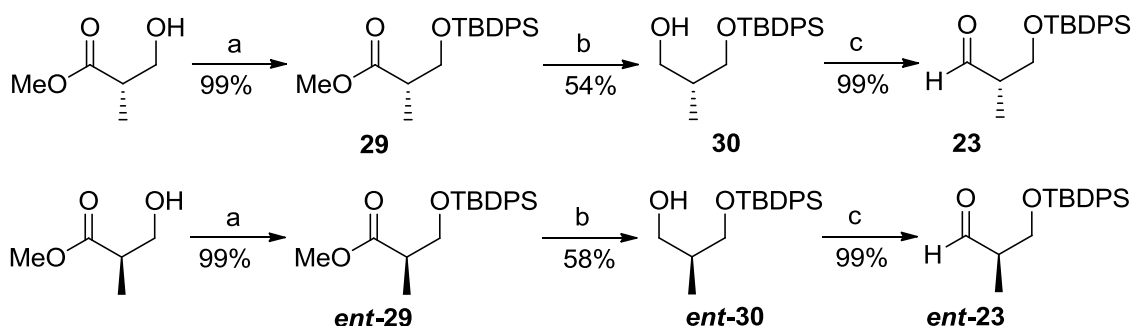


Figura 4

2.6.2. Preparació d'aldehids quirals

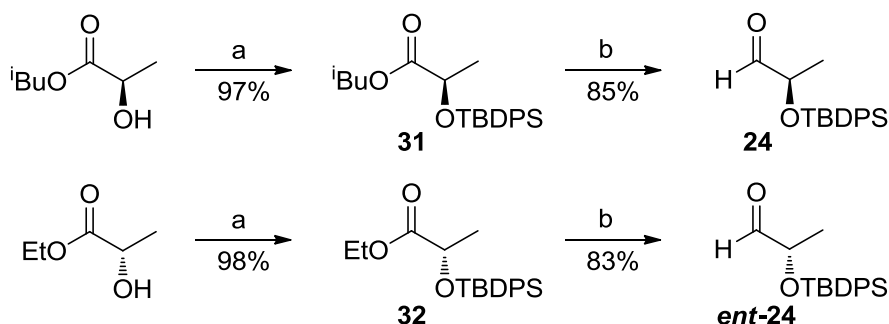
Els aldehids **23** i *ent*-**23** es prepararen seguint un protocol descrit a la bibliografia,⁴⁵ que consta de tres etapes sintètiques (Esquema 36). Inicialment, l'alcohol primari de l'èster de Roche es protegí en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic. Tot seguit, els èsters **29** i *ent*-

29 es van reduir, respectivament, als alcohols **30** i **ent-30** amb DIBALH i s'oxidaren als aldehids **23** i **ent-23** desitjats amb rendiments quantitius.



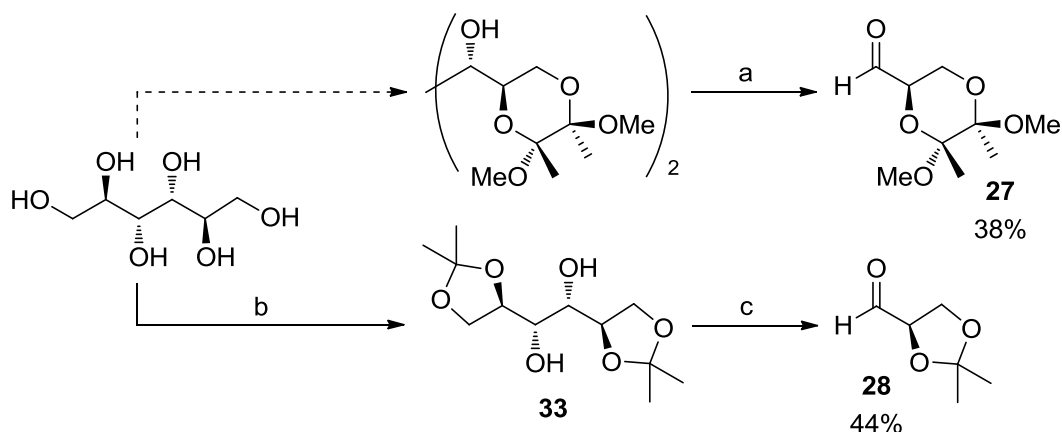
Esquema 36. Reactius i condicions: a) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , ta, 3 dies; b) DIBALH, toluè, -78°C , 3 h; c) [i] $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] Et_3N , -78°C , 5 min; ta, 2 h.

Per a la síntesi dels aldehids **24** i **ent-24** també s'empraren procediments descrits a la bibliografia (Esquema 37).⁴⁶ En primer lloc, es protegí l'hidroxil de l'*(R)*-lactat d'isobutil i de l'*(S)*-lactat d'etil en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic tot obtenint, respectivament, els èsters **31** i **32** amb excel·lents rendiments. La posterior reducció amb DIBALH forní de manera directa els aldehids **24** i **ent-24**, en ambdós casos amb bons rendiments.



Esquema 37. Reactius i condicions: a) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , ta, 3 dies; b) DIBALH, hexà, -90°C , 1 h.

Finalment, l'anomenat aldehyd de Ley **27**⁴⁷ i l'aldehyd derivat del D-gliceraldehyd **28**⁴⁸ es prepararen a partir del D-manitol, seguint les seqüències sintètiques que es mostren a l'Esquema 38. Així, donat que ja disposàvem del diol de Ley, només calgué fer un trencament oxidatiu per obtenir l'aldehyd **27**, que s'aïllà amb un rendiment baix. D'altra banda, la protecció dels diols terminals del D-manitol en forma d'acetals isopropilidènics forní el diol **33**, el qual fou oxidat a l'aldehyd **28** amb un 44% de rendiment global.

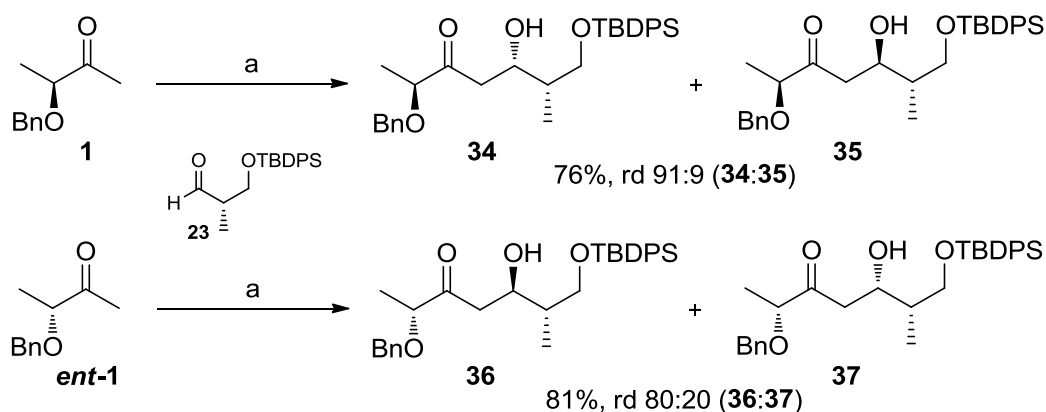


Esquema 38. Reactius i condicions: a) NaIO_4 , NaHCO_3 , 3:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, ta, 1 h; b) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, 0.1 mol% SnCl_2 , DME, reflux, 1.25 h; c) NaIO_4 , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , ta, 2 h.

Disposant ja dels aldehids i les cetones necessàries, iniciàrem l'estudi de les reaccions aldòliques doblement asimètriques, els resultats de les quals s'exposen en els següents apartats.

2.6.3. Reaccions aldòliques d'**1** i *ent*-**1** amb **23**

Com ja s'ha demostrat, els enolats de titani derivats d' α -OBn metil cetones generen aldols 1,4-*anti*, la qual cosa feia preveure, d'acord amb el model de Felkin-Anh,⁴³ que la reacció aldòlica d'**1** amb **23** (cas *matched*, vegeu l'Esquema 39) donaria l'adducte **34** amb molt bona diastereoselectivitat. D'altra banda, la reacció de l'enolat de titani d'*ent*-**1** amb **23** (cas *mismatched*, on les tendències estereofacials de l'enolat i de l'aldehid són oposades), donaria l'aldol **36** amb una diastereoselectivitat inferior. En efecte, els resultats avalaren aquesta hipòtesi, tal com es mostra a l'Esquema 39.

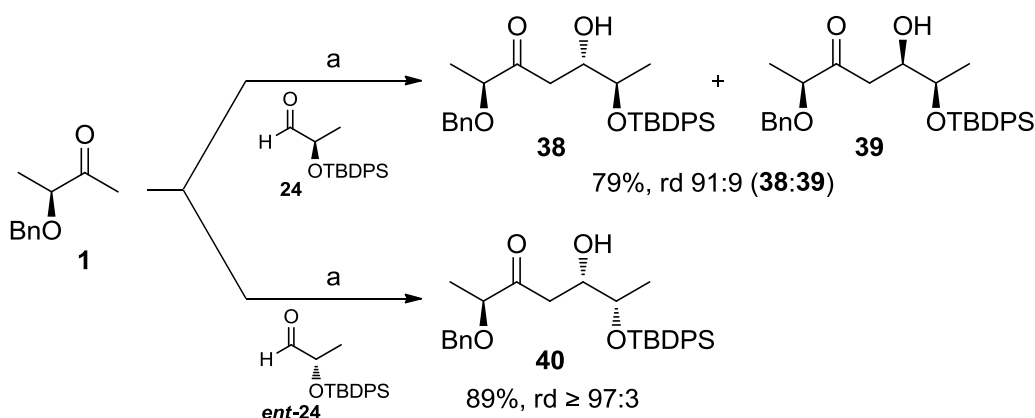


Esquema 39. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **23**, -78°C , 30 min.

Aquests resultats demostren la capacitat sintètica de la reacció aldòlica de la metil cetona **1** per formar estructures complexes. En efecte, no només la diastereoselectivitat del cas *matched* és excel·lent, sinó que la del cas *mismatched* és prou bona ja que la relació diastereomèrica que s'obté (4:1), permet pressuposar que també aquesta reacció pot tenir força utilitat sintètica i pot ser emprada en etapes avançades de síntesi o bé en la generació d'estructures més senzilles.

2.6.4. Reaccions aldòliques d'**1** amb **24** i *ent*-**24**

Tot seguit, assajarem la reacció amb la parella d'aldehids α -heterosubstituïts **24** i *ent*-**24**, on calia esperar que la inducció asimètrica vingués definida pel model de Cornforth.⁴⁴ Així, la reacció aldòlica de l'enolat de titani derivat d'**1** amb l'aldehid **24** donaria l'adducte *anti*-Cornforth **38** amb elevada diastereoselectivitat, mentre que la diastereoselectivitat de la reacció amb *ent*-**24** seria inferior afavorint l'aldol *anti*-antiCornforth **40** (Esquema 40).

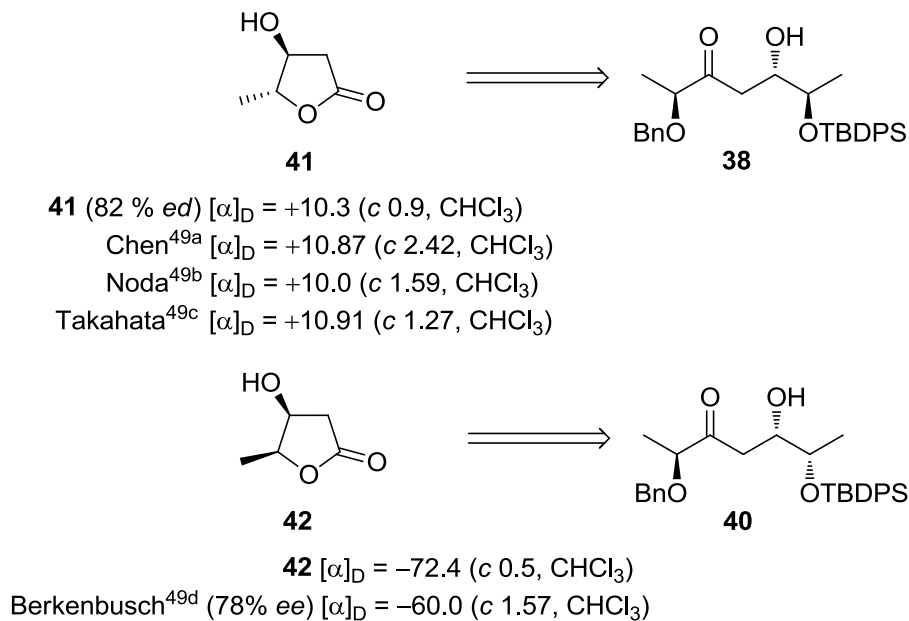


Esquema 40. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **24** o *ent*-**24**, -78°C , 30 min.

D'acord amb aquest plantejament, la reacció d'**1** amb **24** forní l'adducte **38** amb excel·lent rendiment i diastereoselectivitat, però la nostra sorpresa fou enorme quan ens adonàrem del resultat obtingut amb l'aldehid *ent*-**24**. Aquesta reacció donà lloc a un únic aldol (**40**) observable per RMN ($\text{rd} \geq 97:3$) amb un rendiment extraordinari (89%).

Aquest resultat no és fàcil d'explicar, ja que les tendències estereofacials de l'enolat i de l'aldehid són oposades i, per tant, seria raonable esperar una erosió en la diastereoselectivitat. Ben al contrari, s'observa un increment de la relació diastereomèrica. Tot i la incapacitat per explicar els resultats observats en aquestes

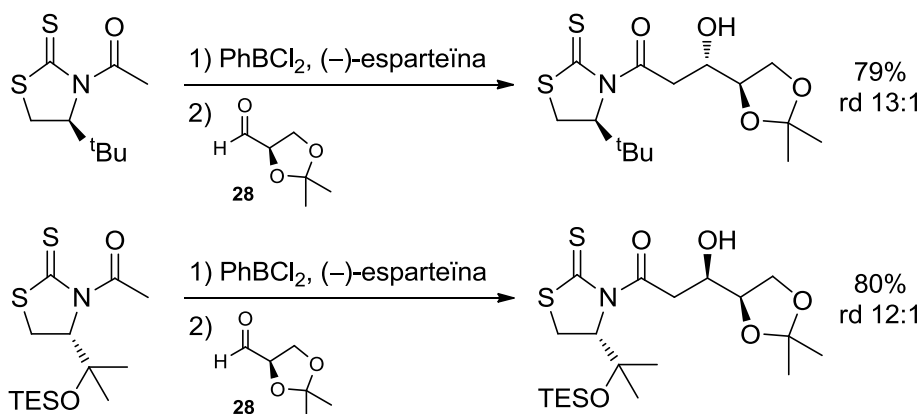
respectivament. Les dades físiques i espectroscòpiques de **41** (82% *ed*) i **42** concordaren amb les descrites a la bibliografia⁴⁹ i van permetre confirmar la configuració assignada als aldols **38** i **40** (Esquema 42).



Esquema 42

Ens trobem, doncs, davant d'uns exemples excepcionals en els que uns aldehids (**24** i *ent-24*) amb elevada diastereoselectivitat facial en front de la major part dels nucleòfils, no la presenten, *a priori*, amb l'enolat d'**1**. En aquest punt, els conceptes de reaccions doblement asimètriques de tipus *matched* i *mismatched* esdevenen foscos i confusos, tenint en compte que, a més, la diastereoselectivitat per al teòric cas *mismatched* ($\geq 97:3$) és clarament superior a la del cas *matched* (91:9). Això demostra la necessitat d'un nou paradigma que expliqui aquestes selectivitats no habituals.

Un fenomen similar ja fou observat per Sammakia i col. l'any 2006 en un estudi sobre reaccions aldòliques d'*acetat* doblement asimètriques amb *N*-acetil-1,3-tiazolidin-2-ones quirals,⁵⁰ on un dels aldehids utilitzats era **28** (Esquema 43). Com es pot observar, la diastereoselectivitat de la reacció aldòlica d'un enolat de bor fou pràcticament idèntica pel cas *matched* (13:1) que pel cas *mismatched* (12:1).

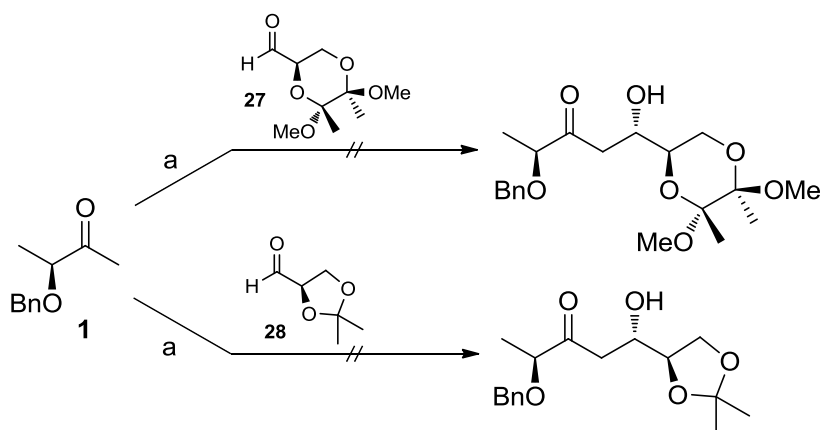


Esquema 43

Les reaccions descrites per Sammakia i l'afany d'explorar més la reacció aldòlica, ens engrescaren a provar la nostra metodologia amb els aldehids quirals α,β -dioxigenats **27** i **28**.

2.6.5. Reaccions aldòliques d'1 amb 27 i 28

Els aldehids **27** i **28**, amb un estereocentre oxigenat en α i grups protectors de tipus acetàlic, resultaven molt atractius per al nostre estudi. En efecte, per una banda ens podien aportar més dades sobre la reacció aldòlica amb aldehids quirals α -oxigenats i per l'altra, ens permetrien avaluar la compatibilitat de grups acetàlics en la nostra metodologia. Malauradament, però, en aplicar la nostra metodologia (Esquema 44) obtinguérem en ambdós casos una mescla complexa de productes, segons s'observà per RMN de ^1H dels crús de reacció.



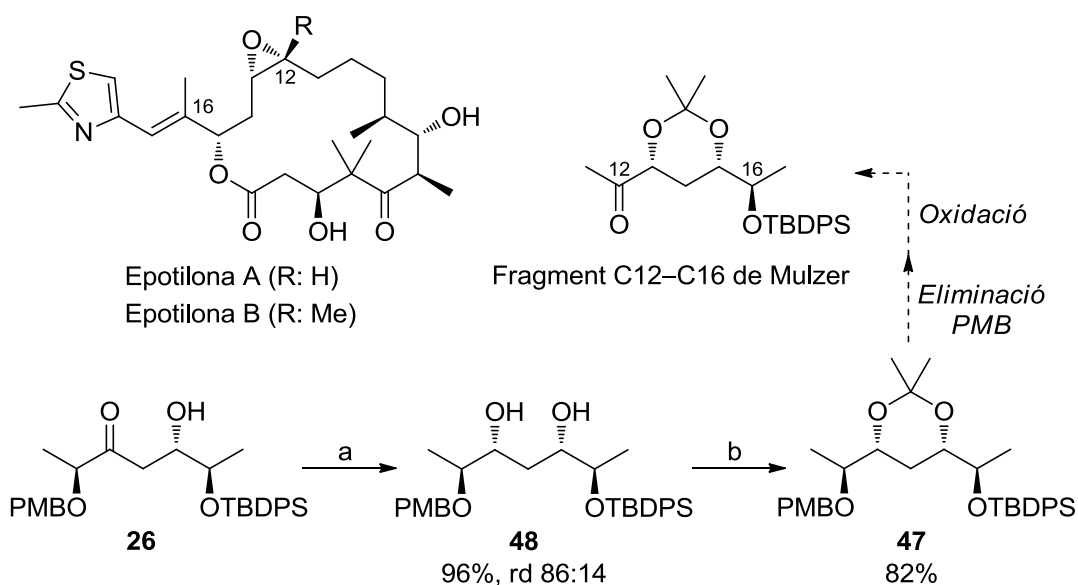
Esquema 44. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **27** o **28**, -78°C , 30 min.

A la vista d'aquests resultats podem dir que els grups protectors de tipus acetal no són resistents a aquestes condicions experimentals. Malgrat tot, cal destacar que la seva senzillesa i aplicabilitat sobre altres grups protectors fan que aquesta metodologia pugui ser una eina molt útil en la síntesi de fragments polioxigenats. Per fer palès aquest fet, ens proposarem aplicar la nostra metodologia per sintetitzar un fragment de complexitat mitjana d'un producte natural.

2.7. Síntesi del fragment C12–C16 de l'epotilona B

2.7.1. Introducció

Les epotilones A i B, originalment identificades com a metabòlits produïts pel mixobacteri *Sorangium cellulosum*, tenen una destacada activitat citotòxica que les fa molt atractives en la teràpia contra el càncer.⁵¹ És per aquest motiu que han estat l'objectiu de diverses síntesis totals,⁵² com per exemple la que descriu Mulzer per a l'epotilona B l'any 2001.⁵³ La seva anàlisi retrosintètica conduïa a un fragment C12–C16 que conté els estereocentres C13 i C15 amb la configuració requerida i les posicions C12 i C16 convenientment funcionalitzades per completar la síntesi (Esquema 45).



Esquema 45. Reactius i condicions: a) DIBALH, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; b) 1:1 $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, PPTS cat, ta, 24 h.

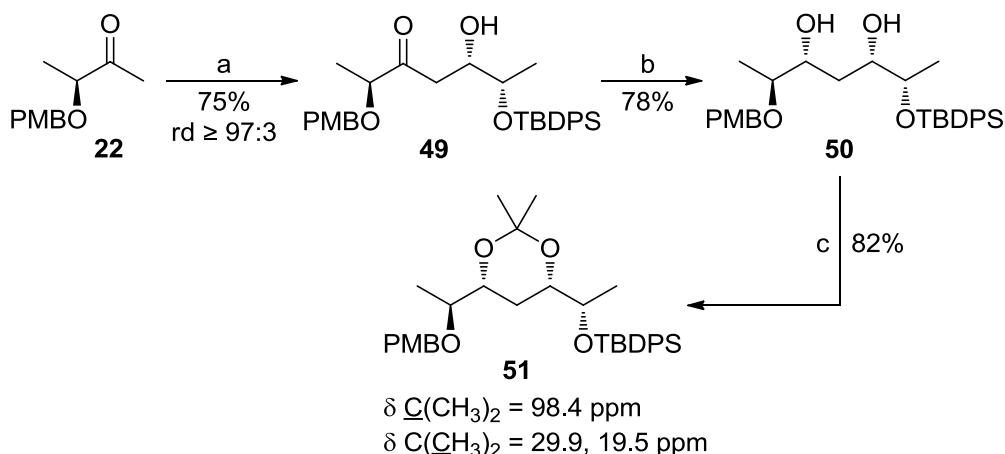
És evident que qualsevol anàleg que conservi l'esquelet carbonat i la configuració dels estereocentres C13 i C15 podria substituir el fragment C12–C16 de Mulzer. En aquest context, Joan G. Solsona⁹ ja explorà la possibilitat de preparar estereoselectivament un intermedi com ara el compost **47**, que permetés l'obtenció d'un equivalent sintètic del fragment C12–C16 de Mulzer. En efecte, la reacció aldòlica doblement asimètrica de **22** amb **24** (vegeu l'Esquema 35) que ja havia estudiat prèviament, li serví com a punt de partida per desenvolupar una seqüència sintètica més curta que la proposada per Mulzer, a partir de l'aldol **26**, tal com s'il·lustra a l'Esquema 45. En efecte, només calgué fer una reducció estereoselectiva que conduí al diol *sin* **48** desitjat, el qual es protegí posteriorment en forma d'acetal isopropilidènic per furnir el compost **47** diastereomèricament pur. Així, amb tan sols dues etapes més (eliminació del PMB i oxidació), es podia obtenir un equivalent sintètic del fragment C12–C16 de Mulzer.

Tenint en compte aquest estudi i el resultat sorprenent que havíem obtingut en la reacció aldòlica d'**1** amb *ent*-**24** (vegeu l'Esquema 40), ens disposàrem a completar aquest treball, que permetria l'obtenció d'un epímer de **47** partint de la cetona **22** i l'aldehid *ent*-**24**.

2.7.2. Seqüència sintètica

Com ja s'ha demostrat a l'apartat 2.6.4, en la reacció aldòlica d'**1** amb *ent*-**24** només s'obtingué un únic diastereòmer observable per RMN. Era d'esperar, doncs, que la simple diferència en el grup protector (Bn o PMB) no afectés de cap manera l'evolució estereoquímica del procés i, per tant, la reacció conduís a un únic diastereòmer com ja ens havia succeït anteriorment amb la cetona **1**.

Com ja esperàvem, en aplicar la metodologia habitual a la reacció aldòlica de **22** amb l'aldehid *ent*-**24** s'obtingué un únic diastereòmer (**49**, vegeu l'Esquema 46) amb un 75% de rendiment. El tractament de **49** amb DIBALH permeté la reducció diastereoselectiva de carbonil⁵⁴ (rd 88:12) i l'aïllament del diol *sin* desitjat **50** amb un rendiment del 78%. Finalment, la formació de l'acetal isopropilidènic es produí sense cap dificultat.



Esquema 46. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$, 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq *ent*-**24**, -78°C , 30 min; b) DIBALH, THF, -78°C , 2 h; c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1, PPTS cat, ta, 18 h.

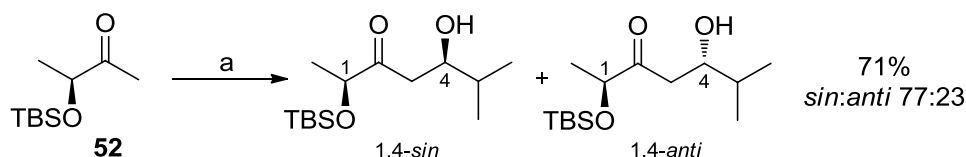
L'anàlisi de les dades espectroscòpiques de **51** confirmà que la reducció dirigida de l'aldol **49** havia donat un 1,3-diol *sin*. Com és ben conegut, aquests acetals cíclics provinents d'un 1,3-diol *sin* tenen una estructura força rígida que adopta una conformació de tipus cadira, que es caracteritza per presentar un desplaçament en RMN de ^{13}C del carboni quaternari de l'acetal lleugerament inferior a 100 ppm i uns desplaçaments dels dos metils acetàtics força diferents.⁵⁵ Com s'observa a l'Esquema 46, **51** segueix aquestes pautes en el seu RMN de ^{13}C i, per tant, el 1,3-diol **50** té una configuració relativa *sin*.

En definitiva, podem dir que la reacció aldòlica amb què s'obté **49** és un magnífic punt de partida, tal i com apuntava la nostra hipòtesi, per accedir en només tres etapes i amb un 48% de rendiment global a un intermediari avançat enantiomèricament pur com **51**, apte per a la síntesi de l'epotilona B.

3. REACCIONS ALDÒLIQUES D' α -SILILOXI METIL CETONES

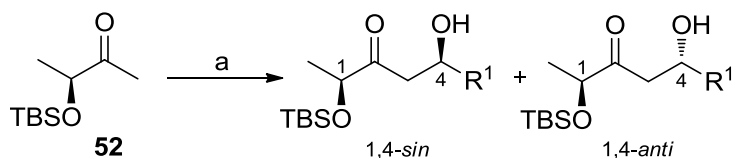
3.1. Introducció

Un dels factors influents en la inducció asimètrica d' α -hidroxi cetones és la naturalesa del grup protector i, en concret, de la seva capacitat de generar enolats quelats o no. Com s'ha comentat amb anterioritat, Adriana Lorente²⁰ inicià l'estudi de reaccions aldòliques d' α -sililoxi metil cetones. En un principi demostrà que la reacció aldòlica de l' α -OTBS metil cetona derivada de l'àcid làctic (**52**) fornïa majoritàriament l'aldol 1,4-*sin* en condicions experimentals optimitzades per a la reacció amb isobutiraldehid, tal com es descriu a l'Esquema 47.



Esquema 47. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.5 eq $^i\text{PrCHO}$, -78°C , 30 min.

Posteriorment, aquest procediment experimental va ser aplicat a altres aldehids alifàtics, aromàtics i α,β -insaturats (Esquema 48). Els resultats obtinguts per Adriana Lorente (Taula 3) demostraren que la reacció aldòlica de **52** amb aldehids alifàtics era força diastereoselectiva (rd al voltant de 78:22), dins el context de la reacció aldòlica d'acetat. Per contra, els aldehids conjugats mostraren una inducció asimètrica més pobre (vegeu les entrades 6 i 7 de la Taula 3).



Esquema 48. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.5 eq R^1CHO , -78°C , 30 min.

Entrada	R ¹	rd ^a (<i>sin:anti</i>)	rdt ^b (%)
1	ⁱ Pr	77:23	71
2	ⁱ Bu	76:24	63
3	Pr	76:24	65
4	CH ₂ CH ₂ OTIPS	77:23	72
5	CH ₂ CH ₂ NPhth	80:20	68
6	Ph	55:45	75
7	C(CH ₃)=CH ₂	65:35	80

^a Determinada per RMN de ¹H. ^b Rendiment total de la mescla d'aldols.

Taula 3

En aquest context, i de manera anàloga a l'estudi amb l' α -OBn metil cetona **1**, ens plantejarem assajar altres α -sililoxi metil cetones per tal de conèixer l'impacte que tindria l'augment dels impediments estèrics en la cadena lateral sobre la diastereoselectivitat i el rendiment de la reacció. A més, també vam creure interessant estudiar la compatibilitat del protocol experimental amb diferents èters silílics, així com la seva eficàcia en síntesi doblement asimètrica.

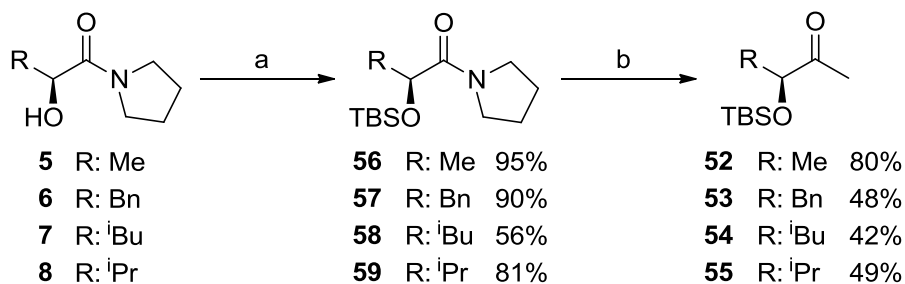
3.2. Preparació d' α -sililoxi metil cetones

Per a la preparació de les α -sililoxi cetones de partida se seguí el mateix mètode que per al cas de les α -OBn cetones.⁴⁰ A més, s'estudiaren altres alternatives sintètiques amb l'objectiu d'introduir millores quan fos possible. Així, s'explorà la formació d' α -hidroxi cetones a través de l'amida de Weinreb i, també, a partir del corresponent α -hidroxi àcid.

3.2.1. A partir de l'amida de la pirrolidina

Com ja s'ha explicat en l'apartat 2.2, aquest mètode implica tres etapes sintètiques: formació de l'amida de la pirrolidina a partir de l' α -hidroxi èster corresponent, protecció de l'alcohol i acilació d'un compost organometàl·lic. En el nostre cas, es prepararen les cetones **52–55** (Esquema 49). Com que ja havíem preparat anteriorment les α -hidroxi amides **5–8**, en aquest cas es procedí directament a la seva protecció per obtenir les

amides **56–59**. Finalment, l'addició de MeLi donà les cetones **52–55**, amb bon rendiment per a **52** i només moderat per a les cetones **53–55**.

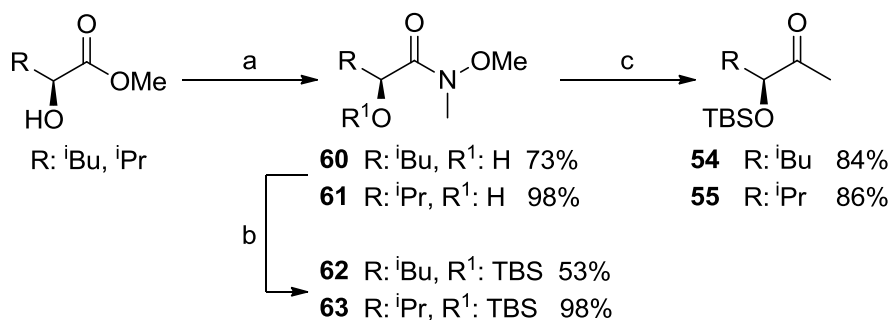


Esquema 49. Reactius i condicions: a) TBSCl, Et₃N, DMAP cat, THF, ta; b) MeLi, THF, -78 °C (R: Me, Bn, ⁱBu) o -40 °C (R: ⁱPr).

Donat que els rendiments de l'última etapa d'aquesta ruta sintètica eren moderats, es decidí explorar una ruta alternativa que passés per la formació de l'amida de Weinreb i l'addició d'un reactiu de Grignard com a etapa final del procés.

3.2.2. A partir de l'amida de Weinreb

En aquest cas es prepararen les cetones **54** i **55** a partir dels α -hidroxi èsters corresponents (Esquema 50). Així, les amides de Weinreb **60** i **61** s'obtingueren sense cap dificultat. La posterior protecció del grup hidroxil va permetre aïllar l'amida **62** amb un rendiment comparable al que s'obté en protegir l'amida de la pirrolidina **7**, i la **63** amb excel·lent rendiment. Finalment, l'addició de MeMgBr donà les cetones **54** i **55**.



Esquema 50. Reactius i condicions: a) [i] MeONH(Me)·HCl, ⁱPrMgCl, THF, -20 °C, 30 min; [ii] 0 °C, 1 h; b) TBSCl, Et₃N, DMAP cat, THF, ta, 7 dies (R: ⁱBu) o CH₂Cl₂, ta, 9 dies (R: ⁱPr); c) MeMgBr, THF, 0 °C, 2 h.

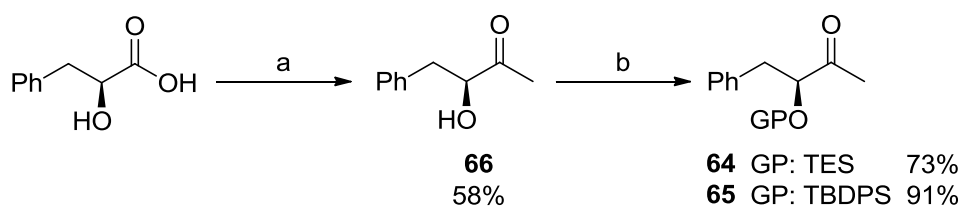
En vista dels resultats, podem afirmar que la ruta que parteix de l'amida de Weinreb és una bona alternativa per a la síntesi d' α -sililoxi metil cetones amb cadenes laterals voluminoses. En efecte, els rendiments globals per a les cetones **54** i **55** foren 20% i 32%, respectivament, en utilitzar el mètode de l'amida de la pirrolidina. En canvi, la

seqüència sintètica que passa per l'amida de Weinreb dona rendiments globals del 32% i 82%, respectivament.

3.2.3. A partir de l' α -hidroxi àcid

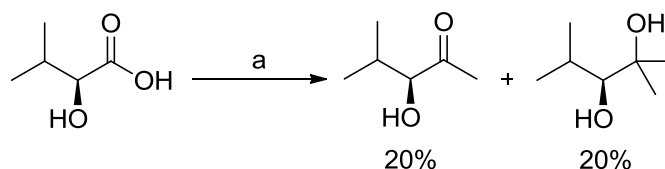
Finalment, explorarem una altra ruta sintètica. Aquesta consistia en formar l' α -hidroxi metil cetona a partir del seu α -hidroxi àcid,⁵⁶ que posteriorment es protegia en forma d'èter silílic. Aquesta seqüència sintètica és una etapa més curta que les dues descrites anteriorment i resultava més versàtil si es pretenia sintetitzar una mateixa α -hidroxi cetona amb diferents grups protectors. Donat que un dels objectius d'aquest capítol era, precisament, estudiar la compatibilitat del protocol experimental amb diferents grups protectors, aquesta estratègia semblava una bona opció.

Així, es prepararen les cetones **64** i **65** a partir de l'àcid (*S*)-3-fenil-làctic (Esquema 51). La formació de l' α -hidroxi cetona **66** i la posterior protecció del grup hidroxil en forma d'èter trietililílic i d'èter *tert*-butildifenilsilílic va permetre aïllar les cetones **64** i **65**, respectivament, amb bons rendiments globals (42% i 53%, respectivament).



Esquema 51. Reactius i condicions: a) [i] MeLi, THF, -78 °C, 30 min; [ii] ta, 4 h; b) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , ta, 5 dies o TESCl, imidazole, THF, ta, 2 dies.

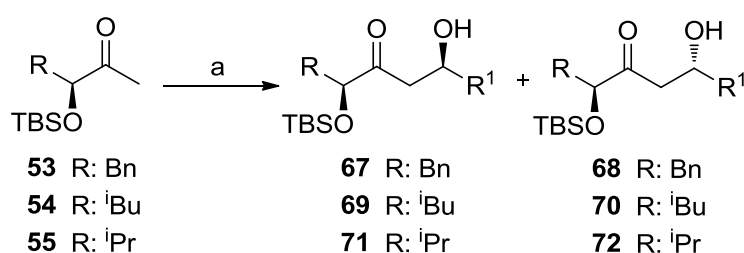
Malauradament, en aplicar aquest mètode a altres α -hidroxi àcids s'obtingueren resultats notablement pitjors. Per exemple, l'addició de MeLi sobre l'àcid (*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoic proporcionà un 20% d' α -hidroxi cetona i un 20% d'alcohol terciari, tal com es mostra a l'Esquema 52.



Esquema 52. Reactius i condicions: a) [i] MeLi, THF, -78 °C, 30 min; [ii] ta, 4 h;

3.3. Reaccions aldòliques de 53, 54 i 55

Una vegada preparades les cetones **53–55**, estudiarem l'efecte de la cadena lateral sobre la diastereoselectivitat i el rendiment de la reacció. Realitzarem tres reaccions aldòliques amb cadascuna d'elles seguint el mateix protocol experimental descrit anteriorment (Esquema 53), tot emprant tres aldehyds representatius: l'isobutiraldehid (**a**), el benzaldehid (**e**) i la metacroleïna (**i**). Els resultats obtinguts s'indiquen a la Taula 4.



Esquema 53. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -94 °C, 30 min; [ii] 1.5 eq R¹CHO, -78 °C, 30 min.

Entrada	Cetona	Aldehyd	R ¹	Aldols	rd ^a (<i>sin:anti</i>)	rdt ^b (%)
1	53	a	ⁱ Pr	67a i 68a	77:23	95
2	53	e	Ph	67e i 68e	75:25	94
3	53	i	H ₂ C=C(CH ₃)	67i i 68i	68:32	93
4	54	a	ⁱ Pr	69a i 70a	73:27	95
5	54	e	Ph	69e i 70e	72:28	75
6	54	i	H ₂ C=C(CH ₃)	69i i 70i	64:36	74
7	55	a	ⁱ Pr	71a i 72a	96:4	85
8	55	e	Ph	71e i 72e	83:17	84
9	55	i	H ₂ C=C(CH ₃)	71i i 72i	90:10	83

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla d'aldols.

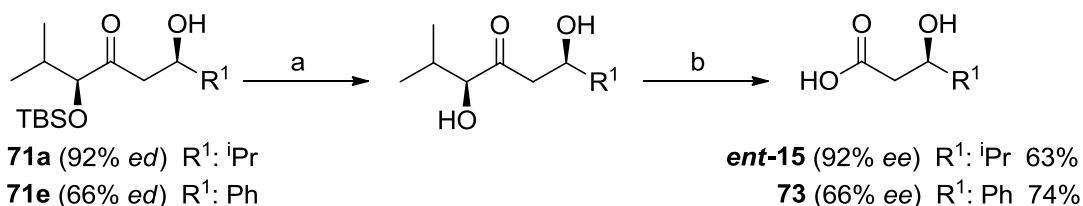
Taula 4

Aquests resultats revelen que la metodologia optimitzada per a la reacció aldòlica de la cetona derivada del lactat (**52**) es pot aplicar a altres α-sililoxi metil cetones. Les cetones **53–55** donen millors rendiments que **52** i diastereoselectivitats iguals o superiors (compareu els resultats descrits en les Taules 3 i 4). En particular, la cetona amb un grup R més voluminós (**55**) és la que proporciona un millor control estereoquímic, fornint els

aldols **71** amb rendiments del 83–85% i relacions diastereomèriques iguals o superiors a 83:17 (entrades 7–9).

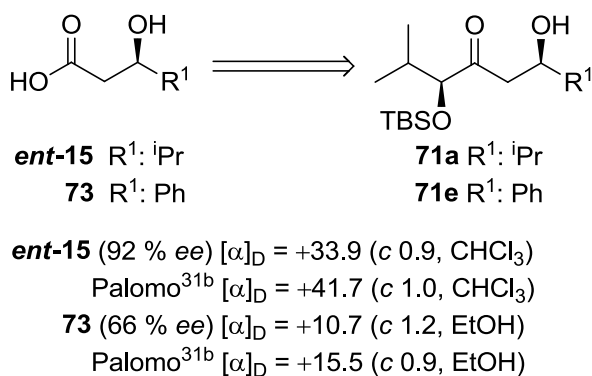
3.3.1. Determinació de la configuració

La inducció asimètrica 1,4-*sin* obtinguda en les reaccions aldòliques de la cetona **52** ja havia estat demostrada per Adriana Lorente.²⁰ Ara calia confirmar la configuració dels aldols obtinguts en les reaccions de les cetones **53–55**. L'elucidació de la configuració de **71a** i **71e** fou possible mitjançant la correlació química amb els àcids 3-hidroxi-4-metilpentanoic i 3-hidroxi-3-fenilpropanoic, respectivament, les dades físiques i espectroscòpiques dels quals es troben descrites a la bibliografia.^{31b} Així, s'aplicà la seqüència de reaccions resumida a l'Esquema 54 sobre els aldols **71a** (92% *ed*) i **71e** (66% *ed*, vegeu les entrades 7 i 8 de la Taula 4). La desprotecció amb HF forní les corresponents dihidroxi cetones intermèdies sense cap dificultat, les quals, per posterior tractament amb NaIO₄ van permetre aïllar **ent-15** (92% *ee*, 63% de rendiment global) i **73** (66% *ee*, 74% de rendiment global), respectivament.



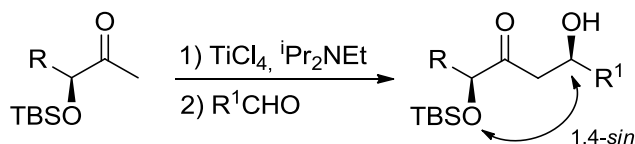
Esquema 54. Reactius i condicions: a) HF 48% aq, CH₃CN, ta, 2.5 h; b) NaIO₄, 2:1 MeOH/H₂O, ta, 1 h.

Les dades físiques i espectroscòpiques d'**ent-15** (92% *ee*) i **73** (66% *ee*) concordaren amb les descrites a la bibliografia^{31b} i van permetre confirmar la configuració dels aldols **71a** i **71e** (Esquema 55).



Esquema 55

En resum, podem afirmar inequívocament que les α -sililoxi metil cetones presenten inducció 1,4-*sin* (vegeu l'Esquema 56) per a aldehids alifàtics, aromàtics i α,β -insaturats quan la reacció aldòlica es duu a terme amb TiCl_4 emprant la metodologia descrita anteriorment.

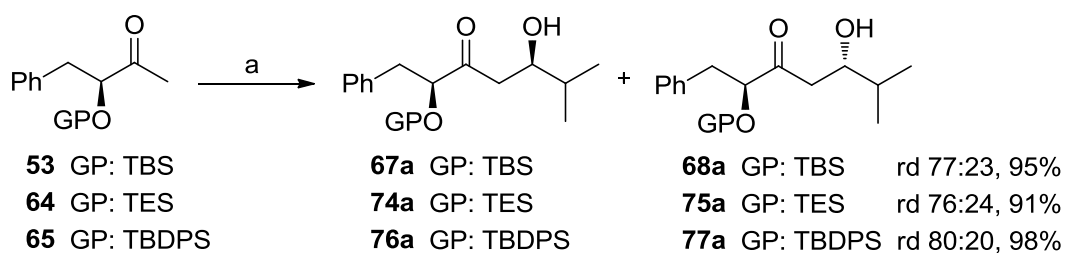


Esquema 56

Amb els resultats acabats d'exposar, ens disposarem a estudiar la compatibilitat del protocol experimental amb diferents grups protectors en la hidroxi cetona.

3.4. Reaccions aldòliques de 64 i 65

Com s'ha demostrat a l'apartat anterior, la metodologia optimitzada per a la reacció aldòlica de la cetona **52** podia ser expandida a altres α -OTBS cetones amb bons resultats. Tenint en compte això, ens plantejarem donar un pas més en el coneixement de les fronteres d'aquesta metodologia. Així, avaluarem la reacció aldòlica de les cetones **64** i **65**, protegides respectivament amb TES i TBDPS, amb isobutiraldehid (Esquema 57).

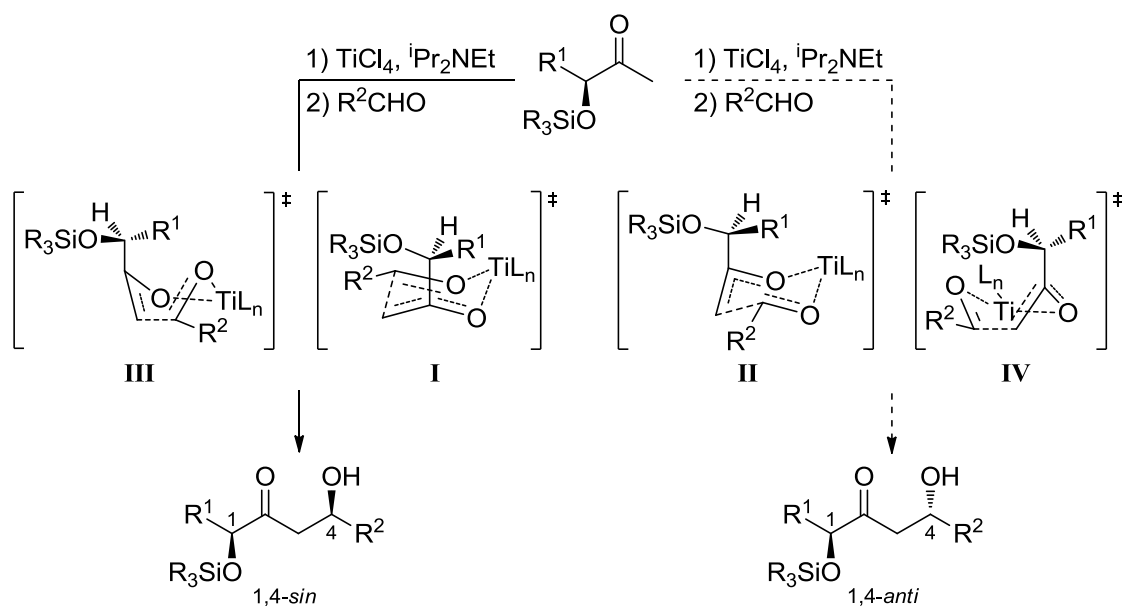


Esquema 57. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.5 eq $i\text{PrCHO}$, -78°C , 30 min.

Com mostren els resultats, les cetones **53**, **64** i **65** produïren els corresponents aldols sense diferències significatives de rendiment o diastereoselectivitat, independentment del grup protector de l' α -hidroxi cetona. D'aquesta manera poguérem concloure que la metodologia optimitzada per a la reacció aldòlica d' α -OTBS metil cetones es pot expandir a altres α -sililoxi metil cetones sense dificultat.

3.5. Proposta mecanística

La inducció asimètrica que mostren els enolats de titani de les α-sililoxi metil cetones **52–55**, **64** i **65** es pot racionalitzar mitjançant un estat de transició cíclic de sis baules de tipus cadira, com es mostra a l'Esquema 58. En aquest escenari, la minimització de les interaccions dipolars per disposició antiperiplanar dels enllaços R₃SiO–C i C–OTi és l'element clau que determina la configuració 1,4-*sin* del diastereòmer majoritari, ja que l'estat de transició més afavorit és aquell on el substituent menys voluminós (H en front de Me, Bn, ⁱBu o ⁱPr) de l'estereocentre en α se situa cap a l'interior de l'anell (compareu els estats de transició **I** i **II**). No obstant, cal tenir en compte que altres estats de transició de tipus bot (com ara **III** i **IV**) també poden explicar el curs estereoquímic d'aquestes reaccions aldòliques d'acetat, especialment en casos on el grup R¹ no és gaire voluminós.



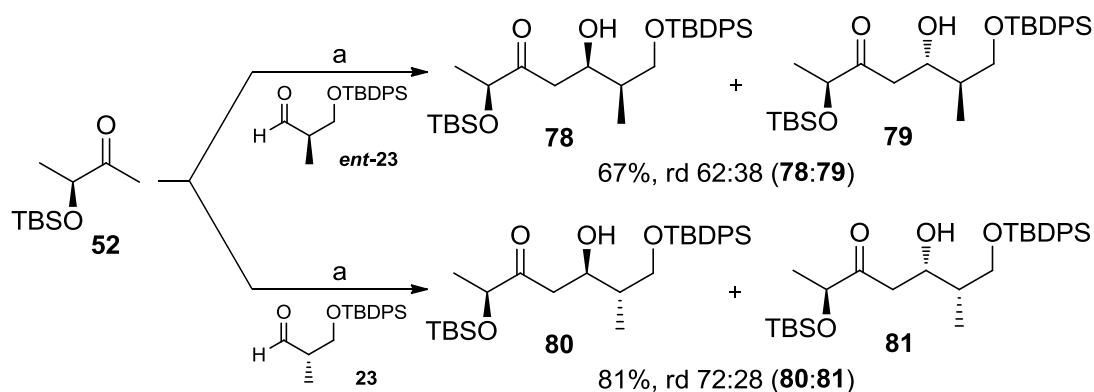
Esquema 58

3.6. Reaccions aldòliques doblement asimètriques

Un cop estudiada la reacció aldòlica d' α -sililoxi metil cetones amb aldehids aquirals, iniciarem l'exploració de casos de síntesi doblement asimètrica, de la mateixa manera que havíem fet prèviament amb les α -OBn metil cetones (vegeu l'apartat 2.6). Tenint en compte els resultats obtinguts abans, avaluarem les reaccions aldòliques de les cetones **52** i **55** amb els aldehids **23**, *ent*-**23**, **24** i *ent*-**24**.

3.6.1. Reaccions aldòliques de **52** amb **23** i *ent*-**23**

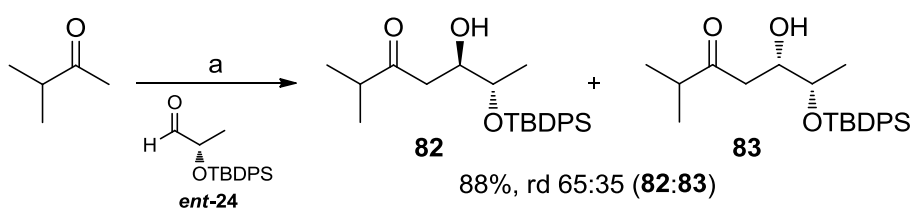
Com ja s'ha demostrat, els enolats de titani derivats de les α -sililoxi metil cetones generen una inducció asimètrica 1,4-*sin*. D'altra banda, segons els models teòrics esmentats a l'apartat 2.6.1, esperaríem que la selectivitat facial de l'aldehid **23** (i *ent*-**23**) vingués definida pel model de Felkin-Anh.⁴³ Així, per a la reacció aldòlica de **52** amb *ent*-**23** caldria esperar l'obtenció de l'adducte **78** amb molt bona diastereoselectivitat (Esquema 59). Per contra, la reacció de l'enolat de titani de **52** amb **23** hauria de mostrar una diastereoselectivitat més pobre en l'obtenció de **80**. Sorprenentment, els resultats obtinguts en aquestes reaccions aldòliques no van ser els esperats. En efecte, la reacció de **52** amb *ent*-**23** generà una mescla d'aldols (**78** i **79**) amb una diastereoselectivitat de 62:38, mentre que la reacció de **52** i **23** forní una mescla 72:28 dels dos aldols diastereomèrics **80** i **81**. És a dir, el resultat fou exactament el contrari a les nostres expectatives.



Esquema 59. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.2 eq *ent*-**23** o **23**, -78°C , 30 min.

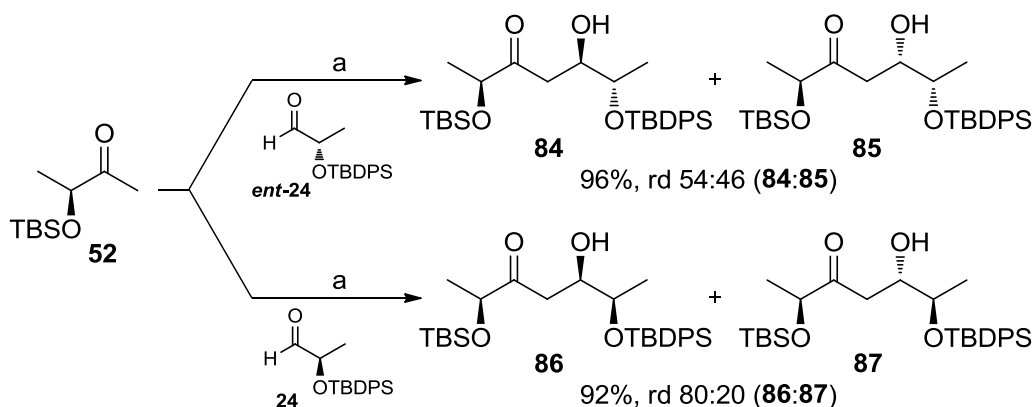
3.6.2. Reaccions aldòliques de **52** amb **24** i *ent-24*

A continuació assajarem la reacció amb els aldehids α -heterosubstituïts **24** i *ent-24*, en què la inducció asimètrica hauria de venir definida pel model de Cornforth.⁴⁴ Tenint presents els anòmals resultats obtinguts amb aquests aldehids en les reaccions amb l' α -OBn metil cetona **1** (vegeu l'Esquema 40), vam creure oportú copsar la seva selectivitat π -facial sota les nostres condicions de reacció. Així, vam fer reaccionar l'aldehid *ent-24* amb l'enolat de titani de la 3-metil-2-butanona, observant que s'obtenia majoritàriament l'aldol Cornforth **82** amb una diastereoselectivitat de 65:35 i un 88% de rendiment (Esquema 60).



Esquema 60. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -94 °C, 30 min; [ii] 1.2 eq *ent-24*, -78 °C, 30 min.

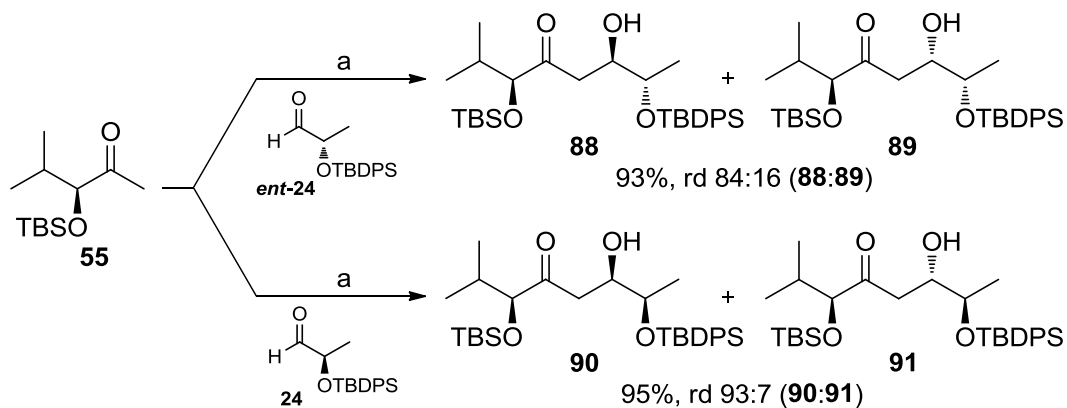
En conseqüència, semblava raonable esperar un bon estereocontrol en la reacció de **52** amb *ent-24*, que afavoriria la formació de l'aldol 1,4-*sin* Cornforth **84** (Esquema 61), mentre que la reacció paral·lela amb **24** donaria una diastereoselectivitat pobre. No obstant, cal recordar que els resultats obtinguts en la reacció d'**1** amb aquests aldehids (vegeu l'apartat 2.6.4) van fer miques les hipòtesis plantejades inicialment. El comportament observat en aquest cas fou similar, tot i que més demolidor. Tal com es mostra a l'Esquema 61, la reacció aldòlica de **52** amb *ent-24* forní una mescla d'aldols (**84** i **85**) amb una diastereoselectivitat gairebé nul·la (rd 54:46), tot i que amb excel·lent rendiment (96%). D'altra banda, la reacció de **52** amb **24** generà els aldols **86** i **87** amb una millor diastereoselectivitat (rd 80:20).



Esquema 61. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **ent-24** o **24**, -78°C , 30 min.

3.6.3. Reaccions aldòliques de **55** amb **24** i **ent-24**

Aquesta tendència es repetí en la reacció de la cetona **54** amb aquests aldehyds (Esquema 62). Un cop més, els resultats obtinguts foren els contraris als que caldria esperar *a priori*. En efecte, la reacció aldòlica de **55** amb **ent-24** forní l'adducte **88** amb excel·lent rendiment i diastereoselectivitat notable, però la reacció amb **24** proporcionà l'aldol **90** amb una diastereoselectivitat (rd 93:7) encara millor.



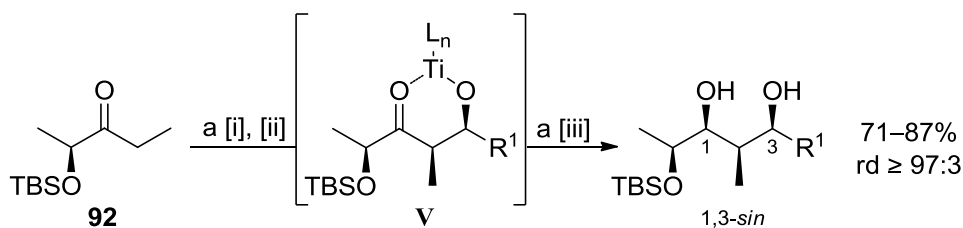
Esquema 62. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -94°C , 30 min; [ii] 1.2 eq **ent-24** o **24**, -78°C , 30 min.

Òbviament, aquests resultats i els exposats als apartats 3.6.1 i 3.6.2 no són fàcils de racionalitzar i posen de manifest la necessitat d'un nou paradigma que permeti explicar selectivitats no habituals que es produeixen en determinats casos.

3.7. Seqüència de reacció aldòlica-reducció

3.7.1. Introducció

Tal com s'ha comentat en la Introducció General, la necessitat de síntesis més eficients ha estimulat el desenvolupament de reaccions seqüencials que permetin realitzar diverses transformacions en una sola etapa.²¹ En aquest context, investigacions realitzades per Sònia Matas²² van permetre el desenvolupament d'un protocol de síntesi de sistemes 1,3-diòlics *sin* a partir de l' α -sililoxi etil cetona derivada de l'àcid làctic (**92**, vegeu l'Esquema 63), mitjançant la reacció aldòlica del corresponent enolat de titani seguida de la reducció *in situ* de l'aldolat intermedi (**V**) amb LiBH₄. Aquesta seqüència de reacció aldòlica-reducció permetia generar un nou enllaç C–C i tres nous centres estereogènics amb molt bons rendiments i excel·lents diastereoselectivitats.

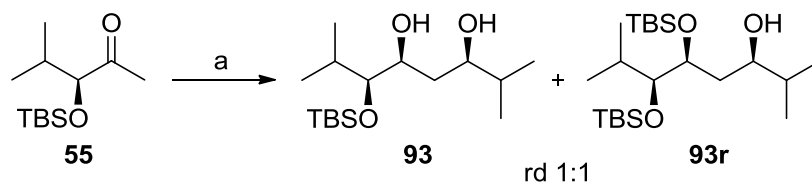


Esquema 63. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, –78 °C, 30 min; [ii] 1.5 eq R¹CHO, –78 °C, 30 min; [iii] 2.0 eq LiBH₄, –78 °C, 1 h.

Tenint en compte aquests precedents i els notables resultats obtinguts en les reaccions aldòliques de la cetona **55**, vam considerar que l'aplicació del protocol de reacció aldòlica-reducció sobre aquesta α -sililoxi metil cetona incrementaria la seva potencialitat sintètica.

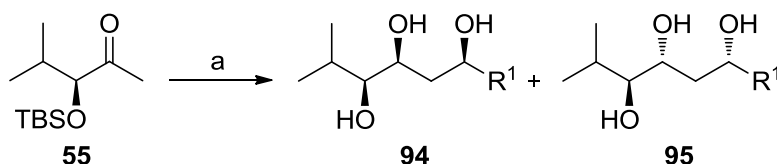
3.7.2. Seqüència de reacció aldòlica-reducció a partir de **55**

Inicialment avaluàrem la reacció de **55** amb isobutiraldehid seguint el protocol experimental optimitzat. Malauradament, s'obtingueren mescles equimolars de dos diols. L'anàlisi detallada per RMN d'aquestes mescles confirmà que contenien el diol 1,3-*sin* desitjat (**93**, vegeu l'Esquema 64) i un regioisòmer (**93r**) produït per la migració del grup TBS. Aquest resultat no és estrany si es té en compte la coneguda capacitat de migració del TBS en sistemes poliòlics,⁵⁷ que en aquest cas es veu incrementada per l'impediment estèric del grup ⁱPr adjacent.



Esquema 64. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.5 eq $^i\text{PrCHO}$, -78°C , 30 min; [iii] 2.0 eq LiBH_4 , -78°C , 1 h.

Diverses modificacions en el tractament final de la reacció no solucionaren el problema, pel que vam afegir un tractament posterior amb HF a la seqüència aldòlica-reducció (Esquema 65). Així, s'obtingué el triol **94a** amb un 92% de rendiment global i una relació diastereomèrica de 94:6 (entrada 1 de la Taula 5). Aquest protocol s'assajà amb altres aldehids, tal com es mostra a la Taula 5.



Esquema 65. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.5 eq R^1CHO , -78°C , 30 min; [iii] 2.0 eq LiBH_4 , -78°C , 1 h; [iv] HF 48% aq, ta, 20 min.

Entrada	Aldehid	R ¹	Triols	rd ^a (94:95)	rdt ^b (%)
1	a	ⁱ Pr	94a i 95a	94:6	92
2	c	Pr	94c i 95c	93:7	91
3	e	Ph	94e i 95e	80:20 ^c	92
4	i	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$	94i i 95i	88:12 ^c	91

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^b Rendiment global de la mescla de triols. ^c També s'observaren traces d'un tercer diastereòmer.

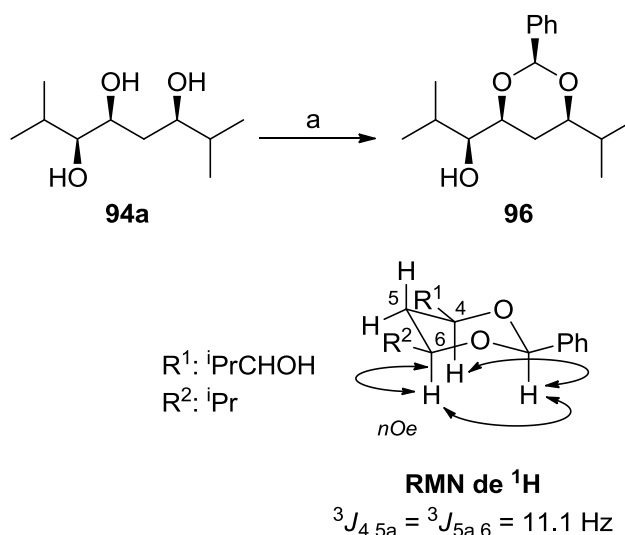
Taula 5

Els resultats també foren excel·lents amb butanal (entrada 2), mentre que el benzaldehyd i la metacroleïna també foren els corresponents triols amb excel·lents rendiments però certes diferències en diastereoselectivitat. En efecte, la reacció amb benzaldehyd donà una mescla de triols diastereomèrics **94e** i **95e** amb una rd 80:20 (entrada 3), similar a l'observada en la corresponent reacció aldòlica (rd 83:17, vegeu l'entrada 8 de la Taula 4). D'altra banda, la metacroleïna oferí una diastereoselectivitat lleugerament superior (rd 88:12, entrada 4), també molt similar a l'observada en la seva reacció aldòlica (rd 90:10, vegeu l'entrada 9 de la Taula 4).

En resum, podem dir que la metodologia de reacció aldòlica-reducció i posterior desprotecció es pot aplicar sobre α -sililoxi metil cetones per obtenir els corresponents triols de tal manera que el control estereoquímic de la seqüència depèn, majoritàriament, de la reacció aldòlica.

3.7.3. Determinació de la configuració

La configuració del primer centre estereogènic que es crea en aquest procés ja havia estat demostrada en l'estudi de les reaccions aldòliques d' α -sililoxi metil cetones, tal com s'ha exposat a l'apartat 3.3.1. Per tant, quedava per demostrar la configuració del centre que es crea en la reacció de reducció de l'aldolat, objectiu que s'assolí mitjançant la derivatització del triol **94a** en forma d'acetal benzilidènic (**96**), tal com es descriu a l'Esquema 66.



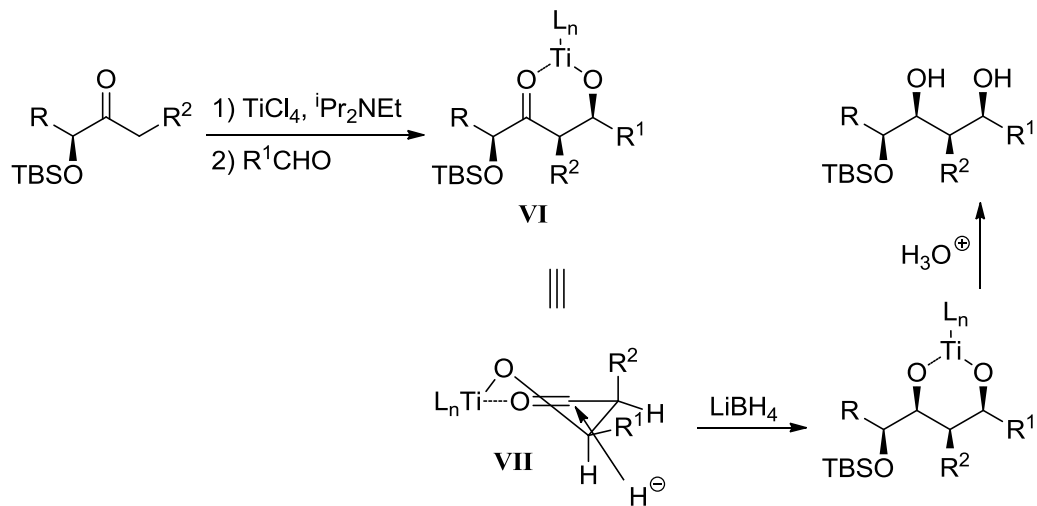
Esquema 66. Reactius i condicions: a) $PhCH(OMe)_2$, CSA 10 mol%, CH_2Cl_2 , 35–40 °C, 2 dies.

La configuració del centre C4 (i també C6) es confirmà per anàlisi de les constants d'acoblament de l'espectre d'RMN de 1H entre els protons H4, H5 axial i H6, així com per les relacions nOe trobades entre els protons H4, H6 i HCPH en l'espectre d'RMN 2D NOESY.

3.7.4. Proposta mecanística

El curs estereoquímic de la seqüència de reacció aldòlica-reducció es pot explicar mitjançant els models clàssics per a la reducció de cetones quelades que formen un cicle de sis baules (Esquema 67). En efecte, la reacció aldòlica dels enolats de titani d' α -

sililoxi cetones produeix aldolats *sin* quelats (VI), que adopten una conformació on els grups més voluminosos se situen en posicions pseudoequatorials (VII). Llavors, l'atac nucleòfil del LiBH_4 es dona per la cara del carbonil que proporciona estats de transició de tipus cadira per donar lloc als diols *sin* observats.



Esquema 67

CAPÍTOL 2

Síntesi total de l'herboxidiè

I, a vegades, ens en sortim.

I, a vegades, ens en sortim.

I, a vegades, una tonteria de sobte ens indica que ens en sortim.

I, a vegades, se'ns baixa la verge i de sobte ens revela que ens en sortim.

I, a vegades, contra tot pronòstic una gran bestiesa capgira allò que crèiem lògic,

Tot fent evident,

Que per un moment,

Ens en sortim.

Manel

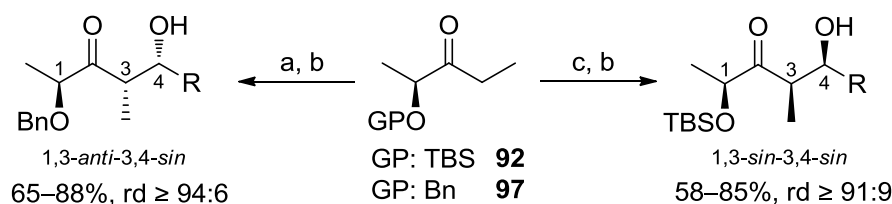
'Ens en sortim'

CAPÍTOL 2 Síntesi total de l'herboxidiè

1. INTRODUCCIÓ	- 63 -
2. PRECEDENTS SINTÈTICS	- 64 -
2.1. Síntesi total de Panek	- 64 -
2.2. Síntesi total de Forsyth	- 67 -
2.3. Síntesi total de Ghosh	- 71 -
3. ANÀLISI RETROSINTÈTICA	- 75 -
4. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C9 (115)	- 76 -
4.1. Reacció aldòlica de 97	- 76 -
4.1.1. Preparació de materials de partida	- 77 -
4.1.2. Obtenció de 160	- 77 -
4.2. Reducció <i>anti</i> de 160	- 78 -
4.3. Construcció de l'anell tetrahidropirànic	- 79 -
4.3.1. Aproximació I. Alcoxycarbonilació	- 79 -
4.3.2. Aproximació II. Metàtesi creuada- <i>oxa</i> -Michael	- 81 -
4.3.2.1. Obtenció de 163	- 81 -
4.3.2.2. Ciclació <i>oxa</i> -Michael	- 82 -
4.3.2.3. Determinació de la configuració	- 84 -
4.4. Desoxigenació de Barton-McCombie	- 85 -
4.4.1. Formació del tionocarbonat	- 86 -
4.4.2. Reducció radicalària	- 87 -
4.4.3. Determinació de la configuració	- 87 -
4.5. Conversió de 125t en 125	- 88 -
4.6. Consideracions mecanístiques i càlculs teòrics	- 89 -
4.7. Seqüència de desprotecció-oxidació i olefinació de Takai	- 94 -
5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C10–C19 (155)	- 96 -
5.1. Reacció aldòlica-reducció	- 96 -
5.1.1. Preparació d' <i>ent</i> - 92	- 97 -
5.1.2. Obtenció de 158	- 97 -
5.2. Funcionalització selectiva de 158	- 98 -
5.2.1. Acilació selectiva	- 98 -
5.2.2. Metilació	- 101 -
5.3. Transposició d'Ireland-Claisen de 157	- 101 -
5.3.1. Optimització de la reacció	- 102 -
5.3.2. Reducció de 169 i determinació de la configuració	- 105 -
5.4. Seqüència d'oxidació-homologació	- 106 -
6. UNIÓ DELS FRAGMENTS	- 109 -
6.1. Aproximació I. Hidrozirconació-Negishi	- 109 -
6.2. Aproximació II. Hidroboració-Suzuki	- 112 -
7. ETAPES FINALS	- 116 -
8. AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL	- 119 -

1. INTRODUCCIÓ

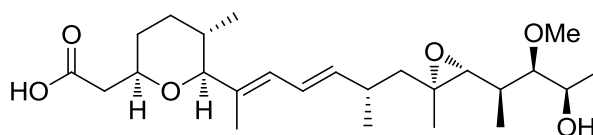
Tal com s'ha exposat a la Introducció General, el nostre grup de recerca ha dedicat una gran atenció a les reaccions aldòliques dels enolats de titani d' α -hidroxi cetones quirals, havent desenvolupat, entre d'altres, dues metodologies significatives per a les reaccions aldòliques d' α -hidroxi etil cetones (vegeu l'Esquema 68).



Esquema 68. Reactius i condicions: a) 2.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 1.5 h; b) 1.5 eq RCHO , -78°C , 30 min; c) 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min.

D'una banda, la reacció aldòlica de l' α -OBn etil cetona derivada de l'àcid làctic (**97**) forneix aldols 1,3-*anti*-3,4-*sin* quan s'utilitzen dos equivalents de TiCl_4 .^{10b} Altrament, la reacció de l' α -sililoxi etil cetona **92** condueix a aldols 1,3-*sin*-3,4-*sin* quan s'enolitza amb un equivalent de TiCl_4 .¹⁵ A més, tal com s'ha comentat prèviament a l'apartat 3.7.1 del Capítol 1, també es desenvolupà un protocol experimental que permet la reducció *in situ* dels aldolats de titani d' α -sililoxi cetones per obtenir diols 1,3-*sin* (vegeu l'Esquema 63).

Tenint en compte la potencialitat sintètica d'aquestes metodologies, ens plantejarem la seva aplicació a la síntesi total d'un producte natural. Donat el seu interès sintètic, tant des del punt de vista estructural com de la seva activitat biològica, decidírem abordar la síntesi total de l'herboxidiè (**98**, vegeu la Figura 5).



Herboxidiè **98**

Figura 5

L'herboxidiè (**98**), també conegut com GEX1A o TAN-1609, és un metabòlit secundari originalment aïllat de *Streptomyces chromofuscus* l'any 1992 per Isaac i col.⁵⁸ Inicialment, captà l'interès dels investigadors per presentar una potent i selectiva

activitat fitotòxica,^{58,59} però poc després es descobrí la seva important activitat anticolesterolèmica⁶⁰ i, més endavant, antitumoral.⁶¹

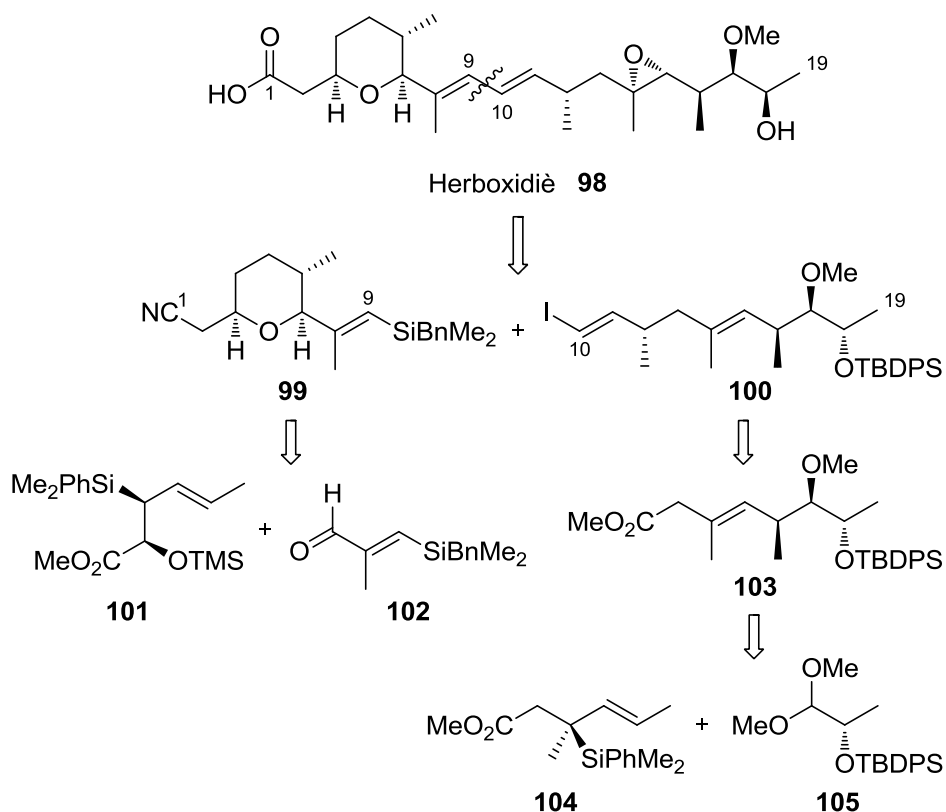
La configuració absoluta de l'herboxidiè va ser elucidada per Edmunds i col. mitjançant la combinació d'estudis de degradació, síntesis parcials i anàlisi cristal·logràfica per raigs X.⁶² Des d'un punt de vista estructural, es tracta d'una molècula que posseeix diversos motius sintèticament reptadors, com ara un nucli tetrahidropirànic trisubstituit, un diè conjugat i una cadena polioxygenada, amb un total de nou centres estereogènics. De fet, aquestes interessants característiques estructurals, juntament amb la seva important activitat biològica i la poca disponibilitat natural, han estimulat l'aparició de diverses síntesis totals.⁶³

2. PRECEDENTS SINTÈTICS

Les primeres síntesis totals de l'herboxidiè foren publicades pels grups de Kociński i Banwell els anys 1999 i 2000, respectivament.^{63a,63b} Paral·lelament, Edmunds i col. en sintetitzaren diversos híbrids aromàtics simplificats.⁶⁴ Més recentment, han estat descrites tres noves síntesis pels grups de Panek (2007),^{63c} Forsyth (2008)^{63d} i Ghosh (2011),^{63e} amb resultats notablement millors respecte les primeres aproximacions. Aquestes tres darreres síntesis s'analitzen a continuació.

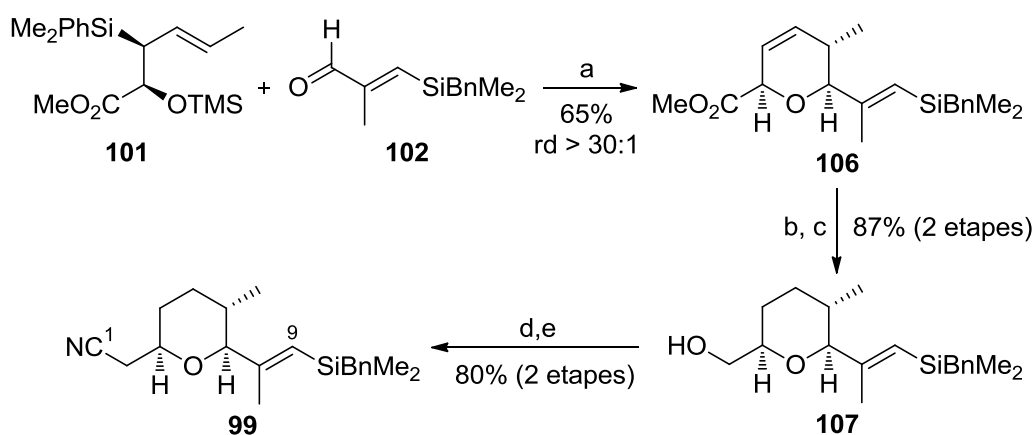
2.1. Síntesi total de Panek

L'estratègia que proposà Panek s'iniciava amb la desconnexió de l'enllaç C9–C10, que conduïa a dos fragments de complexitat mitjana: el vinil silà **99** (fragment C1–C9) i el iodoalquè **100** (fragment C10–C19), representats a l'Esquema 69. L'obtenció del nucli pirànic de **99** es plantejà partir del silà **101** i el β -silil aldehyd **102**. L'altre fragment (**100**) podia provenir de l'èster **103**, que es pretenia sintetitzar mitjançant una crotilació asimètrica entre el silà **104** i l' α -sililoxi acetal **105**.



Esquema 69

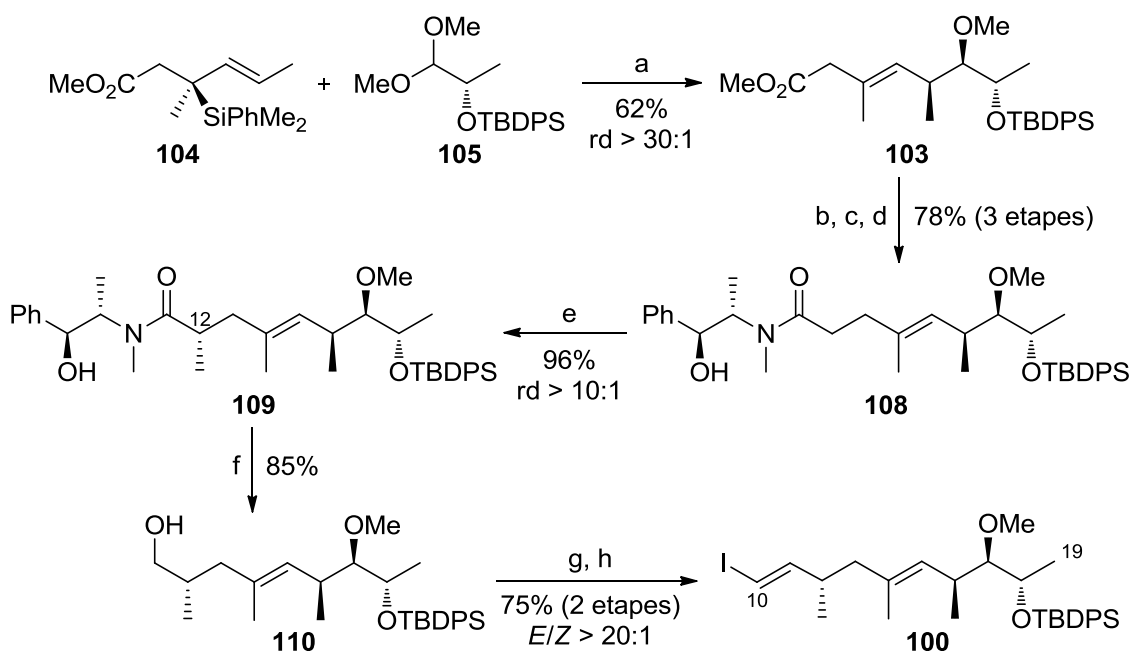
Panek inicià la síntesi del fragment C1–C9 emprant una metodologia que feia poc que s'havia desenvolupat en el seu grup.⁶⁵ En efecte, la construcció estereoselectiva del nucli pirànic de **99** es dugué a terme mitjançant una reacció promoguda per TMSOTf entre el crotil silà **101** i l'aldehid **102** (Esquema 70).



Esquema 70. Reactius i condicions: a) TMSOTf, 15 mol% DTBP, 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$; b) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) H_2 , 10 mol% $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, ta; d) TsCl , Pyr, 20 mol% DMAP, CH_2Cl_2 , ta; e) NaCN , DMF, reflux.

D'aquesta manera s'obtingué la configuració desitjada en els tres estereocentres del dihidropirà **106**, el qual fou sotmès a dues reduccions successives. Primer es reduí l'èster a l'alcohol homoal·lílic corresponent, que s'hidrogenà quimioselectivament, mitjançant el catalitzador de Wilkinson, per obtenir el tetrahidropirà **107**. Seguidament l'alcohol de **107** es tosilà i fou desplaçat amb NaCN per obtenir el nitril **99** desitjat, que constituïa el fragment C1–C9.

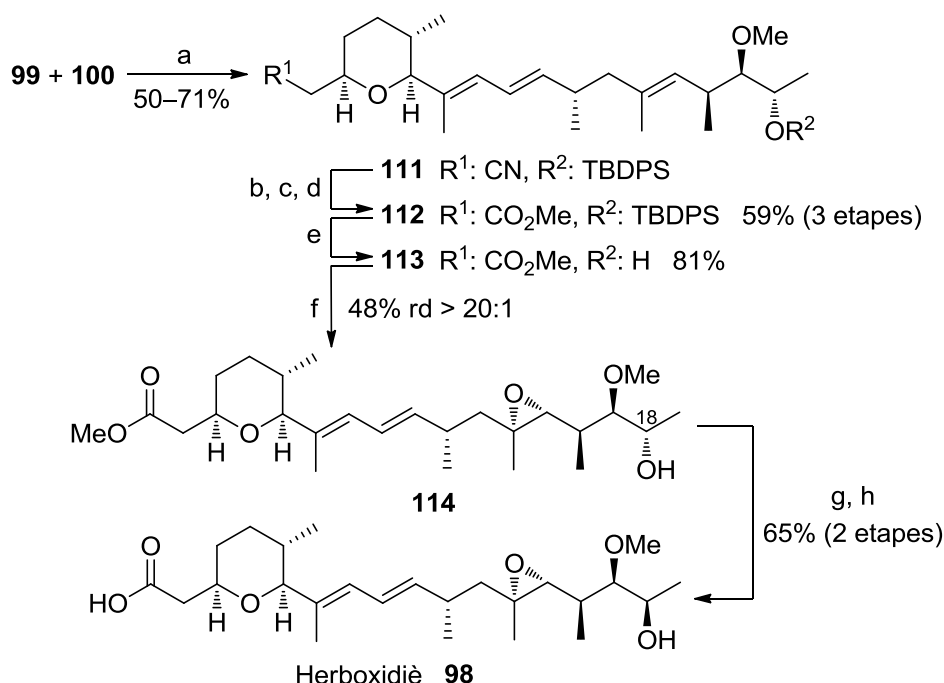
D'altra banda, la construcció del fragment C10–C19 s'inicià amb una crotilació doblement asimètrica, desenvolupada també en el propi grup de Panek, basada en la utilització del crotil silà **104**⁶⁶ i l'(*S*)-sililoxi dimetil acetal **105** (Esquema 71). Així, aquesta crotilació *matched* produí diastereoselectivament l'èter homoal·lílic **103**.



Esquema 71. Reactius i condicions: a) TMSOTf, CH₂Cl₂, -50 °C; b) LiOH, THF/MeOH/H₂O, ta; c) [i] (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, ta; [ii] CH₂N₂, Et₂O, 0 °C; d) (*S,S*)-pseudoefedrina, PhCO₂Ag, CH₂Cl₂, ta; e) [i] LDA, LiCl, THF, -78 a 0 °C; [ii] MeI, 0 °C; f) LAB, THF, 0 °C a ta; g) [i] (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C; [ii] Et₃N, -78 a 0 °C; h) CrCl₂, CH₂Cl₂, 6:1 dioxà/THF, ta.

Mitjançant una variant de la clàssica síntesi d'Arndt-Eistert,⁶⁷ l'èster **103** va ser convertit en l'amida homologada **108**, derivada de l'(*S,S*)-(+)-pseudoefedrina. En aquest punt, una alquilació asimètrica de Myers de **108** va permetre la instal·lació estereoselectiva del metil en C12. L'auxiliar quiral del producte metilat **109** s'eliminà reductivament i l'alcohol resultant **110** fou sotmès a una oxidació de Swern i una olefinació de Takai successivament per furnir estereoselectivament l'(*E*)-iodoalquè **100**.

La unió entre els fragments **99** i **100** es realitzà amb una reacció d'acoblament creuat Csp^2-Csp^2 catalitzada per Pd, que produí el diè (*E,E*)-**111** estereoselectivament amb rendiments que oscil·laven entre 50–71% depenent de l'escala (Esquema 72).



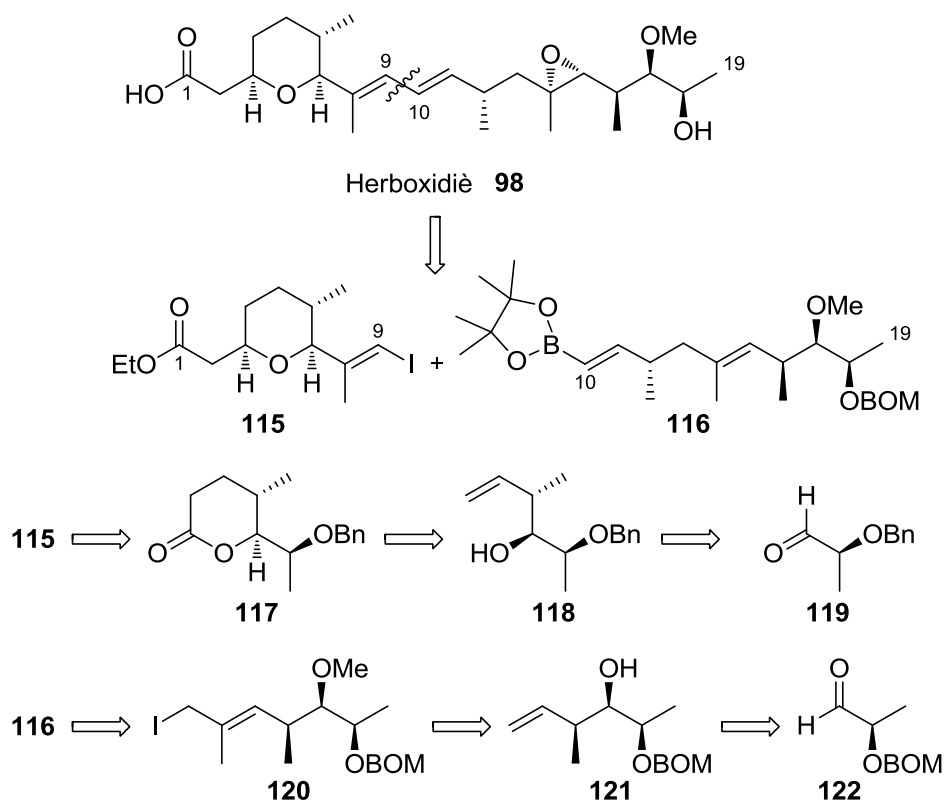
Esquema 72. Reactius i condicions: a) [i] TBAF, THF, 0 °C; [ii] 5 mol% [al·lilPdCl]₂, **100**, ta; b) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 a 0 °C; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butè, H₂O, ^tBuOH, ta; d) TMSCHN₂, MeOH, benzè, ta; e) TBAF, THF, ta; f) ^tBuOOH, 8 mol% VO(acac)₂, CH₂Cl₂, 0 °C; g) àcid 2-clorobenzoic, PPh₃, DIAD, benzè, ta; h) K₂CO₃, MeOH, H₂O, 40 °C.

El nitril **111** va ser convertit en l'èster metílic **112** mitjançant una seqüència de reducció parcial a l'aldehid, oxidació de Pinnick⁶⁸ i metilació. Posteriorment, es desprotegí l'alcohol sililat i l'alcohol bishomoal·lílic resultant **113** es tractà amb ^tBuOOH en presència d'una sal de vanadi, en una epoxidació dirigida tal com havia descrit Kociński anteriorment,^{63a} de manera que s'obtingué diastereoselectivament l'epòxid **114**. Finalment, s'invertí la configuració de l'hidroxil en C18 per reacció de Mitsunobu i el dièster resultant fou saponificat per obtenir l'herboxidiè (**98**).

2.2. Síntesi total de Forsyth

Poc després de la síntesi de Panek, se'n publicà una nova de la mà de Forsyth i col.^{63d} La seva anàlisi retrosintètica també s'iniciava amb la desconexió de l'enllaç C9–C10, que conduïa a dos fragments de complexitat similar: el iodoalquè **115** (fragment

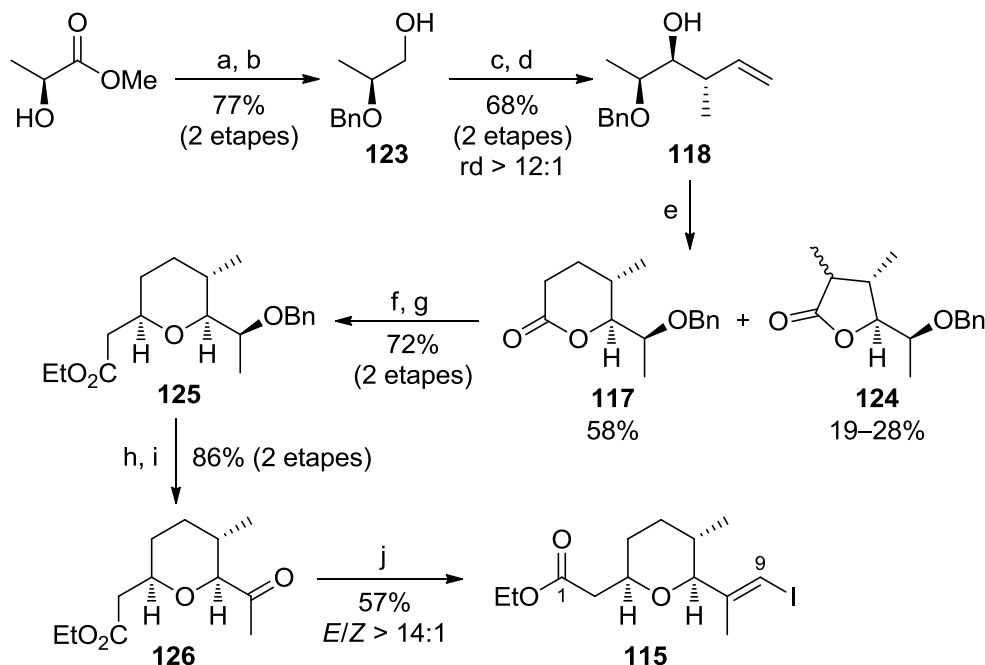
C1–C9) i el boronat **116** (fragment C10–C19), tal i com s'aprecia a l'Esquema 73. El primer s'obtidria a partir de la lactona **117**, la qual provindria de l'alcohol homoal·lílic **118**. Per altra banda, el boronat **116** es prepararia a partir del iodur al·lílic **120**, que també provindria d'un alcohol homoal·lílic (**121**). Finalment, la crotilació dels aldehyds **119** i **122** derivats, respectivament, de l'(*S*)- i el (*R*)-lactat, donaria lloc a ambdós alcohols homoal·lílics **118** i **121**.



Esquema 73

La síntesi del fragment C1–C9 (**115**, vegeu l'Esquema 74) s'inicià amb la conversió de l'(*S*)-lactat de metil en l'al·dehid protegit **119**. En efecte, la protecció de l'hidroxil en forma d'èter benzílic i la posterior reducció de l'èster proporcionaren l'alcohol **123**, que va ser sotmès a una oxidació de Swern per furnir l'al·dehid **119** desitjat. Aquest va ser utilitzat directament sense purificar en una crotilació de Roush,⁶⁹ amb què s'obtingué l'alcohol homoal·lílic **118** amb una excel·lent diastereoselectivitat (rd > 12:1). Aquest alcohol ja incorporava dos dels tres estereocentres que conté el nucli tetrahidropirànic de **115**, de manera que la hidrocarbonilació catalitzada per Ru de l'olefina terminal va permetre aïllar la lactona **117** amb un 58% de rendiment. Malauradament, aquest rendiment fou moderat degut a la formació significativa (19–28%) de la lactona de cinc baules **124**. Una condensació de Claisen entre l'acetat d'etil i la lactona **117**, seguida de

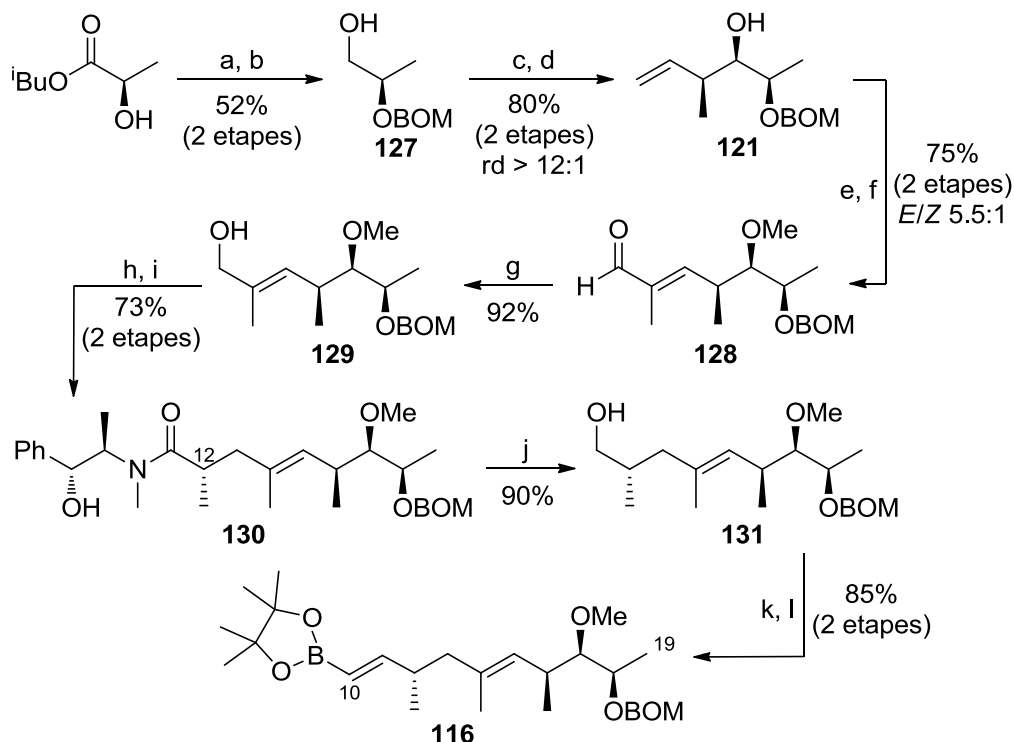
la reducció diastereoselectiva de l'hemicetal intermedi conduïren al compost **125**. La desprotecció de l'alcohol i la seva subsegüent oxidació proporcionaren la cetona **126**, que posteriorment fou sotmesa a una olefinació de Takai per instal·lar el iodoalquè en **115** amb una excel·lent diastereoselectivitat ($E/Z > 14:1$).



Esquema 74. Reactius i condicions: a) tricloroacetimidat de benzil, TfOH, CH_2Cl_2 , hexà, ta; b) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ a ta; c) [i] $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; [ii] Et_3N , -78 a $0\text{ }^\circ\text{C}$; d) [i] $t\text{BuOK}$, (*E*)-2-butè, BuLi, THF, -78 a $-45\text{ }^\circ\text{C}$; [ii] $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; [iii] HCl, (+)-DIPT, Et_2O ; [iv] **119**, 4 Å MS, toluè, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; e) format de 2-piridilmetil, 7.5 mol% $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, NMO, $135\text{ }^\circ\text{C}$; f) EtOAc, LiHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; g) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; h) H_2 , Pd/C, EtOAc, ta; i) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , ta; j) CrCl_2 , CHI_3 , THF, ta.

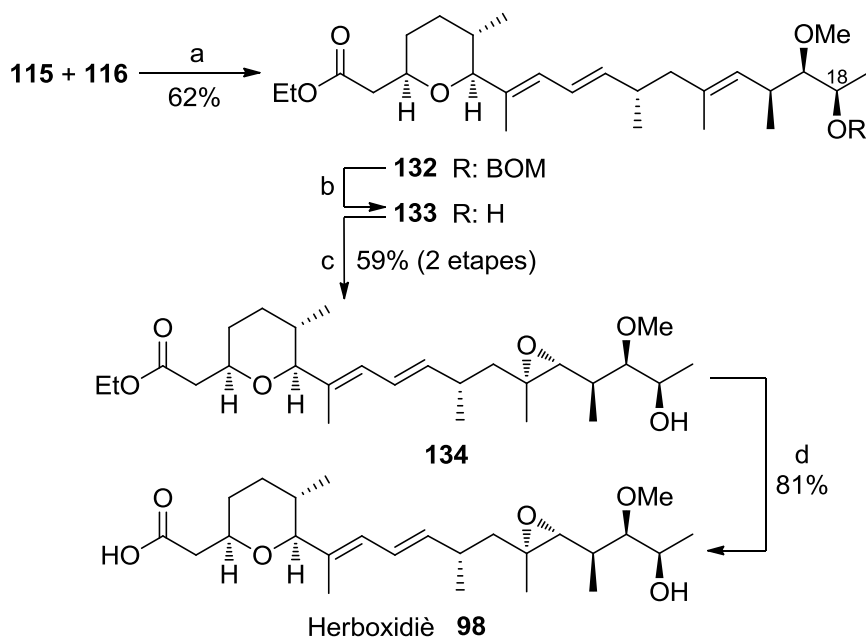
D'altra banda, la construcció del fragment C10–C19 (**116**, vegeu l'Esquema 75) s'inicia amb la conversió de l'(*R*)-lactat d'isobutil en l'aldehid protegit **122**. Així, la protecció de l'hidroxil en forma d'acetal i la posterior reducció de l'èster proporcionaren l'alcohol **127**, l'oxidació de Swern del qual va fornir l'aldehid **122** desitjat. Aquest va ser utilitzat directament sense purificar en una crotilació de Keck,⁷⁰ amb què s'obtingué per control de quelació l'alcohol homoal·lílic **121** diastereoselectivament ($\text{rd} > 12:1$). La metilació de l'alcohol i una metàtesi creuada amb metacroleïna emprant el catalitzador de Hoveyda-Grubbs de segona generació forniren l'aldehid α,β -insaturat **128** amb una modesta selectivitat. La seva reducció proporcionà l'alcohol al·lílic **129**, que fou convertit en el seu iododerivat **120** per tal de sotmetre'l a una alquilació de Myers i construir l'estereocentre C12. Així, el compost **130** s'obtingué amb un 73% de rendiment com a un únic diastereòmer. La posterior eliminació reductiva de la pseudoefedrina forní l'alcohol **131**, el qual s'oxidà amb el periodinà de Dess-Martin⁷¹ i,

finalment, es convertí en el boronat **116** mitjançant una olefinació de Takai amb diclorometil pinacol boronat.



Esquema 75. Reactius i condicions: a) BOMCl, TBAI, iPr_2NEt , CH_2Cl_2 , ta; b) $LiAlH_4$, Et_2O , $0\text{ }^\circ C$; c) [i] $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$; [ii] Et_3N , -78 a $0\text{ }^\circ C$; d) (*E*)-tributil crotil estannà, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$; e) KH, MeI, THF, $0\text{ }^\circ C$; f) metacroleïna, 2 mol% HG-II, CH_2Cl_2 , $45\text{ }^\circ C$; g) $NaBH_4$, 3:1 THF/MeOH, ta; h) I_2 , PPh_3 , imidazole, 4:1 Et_2O/CH_3CN , $0\text{ }^\circ C$; i) [i] LDA, LiCl, (*R,R*)-*N*-propanoil-pseudoefedrina, THF, $-78\text{ }^\circ C$ a ta; [ii] **120**, $0\text{ }^\circ C$ a ta; j) pirrolidina, $BH_3 \cdot THF$, BuLi, THF, $0\text{ }^\circ C$; k) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , ta; l) diclorometil pinacol boronat, $CrCl_2$, LiI, THF, ta.

La unió entre el iodoalquè **115** i el boronat **116** es realitzà mitjançant una reacció d'acoblament creuat de Suzuki, obtenint-se estereoselectivament el diè (*E,E*)-**132** amb un 62% de rendiment (Esquema 76). La desprotecció de l'alcohol de C18 i l'epoxidació de l'alcohol bishomoal·lílic **133** també conduí al diastereòmer desitjat, estalviant la inversió de la configuració que requeria l'aproximació de Panek. Per últim, la saponificació de l'èster etílic de **134** forní l'herboxidiè (**98**).

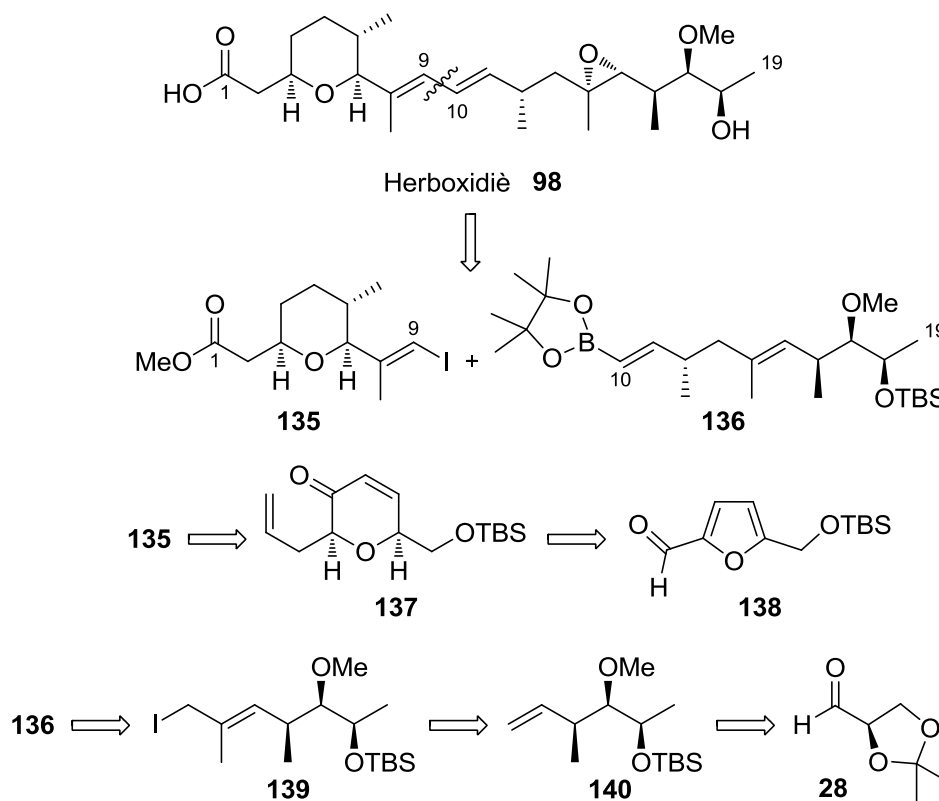


Esquema 76. Reactius i condicions: a) 7.5 mol% Pd(PPh₃)₄, NaOH, THF, 65 °C; b) BF₃·OEt₂, Me₂S, CH₂Cl₂, -78 a 0 °C; c) ^tBuOOH, 15 mol% VO(acac)₂, CH₂Cl₂, -15 a 0 °C; d) K₂CO₃, 4:1 MeOH/H₂O, reflux.

2.3. Síntesi total de Ghosh

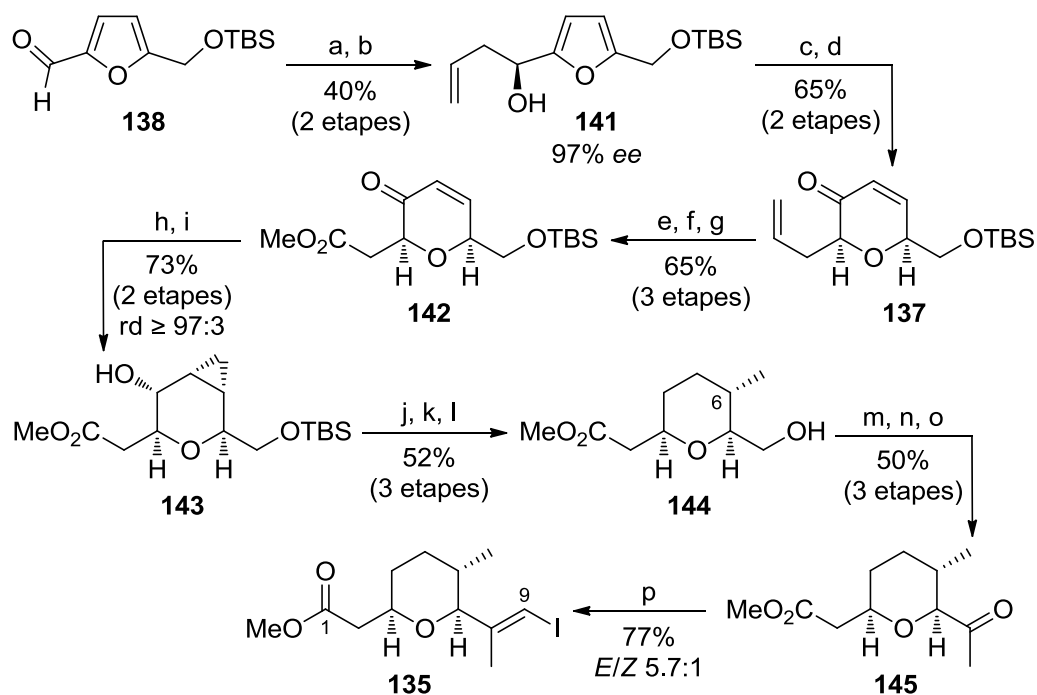
Més recentment Ghosh i col. publicaren una nova síntesi total de l'herboxidiè.^{63e} Cal comentar que aquesta aproximació aparegué paral·lelament a la síntesi que es descriurà en aquest Capítol, fet que posa de manifest el creixent interès que genera aquest producte natural per la seva possible aplicació com a agent terapèutic.

L'anàlisi retrosintètica de Ghosh també es basa en la desconexió inicial de l'enllaç C9–C10 (Esquema 77). Els dos fragments resultants són el iodoalquè **135** (fragment C1–C9) i el boronat **136** (fragment C10–C19), de manera gairebé anàloga a Forsyth. No obstant, l'obtenció d'aquests dos fragments es plantejà de manera ben diferent. En efecte, **135** provindria de la pirenona **137**, que es construiria a partir d'un derivat del furfural (**138**). Per altra banda, el boronat **136** es pretenia preparar a partir del iodur al·lílic **139**, el qual provindria de l'èter homoal·lílic **140**, obtingut per crotilació de l'aldehid **28**.



Esquema 77

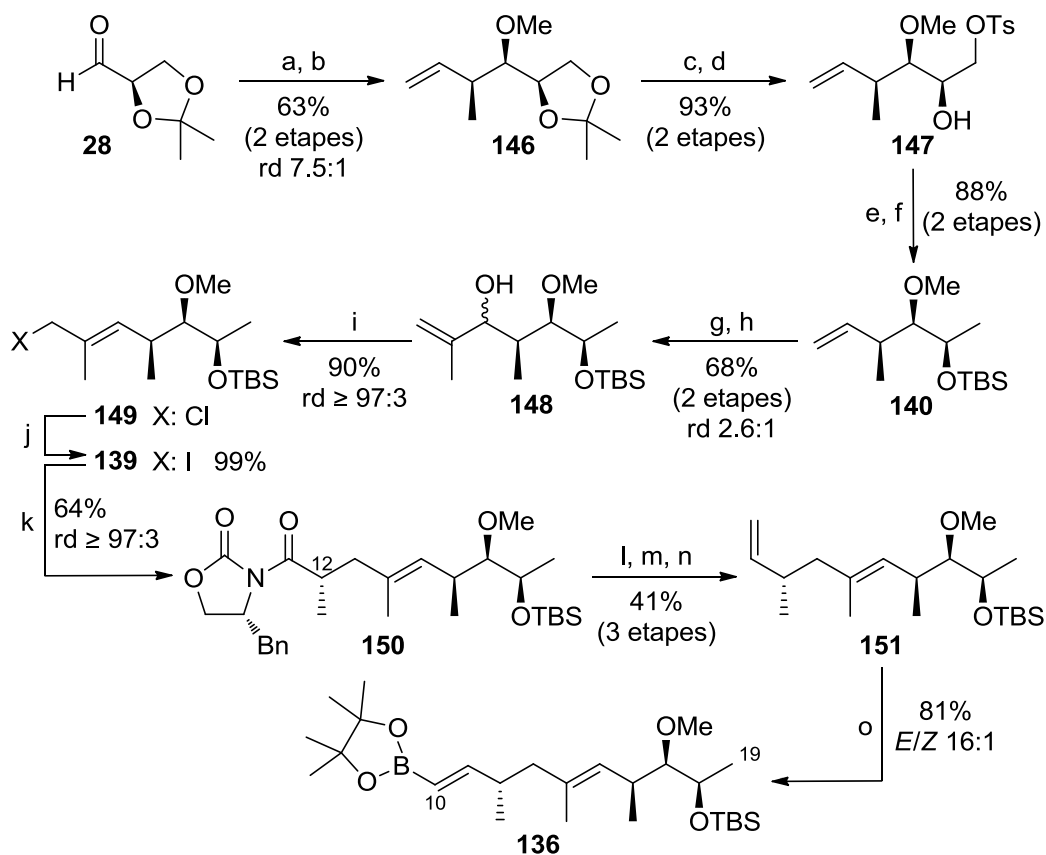
La síntesi de **135** (Esquema 78) s'inicià amb el tractament de l'aldehyd **138** amb bromur d'al·lilmagnesi seguit d'una resolució enzimàtica de la mescla racèmica resultant d'alcohols homoal·lílics, amb què s'aïllà l'enantiòmer **141** (97% *ee*). La transposició d'Achmatowicz⁷² de **141** i la posterior reducció de l'hemicetal intermediari foren l'enona **137**. L'ozonòlisi selectiva de l'alquè terminal de **137**, seguida de l'oxidació de Pinnick de l'aldehyd resultant proporcionaren l'àcid carboxílic corresponent, que va ser esterificat per obtenir l'èster metílic **142**. La reducció de Luche⁷³ de l'enona **142** produí diastereoselectivament el corresponent alcohol al·lílic, la ciclopropanació de Simmons-Smith⁷⁴ del qual conduí al derivat ciclopropànic **143** com a únic diastereòmer. L'alcohol **143** va ser sotmès a una desoxigenació de Barton-McCombie, que també promogué l'obertura de l'anell ciclopropànic i va permetre la instal·lació del metil en C6 amb la configuració desitjada.⁷⁵ La hidrogenació catalítica de l'alquè resultant i l'eliminació del grup protector TBS conduïren a l'alcohol **144** amb un 52% de rendiment en tres etapes. Una oxidació de Dess-Martin donà l'aldehyd corresponent, que fou tractat amb el reactiu d'Ohira-Bestmann.⁷⁶ La posterior hidratació de l'alquí resultant conduí a la cetona **145** que, finalment, va ser sotmesa a una olefinació de Takai per obtenir el iodoalquè **135** amb bona selectivitat (E/Z 5.7:1).



Esquema 78. Reactius i condicions: a) al·lilMgBr, THF, 0 °C; b) acetat de vinil, Amano lipasa, DME, ta; c) ^tBuOOH, 10 mol% VO(acac)₂, CH₂Cl₂, 0 °C ta; d) Et₃SiH, TFA, CH₂Cl₂, -40 °C; e) [i] O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; [ii] Me₂S, ta; f) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butè, H₂O, ^tBuOH, 0 °C a ta; g) EDC, DMAP, MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C ta; h) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, 1:1 CH₂Cl₂/MeOH, -10 °C; i) Et₂Zn, CH₂I₂, CH₂Cl₂, -10 °C a ta; j) TCDI, DMAP, toluè, 110 °C; k) (TMS)₃SiH, 20 mol% AIBN, toluè, 80 °C; l) [i] H₂, 20 mol% PtO₂, DTBP, MeOH, ta; [ii] HCl, MeOH; m) DMP, H₂O, CH₂Cl₂, ta; n) OBR, K₂CO₃, MeOH, ta; o) H₂SO₄, H₂O, 20 mol% HgSO₄, THF, ta; p) CrCl₂, CHI₃, THF, ta.

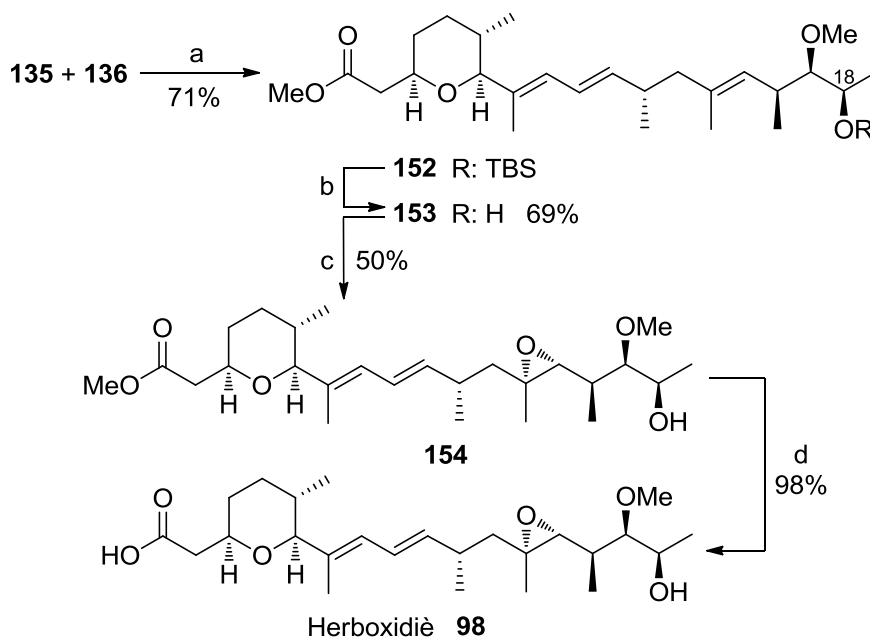
D'altra banda, la construcció del boronat **136** (Esquema 79) s'inicià amb una crotilació de Brown⁷⁷ doblement asimètrica de l'al·dehid **28**. Tot i ser un cas *mismatched*, la diastereoselectivitat fou sintèticament útil (rd 7.5:1), de manera que el producte de crotilació fou directament metilat per obtenir l'èter homoal·lílic **146** amb un 63% de rendiment en dues etapes. El trencament del cetal isopropilidènic seguit de la tosillació regioselectiva del diol resultant forní **147** amb excel·lent rendiment. Seguidament es desplaçà el tosillat amb LiAlH₄ i es protegí l'alcohol, amb què s'obtingué el compost **140**. Aquest fou sotmès a ozonòlisi i l'al·dehid resultant es tractà amb bromur d'isopropenilmagnesi per proporcionar una mescla d'al·còhols al·lílics diastereomèrics (**148**, rd 2.6:1). El tractament d'aquesta mescla amb clorur de tionil generà el clorur al·lílic **149** com a únic diastereòmer, el qual es va convertir quantitativament en el iododerivat **139**. Per a la instal·lació estereoselectiva del metil en C12, Ghosh i col. també optaren per una alquilació estereoselectiva mitjançant un auxiliar quiral, tal com havien fet els grups de Panek i Forsyth. No obstant, en aquest cas s'escollí una *N*-propanoil oxazolidinona d'Evans, que fou alquilada amb **139** per obtenir **150** com a únic diastereòmer.

L'eliminació reductiva de l'auxiliar quiral seguida d'una oxidació de Dess-Martin forniren un aldehyd, que va ser convertit en l'alquè terminal **151** per reacció de Wittig. Finalment, una metàtesi creuada entre l'alquè **151** i l'èster pinacòlic de l'àcid vinilborònic emprant el catalitzador de Hoveyda-Grubbs de segona generació possibilità l'obtenció del boronat **136** amb una excel·lent diastereoselectivitat (E/Z 16:1).



Esquema 79. Reactius i condicions: a) [i] ^tBuOK, (Z)-2-butè, BuLi, THF, -78 a -45 °C; [ii] (+)-Ipc₂BOMe, BF₃·OEt₂, -78 °C; [iii] **28**; [iv] NaOH, H₂O₂, ta; b) NaH, MeI, 8 mol% TBAI, THF, 0 °C a ta; c) Dowex-50W-X12, H₂O, MeOH, ta; d) TsCl, Et₃N, 6 mol% Bu₂SnO, CH₂Cl₂, ta; e) LiAlH₄, THF, -78 °C a ta; f) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, 0 °C; g) [i] O₃, Pyr, 1:1 CH₂Cl₂/MeOH; -78 °C; [ii] PPh₃; h) CH₂=C(CH₃)MgBr, THF, -78 °C a ta; i) SOCl₂, 3:2 Et₂O/hexà, 6 °C; j) NaI, acetona, ta; k) [i] (R)-4-benzil-N-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona, NaHMDS, -78 °C; [ii] **139**; -78 a -40 °C; l) LiBH₄, MeOH, Et₂O, 0 °C; m) DMP, H₂O, CH₂Cl₂, ta; n) [Ph₃PCH₃]⁺Br⁻, BuLi, THF, -78 °C a ta; o) èster pinacòlic de l'àcid vinilborònic, 5 mol% HG-II, CH₂Cl₂, reflux.

Tal com havien descrit Forsyth i col. prèviament, la unió entre el iodoalquè **135** i el boronat **136** es va fer a través d'una reacció d'acoblament creuat de Suzuki, obtenint-se el diè **152** amb un 71% de rendiment (Esquema 80). Seguidament es desprotegí l'hidroxil a C18 per donar l'alcohol **153**. L'epoxidació selectiva en les condicions descrites per Forsyth donà **154** amb un 50% de rendiment, l'èster del qual fou hidrolitzat quantitativament amb Me₃SnOH a l'herboxidiè (**98**).



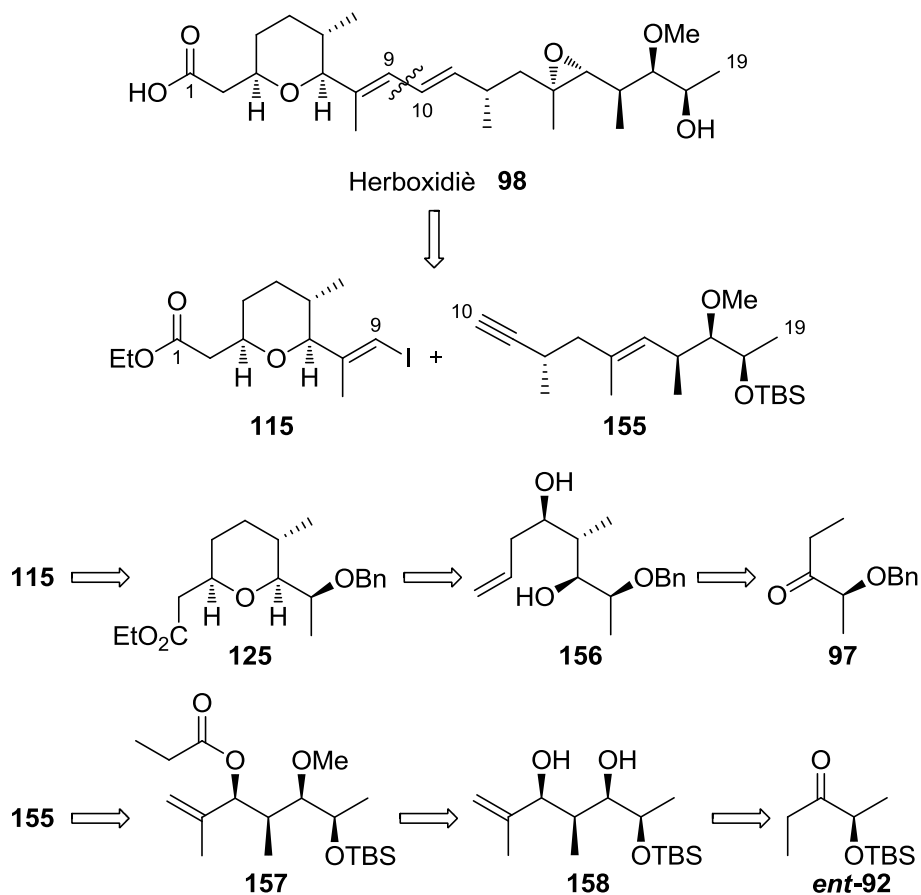
Esquema 80. Reactius i condicions: a) 5 mol% Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, THF, 55 °C; b) HCl, MeOH, 0 °C a ta; c) ^tBuOOH, 20 mol% VO(acac)₂, CH₂Cl₂, -78 a -16 °C; d) Me₃SnOH, CH₂Cl₂, 80 °C.

3. ANÀLISI RETROSINTÈTICA

La nostra anàlisi retrosintètica es basà en la instal·lació de l'epòxid a partir del corresponent alquè i en la desconnexió de l'enllaç C9–C10, obtenint dos fragments de mida i complexitat estructural similars: el iodoalquè **115** (fragment C1–C9) i l'alquí **155** (fragment C10–C19), que es pretenien unir mitjançant una reacció d'acoblament creuat catalitzada per Pd (Esquema 81). Tot i que el compost **115** ja havia estat descrit prèviament pel grup de Forsyth, la nostra aproximació a aquest fragment fou diferent. Si bé la síntesi de **115** que ens plantejàvem també passava per l'intermedi **125**, aquest provindria del diol **156**, producte d'una reacció aldòlica de la cetona **97** seguida de reducció. Seguint amb aquesta anàlisi, l'alquí **155** es podria construir per una transposició d'Ireland-Claisen de l'èster **157**, el qual es prepararia per funcionalització selectiva del diol **158**. Aquest es podria obtenir mitjançant una seqüència de reacció aldòlica-reducció a partir de la cetona *ent*-**92**.

En resum, l'aproximació sintètica que ens plantejàrem estava basada en una estratègia convergent dependent del control estereoquímic que ofereixen les reaccions sota control

de substrat descrites a l'Esquema 81, a més de la minimització d'etapes de manipulació de grups protectors.

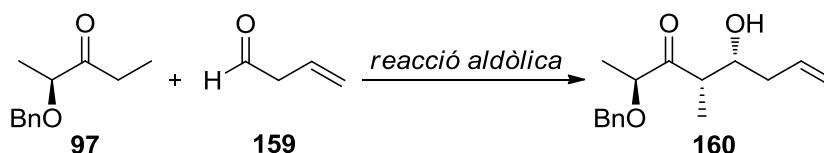


Esquema 81

4. SÍNTESI DEL FRAGMENT C1–C9 (115)

4.1. Reacció aldòlica de **97**

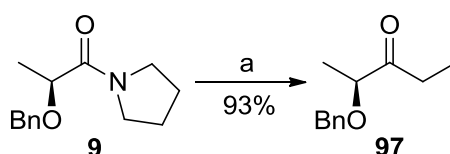
Tal com s'ha explicat a l'apartat anterior, el nostre punt de partida per a la síntesi del fragment C1–C9 consistia en una reacció aldòlica. En efecte, preteníem aplicar la metodologia desenvolupada en el nostre grup de recerca a la reacció aldòlica de la cetona **97** (vegeu l'Esquema 68) amb 3-butenal (**159**) per tal d'obtenir el corresponent aldol (**160**, vegeu l'Esquema 82) diastereoselectivament.



Esquema 82

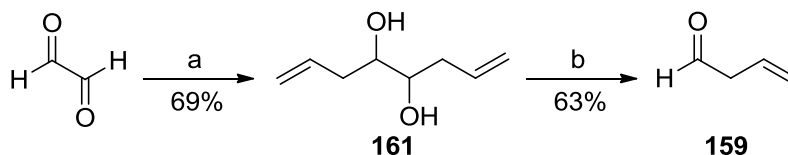
4.1.1. Preparació de materials de partida

La cetona **97** derivada de l'àcid (*S*)-làctic es preparà seguint el mateix mètode amb què s'havien sintetitzat les α -OBn metil cetones descrites a l'apartat 2.2 del Capítol 1. D'aquesta manera, l'addició de bromur d'etilmagnesi sobre l'amida **9** forní la cetona **97** amb un 93% de rendiment (Esquema 83).



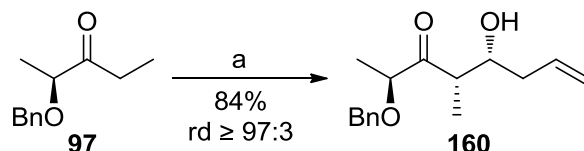
Esquema 83. Reactius i condicions: a) EtMgBr, THF, 0 °C, 15 min.

D'altra banda, l'al·lil·al·lil **159** se sintetitzà segons un mètode descrit a la bibliografia,⁷⁸ que implica l'addició de bromur d'al·lil a glioxal en presència d'estany per formar el diol **161** i el seu trencament oxidatiu amb NaIO₄ (Esquema 84). El rendiment global fou del 43% a una escala de 10 mmol.

Esquema 84. Reactius i condicions: a) Sn, CH₂=CHCH₂Br, 1:1 THF/H₂O, 0 °C a ta, 1.5 h; b) NaIO₄, 1:1 CH₂Cl₂/H₂O, 0 °C a ta, 2.5 h.

4.1.2. Obtenció de 160

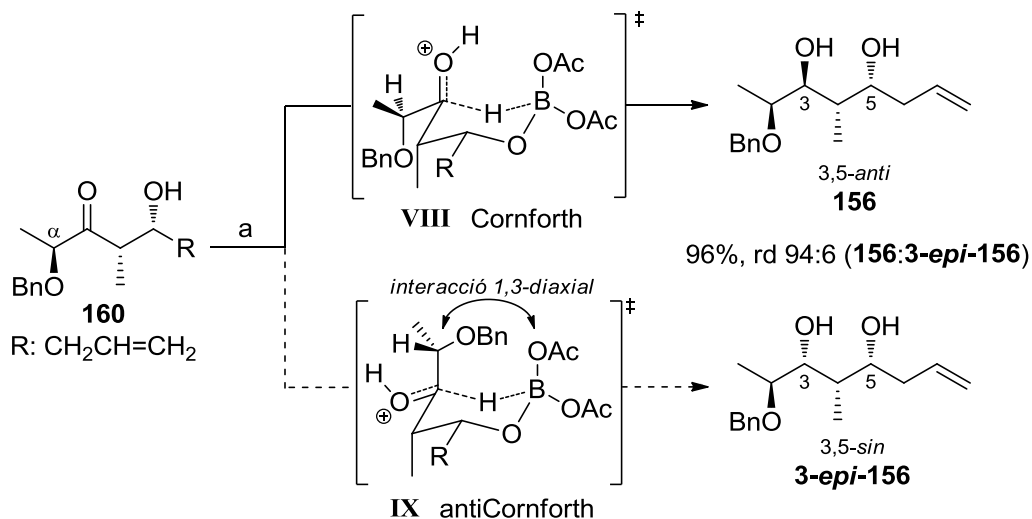
La reacció aldòlica de l'enolat de titani de la cetona **97** amb l'al·lil·al·lil **159** forní l'aldol **160** com a únic diastereòmer amb un 84% de rendiment (Esquema 85). Remarcablement, aquest ja incorporava la major part de l'esquelet carbonat del fragment C1–C9.



Esquema 85. Reactius i condicions: a) [i] 2.1 eq TiCl_4 , $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] **159**, -78°C , 30 min.

4.2. Reducció *anti* de **160**

Segons l'anàlisi retrosintètica plantejada a l'apartat 3 d'aquest Capítol (vegeu l'Esquema 81), la següent etapa cap a l'obtenció de **115** consistiria en una reducció estereoselectiva per a la síntesi del diol **156**. En efecte, preteníem dur a terme una reducció *anti* dirigida per l'hidroxil de l'aldol **160** mitjançant una metodologia desenvolupada per Evans i col.⁷⁹ Aquesta es basa en la utilització de $(\text{Me}_4\text{N})\text{HB}(\text{OAc})_3$ que, després d'intercanviar un lligand acetoxi per l'hidroxil de la β -hidroxi cetona, transfereix un hidrur des del bor al carbonil de manera intramolecular a través d'un estat de transició cíclic (Esquema 86).



Esquema 86. Reactius i condicions: a) $(\text{Me}_4\text{N})\text{HB}(\text{OAc})_3$, AcOH , CH_3CN , -35 a 0°C , 20 h.

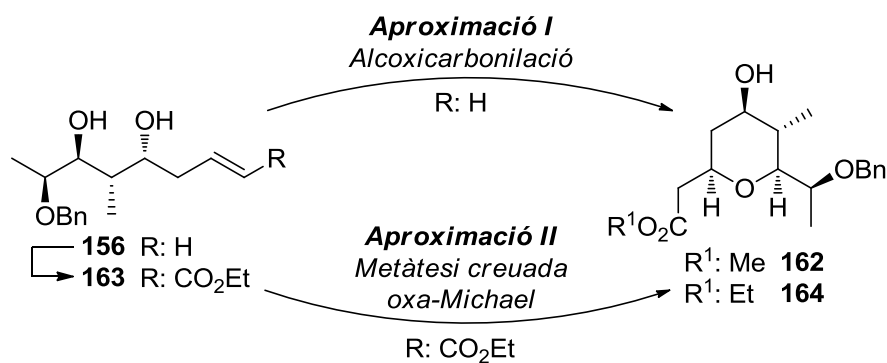
La diastereoselectivitat de la reacció reflecteix, aleshores, la competència entre els dos possibles estats de transició de tipus cadira (**VIII** i **IX**). En el cas de **160**, a més, l'existència d'un centre quiral amb un oxigen en α al carbonil fa que es tracti d'un procés que es pot avaluar mitjançant el model de Cornforth. L'anàlisi dels estats de transició mostra que **VIII** està afavorit per motius estèrics (la interacció 1,3-diaxial és

menys desestabilitzant que a **IX**) i estereoelectrònics (s'escau amb el model de Cornforth respecte el centre α). Per tant, hauríem d'esperar l'obtenció del diol 3,5-*anti* **156** amb una excel·lent diastereoselectivitat.

Efectivament, el diol **156** s'obtingué amb excel·lents resultats (96%, rd 94:6, vegeu l'Esquema 86) i d'aquesta manera s'aconseguí la configuració desitjada de C6 i C7 de **98** (vegeu l'Esquema 81). Així, en només dues etapes ens trobàvem en disposició d'afrontar l'etapa clau de construcció del nucli tetrahidropirànic de **115**.

4.3. Construcció de l'anell tetrahidropirànic

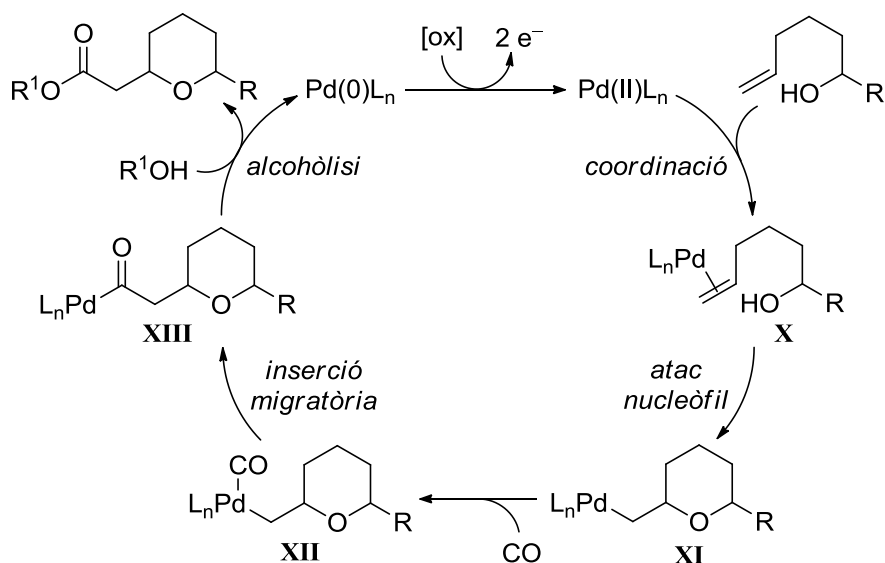
Per abordar aquesta síntesi s'exploraren dues aproximacions diferents. La primera i més directa consistí en una alcoxycarbonilació intramolecular de **156** per obtenir el compost **162** (Esquema 87). En canvi, la segona aproximació es basà en una metàtesi creuada d'olefines i una posterior ciclació *oxa*-Michael de l'èster **163** resultant per furnir el tetrahidropirà **164**.



Esquema 87

4.3.1. Aproximació I. Alcoxycarbonilació

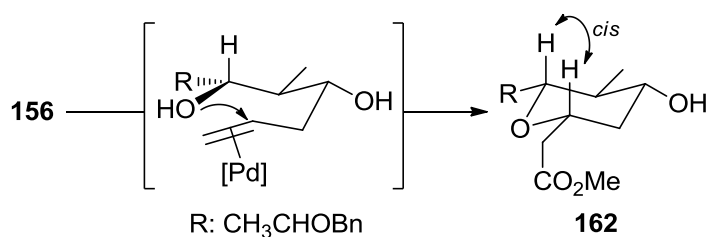
L'alcoxycarbonilació intramolecular promoguda per Pd(II) és una estratègia molt atractiva per a la construcció de tetrahidropirans a partir de δ -hidroxi alquens⁸⁰ i ha estat utilitzada en diverses síntesis totals.⁸¹ Així, segons la nostra anàlisi retrosintètica (vegeu l'Esquema 81), la idoneïtat d'aquesta aproximació resultava evident tenint en compte la necessitat d'instal·lar, a més, un grup èster en la cadena lateral.



Esquema 88

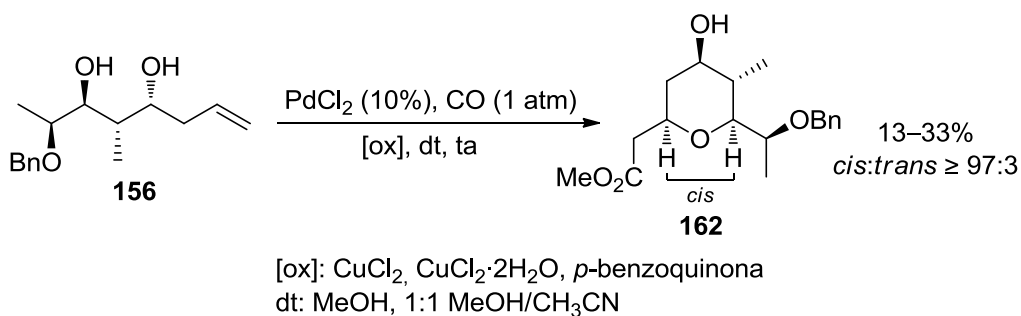
La reacció es basa en la formació inicial del complex π -pal·ladi **X** (Esquema 88), que promou l'atac nucleòfil intramolecular de l'alcohol per formar el producte d'oxipal·ladació **XI**. En presència de CO , aquest alquil pal·ladi intermedi evoluciona cap a l'espècie **XII** que, finalment, per inserció migratòria de CO i posterior alcoholisi del complex resultant **XIII**, produeix l'èster i la sal de $Pd(0)$. Si, a més, s'utilitza un oxidant estequiomètric el complex de $Pd(II)$ pot ser regenerat en un cicle catalític.

En el nostre cas, anticiparem que l'alcoxicarbonilació de **156** conduiria majoritàriament al tetrahidropirà *cis* **162**, considerant que l'intermedi que precedeix la ciclació adopta una conformació que proporciona un estat de transició de tipus cadira on tots els substituents es troben en posicions pseudoequatorials (Esquema 89).



Esquema 89

Malauradament, diverses proves preliminars amb l'hidroxi alquè **156** revelaren la dificultat d'aquest procés. Malgrat assajar diferents condicions de reacció (Esquema 90), el producte d'alcoxicarbonilació **162** s'obtingué amb control absolut de l'estereoquímica (*cis:trans* \geq 97:3) però amb rendiments baixos (13–33%). A més, en la majoria dels casos també s'observà la formació d'un subproducte que no vam ser capaços d'identificar.



Esquema 90

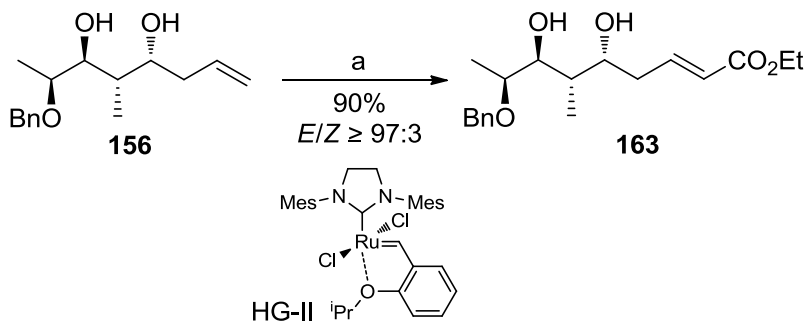
Amb aquests resultats poc engrescadors vam decidir abandonar l'estratègia d'alcoxicarbonilació i abordar la segona aproximació a la construcció de l'anell tetrahidropirànic.

4.3.2. Aproximació II. Metàtesi creuada-*oxa*-Michael

4.3.2.1. Obtenció de 163

La construcció de l'èster **163** es plantejà mitjançant una metàtesi creuada d'olefines.⁸² El desenvolupament d'aquesta coneguda reacció ha representat, sens dubte, un dels avenços més importants en la química orgànica contemporània i és, avui dia, una eina imprescindible en la síntesi de productes naturals.⁸³

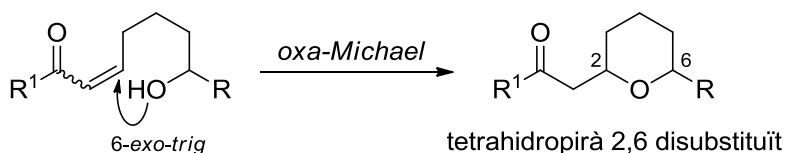
En el nostre cas, la metàtesi entre **156** i acrilat d'etil⁸⁴ catalitzada pel complex de ruteni de Hoveyda-Grubbs de segona generació (HG-II, vegeu l'Esquema 91),⁸⁵ conduí a l'èster conjugat **163** amb un excel·lent rendiment (90%) i un control absolut de la geometria del doble enllaç (*E/Z* \geq 97:3).



Esquema 91. Reactius i condicions: a) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$, 5 mol% HG-II, CH_2Cl_2 , ta, 24 h.

4.3.2.2. Ciclació *oxa*-Michael

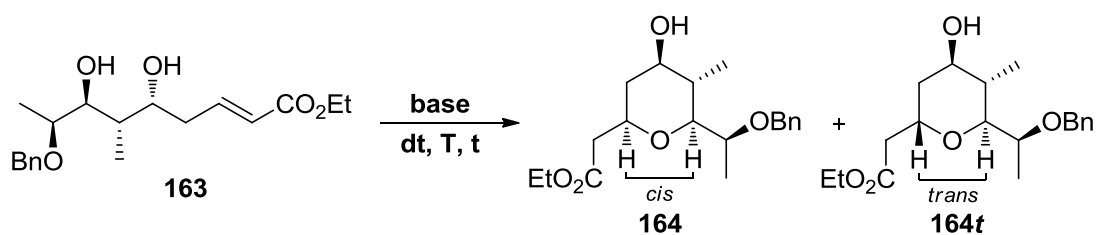
L'addició de Michael ha estat extensament utilitzada en la construcció d'heterocicles oxigenats de sis baules.⁸⁶ En concret, un dels procediments més comuns en la síntesi de tetrahidropirans basada en una addició *oxa*-Michael es basa en ciclacions 6-*exo-trig* d'hidroxi cetones o hidroxi èsters α,β -insaturats (Esquema 92).



Esquema 92

Normalment, aquestes transformacions es duen a terme en medi bàsic sota control termodinàmic, fet que implica que la configuració del nou estereocentre es pugui predir a partir de l'anàlisi conformacional del tetrahidropirà resultant. Així, considerant que el confórmer més estable d'un cicle saturat de sis baules adopta la forma de cadira, és fàcil entendre que aquestes ciclacions produeixin tetrahidropirans 2,6-*cis* majoritàriament.

Atès que l'estructura de l'herboxidiè (**98**) conté un tetrahidropirà de configuració 2,6-*cis* ens plantejarem la seva construcció estereoselectiva a partir de l'èster conjugat **163** mitjançant una addició *oxa*-Michael intramolecular. D'acord amb el que s'ha comentat, esperàvem que en condicions termodinàmiques s'obtingués preferentment el diastereòmer **164** (Esquema 93), on tots els substituents es disposen en posicions equatorials. Tanmateix, aquesta hipòtesi resultà errònia i fou necessari dedicar un esforç notable a la optimització d'aquesta reacció (Taula 6).



Esquema 93

Entrada	Base	dt	T (°C)	t (h)	rd ^a (164 : 164t)	rdt ^b (%)
1	KHMDS (2 eq.)	toluè	0	1	- ^c	- ^c
2	^t BuOK (0.2 eq.)	THF	0	1	1:2.0	76
3	^t BuOK (0.2 eq.)	THF ^d	ta	15	1:1.7	85
4	^t BuOK (0.2 eq.)	THF	50	48	1:1.1	79
5	^t BuOK (0.2 eq.)	THF	65	15	1:1.1	81
6 ^e	DBU (2 eq.)	toluè	100	2	1.3:1	67 ^f
7	DBU (10 eq.)	toluè	80	24	1.7:1	80
8	DBU (10 eq.)	toluè	100	5	1.8:1	80
9	DBU (10 eq.)	toluè	100	15	1.8:1	78
10	DBU (10 eq.)	toluè	100	24	1.8:1	73
11	DBU (10 eq.)	toluè	110	5	1.7:1	69
12	DBU (10 eq.)	xilens	135	2	2.1:1	70

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de **164** i **164t**. ^c Mescla complexa. ^d S'addicionà 18-crown-6. ^e Irradiació per microones. ^f 70% de conversió.

Taula 6

Una primera prova amb KHMDS (entrada 1) a 0 °C durant 1 h de reacció forní una mescla complexa de productes que no contenia material de partida ni cap dels dos diastereòmers **164** o **164t**. D'altra banda, la utilització de ^tBuOK en quantitats catalítiques afavorí la formació majoritària de l'isòmer **164t** (rd **164**:**164t** 1:2.0, vegeu l'entrada 2). L'augment de la temperatura i el temps de reacció així com l'addició d'un èter corona incrementaren la proporció de l'isòmer desitjat **164**, tot i que en el millor dels casos s'obtingué una rd d'1:1.1 a favor de **164t** (compareu les entrades 2–5). Semblava, doncs, que per tal d'obtenir mescles diastereomèriques sintèticament acceptables calia recórrer a condicions més severes. De fet, Fuwa i col. havien encarat un problema similar en la síntesi de les aspergillides A i B,⁸⁷ i la utilització d'un excés de DBU en toluè a altes temperatures i temps llargs de reacció els permeté obtenir

resultats satisfactoris. En el nostre cas, quan s'empraren dos equivalents de DBU en toluè a 100 °C s'obtingué una mescla amb una rd d'1.3:1 a favor de **164** després de 2 h de reacció (vegeu l'entrada 6). La utilització de deu equivalents de DBU a temps de reacció més llargs feu augmentar la diastereoselectivitat, fins i tot a menys temperatura (vegeu l'entrada 7). No obstant, el millor resultat s'aconseguí duent a terme la reacció a 100 °C durant 5 h, després de les quals s'aïllà la mescla **164/164t** amb una diastereoselectivitat d'1.8:1 i un 80% de rendiment (vegeu l'entrada 8). Finalment, l'intent de millorar aquests resultats, ja sigui augmentant la temperatura i/o el temps de reacció, provocaren una pèrdua de rendiment deguda a la degradació del producte (compareu les entrades 9–12).

4.3.2.3. Determinació de la configuració

La repurificació per columna cromatogràfica d'una petita porció d'una mescla **164/164t** (rd 1.8:1) forní **164** diastereomèricament pur. La configuració del centre C3 fou establerta mitjançant l'anàlisi de les relacions nOe entre els protons H3, H5 i H7 en l'espectre d'RMN 2D NOESY (Figura 6).

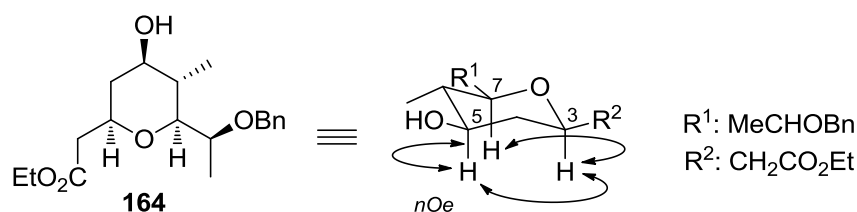


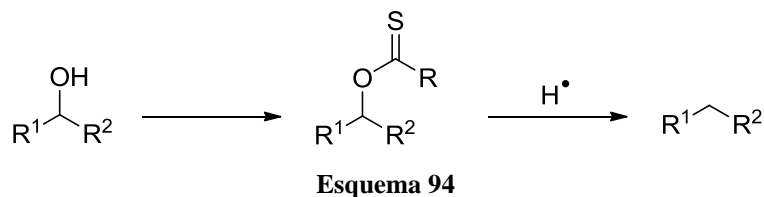
Figura 6

La manca de control estereoquímic en la ciclació de dihidroxi èsters α,β -insaturats ha estat descrita per a uns pocs substrats similars a **163**.⁸⁸ Alguns d'aquests precedents han demostrat que la protecció de l'hidroxil en la posició 4 de l'anell tetrahidropirànic permet l'obtenció estereoselectiva de l'isòmer 2,6-*cis*.^{88a,88d} Tenint en compte aquests estudis i els resultats obtinguts en les proves de ciclació de **163**, començarem a considerar la importància que podia tenir la presència de l'hidroxil a C5* sobre el curs estereoquímic del procés. Per aquest motiu vam decidir abordar l'eliminació de l'hidroxil de la mescla diastereomèrica obtinguda (rd **164:164t** 1.8:1, vegeu de nou l'entrada 8 de la Taula 6).

* Aquesta numeració fa referència a **98**, no a la posició del substituent en un heterocicle.

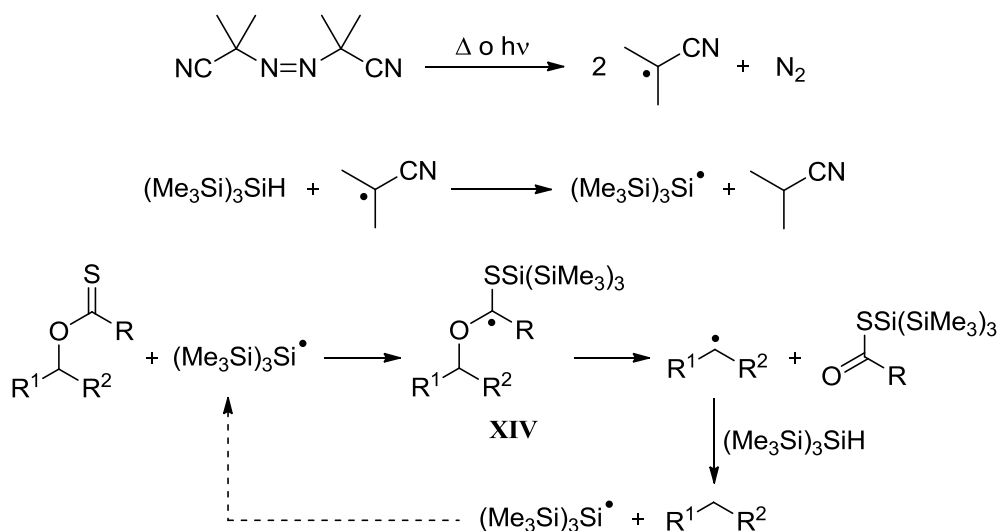
4.4. Desoxigenació de Barton-McCombie

La desoxigenació de l'alcohol secundari de **164** i **164t** es portà a terme mitjançant una reacció de Barton-McCombie,⁸⁹ que implica la transformació de l'hidroxil en un derivat tiocarbònic i la posterior reducció radicalària de l'enllaç C–O utilitzant una font de radicals H•, clàssicament Bu₃SnH (Esquema 94).



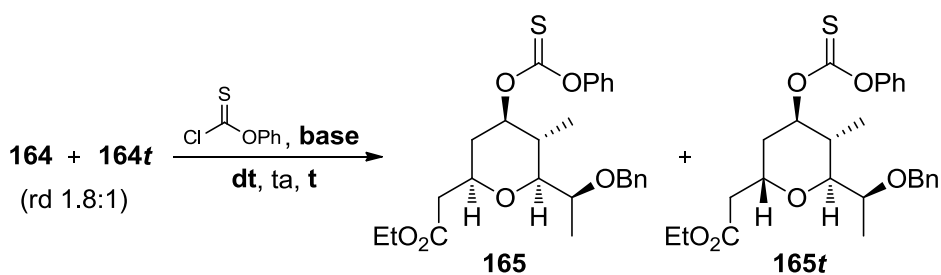
Tot i que el Bu₃SnH és el reactiu utilitzat habitualment en aquesta reducció, la seva manipulació comporta certs desavantatges relacionats amb la toxicitat dels compostos organoestànics. És per aquest motiu que s'han dedicat nombrosos esforços al desenvolupament de variants que impliquen, per exemple, la utilització de silans. En concret, cal destacar el tris(trimetilsilil)silà (TTMSS), desenvolupat per Chatgililoglu i col., que ha estat utilitzat com a agent reductor radicalari en diferents contextos.⁹⁰

El mecanisme proposat per a la reducció amb TTMSS es representa a l'Esquema 95. Inicialment, gràcies a l'acció de l'AIBN es genera el radical (Me₃Si)₃Si•. Aquest reacciona amb el derivat tiocarbònic per formar un nou enllaç S–Si, donant lloc a un radical intermedi **XIV**. A continuació, aquest radical es fragmenta i el radical alquílic resultant és ràpidament atrapat per una altra molècula de TTMSS, formant així el compost reduït i regenerant el radical silílic. La força impulsora d'aquesta reacció és la transició d'un enllaç C=S a un enllaç C=O.



4.4.1. Formació del tionocarbonat

En el nostre cas, la desoxigenació de la mescla **164/164t** (rd 1.8:1) s'inicià amb la seva transformació en els corresponents tionocarbonats (**165** i **165t**, vegeu l'Esquema 96), la preparació dels quals s'assajà mitjançant dos protocols diferents, tal com es resumeix a la Taula 7. Una primera prova amb DMAP en CH₃CN proporcionà **165** i **165t** amb només un 50% de conversió després de 48 h de reacció. No obstant, la utilització de piridina en CH₂Cl₂ possibilità la conversió completa del material de partida i en 15 h s'obtingueren els tionocarbonats **165** i **165t** desitjats,⁹¹ els quals van ser emprats sense purificació en la següent reacció. Cal comentar que la relació diastereomèrica entre els tionocarbonats fou la mateixa que la dels alcohols de partida.



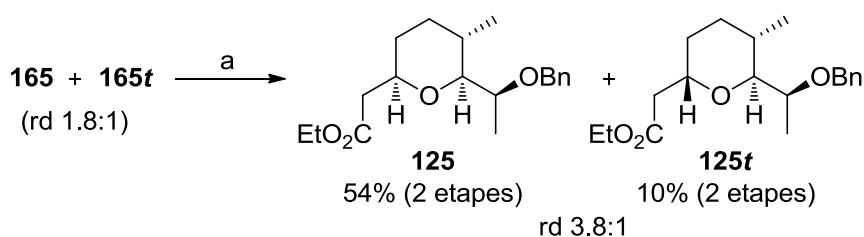
Entrada	Base	dt	t (h)	rd ^a (165:165t)	Conversió ^a (%)
1	DMAP	CH ₃ CN	48	1.8:1	50
2	Pyr	CH ₂ Cl ₂	15	1.8:1	99

^aDeterminada per RMN de ¹H en el cru de reacció.

Taula 7

4.4.2. Reducció radicalària

A continuació, la mescla **165/165t** (rd 1.8:1) fou sotmesa a la reducció radicalària mitjançant TTMSS i AIBN com a iniciador de radicals. En efecte, després de 2 h de reacció en toluè a 100 °C s'obtingué una mescla diastereomèrica de compostos desoxigenats (**125** i **125t**, vegeu l'Esquema 97). Per a la nostra sorpresa, l'anàlisi per RMN de ¹H del cru revelà una rd **125:125t** de 3.8:1. A més, els dos diastereòmers es pogueren separar per columna cromatogràfica, amb què s'aïllà **125** (54% de rendiment global de les dues etapes).



Esquema 97. Reactius i condicions: a) TTMSS, 20 mol% AIBN, toluè, 100 °C, 2 h.

4.4.3. Determinació de la configuració

Les dades físiques i espectroscòpiques de **125** concordaren amb les descrites a la bibliografia^{63d} i van permetre confirmar la configuració assignada (Figura 7).

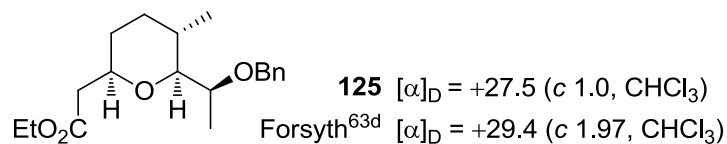
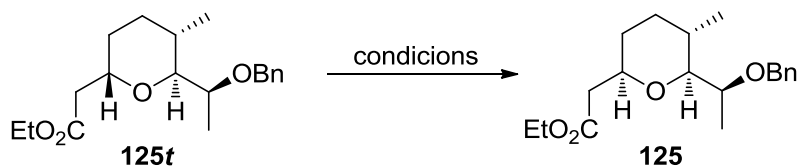


Figura 7

En aquest punt vam creure necessari entendre el canvi de relació diastereomèrica detectat en la reducció radicalària, així com esbrinar el rol de l'hidroxil a C5 en el control estereoquímic de la ciclació *oxa*-Michael.

4.5. Conversió de **125t** en **125**

Per aquest motiu, s'estudià la conversió del tetrahidropirà **125t** en **125** via una reacció retro-Michael (Esquema 98), la qual s'assajà en diferents condicions experimentals, resumides a la Taula 8.



Esquema 98

Entrada	Condicions	rd ^a (125 : 125t)	rdt ^b (%)
1	TTMSS (2 eq.), AIBN (20 mol%), toluè, 100 °C, 2 h	-	-(88) ^c
2	DBU (10 eq.), toluè, 100 °C, 2.5 h	-	-(80) ^c
3	^t BuOK (40 mol%), THF, ta, 24 h	≥ 97:3	61

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment de **125**. ^c Quantitat recuperada de material de partida (**125t**).

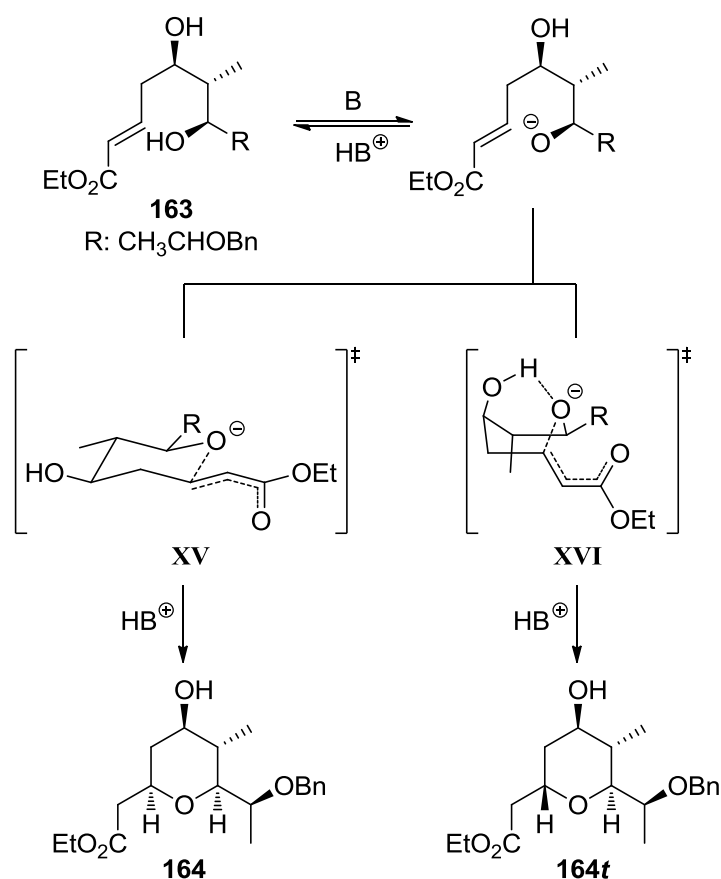
Taula 8

En primer lloc, **125t** fou sotmès a les condicions de reducció radicalària sense observar cap retro-Michael que conduís a la formació de l'isòmer **125**, tot i que la recuperació del material de partida fou del 88% (vegeu l'entrada 1). Una altra prova sota condicions de ciclació tampoc donà la reacció retro-Michael i provocà la degradació parcial del material de partida en només 2.5 h (vegeu l'entrada 2). Finalment, el tractament de **125t** amb ^tBuOK en THF forní només l'isòmer desitjat **125** amb un 61% de rendiment després de 24 h de reacció a ta (vegeu l'entrada 3).

En vista d'aquests resultats, tal i com havíem especulat anteriorment, queda clar que l'hidroxil a C5 és el responsable de l'escàs control estereoquímic observat en la ciclació *oxa*-Michael descrita a l'apartat 4.3.2.2.

4.6. Consideracions mecanístiques i càlculs teòrics

Assumint que la ciclació que condueix al tetrahidropirà **164** a partir de l'èster **163** tenia lloc a través de l'estat de transició **XV** (Esquema 99), on tots els substituents estaven situats en posicions equatorials, vam suposar que el pobre control estereoquímic observat podia ser degut a l'existència d'un enllaç d'hidrogen intramolecular que estabilitzava l'estat de transició de tipus bot **XVI**, que condueix al tetrahidropirà **164t**.



Esquema 99

Aquesta hipòtesi fou posteriorment confirmada mitjançant estudis computacionals realitzats pel Dr. Aullón al Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona.

Inicialment, per tal d'avaluar la contribució termodinàmica de la reacció, s'optimitzaren les estructures moleculars de la parella **164/164t** (R: OH) en les seves respectives conformacions *cadira* i *bot* i es compararen amb les de la parella **125/125t** (R: H, vegeu la Figura 8). Els càlculs revelaren que quan R = H (**125/125t**), les conformacions es troben en un interval energètic de 6 kcal/mol. Entre elles, les dues *cadires* són més estables que els corresponents *bots*, amb diferències d'energia de l'ordre de 4 kcal/mol. En aquest cas, una distribució de Boltzmann suggereix que en un hipotètic equilibri entre **125** i **125t** la contribució dels *bots* seria nul·la mentre que **125-cadira** i **125t-cadira** es trobarien en una relació de 78:22. Dit d'una altra manera, el diastereòmer més estable seria el *cis* (**125**) que adoptaria una conformació de tipus *cadira*.

Tanmateix, els càlculs mostren que la situació canvia radicalment quan R = OH. En aquest cas, l'interval energètic on es troben les conformacions esdevé molt més petit (~2 kcal/mol), fins al punt que en un hipotètic equilibri totes quatre es trobarien presents en unes proporcions **164-bot/164t-cadira/164t-bot/164-cadira** de 67:23:8:2, segons una distribució de Boltzmann (Figura 8). Com es pot observar, els *bots* s'estabilitzen per la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular. Això fa que la conformació més estable per al diastereòmer *cis* (**164**) sigui un *bot* i que per al diastereòmer *trans* (**164t**) la diferència d'energia entre *cadira* i *bot* es redueixi significativament. En definitiva, **164-bot** és la més estable de totes les estructures, fet que palesa el gran impacte que té sobre aquests sistemes la presència d'un enllaç d'hidrogen intramolecular entre el grup OH i l'oxigen de l'heterocicle.

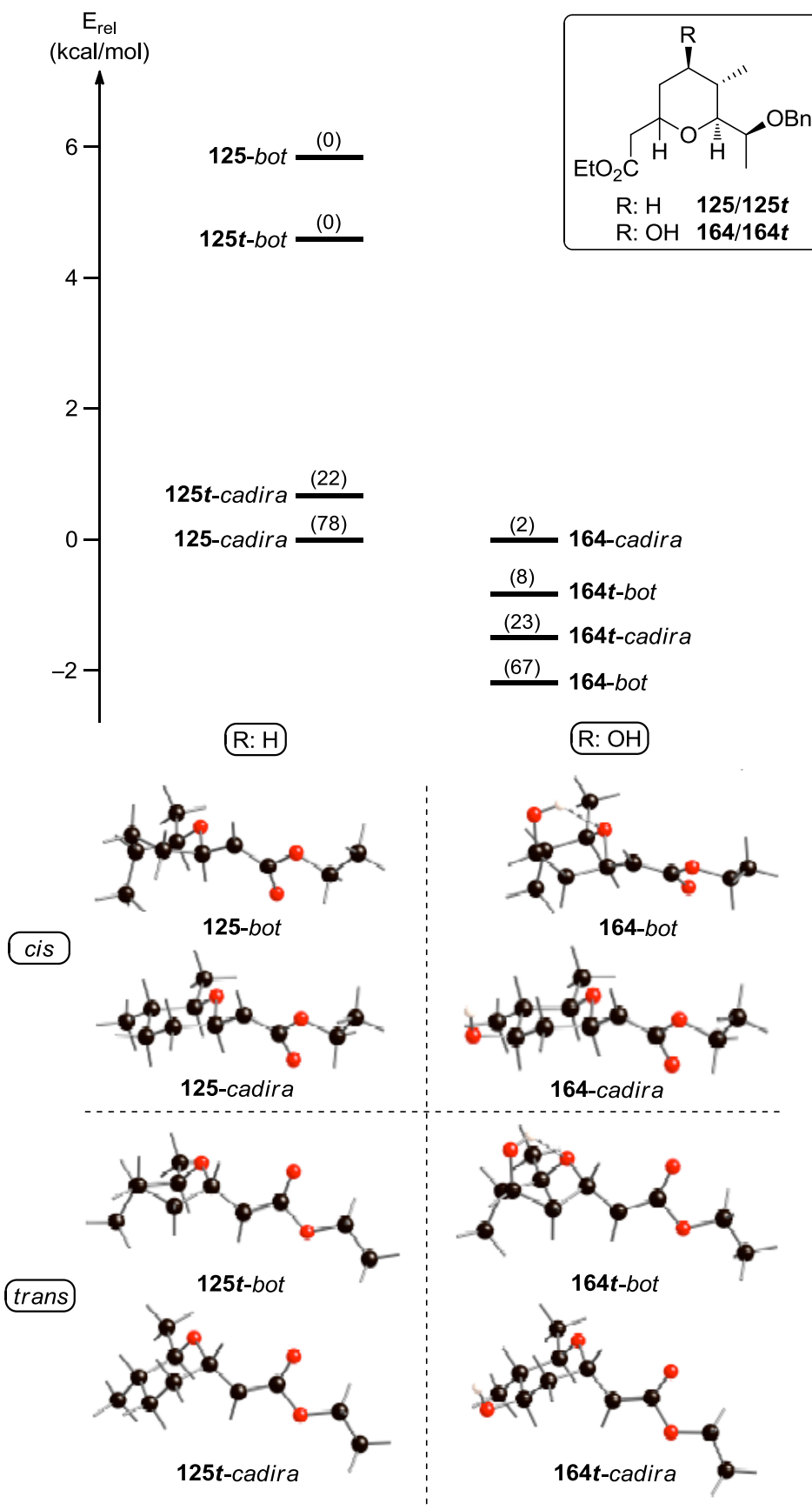


Figura 8. Estabilitat relativa dels compostos 125/125t (R: H) i 164/164t (R: OH). Entre parèntesi s'indiquen els valors de la distribució de Boltzmann.

A més, també es determinaren els estats de transició que condueixen a **164** i **164t** en el procés de ciclació, així com les conformacions del fragment lineal que porten a cadascun d'aquests estats de transició. Tal com es mostra a la Figura 9, *pro-164-cadira* i *pro-164t-cadira* estan localitzats a més de 9 kcal/mol de *pro-164-bot* i *pro-164t-bot* i no participen en la reacció. Per tant, la ciclació té lloc a través d'estats de transició de tipus *bot*, els quals es troben estabilitzats per l'enllaç d'hidrogen intramolecular. Com es pot observar, *pro-164t-bot* és el més estable dels dos i, per tant, el diastereòmer *trans* (**164t**) està afavorit per control cinètic. En aquest cas, el fragment lineal **B** que condueix a *pro-164t-bot* és més estable quan l'hidrogen del grup OH es troba unit a l'oxigen que ha de dur a terme l'atac de tipus Michael (vegeu **A**). Així, la ciclació que condueix al diastereòmer *trans* (**164t**) transcorre simultàniament a una transferència intramolecular del protó.

En definitiva, ens trobem amb un sistema que evoluciona cap al confórmer *bot* del diastereòmer *trans* (**164t-bot**) si les condicions experimentals afavoreixen el control cinètic, mentre que el confórmer *bot* del diastereòmer *cis* (**164-cis**) es pot veure afavorit si tractaments més enèrgics faciliten processos d'equilibri sota control termodinàmic.

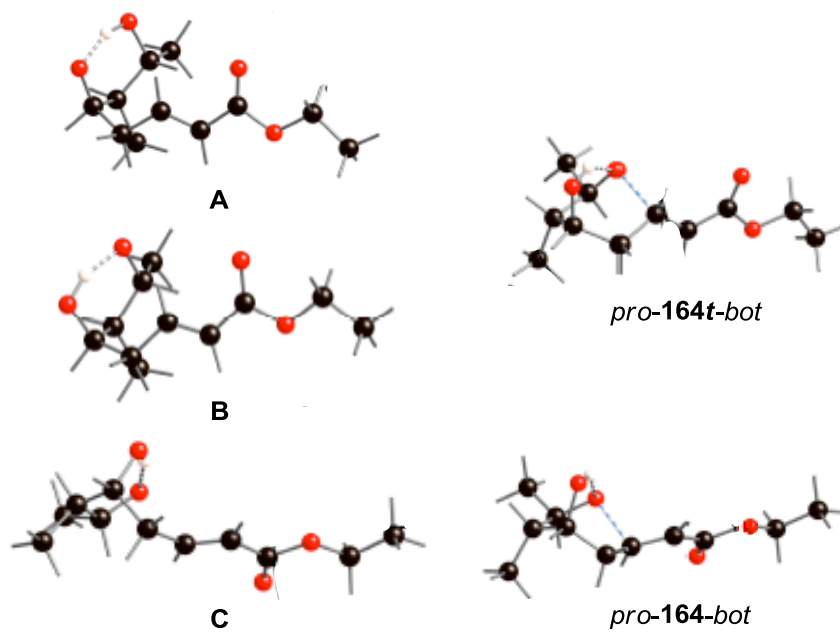
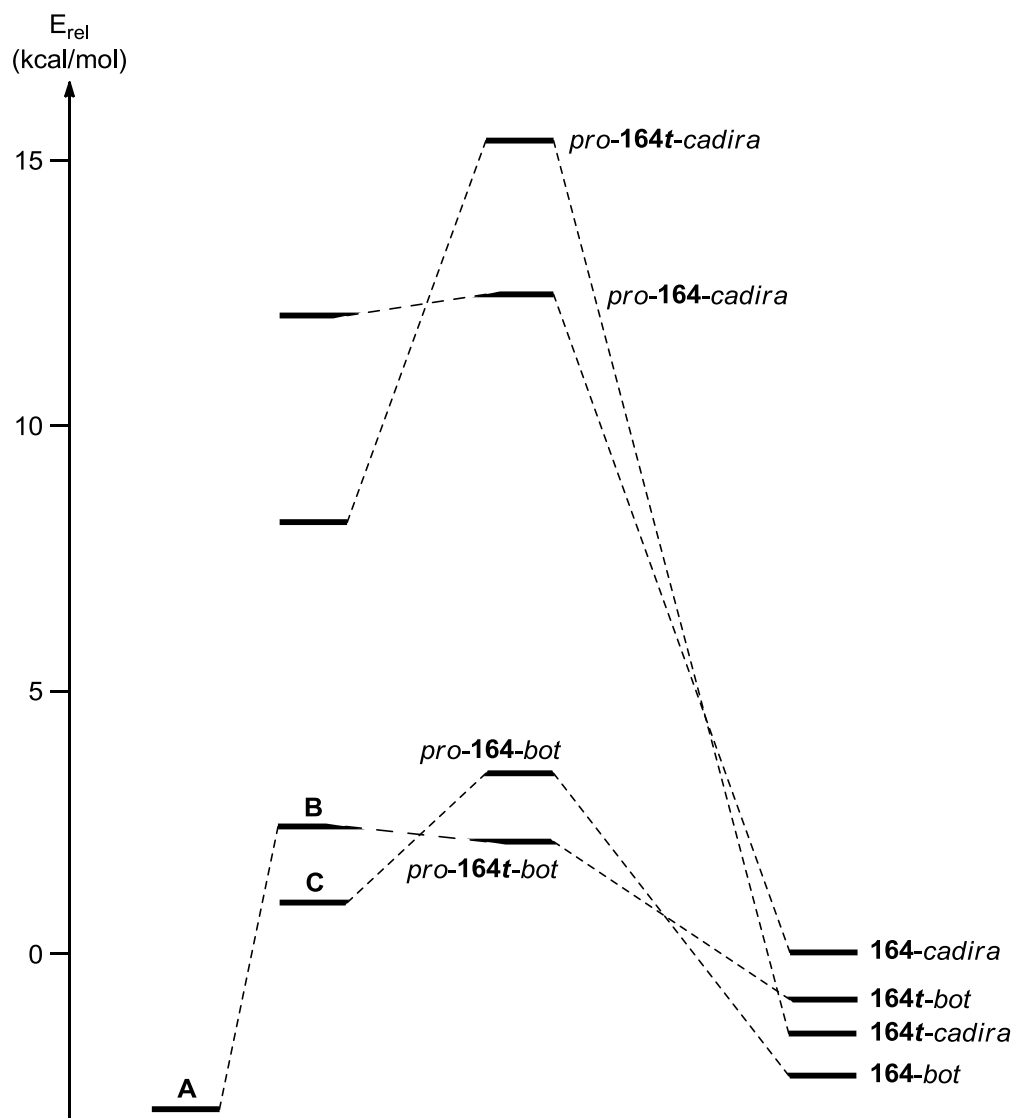
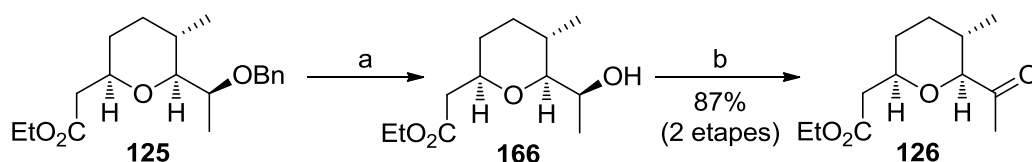


Figura 9. Perfil de reacció per la formació de **164** i **164t**.

Tornant a la ruta sintètica del fragment C1–C9 (**115**) de l'herboxidiè (**98**), un cop preparat el compost **125** només restava instal·lar el motiu iodovinílic a la cadena lateral. Com ja hem exposat, Forsyth havia descrit l'intermedi **125** i la construcció de **115** mitjançant una seqüència de tres etapes que consistien en la desprotecció de l'alcohol, la seva oxidació a la cetona i, finalment, una reacció de Takai (vegeu l'Esquema 74). Per això, ens plantejarem seguir una estratègia similar.

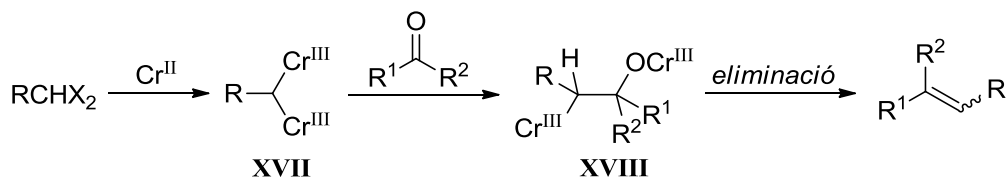
4.7. Seqüència de desprotecció-oxidació i olefinació de Takai

La hidrogenació catalítica de **125** forní el corresponent alcohol **166** sense cap dificultat, el qual fou emprat directament sense purificar en la següent reacció, una oxidació de Swern que proporcionà la cetona **126** amb un 87% de rendiment global (Esquema 100).



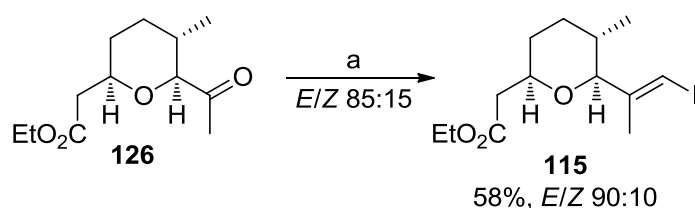
Esquema 100. Reactius i condicions: a) H₂, Pd/C, EtOAc, ta, 3 h; b) [i] (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; [ii] Et₃N, -78 °C, 5 min; ta, 45 min.

A continuació, afrontarem l'última etapa de la síntesi del fragment C1–C9 (**115**), que implicava una olefinació de Takai de la cetona **126**. Com és ben conegut, aquesta reacció implica la formació d'un doble enllaç carboni-carboni a partir d'un aldehyd (o cetona) i un dihaloalcà geminal en presència d'un excés de clorur de crom(II).⁹² El mecanisme proposat es representa a l'Esquema 101. Inicialment, el crom(II) és oxidat a crom(III) per reacció amb el compost dihaloalcànic, generant un complex carbodianiònic geminal (**XVII**). Posteriorment, aquest participa en una addició 1,2 sobre el carbonil que genera l'intermedi **XVIII**, el qual condueix a l'olefina producte després de patir una eliminació. El curs estereoquímic d'aquesta reacció ve determinat per la minimització dels impediments estèrics (H i R en front d'R¹ i R²) en l'intermedi **XVIII**, on els enllaços Cr–C i C–OCr se situen en disposició antiperiplanar. D'aquesta manera s'afavoreix una eliminació *anti* que condueix a olefines *E*.

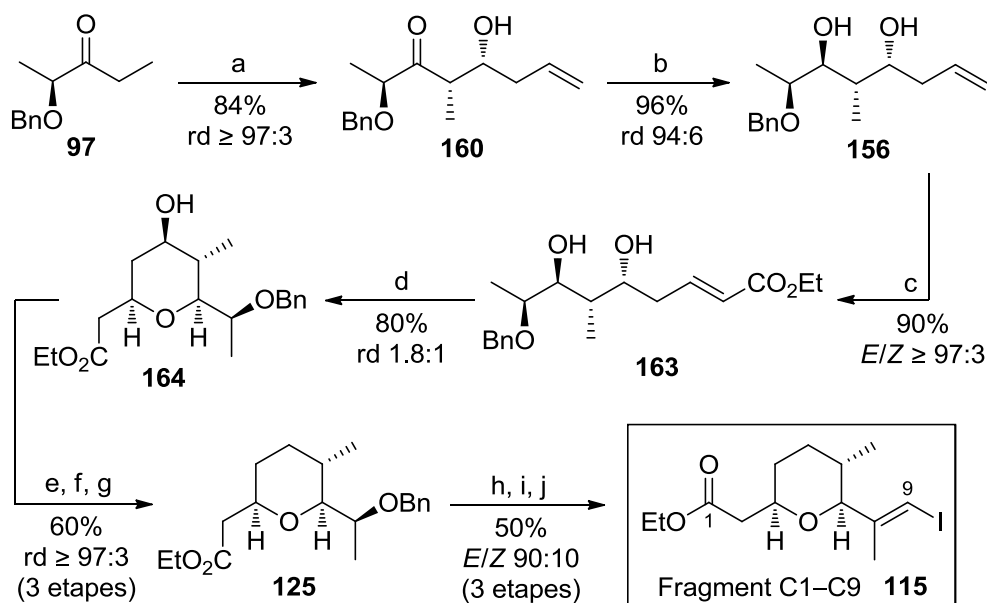


Esquema 101

En el nostre cas, l'olefinació de Takai de la cetona **126** amb iodoform transcorregué amb una selectivitat *E/Z* 85:15, obtenint-se el compost **115** desitjat amb un 58% de rendiment i una relació *E/Z* 90:10 després de purificació per cromatografia en columna (Esquema 102).

Esquema 102. Reactius i condicions: a) CrCl₂, CHI₃, THF, ta, 2.5 h.

En resum, la síntesi del fragment C1–C9 (**115**) s'assolí amb una seqüència sintètica de deu etapes des de la cetona **97** amb un rendiment global del 17% (Esquema 103). Cal subratllar el fet que la metodologia desenvolupada en el nostre grup de recerca va permetre la construcció de l'aldol **160**, que constituïa la major part de l'esquelet de **115** i contenia un dels seus tres estereocentres (C6). A més, l'altre estereocentre generat en aquesta primera etapa dirigí la formació del centre C7 en la posterior reducció estereoselectiva. El punt més laboriós d'aquesta ruta sintètica fou la construcció de l'anell tetrahidropirànic, la qual s'abordà mitjançant una ciclació *oxa*-Michael. L'eliminació del grup hidroxil en C5 resultà de gran importància i comportà l'obtenció del diastereòmer **125** desitjat amb bons resultats. Finalment, una darrera manipulació de grups funcionals va permetre l'obtenció de **115**.

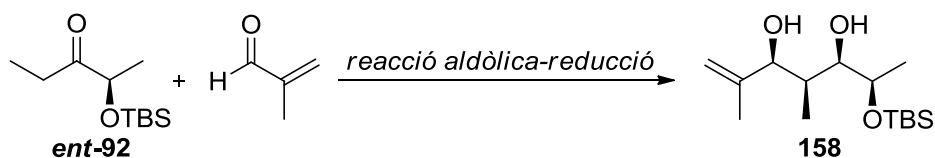


Esquema 103. Reactius i condicions: a) [i] 2.1 eq TiCl_4 , $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] **159**, -78°C , 30 min; b) $(\text{Me}_4\text{N})\text{HB}(\text{OAc})_3$, AcOH , CH_3CN , -35 a 0°C , 20 h; c) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$, 5 mol% HG-II, CH_2Cl_2 , ta, 24 h; d) DBU, toluè, 100°C , 5 h; e) PhOCSCl , Pyr, CH_2Cl_2 , 0°C a ta, 15 h; f) TTMS, 20 mol% AIBN, toluè, 100°C , 2 h; g) 40 mol% $^t\text{BuOK}$, THF, ta, 24 h; h) H_2 , Pd/C, EtOAc, ta, 3 h; i) [i] $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] Et_3N , -78°C , 5 min; ta, 45 min; j) CrCl_2 , CHI_3 , THF, ta, 2.5 h.

5. SÍNTESI DEL FRAGMENT C10–C19 (155)

5.1. Reacció aldòlica-reducció

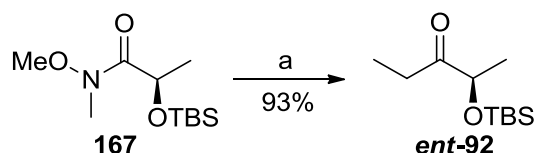
Un cop preparat el fragment C1–C9, centrarem la nostra atenció en la síntesi de **155** (vegeu l'Esquema 81). Tal com s'ha descrit anteriorment (vegeu l'apartat 3 d'aquest Capítol), el punt de partida consistia en la construcció estereoselectiva del diol **158** a partir de la cetona *ent*-**92** mitjançant la metodologia de reacció aldòlica-reducció desenvolupada en el nostre grup de recerca (vegeu l'Esquema 104).



Esquema 104

5.1.1. Preparació d'*ent*-92

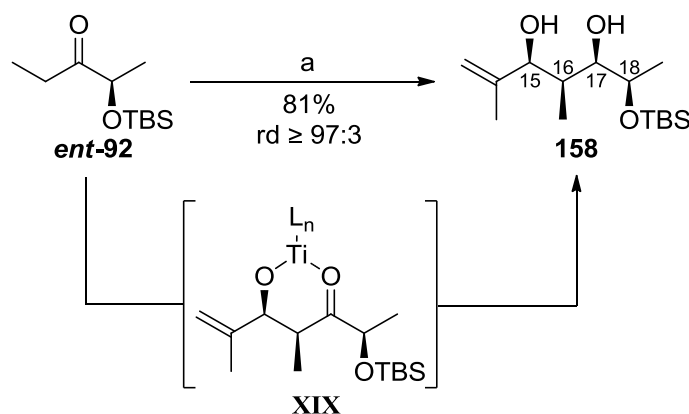
La cetona *ent*-92 derivada de l'àcid (*R*)-làctic es preparà seguint el mateix mètode amb què s'havien sintetitzat les α -sililoxi metil cetones descrites a l'apartat 3.2.2 del Capítol 1. En aquest cas només calgué realitzar l'última etapa sintètica del procés, donat que en el laboratori ja disposàvem de l' α -sililoxi amida de Weinreb corresponent. D'aquesta manera, l'addició de clorur d'etilmagnesi sobre l'amida **167** forní la cetona *ent*-92 amb un 93% de rendiment (Esquema 105).



Esquema 105. Reactius i condicions: a) EtMgCl, THF, 0 °C, 1 h.

5.1.2. Obtenció de 158

La reacció aldòlica de l'enolat de titani d'*ent*-92 amb metacroleïna formà l'aldolat intermedi **XIX**, el qual va ser reduït *in situ* amb LiBH₄ per obtenir el diol esperat **158** com a únic diastereòmer amb un 81% de rendiment (Esquema 106).



Esquema 106. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; [ii] 1.2 eq H₂C=C(CH₃)CHO, -78 °C, 30 min; [iii] 2.0 eq LiBH₄, -78 °C, 1 h.

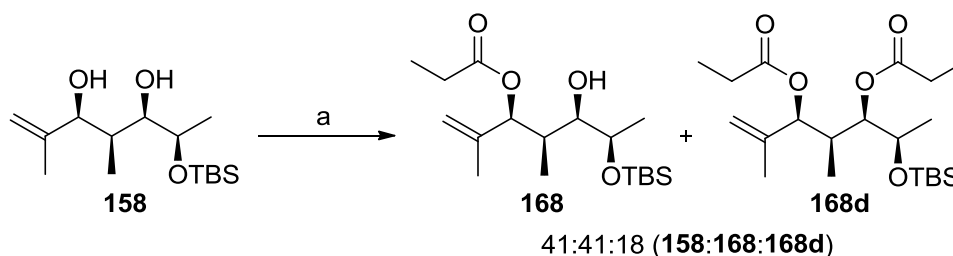
De manera remarcable, en una sola etapa havíem estat capaços d'instal·lar amb un control estereoquímic excel·lent els quatre estereocentres necessaris per a la síntesi de **155**, tres dels quals (C16, C17 i C18, vegeu l'Esquema 106) ja eren els propis de **98**. A més, el centre C15 ens havia de permetre controlar la formació estereoselectiva del metil a C12 en etapes més avançades de la síntesi, segons havíem plantejat en la nostra anàlisi retrosintètica (vegeu l'Esquema 81). Abans, però, calia abordar la funcionalització selectiva del diol **158**.

5.2. Funcionalització selectiva de 158

Donat que l'herboxidiè (**98**) posseeix un èter metílic és evident que calia alquilar l'hidroxil a C17 del diol **158**. A més, com s'ha comentat anteriorment, el nostre pla sintètic requeria una acilació de l'hidroxil a C15. Assumint que l'alcohol menys impedit estèricament seria funcionalitzat preferentment, vam abordar en primer lloc l'acilació, que esdevindria clau en la funcionalització selectiva del diol.

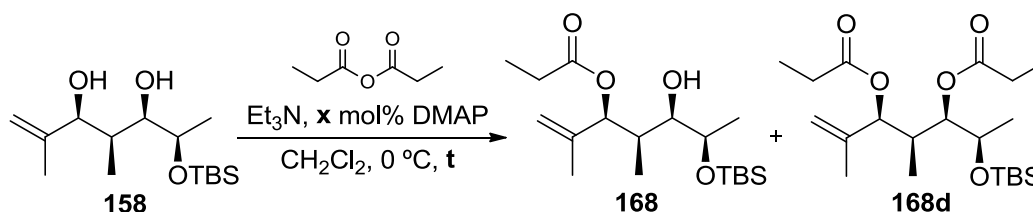
5.2.1. Acilació selectiva

L'acilació selectiva d'un diol depèn, bàsicament, de les diferents característiques estèriques i/o electròniques d'ambdós hidroxils, per la qual cosa l'acilació d'aquells que presenten entorns químics similars sol conduir a mescles del diol de partida i dels productes de mono- i diacilació. Tradicionalment, l'acilació d'alcohols es duu a terme mitjançant un halur d'àcid o bé un anhidrid en presència d'una base. Per aquest motiu, vam decidir explorar inicialment aquests reactius. Una primera prova amb clorur de propanoïl i Et₃N forní una mescla de **158**, producte monoacilat (**168**) i producte diacilat (**168d**) després de 15 h de reacció a -20 °C (Esquema 107).



Esquema 107. Reactius i condicions: a) CH₃CH₂COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -20 °C, 15 h.

D'altra banda, l'acilació amb anhidrid propiònic, Et₃N i DMAP catalítica (Esquema 108) transcorregué amb major selectivitat. La reacció s'assajà amb diferents quantitats de catalitzador i temps de reacció. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 9.



Esquema 108

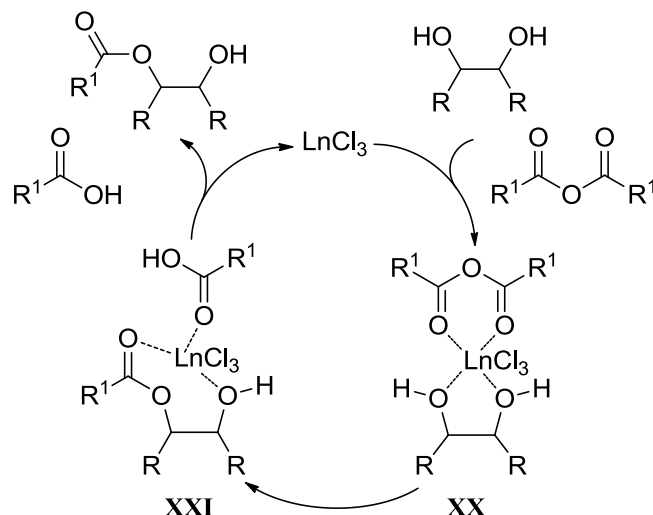
Entrada	x (mol%)	t (h)	Relació ^a 158:168:168d
1	10	2.5	37:58:5
2	10	8	14:76:10
3	10	15	3:56:41
4	20	1.5	9:72:19
5	20	3.5	3:70:27

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció.

Taula 9

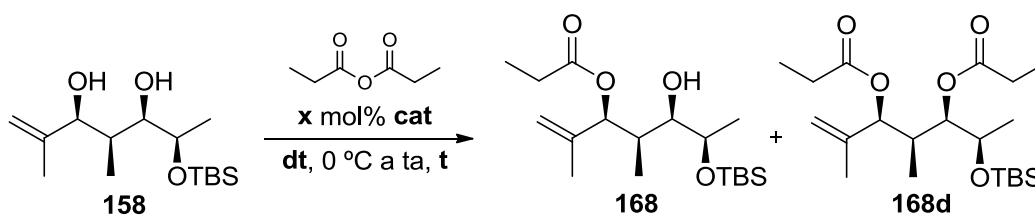
Com es pot observar, en només 8 h de reacció i amb 0.1 equivalents de DMAP s'obtingué una relació **158:168:168d** de 14:76:10 (entrada 2). L'intent d'incrementar la proporció de producte monoacilat **168** allargant el temps de reacció resultà en un augment de la proporció de producte diacilat **168d** en detriment de **158** i **168** (entrada 3). Com era d'esperar, l'acilació transcorregué més ràpidament amb un 20 mol% de DMAP i en tan sols 1.5 h s'obtingué una proporció **158:168:168d** de 9:72:19 (entrada 4), que no millorà a favor de **168** en augmentar el temps de reacció (entrada 5). Així, tot i que l'acilació amb l'anhídrid propiònic mostrava certa selectivitat, les mescles obtingudes no resultaven sintèticament útils perquè **158**, **168** i **168d** eren difícils de separar per cromatografia en columna, fet que feia davallar notablement el rendiment amb què s'aïllava **168**. En definitiva, calia trobar un mètode més selectiu.

En aquest sentit, Clarke i col. fa una anys desenvoluparen un protocol que permetia la monoacilació selectiva de diols simètrics, basat en la utilització del corresponent anhídrid i quantitats catalítiques de clorurs de lantànids(III).⁹³ El mecanisme que es proposà per a aquest procés es mostra a l'Esquema 109. Primer es produeix la coordinació del diol i l'anhídrid al lantànid per formar l'intermedi **XX**. Així, malgrat la pèrdua de nucleofília de l'hidroxil, la coordinació de l'anhídrid en **XX** facilita la transferència interna del grup acil, que ara es troba activat. El quelat que resulta de l'acilació (**XXI**) és menys estable que **XX** i evoluciona cap a la dissociació del producte de monoacilació per regenerar LnX₃ i tornar a començar el cicle catalític.



Esquema 109

Les altes selectivitats descrites per aquest mètode ens van empènyer a provar la reacció amb el diol **158** (Esquema 110). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 10.



Esquema 110

Entrada	Dissolvent	cat (mol%)	t (dies)	Relació ^a 158:168:168d
1	THF	CeCl ₃ ·7H ₂ O (10%)	2	59:39:2
2	CH ₂ Cl ₂	CeCl ₃ ·7H ₂ O (10%)	2	3:87:10
3	CH ₂ Cl ₂	CeCl ₃ ·7H ₂ O (20%)	1	42:55:3
4	CH ₂ Cl ₂	YbCl ₃ ·6H ₂ O (10%)	4	61:35:4

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció.

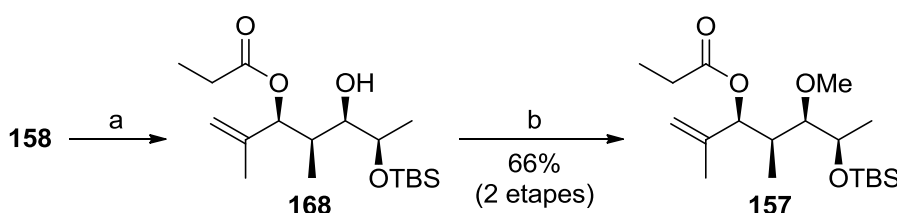
Taula 10

Una primera prova en THF emprant CeCl₃·7H₂O com a catalitzador produí selectivament **168**, tot i que encara restava molt diol de partida sense acilar després de 2 dies de reacció (entrada 1). En les mateixes condicions de reacció, la utilització d'un dissolvent sense capacitat de coordinació com el CH₂Cl₂ resultà clau per a la monoacilació selectiva de **158** i s'obtingué una proporció **158:168:168d** de 3:87:10 (entrada 2). Un augment de la quantitat de catalitzador no accelerà el procés (entrada 3),

i la cinètica s'alentí amb un altre clorur de lantànid(III) com el $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (entrada 4). En definitiva, amb les condicions d'acilació descrites a l'entrada 2 podíem obtenir **168** selectivament, fet que ens permetia abordar la següent etapa de metilació sense necessitat de dur a terme una purificació intermèdia.

5.2.2. Metilació

La metilació de l'alcohol de **168** es portà a terme emprant un fort agent alquilant com és el Me_3OBF_4 i una esponja de protons, amb què s'aïllà el compost **157** amb un 66% de rendiment global d'ambdues etapes (Esquema 111).

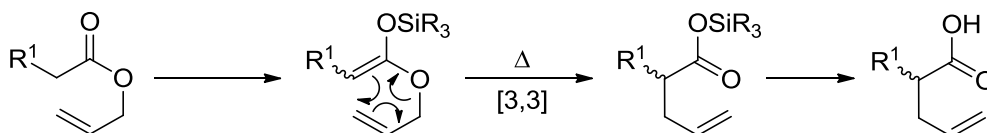


Esquema 111. Reactius i condicions: a) $(\text{EtCO})_2\text{O}$, 10 mol% $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , ta, 48 h; b) Me_3OBF_4 , proton-sponge[®], 4Å MS, CH_2Cl_2 , ta, 2 h.

Tal com s'ha comentat anteriorment, preteníem realitzar una transposició d'Ireland-Claisen en l'èster **157** per aconseguir la instal·lació estereoselectiva del metil a C12, una de les etapes clau en la síntesi de **155**.

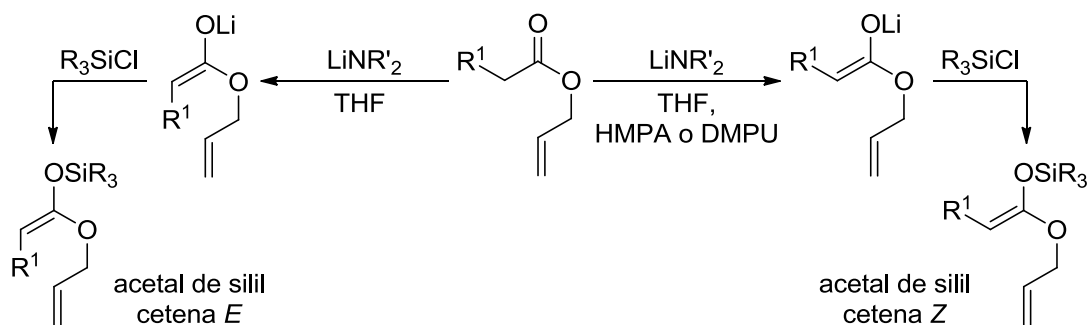
5.3. Transposició d'Ireland-Claisen de 157

Com és ben sabut, aquesta reacció permet la transformació d'un èster al·lílic en un àcid carboxílic γ,δ -insaturat mitjançant una seqüència de dues operacions sintètiques, que consisteixen en la formació inicial d'un acetal de silil cetena, seguida d'una transposició sigmatròpica [3,3] tèrmicament induïda (Esquema 112).⁹⁴



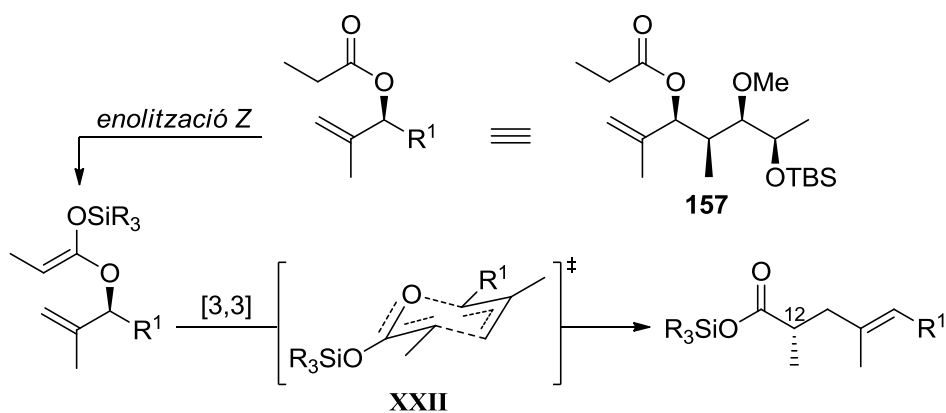
Esquema 112

En aquest escenari, la geometria de la silil cetena ve determinada per la formació selectiva de l'*E* o el *Z* enolat metàl·lic. De fet, Ireland i col. demostraren que les enolitzacions amb un amidur de liti en THF conduïen a la formació selectiva d'acetals de silil cetena *E*, mentre que les enolitzacions amb el mateix tipus de bases en THF/HMPA (o THF/DMPU) formaven acetals de silil cetena *Z* (Esquema 113).



Esquema 113

En el nostre cas, calia preparar selectivament l'acetal de silil cetena de geometria *Z* (Esquema 114), de manera que la transposició sigmatròpica [3,3] d'aquest forniria el corresponent èster a través d'un estat de transició de tipus cadira **XXII**.

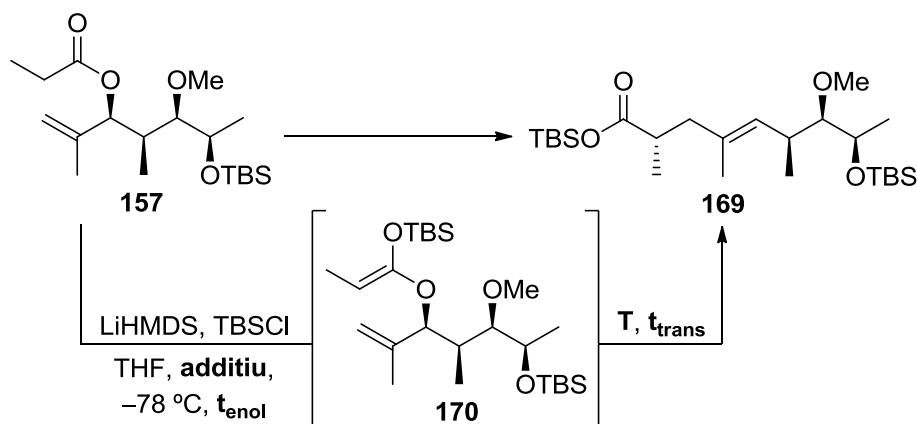


Esquema 114

5.3.1. Optimització de la reacció

A primer cop d'ull, aquest plantejament pot fer pensar en una obtenció relativament fàcil del producte desitjat **169** a partir de **157** (Esquema 115). No obstant, una anàlisi més detallada de la seqüència de reaccions demostra que es tracta d'un procés amb un cert grau de dificultat. Així, l'obtenció selectiva de **170** implicava la formació prèvia del corresponent enolat de liti a partir de **157** amb $LiHMDS$ en THF en presència d'un additiu a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. L'enolat metàl·lic s'atraparia amb $TBSCl$ tot generant **170** que, a certa

temperatura i durant un cert temps, experimentaria la transposició sigmatròpica [3,3] per fornir, finalment, l'èster silílic **169**.



Esquema 115

Entrada	LiHMDS (eq)	TBSCl (eq)	Additiu	t _{enol} (min)	T (°C)	t _{trans} (min)	Relació ^g 157:169:172 ^h
1 ^{a,b}	3.0	3.0	45% DMPU	60	ta	15	100:0:0
2 ^{a,b}	3.0	3.0	20% HMPA	60	ta	15	50:45:5
3 ^{a,b}	3.0	3.0	20% HMPA	90	ta	15	75:20:5
4 ^{a,b}	3.0	3.0	20% HMPA	60	ta	30	100:0:0
5 ^{b,c}	3.0	3.0	20% HMPA	60	ta	30	0:100:0 ⁱ
6 ^{b,e}	4.0	6.0	20% HMPA	45	50	30	0:100:0 ⁱ
7 ^{d,f}	4.0	6.0	20% HMPA	45	-	-	0:80:20
8 ^{a,d}	3.0	3.0	20% HMPA	60	-	-	15:85:0
9 ^{c,d}	4.0	6.0	20% HMPA	45	-	-	0:100:0
10 ^{c,d}	4.0	6.0	20% DMPU	45	-	-	0:100:0

^a S'addicionà una solució de **157** en THF sobre una solució de LiHMDS i TBSCl en THF/additiu.

^b S'aturà la reacció a ta amb H₂O. ^c S'addicionà una solució de **157** i TBSCl en THF sobre una solució de LiHMDS en THF/additiu. ^d S'aturà la reacció a -78 °C amb tampó pH=7. ^e La formació de **170** es portà a terme a ta durant 20 min, després de formar l'enolat de liti. ^f La formació de **170** es portà a terme a -78 °C durant 30 min, després de formar l'enolat de liti.

^g Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^h Producte de condensació Claisen (vegeu la Figura 10). ⁱ S'observaren altres productes no identificats.

Taula 11

Aquest procés requerí una minuciosa optimització de les condicions de reacció (Taula 11). Una primera prova amb tres equivalents de LiHMDS i TBSCl en presència de DMPU resultà en la recuperació de l'èster de partida **157** (entrada 1). En les mateixes condicions, però, la substitució de la DMPU per HMPA com a additiu en l'enolització

va permetre la formació de **169** diastereomèricament pur, tal com mostrà l'anàlisi per RMN de ^1H del cru de reacció (entrada 2). Malauradament, també s'obtingueren els productes resultants de la condensació Claisen de l'enolat de liti amb l'èster de partida (**171** i **172**, vegeu la Figura 10).*

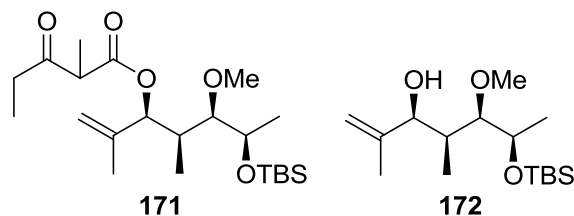


Figura 10

Un augment del temps d'enolització i/o de transposició no milloraren l'obtenció de **169** (entrades 3 i 4), però el resultat que s'obtingué en afegir el TBSCl conjuntament amb **157** sobre una solució de la base en 4:1 THF/HMPA fou ben diferent (entrada 5). Sorprenentment, l'espectre d'RMN de ^1H del cru mostrà la formació selectiva de **169**, tot i que s'observaren altres senyals que no fórem capaços d'atribuir a cap dels productes considerats anteriorment. En aquest punt, prenent com a referència un exemple descrit per Mulzer en el context de la síntesi de la kendomicina,⁹⁵ vam afegir el TBSCl després de la formació prèvia de l'enolat de liti i la mescla resultant s'escalfà a 50 °C (entrada 6). El resultat d'aquesta prova no fou gaire diferent a l'anterior (entrada 5) i s'obtingué una mescla complexa on s'identificà **169**. Aquests resultats ens varen fer considerar la possibilitat que la transposició tingués lloc a temperatures inferiors.⁹⁶ Així, vam assajar la reacció tal com es descriu a l'entrada 7. Primerament es generà l'enolat de liti, posteriorment s'afegí TBSCl i es deixà reaccionar a -78 °C durant 30 min. A més, per primer cop s'aturà la reacció a -78 °C amb una solució tampó de pH=7, amb què s'obtingué un cru de reacció molt net, on s'identificà fàcilment **169** però també **171** i **172**. La transposició sigmatròpica [3,3] que condueix a **169** es produïa, doncs, a una temperatura inferior a l'ambiental. No obstant, encara teníem un problema de reversibilitat en l'enolització. Per això, tornàrem a assajar la formació de **170** en les condicions d'enolització inicials, tot i que aquesta vegada s'aturà la reacció a baixa temperatura amb la solució tampó de pH=7 (entrada 8). Aquestes condicions van permetre l'obtenció selectiva de **169** sense presència de **171** ni **172**, tot i que restà **157** sense reaccionar. Finalment, les condicions descrites a l'entrada 9 van proporcionar **169** com a

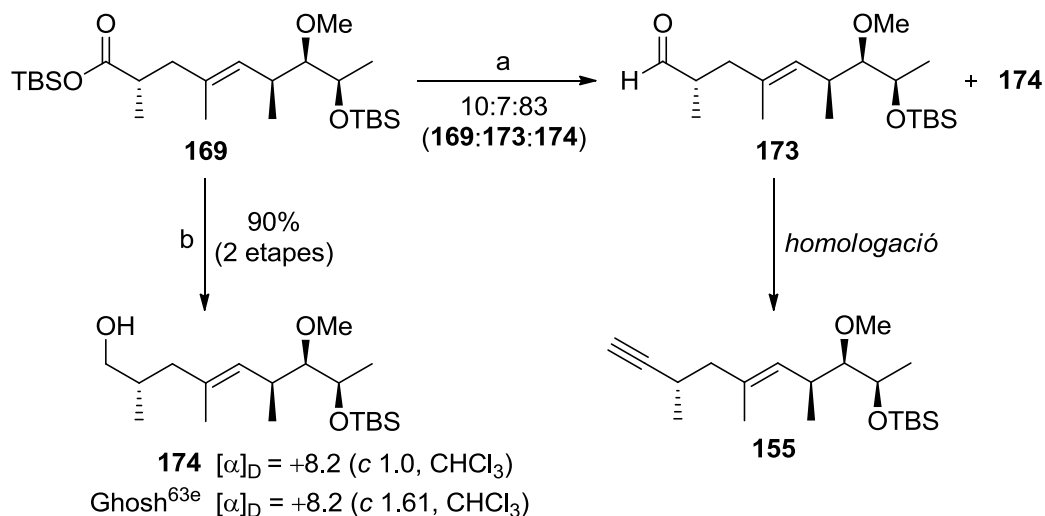
* Davant la impossibilitat d'integrar els senyals de **171** per solapament amb altres pics en l'espectre d'RMN de ^1H del cru de reacció, en la Taula 11 només s'especifica la proporció relativa de **172**.

únic producte de la reacció. Efectivament, l'addició conjunta del TBSCl i **157** sobre una solució de la base en 4:1 THF/HMPA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ va permetre la formació de **170** durant 45 min, després dels quals s'aturà la reacció a la mateixa temperatura amb la solució tampó. Afortunadament, la substitució de l'HMPA per un equivalent no carcinogen com la DMPU proporcionà **169** amb els mateixos resultats (entrada 10).

En definitiva, havíem estat capaços d'optimitzar la transposició d'Ireland-Claisen de **157** per generar quantitativament i estereoselectivament l'èster de silici **169**. No obstant, la satisfacció que ens proporcionà aquesta optimització fou ben fugaç, ja que la purificació per columna del cru de reacció produí una hidròlisi parcial de **169** per donar el corresponent àcid carboxílic. A més, el tractament de **169** amb HCl diluït hidrolitzà completament l'èster però, malauradament, també desprotegí parcialment l'OTBS.

5.3.2. Reducció de **169** i determinació de la configuració

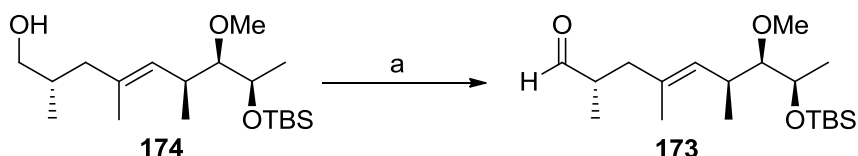
Davant d'aquesta dificultat, ens plantejàrem reduir **169**. Així, tenint en compte que l'alquí terminal de **155** es podia construir a partir de l'aldehid **173** mitjançant una reacció d'homologació, inicialment assajàrem la reducció directa de **169** a l'aldehid **173** (Esquema 116). Malauradament, la reducció amb DIBALH a baixa temperatura forní una mescla de **169**, **173** i **174** en una proporció de 10:7:83 després d'1 h de reacció. En canvi, la reducció amb LiAlH_4 forní l'alcohol **174** amb un rendiment excel·lent des de **157**. A més, vam confirmar la configuració de **174** per comparació de les dades físiques i espectroscòpiques amb les descrites per Ghosh en la seva síntesi de l'herboxidiè.^{63e}



Esquema 116. Reactius i condicions: a) DIBALH, THF, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; b) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ta, 30 min.

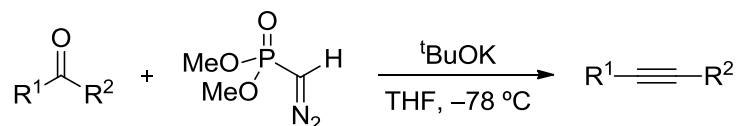
5.4. Seqüència d'oxidació-homologació

Com s'ha comentat a l'apartat anterior, l'homologació de **173** havia de permetre completar la síntesi de **155**. Evidentment, però, abans calia oxidat l'alcohol **174**. Així, l'oxidació de Swern de l'alcohol forní l'aldehid **173** sense cap dificultat (Esquema 117), el qual va ser emprat directament en la següent reacció sense purificar.



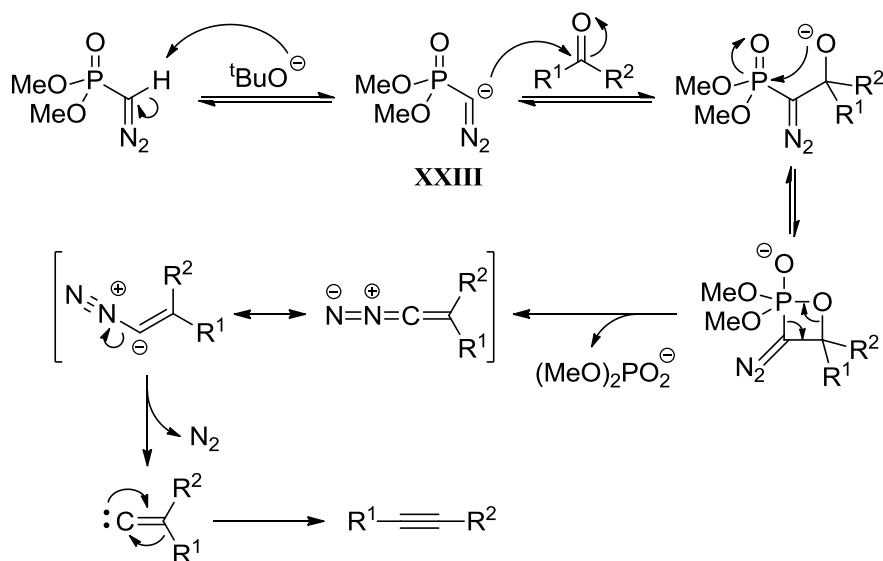
Esquema 117. Reactius i condicions: a) [i] $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; [ii] Et_3N , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min; ta, 40 min.

La conversió de l'aldehid **173** a l'alquí **155** es portà a terme mitjançant una homologació de Seyferth-Gilbert amb el reactiu d'Ohira-Bestmann. Originalment, la homologació de Seyferth-Gilbert consistia en la reacció d'una aril cetona o un aldehid amb diazometilfosfonat de dimetil promoguda per $^t\text{BuOK}$ a baixa temperatura (Esquema 118).⁹⁷

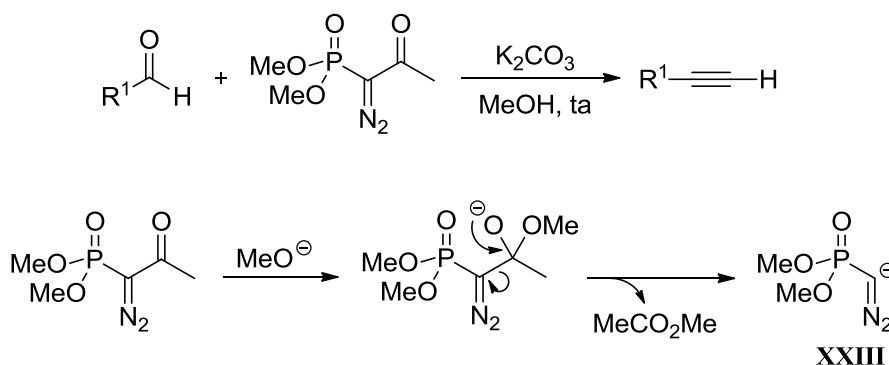


Esquema 118

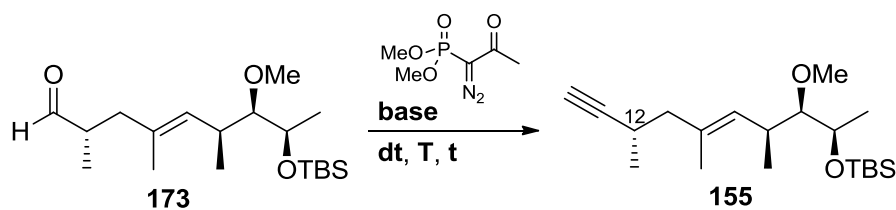
El mecanisme que es proposa per a aquesta reacció es detalla a l'Esquema 119. Inicialment, la base desprotona el diazometilfosfonat de dimetil i genera l'anió **XXIII** que, a continuació, s'addiciona sobre el carbonil. L'alcòxid resultant dona un oxafosfetà, el qual pateix una cicloeliminació que condueix a fosfat de dimetil i un diazoalquè. Finalment, la pèrdua de nitrogen d'aquest intermedi genera un carbè vinílic que condueix a l'alquí desitjat després de patir una migració 1,2 d'un dels seus substituents.



Més endavant, Ohira i Bestmann desenvoluparen una modificació d'aquesta reacció que es basava en la generació de l'anió **XXIII** (Esquema 119) *in situ* a partir de la metanòlisi de l'1-diazo-2-oxopropilfosfonat de dimetil (conegut com a reactiu d'Ohira-Bestmann), promoguda per K_2CO_3 a temperatura ambient (Esquema 120).^{76,98} En aquest cas, la utilització d'una base més feble que el $tBuOK$ permetia l'obtenció d'alquins a partir d'al·dehids sensibles a les condicions originals de Seyferth i Gilbert.



Tornant al nostre cas, l'obtenció de l'alquí **155** a partir de l'al·dehid **173** (Esquema 121 i Taula 12) en les condicions d'Ohira-Bestmann es produí amb l'epimerització total del centre C12 (entrada 1). L'addició del fosfonat a 0 °C i posterior reacció a temperatura ambient donà una mescla 60:40 de **155** i del seu epímer (*epi-155*, entrada 2). Afortunadament, la reacció amb MeONa en THF a baixes temperatures evità l'epimerització i l'alquí **155** s'obtingué com a únic diastereòmer amb un 90% de rendiment global des de l'alcohol **174** (entrada 3).⁹⁹



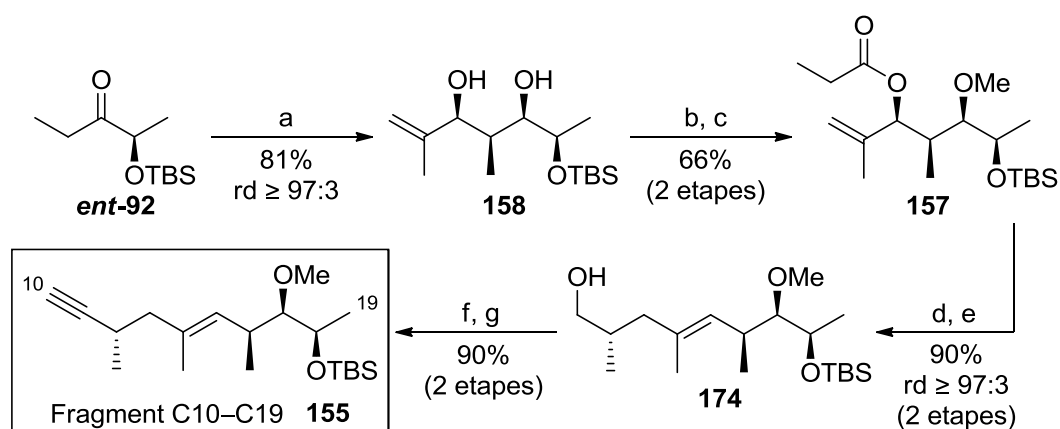
Esquema 121

Entrada	Base	Dissolvent	T (°C)	t (h)	rd ^a (155:epi-155)	rdt ^b (%)
1	K ₂ CO ₃	MeOH	ta	2	50:50	89
2	K ₂ CO ₃	MeOH	0 a ta	2	60:40	84
3	MeONa ^c	THF	-78 a -40	1	≥ 97:3	90

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment global de les 2 etapes des de **174**. ^c Solució 3.0 M en MeOH.

Taula 12

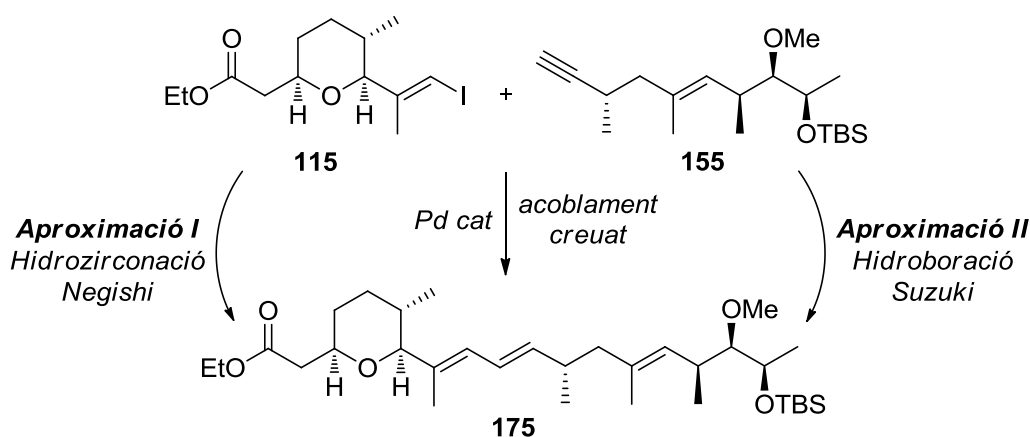
En resum, havíem sintetitzat el fragment C10–C19 (**155**) amb una seqüència de set etapes des de la cetona *ent*-**92** amb un rendiment global del 43% (Esquema 122). De manera destacable, la metodologia de reacció aldòlica-reducció desenvolupada en el nostre grup de recerca possibilita la construcció del diol **158**, que constituïa bona part de l'esquelet carbonat de **155** i contenia tres dels seus quatre estereocentres (C16, C17 i C18). A més, l'altre estereocentre generat en aquesta primera etapa fou clau en la formació del centre C12 en la posterior transposició d'Ireland-Claisen de l'èster **157**, que es construí mitjançant una funcionalització selectiva del diol **158**. Finalment, l'oxidació de **174** i l'homologació de l'aldehid intermedi permeteren l'obtenció de **155**.



Esquema 122. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; [ii] 1.2 eq H₂C=C(CH₃)CHO, -78 °C, 30 min; [iii] 2.0 eq LiBH₄, -78 °C, 1 h; b) (EtCO)₂O, 10 mol% CeCl₃·7H₂O, CH₂Cl₂, ta, 48 h; c) Me₃OBF₄, proton-sponge[®], 4 Å MS, CH₂Cl₂, ta, 2 h; d) LiHMDS, TBSCl, 4:1 THF/DMPU, -78 °C, 45 min; e) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C a ta, 30 min; f) [i] (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; [ii] Et₃N, -78 °C, 5 min; ta, 40 min; g) 1-diazo-2-oxopropilfosfonat de dimetil, MeONa, MeOH/THF, -78 a -40 °C, 1 h.

6. UNIÓ DELS FRAGMENTS

Havent preparat els fragments **115** i **155**, ens disposarem a encarar la seva unió mitjançant una reacció d'acoblament creuat catalitzada per Pd per tal d'obtenir el producte **175** (Esquema 123). Per abordar aquesta unió s'exploraren dues aproximacions diferents. La primera consistí en una seqüència d'hidrozirconació de l'alquí **155** i posterior reacció de Negishi amb **115**. En canvi, la segona aproximació es basà en una reacció de Suzuki, pel que prèviament fou necessària una hidroboració de **155**. Els resultats obtinguts per a cada aproximació es discuteixen a continuació.

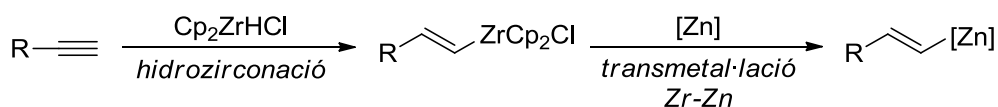


Esquema 123

6.1. Aproximació I. Hidrozirconació-Negishi

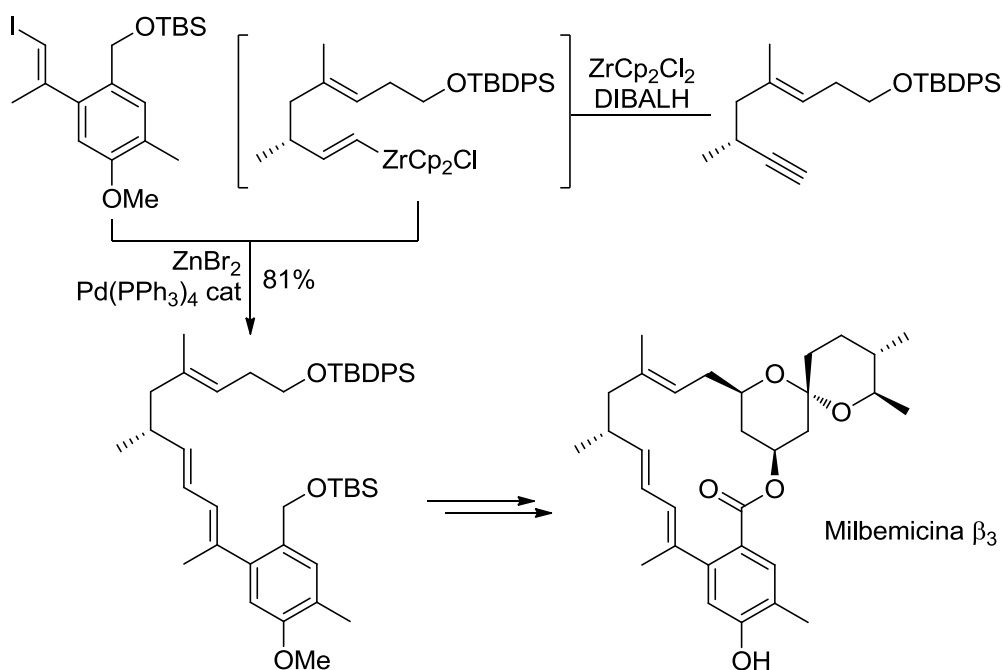
L'acoblament de Negishi consisteix en la reacció catalitzada per Pd o Ni d'un compost organometàl·lic de Zn, Al o Zr amb un halur orgànic.¹⁰⁰ Els organozincs són els típicament involucrats, però donades les dificultats que comporta la seva manipulació i aïllament, aquests solen generar-se *in situ* a partir d'un precursor mitjançant diversos mètodes.¹⁰¹ En concret, una manera eficaç d'obtenir compostos d'alquenil zinc consisteix en la transmetal·lació a partir d'alquenil zirconocens (Esquema 124),¹⁰² que solen ser preparats per hidrozirconació d'un alquí amb hidroclorur de zirconocè (conegut com a reactiu de Schwartz).¹⁰³ L'addició *syn* d'aquest hidrur metàl·lic sobre alquins terminals té lloc amb elevada regioselectivitat, de manera que es forma l'enllaç C–Zr a l'extrem de la cadena carbonada menys impedida estèricament. Posteriorment, en presència d'un organozinc o un halur de zinc ([Zn] a l'Esquema 124), la

transmetal·lació Zr-Zn procedeix amb retenció total de la geometria de l'alquè de partida per fornir l'alquenil zinc corresponent.



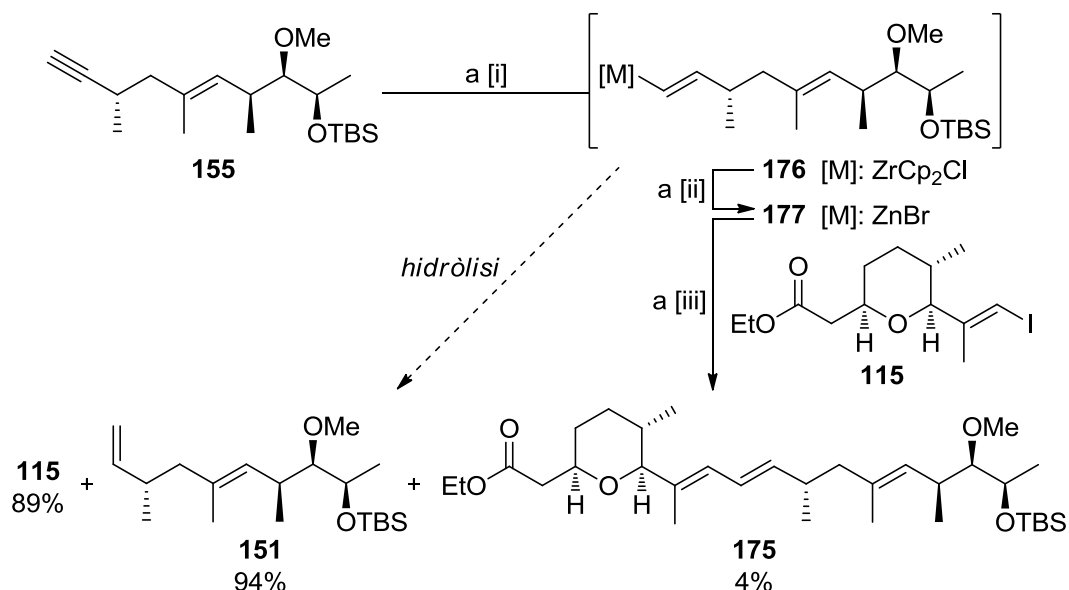
Esquema 124

Aquesta estratègia ha estat utilitzada, per exemple, en la síntesi d'un fragment de la milbemicina β_3 . Negishi i col. descriviren l'obtenció selectiva del diè (*E,E*)-1,1,4-trisubstituït a partir d'un alquí terminal i un iodoalquè mitjançant la seqüència descrita a l'Esquema 125.¹⁰⁴ La hidrozirconació de l'alquí es dugué a terme amb el reactiu de Schwartz generat *in situ*¹⁰⁵ i el posterior acoblament amb el iodoalquè s'efectuà amb ZnBr_2 i catàlisi de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.



Esquema 125

Donat que **175** conté la mateixa subestructura diènica (*E,E*)-1,1,4-trisubstituïda, vam decidir abordar la seva síntesi a partir de **115** i **155** en condicions similars a les descrites per Negishi en l'exemple anterior. En el nostre cas, la hidrozirconació de **155** amb el reactiu de Schwartz comercial forní l'alquenil zirconocè **176**, que posteriorment es transmetal·là amb ZnBr_2 per generar el corresponent alquenil zinc (**177**) *in situ* i sotmetre'l a l'acoblament de Negishi amb **115** catalitzat per $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Esquema 126).



Esquema 126. Reactius i condicions: a) [i] Cp₂ZrHCl, THF, 0 °C a ta, 2 h; [ii] ZnBr₂, THF, 0 °C, 30 min; [iii] **115**, 5 mol% Pd(PPh₃)₄, THF, 0 °C a ta, 3 h.

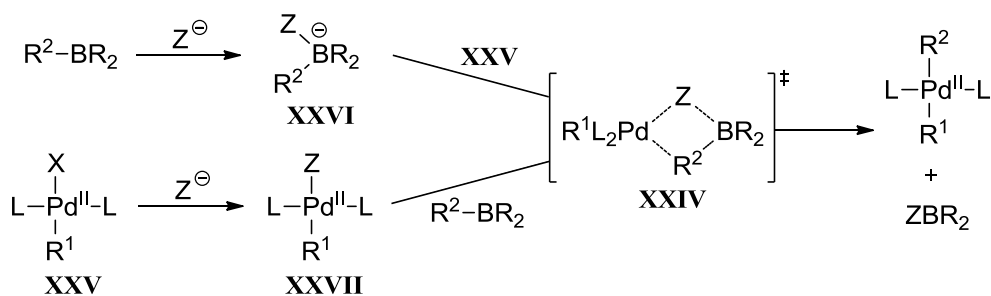
El resultat d'aquesta reacció fou descoratjador ja que només s'obtingué el producte d'acoblament **175** amb un 4% de rendiment. A més, es recuperà bona part de **115** juntament amb un 94% de l'alquè **151** provinent de la hidròlisi de l'alquenil metall (**176** o **177**). Posteriors proves a temps d'acoblament més llargs no milloraren els resultats, així com tampoc la utilització de ZnCl₂ en comptes de ZnBr₂.

Aquests resultats posaven de manifest que la primera reacció d'hidrozirconació es produïa de manera quantitativa. No obstant, no quedava clar quin era el camí de formació de **151**. Es podia generar a partir de l'alquenil zirconocè **176** per un fracàs en la transmetal·lació Zr-Zn, o bé a partir de l'alquenilzinc **177** per un acoblament fallit amb **115**. En aquest cas podem descartar que l'origen del problema fos el substrat iodovinílic, ja que sabem que la primera etapa d'addició oxidant de **115** amb el catalitzador Pd(PPh₃)₄ era factible.^{63d} En definitiva, la transmetal·lació Zr-Zn o Zn-Pd no es produïa en les condicions experimentals assajades.

En qualsevol cas, vam decidir invertir els nostres esforços en el desenvolupament d'una segona aproximació, que consistia principalment en l'acoblament dels fragments mitjançant una reacció de Suzuki.

6.2. Aproximació II. Hidroboració-Suzuki

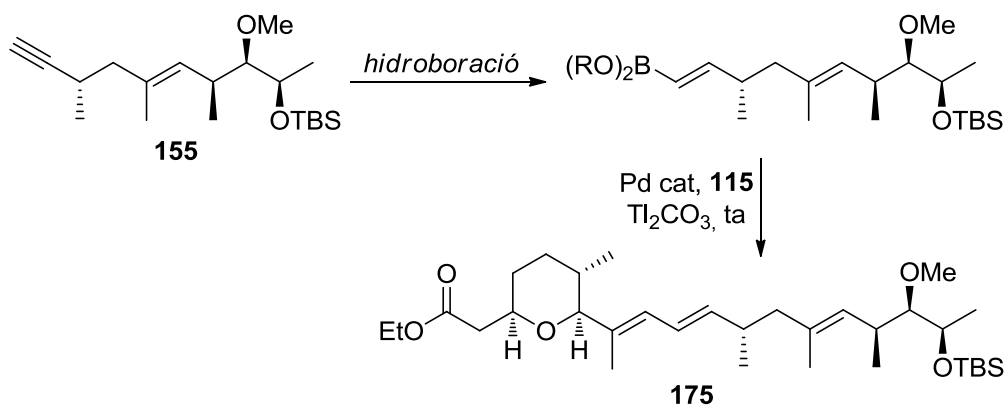
L'acoblament de Suzuki consisteix en la reacció catalitzada per Pd d'un organobor amb un halur o un triflat orgànic.¹⁰⁶ L'estabilitat dels compostos d'organobor i la manca de toxicitat de les seves sals han ajudat a que aquesta reacció d'acoblament sigui una de les més extensament utilitzades en síntesi orgànica. En aquest cas, la baixa nucleofília dels reactius de bor fa necessària la presència d'una base per aconseguir una transmetal·lació adequada. De fet, l'estat de transició que es postula per aquest procés és una espècie cíclica de quatre membres (**XXIV** a l'Esquema 127) on la base (Z) actua de lligand pont entre els àtoms de B i Pd.¹⁰⁷ En aquest escenari, **XXIV** pot provenir de la reacció entre **XXV** i l'*ate-complex* de bor **XXVI**, format a partir del compost d'organobor i la base. Altrament, aquesta també es pot bescanviar amb l'halogen de **XXV** per formar el complex d'organopal·ladi(II) **XXVII** i reaccionar amb l'organobor. Així, tot i que és difícil saber *a priori* quin dels dos processos és el predominant per a cada cas, la intervenció d'una base és un factor clau en l'acoblament de Suzuki.



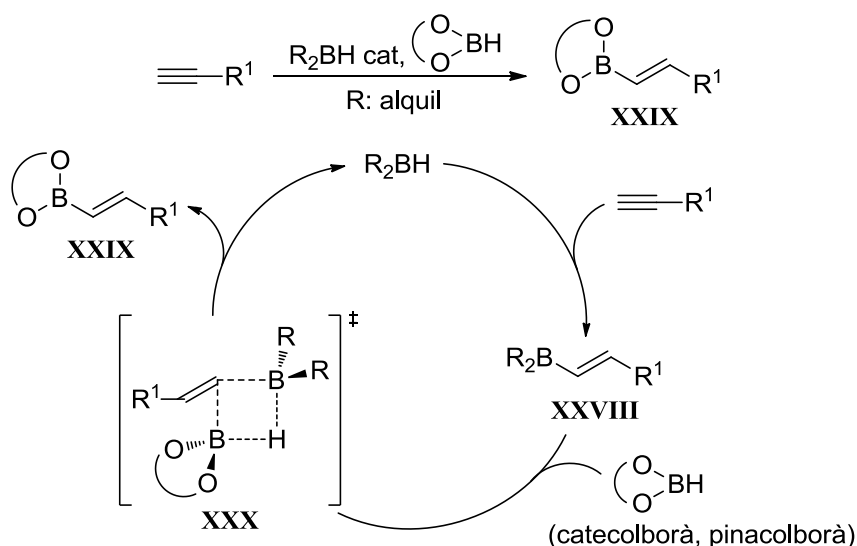
Esquema 127

Les bases típicament utilitzades en aquesta reacció són alcòxids, hidròxids o carbonats de metalls alcalins. Kishi i col. van demostrar, per exemple, l'elevada eficàcia de TIOH,¹⁰⁸ que incrementava notablement la cinètica de l'acoblament i, fins i tot, permetia realitzar reaccions a temperatura ambient.¹⁰⁹ L'augment de la velocitat d'acoblament s'explica per l'acceleració de la formació del complex **XXVII** (Esquema 127) deguda a la formació de sals insolubles TIX. No obstant, també s'ha especulat sobre la formació de complexos bor-tal·li supernucleofílics.¹¹⁰

Tornant a la síntesi de **175**, cal recordar que l'efectivitat de l'acoblament de Suzuki ja havia estat demostrada per a la construcció dels diens **132** i **152** (vegeu els apartats 2.2 i 2.3 d'aquest Capítol).^{63d,63e} Malgrat això, la utilització de NaOH o Cs₂CO₃ implicà la necessitat d'escalfament per tal que es produís la reacció. Tenint en compte aquests precedents, vam estudiar l'acoblament de Suzuki de **115** i **155** a temperatura ambient emprant Tl₂CO₃ com a base (Esquema 128),^{110,111} per la qual cosa calia convertir l'alquí **155** en un àcid o èster borònic.



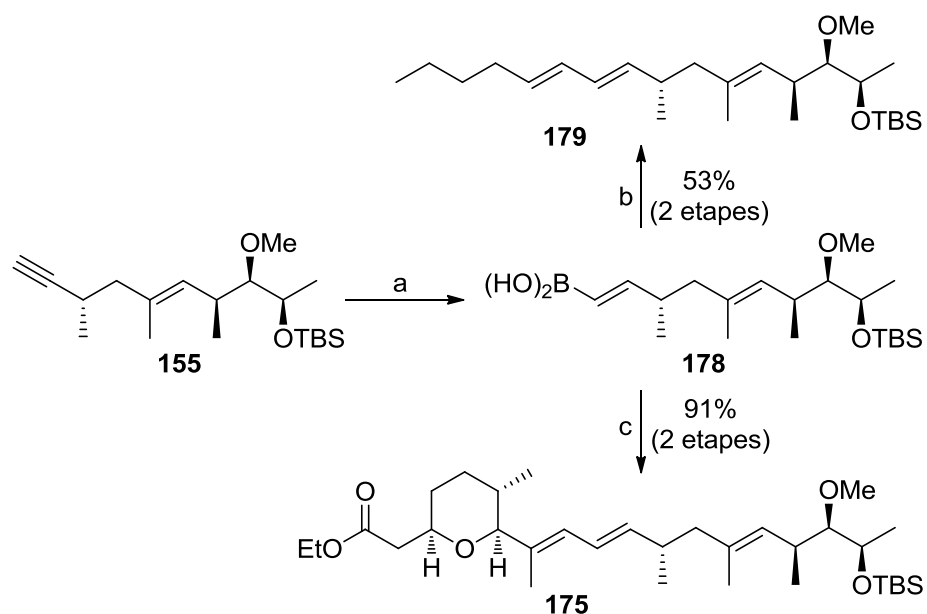
En referència a això, l'any 1995 Arase i col. desenvoluparen un mètode d'hidroboreció d'alquins catalitzada per dialquil borans que permetia obtenir alquenil boronats amb bons resultats i sota condicions suaus.¹¹² El mecanisme proposat per a aquesta reacció implica, inicialment, la hidroboreció de l'alquí amb el dialquil borà per generar regioselectivament el corresponent (*E*)-alquenil dialquil borà (**XXVIII**, vegeu l'Esquema 129).¹¹³ Tot seguit, el grup alquenil és substituït per l'hidrur del catecolborà o pinacolborà per furnir l'(*E*)-alquenil boronat **XXIX** i regenerar el dialquil borà. Aquesta transferència de l'alquenil i l'hidrur es produeix de manera concertada a través de l'estat de transició **XXX**.



Esquema 129

L'eficàcia d'aquesta metodologia s'ha fet palesa en diferents síntesis totals que impliquen acoblaments de Suzuki a partir d'alquins.^{111a,114} Així, prenent com a referència aquests exemples i tenint en compte el nostre pla sintètic, abordarem la hidrobromació de **155** en les condicions d'Arase per obtenir l'àcid borònic **178** (Esquema 130).

La utilització de catecolborà en presència de quantitats catalítiques de dicitclohexilborà, seguida d'un tractament bàsic aquós de la mescla de reacció, donà lloc a l'àcid borònic **178**,¹¹⁵ el qual va ser emprat directament sense purificar en la posterior reacció de Suzuki. Una primera prova amb (*E*)-1-iodo-1-hexè, un iodoalquè comercial, forní el producte d'acoblament **179** en les condicions experimentals descrites a l'Esquema 130. Cal fer notar que la utilització de Tl₂CO₃ com a base possibilità l'acoblament a temperatura ambient i en només 1 h de reacció s'obtingué **179** amb un 53% de rendiment global. En aplicar les mateixes condicions experimentals per a la reacció de **178** amb **115**, s'obtingué el producte **175** amb un rendiment global excel·lent després de 15 h de reacció.

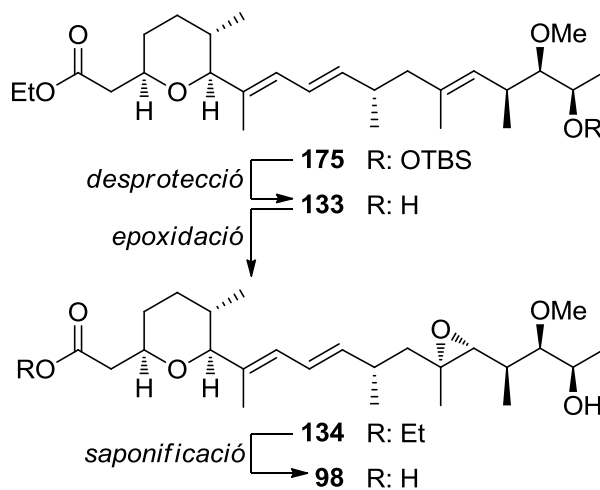


Esquema 130. Reactius i condicions: a) [i] catecolborà, 10 mol% Cy_2BH , THF, ta, 1.5 h; [ii] NaOH, H_2O ; b) (*E*)-1-iodo-1-hexè, Ti_2CO_3 , 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3:1 THF/ H_2O , ta, 1 h; c) **115**, Ti_2CO_3 , 5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3:1 THF/ H_2O , ta, 15 h.

En definitiva, la segona aproximació a la unió dels fragments C1–C9 (**115**) i C10–C19 (**155**), basada en una seqüència d'hidroboració-Suzuki, ens permeté construir la subestructura diènica (*E,E*)-1,1,4-trisubstituïda present en l'herboxidiè (**98**) amb excel·lents resultats. Arribats a aquest punt, estàvem en disposició d'afrontar les etapes finals de la síntesi.

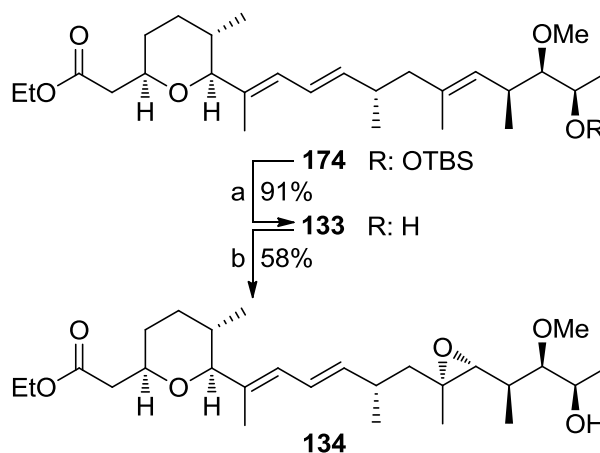
7. ETAPES FINALS

Les etapes que restaven implicaven la desprotecció de l'OTBS, l'epoxidació dirigida de l'alquè **133** i, finalment, la saponificació de l'èster etílic **134** (Esquema 131).



Esquema 131

La desprotecció de l'hidroxil a C18, protegit en forma d'OTBS, es dugué a terme per tractament amb àcid diluït, amb què s'obtingué el producte **133** després de 5 h de reacció a temperatura ambient (Esquema 132). L'epoxidació estereoselectiva de l'alcohol bishomoal·lílic **133** es realitzà de manera anàloga a les anteriors síntesis.^{63b,63d,63e} Així, la utilització de ^tBuOOH amb catàlisi de VO(acac)₂ a baixa temperatura resultà en la formació selectiva de l'epòxid **134**, que s'aïllà amb un 58% de rendiment (Esquema 132).



Esquema 132. Reactius i condicions: a) HCl, EtOH, 0 °C a ta, 5 h; b) ^tBuOOH, 20 mol% VO(acac)₂, CH₂Cl₂, -25 °C, 24 h; 0 °C, 4 h.

En la primera síntesi de l'herboxidiè (**98**), Kociński i col. realitzaren l'epoxidació dirigida sobre l'alcohol bishomoal·lílic de configuració (*S*),^{63a} per la qual proposaren l'estat de transició **XXXI** (Figura 11). Posteriorment Banwell i col. demostraren que l'epoxidació de l'alcohol bishomoal·lílic (*R*) també conduïa al diastereòmer desitjat.^{63b} Així, si seguim el model de Kociński per explicar aquest fet, s'hauria de proposar l'estat de transició **XXXII**, que presenta interaccions desestabilitzadores. En canvi, la minimització d'aquestes interaccions en l'estat de transició **XXXIII** permetria explicar l'evolució de la reacció de manera plausible.

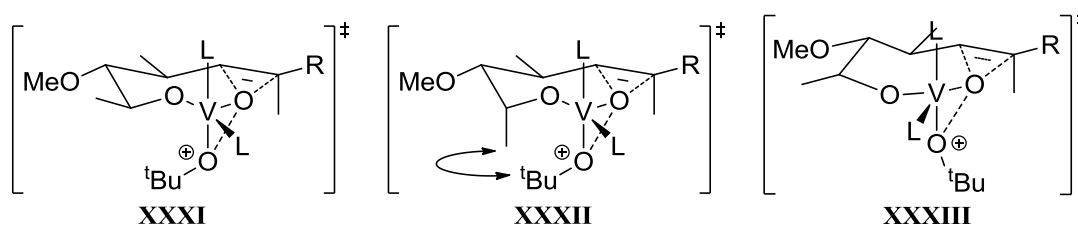
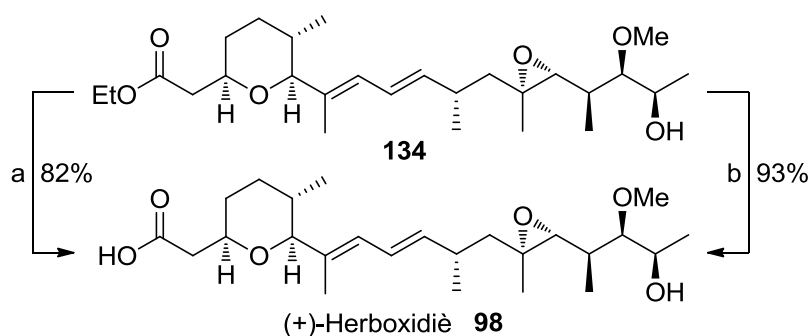


Figura 11

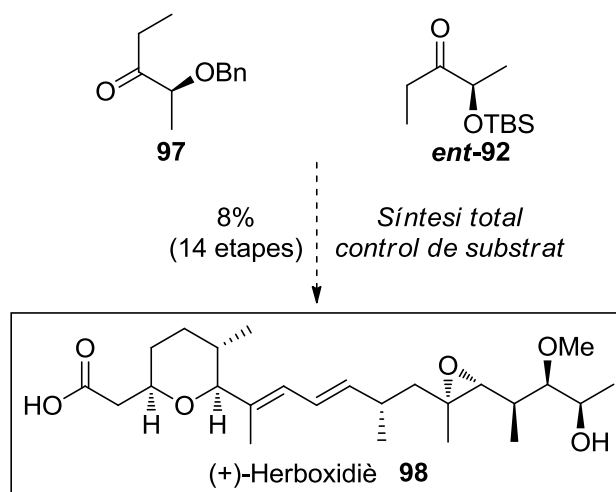
Finalment, la saponificació de l'èster etílic de **134** en les condicions descrites en síntesis anteriors^{63a,63d} forní l'herboxidiè (**98**) amb un 82% de rendiment (Esquema 133), les dades físiques i espectroscòpiques del qual concordaren amb les descrites prèviament.⁶³ De manera alternativa, la utilització de trimetilsilanolat de potassi^{111a,116} possibilità la saponificació a temperatura ambient i l'aïllament de **98** amb un rendiment del 93%.



Esquema 133. Reactius i condicions: a) K_2CO_3 , 4:1 MeOH/H₂O, reflux, 1 h; b) TMSOK, THF, ta, 2.5 h.

En resum, s'ha sintetitzat l'herboxidiè (**98**) a partir de dues cetones quirals derivades de lactat (*ent*-**92** i **97**, vegeu l'Esquema 134), sense requeriment d'altres fonts de quiralitat, en una seqüència sintètica de catorze etapes i amb un 8% de rendiment global. La majoria d'aquestes etapes han involucrat reaccions estereoselectives de formació d'enllaços C–C (reaccions aldòliques, transposició d'Ireland-Claisen, acoblament de Suzuki) i C–O (ciclació *oxa*-Michael), així com altres processos redox estratègics. A

més, de manera remarcable, els únics grups protectors utilitzats al llarg de tota la síntesi han estat els de les cetones **ent-92** i **97**, a partir de les quals, mitjançant metodologies desenvolupades en el nostre grup de recerca, s'ha assolit aquesta síntesi total amb control de substrat.



Esquema 134

8. AVALUACIÓ DE L'ACTIVITAT ANTITUMORAL

Amb la col·laboració del Dr. Padrón a l'Institut Universitario de Bio-Orgánica Antonio González, de la Universidad de la Laguna, s'avaluà l'activitat antineoplàsica de l'herboxidiè (**98**) i dels seus precursors **133** i **175** en front de diverses línies cel·lulars tumorals. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 13.

Entrada	Compost	Línia cel·lular	Càncer relacionat	GI ₅₀ ^a (M)	DS ^b	Exp ^c
1	175	HBL-100	pit	1,0×10 ⁻⁴	-	1
2	175	HeLa	coll uterí	1,0×10 ⁻⁴	-	1
3	175	SW1573	pulmó	1,0×10 ⁻⁴	-	1
4	175	T-47D	pit	1,0×10 ⁻⁴	-	1
5	175	WiDr	còlon	1,0×10 ⁻⁴	-	1
6	133	HBL-100	pit	3,6×10 ⁻⁶	1,0×10 ⁻⁶	4
7	133	HeLa	coll uterí	2,2×10 ⁻⁶	4,7×10 ⁻⁷	3
8	133	SW1573	pulmó	9,1×10 ⁻⁷	1,6×10 ⁻⁷	4
9	133	T-47D	pit	1,4×10 ⁻⁷	1,5×10 ⁻⁸	3
10	133	WiDr	còlon	2,5×10 ⁻⁶	4,7×10 ⁻⁶	4
11	98	HBL-100	pit	5,0×10 ⁻⁸	4,9×10 ⁻⁹	3
12	98	HeLa	coll uterí	5,2×10 ⁻⁸	7,4×10 ⁻⁹	3
13	98	SW1573	pulmó	2,7×10 ⁻⁸	3,8×10 ⁻⁹	3
14	98	T-47D	pit	1,7×10 ⁻⁸	1,2×10 ⁻⁸	3
15	98	WiDr	còlon	1,5×10 ⁻⁸	2,1×10 ⁻⁹	3

^a Concentració requerida per una inhibició del creixement del 50%. ^b Desviació estàndard. ^c Nombre d'experiments.

Taula 13

Com es pot observar, el compost **175** no presentà cap tipus d'activitat (entrades 1–5). En canvi, **133** inhibí la proliferació cel·lular en totes les línies estudiades, amb valors de GI₅₀ de l'ordre micromolar (entrades 6–10). Com era d'esperar, l'herboxidiè (**98**) resultà ser l'inhibidor de creixement més potent dels tres compostos, i presentà valors de GI₅₀ de l'ordre nanomolar en front de totes les línies cel·lulars provades.

CAPÍTOL 3

Addicions conjugades d' α -hidroxi etil cetones

Intelligence is the ability to adapt to change.

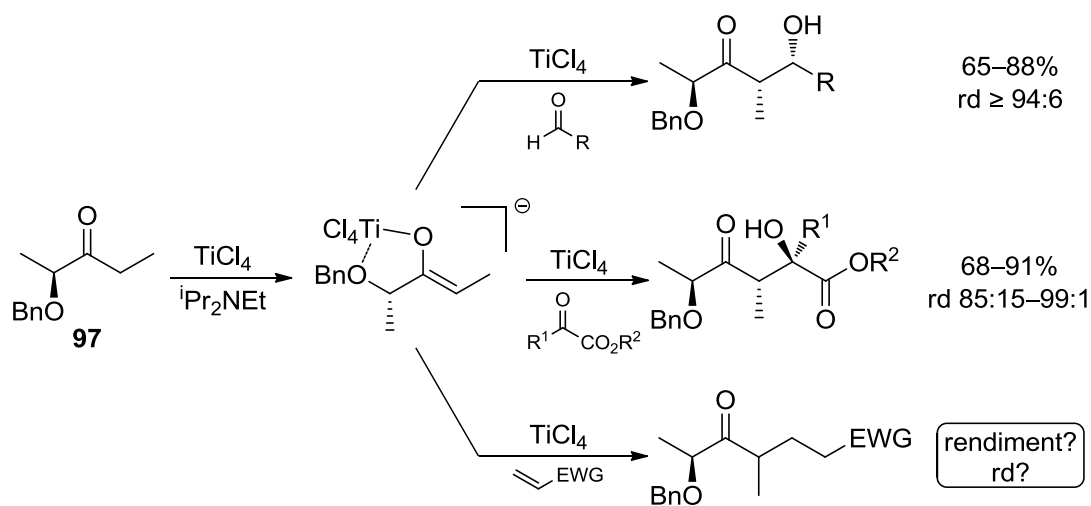
Stephen Hawking

CAPÍTOL 3 *Addicions conjugades d'α-hidroxi etil cetones*

1. INTRODUCCIÓ	- 123 -
1.1. L'addició conjugada	- 123 -
1.2. Addicions de Michael d'enolats alcalins	- 125 -
1.3. Addicions de Michael d'enolats de titani	- 127 -
2. ESTUDIS PRELIMINARS	- 130 -
2.1. Addicions a acrilonitrils	- 130 -
2.2. Addicions a acrilats	- 131 -
3. ADDICIONS DE MICHAEL A ENONES	- 132 -
3.1. Optimització de la reacció	- 132 -
3.2. Addicions a vinil cetones	- 133 -
3.2.1. Determinació de la configuració	- 134 -
3.3. Addicions a cetones conjugades β-substituïdes	- 135 -
3.3.1. Determinació de la configuració	- 137 -
3.4. Consideracions mecanístiques	- 137 -
4. ADDICIONS DE MICHAEL A NITRO ALQUENS	- 141 -
5. REACCIÓ DE C-GLICOSIDACIÓ	- 143 -

1. INTRODUCCIÓ

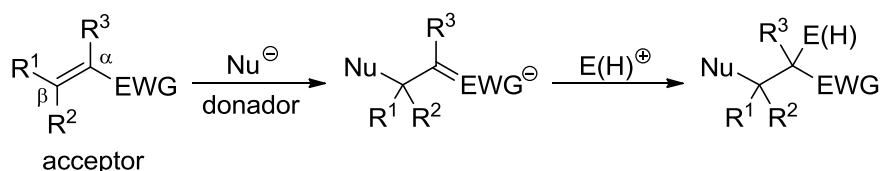
Després d'haver estudiat les reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -hidroxi cetones quirals, ens plantejàrem explorar la reactivitat d'aquests nucleòfils en altres tipus de processos. Tal com s'ha exposat amb anterioritat, coneixíem la seva reactivitat en front d'aldehids^{10b} i cetones,²⁴ però la seva potencialitat sintètica vers altres electròfils era encara un terreny inexplorat. En concret, ens vam plantejar assajar reaccions d'addició conjugada amb enolats de la cetona **97** amb l'objectiu de desenvolupar noves metodologies per a l'obtenció estereoselectiva de nous models estructurals (Esquema 135).



Esquema 135

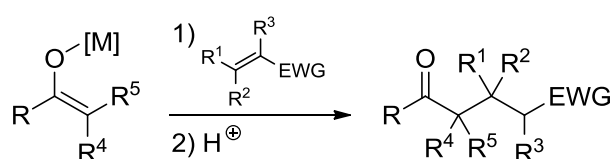
1.1. L'addició conjugada

Una addició conjugada (o addició 1,4) consisteix en l'atac d'un nucleòfil (Nu), sovint anomenat donador, a un sistema insaturat conjugat a un grup atraient d'electrons (EWG) també conegut com acceptor. Aquesta addició nucleòfila genera un intermedi que posteriorment és atrapat amb un electròfil (E), que en el cas més senzill és un protó (Esquema 136).¹¹⁷



Esquema 136

L'addició d'un nucleòfil carbaniónic, típicament un enolat, sobre la posició conjugada d'un carbonil, nitro o nitril α,β -insaturat (EWG a l'Esquema 137) constitueix la versió clàssica de la *reacció de Michael*, en la qual es forma un nou enllaç C–C i fins a tres nous estereocentres, depenent de la naturalesa dels grups R^1 – R^5 .

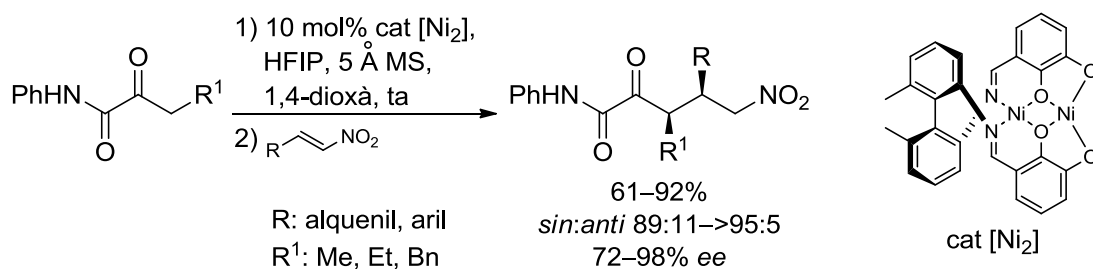


EWG: COR', NO_2 , CN

Esquema 137

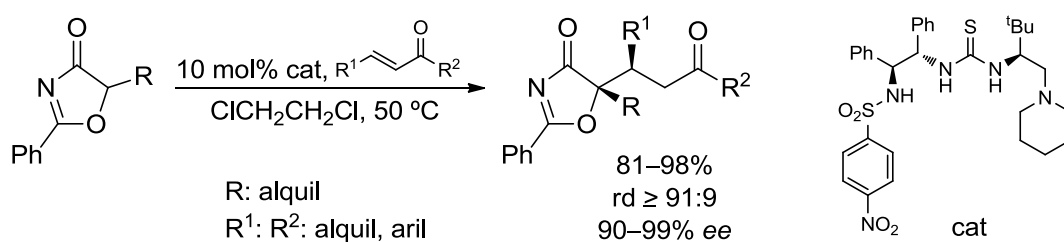
Dins les diverses eines disponibles pels químics orgànics sintètics, aquesta reacció és una de les més rellevants en la formació d'enllaços C–C. Així, el potencial sintètic d'aquesta transformació, juntament amb la gran diversitat de donadors i acceptors disponibles, ha esperonat el desenvolupament d'un ampli ventall de metodologies orientades a l'obtenció majoritària d'un dels possibles estereoisòmers amb rendiments elevats. En particular, els darrers anys han estat testimoni d'avenços extraordinaris en el camp de la catàlisi asimètrica (tant amb àcids de Lewis quirals¹¹⁸ com en organocatàlisi¹¹⁹), que és una de les estratègies més utilitzades actualment per controlar l'estereoselectivitat de la reacció.

Per exemple, l'any 2010 Shibasaki i col. van descriure l'addició de Michael estereoselectiva d' α -ceto anilides a nitro alquens en condicions catalítiques.¹²⁰ La utilització d'un catalitzador homodinuclear de Ni promogué la reacció a temperatura ambient i s'obtingueren els corresponents adductes *sin* amb bons rendiments i selectivitats notables (Esquema 138).



Esquema 138

D'altra banda, més recentment Ye i col. publicaren un estudi sobre addicions de Michael estereoselectives de 5*H*-oxazol-4-ones a enones mitjançant organocatàlisi.¹²¹ En efecte, el desenvolupament d'un nou catalitzador tiourea-amina terciària bifuncional derivat de la *L*-*tert*-leucina va permetre obtenir els corresponents adductes de Michael amb excel·lents resultats (Esquema 139).



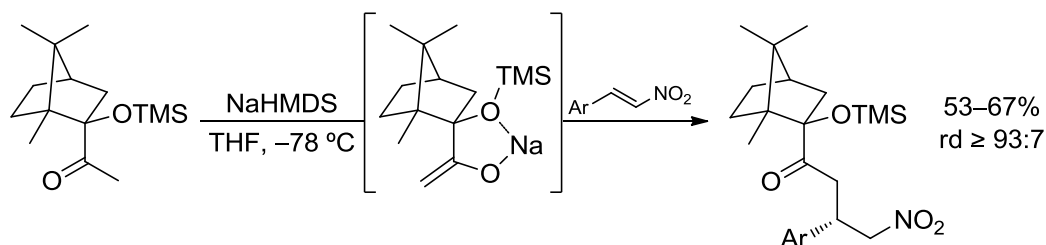
Esquema 139

Tot i aquests avenços, la necessitat de disposar de mètodes robustos i generals, que facilitin la purificació de les mesclures resultants i l'aïllament d'un únic estereoisòmer, fan que la utilització d'enolats generats a nivell estequiomètric continuï ocupant una posició rellevant.

1.2. Addicions de Michael d'enolats alcalins

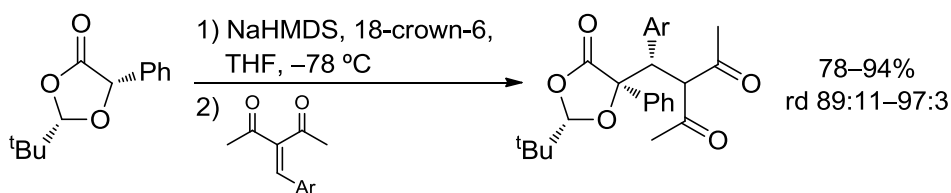
Les addicions de Michael basades en enolats metàl·lics en quantitats estequiomètriques també han centrat l'interès dels químics orgànics sintètics. En especial, les addicions d'enolats de metalls alcalins, típicament de liti o de sodi, han estat ben desenvolupades i també poden oferir resultats competitiu.

Per exemple, Palomo i col. estudiaren la reacció d'enolats alcalins d' α -hidroxi cetones derivades de la càmfora amb nitro alquens aromàtics.¹²² Tot i que els enolats de liti resultaren poc eficients, les reaccions amb l'enolat de sodi proporcionaren els corresponents adductes de Michael amb bons rendiments i diastereoselectivitats excel·lents (Esquema 140).



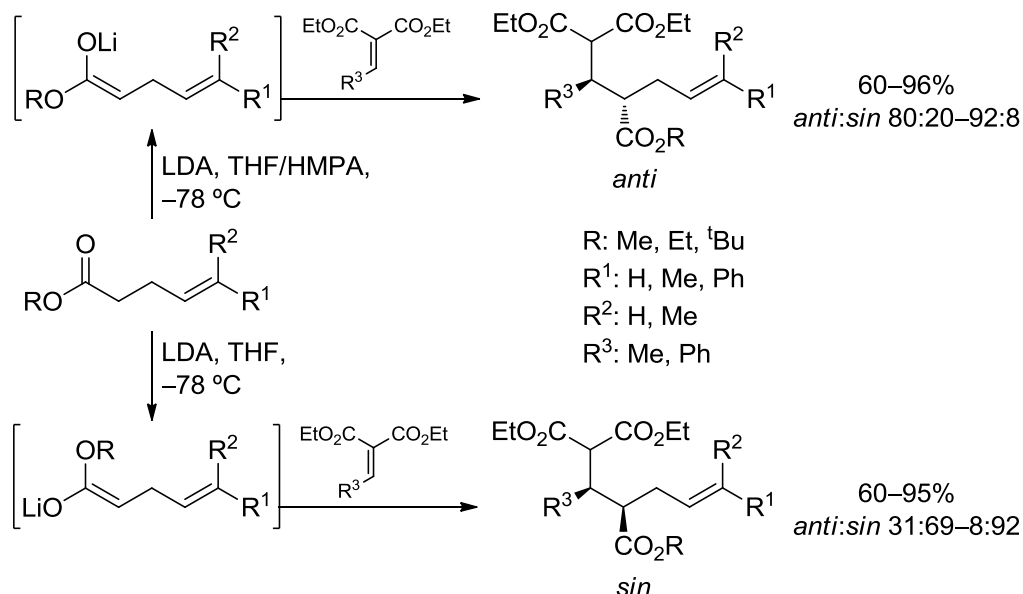
Esquema 140

D'altra banda, en un estudi dedicat a l'obtenció estereoselectiva de pirazoles funcionalitzats, Pedro i col. desenvoluparen l'addició de Michael diastereoselectiva d'un enolat quiral derivat de l'àcid (*S*)-mandèlic i pivalaldehyd.¹²³ Després de comprovar que l'addició d'enolats de liti o de potassi a 1,3-dicetones conjugades oferia selectivitats modestes, les addicions de l'enolat de sodi van proporcionar els corresponents adductes de Michael amb rendiments i diastereoselectivitats excel·lents (Esquema 141).



Esquema 141

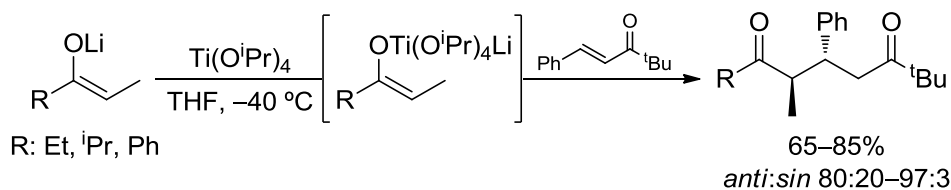
Més recentment, Jahn i col. van publicar un treball sobre addicions de Michael estereoselectives d'enolats d'èsters a compostos α -benziliden i α -alquiliden β -dicarbonílics.¹²⁴ En concret, demostraren que les addicions d'enolats de sodi o potassi sobre malonats conjugats tenien lloc amb selectivitats baixes, mentre que la formació selectiva de *Z* o *E* enolats de liti conduïa, respectivament, als adductes *anti* o *syn* amb bons rendiments i selectivitats (Esquema 142).



Esquema 142

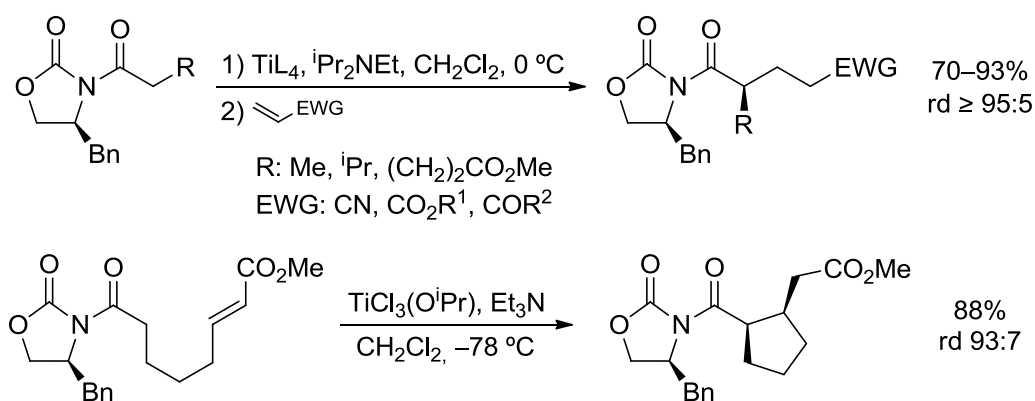
1.3. Addicions de Michael d'enolats de titani

Els enolats de titani han estat escassament utilitzats com a donadors de Michael, malgrat que Bernardi i col. demostraren que podien participar en addicions regio i estereoselectives.¹²⁵ En efecte, les addicions d'enolats de titani de cetones amb *tert*-butil estiril cetona proporcionaven els corresponents adductes d'addició 1,4 amb bon control estereoquímic (Esquema 143). Aquest control venia definit per la geometria de l'enona i la de l'enolat de titani que, al capdavall, depenia d'una formació selectiva de l'enolat de liti inicial.



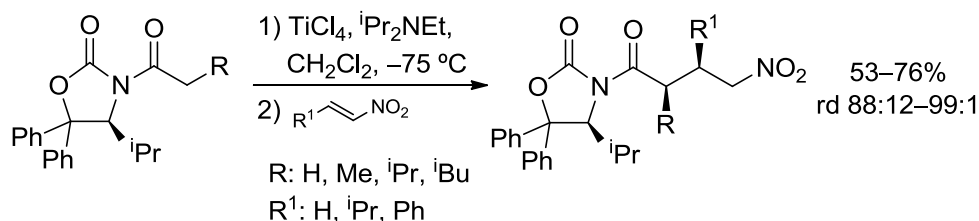
Esquema 143

Paral·lelament, Evans i col. demostraren la utilitat sintètica dels enolats de titani d'*N*-acil oxazolidinones quirals en aquest tipus de reaccions.¹²⁶ En efecte, les addicions de Michael amb diversos acceptors proporcionaven els corresponents adductes amb rendiments i diastereoselectivitats excel·lents, fins i tot en la versió intramolecular de la reacció (Esquema 144).



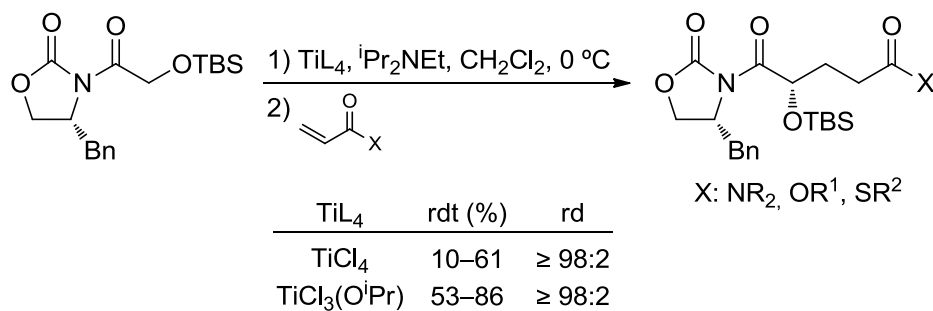
Esquema 144

Uns anys després, el grup de Seebach publicà un treball similar, on s'assajà l'addició de diversos enolats metàl·lics d'*N*-acil oxazolidinones a nitro olefines alifàtiques i aromàtiques.¹²⁷ Mentre que els resultats foren moderats (58–66%, rd 48:52–90:10) en emprar enolats alcalins, els enolats de titani van generar els corresponents adductes de Michael amb millors rendiments i diastereoselectivitats (Esquema 145).



Esquema 145

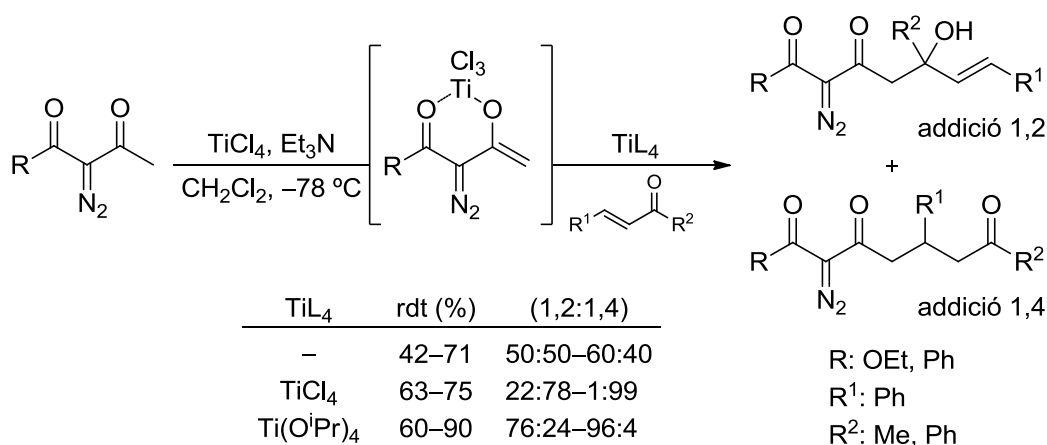
En la mateixa línia, més recentment Urpí i Vilarrasa van publicar un estudi d'addicions de Michael d'enolats de titani d'*N*-glicolil oxazolidinones quirals.¹²⁸ S'assajà la reacció amb diferents compostos carbonílics α,β -insaturats utilitzant TiCl_4 o $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ com a àcid de Lewis (Esquema 146). En tots els casos s'obtingué un únic diastereòmer però els rendiments foren notablement superiors en enolitzar amb $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$.



Esquema 146

Si bé aquests exemples mostren la potencialitat sintètica dels enolats de titani quirals en el context de les addicions de Michael estereoselectives, cal tenir present que la seva utilitat ve condicionada a l'eliminació de l'auxiliar quiral intern. A més, en molts casos s'ha demostrat la necessitat d'un segon equivalent d'un àcid de Lewis, ja sigui per activar l'acceptor o, fins i tot, per obtenir un bon control de la regioselectivitat.

Un exemple d'aquest fet fou descrit per Wang i col. en un estudi d'addicions d'enolats de titani derivats de compostos α -diazò β -ceto carbonílics sobre enones.¹²⁹ Quan les reaccions s'assajaren sense un segon equivalent d'àcid de Lewis, s'observà una manca de regioselectivitat i els corresponents adductes s'obtingueren amb rendiments baixos (Esquema 147). En canvi, la presència d'un segon equivalent de TiCl_4 possibilità l'obtenció dels compostos d'addició conjugada amb bons rendiments i regioselectivitats. Sorprenentment, dos àcids de Lewis *a priori* similars com el $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ i el TiCl_4 mostraren selectivitats d'addició 1,2/1,4 oposades, posant de manifest el paper clau de l'àcid de Lewis en aquest tipus de reaccions.



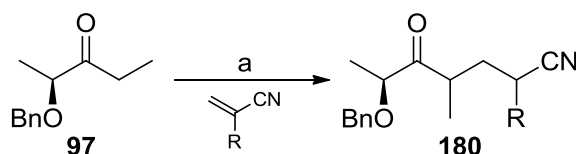
Esquema 147

En definitiva, els estudis que s'acaben d'exposar demostren l'eficàcia dels enolats de titani quirals en addicions de Michael estereoselectives. No obstant, fins on arriba el nostre coneixement, no existeix cap exemple en la bibliografia on el control de substrat vingui donat per l'enolat de titani d'una α -hidroxi cetona en absència d'auxiliars quirals. Tenint present aquest fet i aprofitant la nostra experiència amb aquests substrats, vam decidir obrir una nova via d'investigació al nostre grup de recerca focalitzada en el desenvolupament d'addicions de Michael estereoselectives d'enolats de titani d' α -hidroxi cetones quirals.

2. ESTUDIS PRELIMINARS

2.1. Addicions a acrilonitrils

Inicialment vam explorar l'addició de l'enolat de titani de **97** amb acrilonitrils (Esquema 148). Desafortunadament, aquests acceptors de Michael resultaren poc reactius i en cap de les proves realitzades s'observà la formació de l'adducte **180** (Taula 14).



Esquema 148. Reactius i condicions: a) [i] TiL_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{CN}$, T, t.

Entrada	R	TiL_4 (eq.)	T ($^\circ\text{C}$)	t (dies)	rdt (%)
1	H	$\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ (1.1)	-78 a -25	3	-
2	H	TiCl_4 (1.1)	-78 a 5	2	-
3	H	TiCl_4 (2.1)	-78 a 5	1	-
4	Cl	TiCl_4 (1.1)	-78 a -25	3	-
5	Cl	TiCl_4 (2.1)	-78 a -25	1	-

Taula 14

Fins i tot en forçar les condicions de reacció, sigui allargant el temps, augmentant la temperatura o afegint un segon equivalent d'àcid de Lewis, l'enolat de titani de **97** fou incapaç de reaccionar amb acrilonitril (entrades 1–3). Per contra, en tots els casos es recuperà material de partida i, a més, s'observà la formació de traces del producte d'autocondensació **181** (Figura 12), provinent de l'atac de l'enolat sobre la pròpia cetona de partida **97**, fet indicatiu de la reversibilitat de l'enolització a les temperatures de treball. Un acceptor millor com el 2-cloroacrilonitril tampoc donà lloc al producte d'addició desitjat (entrades 4 i 5).

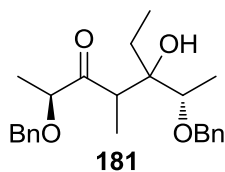
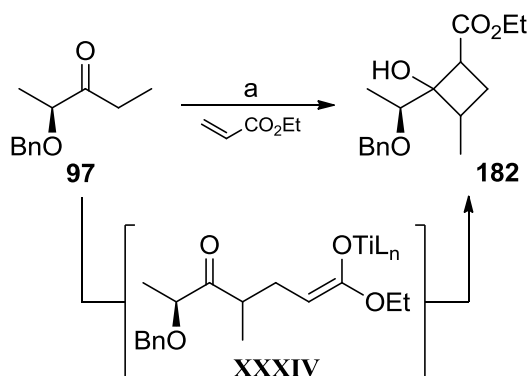


Figura 12

2.2. Addicions a acrilats

A la vista de la manca de reactivitat dels acrilonitrils, vam decidir assajar la reacció amb acrilats. En provar l'addició de l'enolat de titani de **97** amb acrilat d'etil s'observà la formació d'un nou adducte (**182**, vegeu l'Esquema 149), provinent de l'atac intramolecular de l'enolat intermedi **XXXIV** sobre el carbonil de la cetona. En les condicions de reacció assajades ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 15 h) el producte **182** s'obtingué diastereomèricament pur, però els rendiments foren baixos (Taula 15). A més, també es formà el producte d'autocondensació **181** i es recuperà cetona de partida sense reaccionar, de manera anàloga a com havia succeït amb els acrilonitrils. És important destacar que la utilització d'un equivalent de $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ fou suficient per formar **182** (entrada 1), mentre que l'enolització amb TiCl_4 requerí un segon equivalent d'àcid de Lewis perquè la reacció tingués lloc (compareu les entrades 2 i 3).



Esquema 149. Reactius i condicions: a) [i] TiL_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; [ii] 1.2 eq $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$, -78 a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 h.

Entrada	TiL_4 (eq.)	rd ^a	rdt (%)
1	$\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ (1.1)	$\geq 97:3$	14
2	TiCl_4 (1.1)	$\geq 97:3$	-
3	TiCl_4 (2.1)	$\geq 97:3$	11

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció.

Taula 15

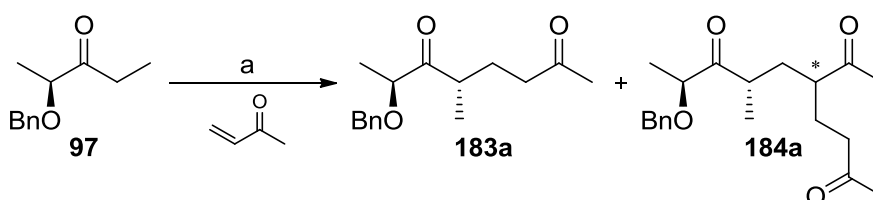
En resum, podem dir que els acrilats presenten una reactivitat superior als acrilonitrils, tot i que els resultats obtinguts no són sintèticament útils. Les condicions de reacció necessàries perquè l'addició conjugada tingui lloc amb aquests acceptors són massa extremes per a l'estabilitat de l'enolat de titani de **97**, provocant la seva degradació i

l'aparició del subproducte d'autocondensació **181**. No obstant això, aquests resultats ens van animar a estudiar l'addició de Michael amb enones.

3. ADDICIONS DE MICHAEL A ENONES

3.1. Optimització de la reacció

Inicialment, s'assajà la reacció de **97** amb metil vinil cetona (Esquema 150). Per tal d'obtenir un protocol optimitzat es realitzaren diverses proves, els resultats de les quals es resumeixen a la Taula 16.



Esquema 150. Reactius i condicions: a) [i] TiL_4 , 1.1 eq ${}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq $\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$, T, t.

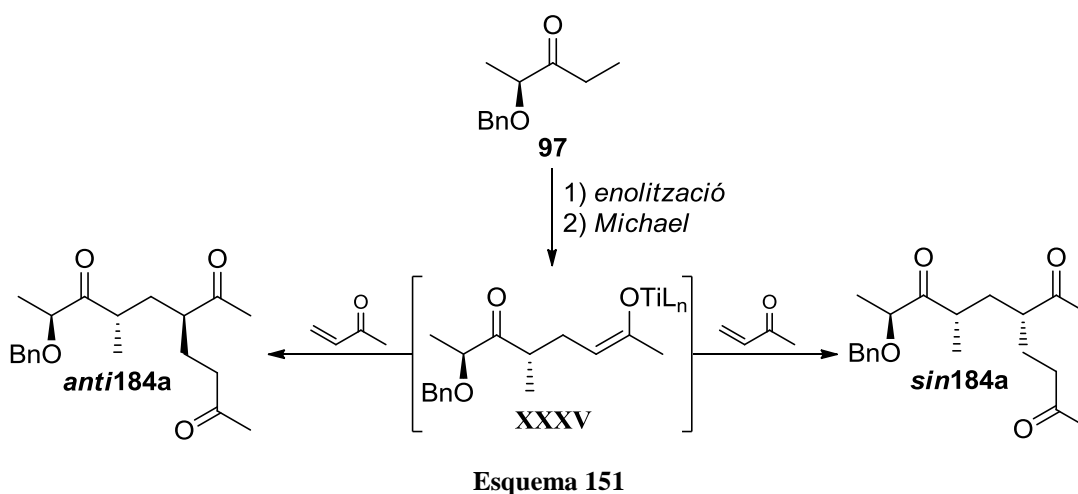
Entrada	TiL_4 (eq.)	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	rd ^a 183a	rdt (%) 183a	rd ^a 184a	rdt ^b (%) 184a
1	$\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ (1.1)	-78	2	$\geq 97:3$	49	-	-
2	$\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ (2.1)	-78	2	$\geq 97:3$	34	-	-
3	TiCl_4 (1.1)	-78	2	$\geq 97:3$	23	-	-
4	TiCl_4 (2.1)	-78	2	$\geq 97:3$	64	-	-
5 ^c	TiCl_4 (2.1)	-78	6	$\geq 97:3$	26	80:20	20
6 ^d	TiCl_4 (2.1)	-78	2	$\geq 97:3$ ^e	53 ^e	80:20 ^f	13 ^f
7	TiCl_4 (2.1)	-78 a -40	2	$\geq 97:3$	47	80:20	16

^a Determinada per RMN de ${}^1\text{H}$ en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers. ^c S'addicionaren 0.8 eq. més d'enona després de 4 h. ^d Prova realitzada amb *ent*-**97** i 2.5 eq. d'enona. ^e Dades d'*ent*-**183a**. ^f Dades d'*ent*-**184a**.

Taula 16

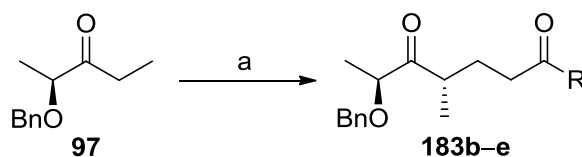
L'enolització amb 1.1 eq. de $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ i posterior reacció a -78°C durant 2 h forní l'adducte de Michael **183a** com a únic diastereòmer amb un 49% de rendiment (entrada 1). En aquest cas, però, l'addició d'un segon equivalent d'àcid de Lewis no millorà els resultats (entrada 2). Tanmateix, en emprar TiCl_4 en l'enolització, l'addició d'un

equivalent extra va proporcionar **183a** amb bon rendiment (compareu les entrades 3 i 4). Amb l'objectiu de millorar aquest resultat vam assajar la reacció a temps més llargs i amb més equivalents de metil vinil cetona (entrades 5 i 6). Els rendiments de **183a** davallaren i a més, per a la nostra sorpresa, aparegué un nou adducte (**184a**), resultat de l'addició de Michael de l'enolat de titani intermedi **XXXV** (Esquema 151) sobre una segona molècula d'enona. Aquesta addició es produïa amb certa selectivitat i, en realitat, fornïa **184a** com a mescla de diastereòmers (*anti***184a** i *sin***184a**) amb una relació diastereomèrica prou notable (rd 80:20).^{*} Finalment, es comprovà que un augment de la temperatura no conduïa a majors rendiments de **183a**, sinó a la formació del producte **184a** (entrada 7).



3.2. Addicions a vinil cetones

Paral·lelament a la realització d'aquesta Tesi Doctoral, Alejandro Gómez completà aquest estudi com a part del seu Màster,¹³⁰ aplicant el protocol optimitzat anteriorment a d'altres vinil cetones (Esquema 152). Els resultats que obtingué es resumeixen a la Taula 17.



Esquema 152. Reactius i condicions: a) [i] 2.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq $\text{CH}_2=\text{CHCOR}$, -78°C , 2 h.

^{*} Malauradament desconeixem quin dels diastereòmers és el majoritari.

Entrada	Enona	R	Adducte	rd ^a	rdt (%)
1	b	Et	183b	$\geq 97:3$	62
2	c	(CH ₂) ₂ Ph	183c	$\geq 97:3$	62
3	d	Cy	183d	$\geq 97:3$	65
4	e	(S) CH(OTBS)CH ₂ Ph	183e	$\geq 97:3$	78

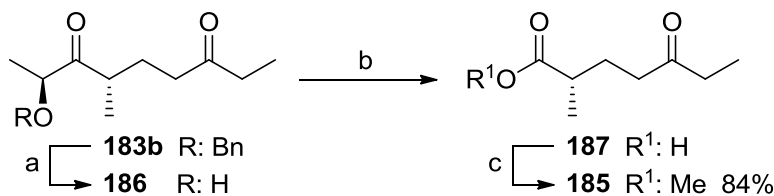
^aDeterminada per RMN de ¹H en el cru de reacció.

Taula 17

Com es pot observar, els adductes **183b–d** s'aïllaren amb rendiments comparables a l'obtingut amb **183a** (compareu les entrades 1–3 de la Taula 17 amb l'entrada 4 de la Taula 16). A més, la naturalesa de la cadena lateral R no tingué un impacte significatiu sobre el control estereoquímic, ja que en tots els casos s'obtingué un únic adducte de Michael. Fins i tot, la presència d'un estereocentre en α al carbonil no influí en la diastereoselectivitat de la reacció, però millorà sensiblement el rendiment de l'adducte obtingut (**183e**, entrada 4).

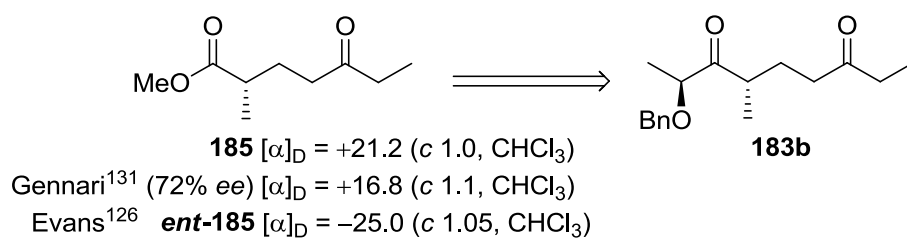
3.2.1. Determinació de la configuració

Alejandro Gómez¹³⁰ també elucidà la configuració dels adductes anteriors mitjançant una correlació química de **183b** amb l'(*S*)-2-metil-5-oxoheptanoat de metil (**185**, vegeu l'Esquema 153), les dades físiques i espectroscòpiques del qual es troben descrites a la bibliografia.^{126,131} La seqüència de reaccions implicà la desprotecció de l'hidroxil en α al carbonil, l'oxidació de la hidroxi cetona resultant **186** per formar l'àcid carboxílic **187** i, finalment, l'esterificació d'aquest per obtenir el producte desitjat **185** amb un 84% de rendiment global.



Esquema 153. Reactius i condicions: a) H₂, Pd/C, EtOH, ta, 3 h; b) NaIO₄, 2:1 MeOH/H₂O, ta, 1.5 h; c) [i] ^tPr₂NEt, PivCl, THF, 0 °C, 1 h; [ii] DMAP cat, MeOH, 0 °C a ta, 18 h.

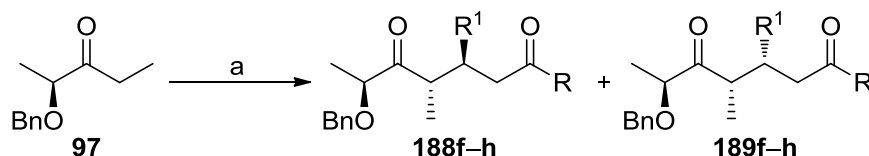
Les dades físiques i espectroscòpiques de **185** concordaren amb les descrites a la bibliografia^{126,131} i van permetre assignar la configuració de l'adducte **183b** (Esquema 154).



Esquema 154

3.3. Addicions a cetones conjugades β -substituídes

Un cop estudiada l'addició de Michael a vinil cetones, vam aplicar les condicions optimitzades a diferents cetones conjugades β -substituídes, com l'*(E)*-4-fenil-3-buten-2-ona (**f**), l'*(E)*-4-hexen-3-ona (**g**) i la 2-ciclohexenona (**h**, Esquema 155). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 18.



Esquema 155. Reactius i condicions: a) [i] 2.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; [ii] 1.2 eq R¹CH=CHCOR, T, 2 h.

Entrada	Enona	R ¹	R	T (°C)	Adductes	rd (188:189) ^a	rd ^b (%)
1 ^c	f	Ph	Me	-78	188f i 189f	89:11	5 ^d
2	g	Me	Et	-78	188g i 189g	90:10	17
3	h	-(CH ₂) ₃ -		-78	188h i 189h	-	-
4	f	Ph	Me	-78 a -40	188f i 189f	89:11	42 ^d
5	g	Me	Et	-78 a -40	188g i 189g	90:10	75
6	h	-(CH ₂) ₃ -		-78 a -40	188h i 189h	66:34	19

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers. ^c 3 h de reacció. ^d Rendiment de **188f** diastereomèricament pur.

Taula 18

Quan assajàrem l'aplicació de les condicions optimitzades per a la metil vinil cetona a aquests sistemes, els adductes de Michael **188f** i **188g** s'obtingueren amb rendiments molt baixos (entrades 1 i 2) i, fins i tot, en el cas de la 2-ciclohexenona la reacció no

tingué lloc (entrada 3). No obstant, el control estereoquímic que oferí l'enolat de titani de **97** seguia sent bo (rd \geq 89:11, entrades 1 i 2). En vista d'aquesta pobra reactivitat, estudiàrem l'efecte de la temperatura. Així, portar la reacció fins a -40 °C resultà en una millora del rendiment dels adductes **188f** i **188g** sense provocar una erosió en la diastereoselectivitat (entrades 4 i 5), i també s'obtingué producte d'addició **188h**, tot i que el control estereoquímic fou pobre (rd 66:34, entrada 6). Cal comentar que en cap d'aquests casos es formà producte de doble addició de Michael, a diferència del que s'havia observat amb la metil vinil cetona.

Aquests resultats ens permeten concloure que l'addició de Michael de l'enolat de titani de **97** a cetones conjugades β -substituïdes és viable, però es requereix un augment de la temperatura de reacció. Els rendiments i les diastereoselectivitats són bons per al cas d'*(E)*-enones, essent sensibles a canvis estereoelectrònics en el doble enllaç. En canvi, la reacció no sembla sintèticament útil per a *(Z)*-enones, donat que tant el rendiment com la selectivitat disminueixen notablement.

3.3.1. Determinació de la configuració

La configuració del segon estereocentre generat en els adductes anteriors es pogué elucidar per difracció de raigs X del producte **188f** (Figura 13).

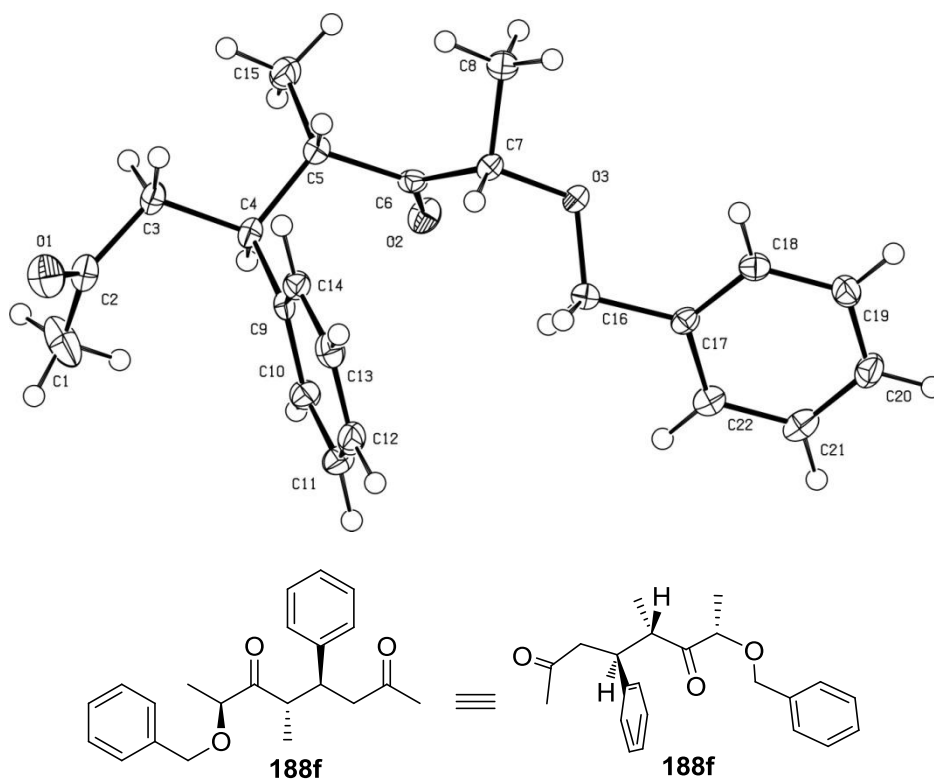


Figura 13

3.4. Consideracions mecanístiques

Malgrat s'ha comprovat que l'addició de l'enolat de titani de la cetona **97** sobre enones és factible amb un equivalent d'àcid de Lewis, les evidències experimentals han demostrat que la presència d'un segon equivalent de TiCl_4 és necessària per obtenir els adductes de Michael amb bons rendiments. Aquest fet ens indica que el segon àcid de Lewis deu estar involucrat d'alguna manera en l'estructura del complex **97**- TiCl_4 , fent-lo inclús més reactiu, i que no resta lliure en el medi ja que la posterior addició de l'amina terciària conduiria a la formació irreversible del complex $\text{TiCl}_4\text{-}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, que impediria la generació de l'enolat i, per tant, la formació dels adductes de Michael. Tot això ens porta a pensar en un mecanisme on hi ha involucrat un enolat de titani bimetal·lic.

En la bibliografia es poden trobar descrites estructures dimèriques que contenen dos àtoms de titani que s'expliquen per la formació de ponts entre ells. Així, és ben conegut que els complexos cetona-TiCl₄ amb estequiometria 1:1 existeixen com a espècies dimèriques amb ponts de clor (**XXXVI** a la Figura 14).¹³² D'altra banda, s'ha proposat que l'epoxidació de Sharpless transcorre a través d'espècies catalítiques que contenen un anell de quatre baules amb dos àtoms de titani connectats per ponts d'oxígens (**XXXVII** a la Figura 14).¹³³

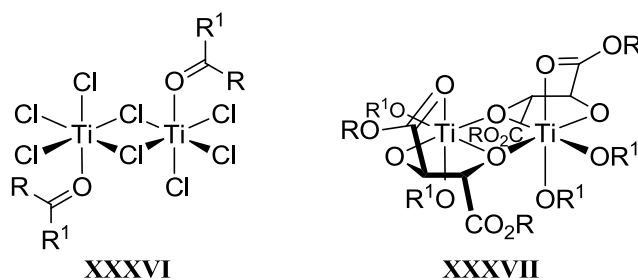
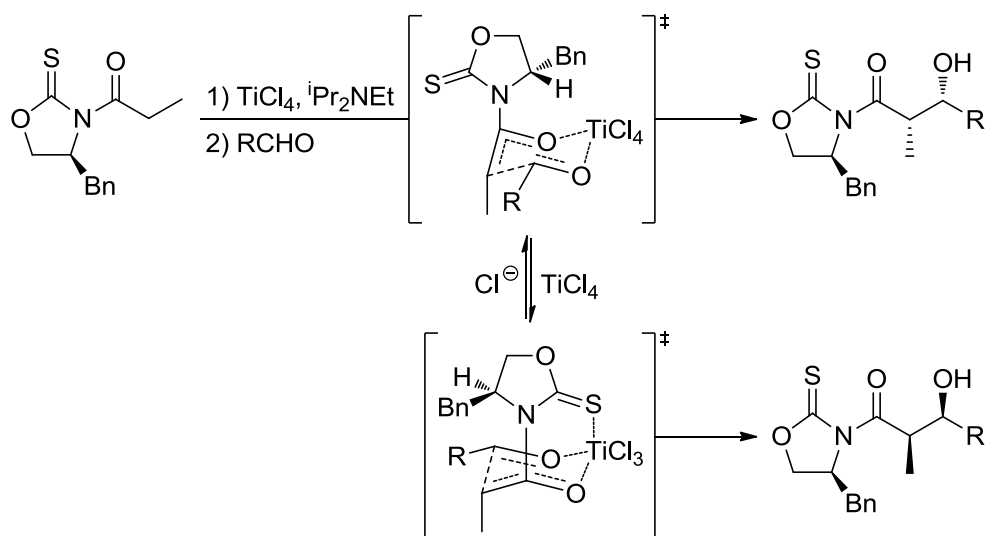


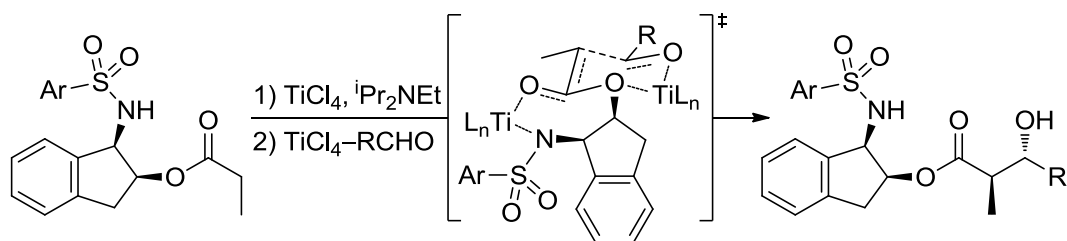
Figura 14

Diversos autors també han proposat espècies bimetal·liques en reaccions aldòliques basades en enolats de titani. En efecte, hi ha exemples que apunten que la presència d'un segon equivalent de TiCl₄ modifica l'estructura de l'enolat. Així, Crimmins destacà que els enolats de titani d'una *N*-propanoïl-1,3-oxazolidin-2-tiona, obtinguts amb un o dos equivalents de TiCl₄, són dues espècies diferents (Esquema 156).¹³⁴ Per explicar aquest fet suggerí que la segona molècula de TiCl₄ captura un ió clorur de l'enolat format amb un equivalent d'àcid de Lewis. El nou enolat reacciona amb un aldehid a través d'un estat de transició quelat per donar un aldol diferent a l'obtingut amb un equivalent de TiCl₄.



Esquema 156

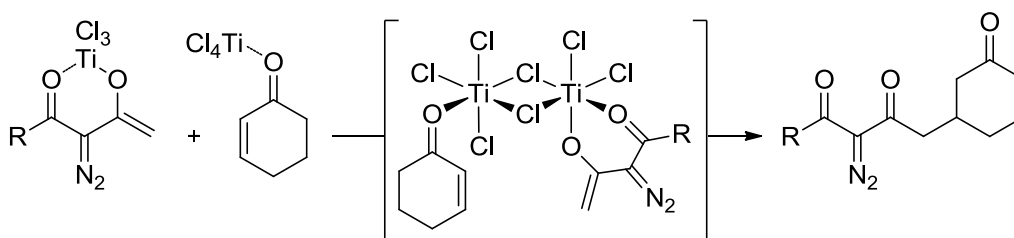
D'altra banda, Ghosh assumí que l'enolat de titani d'un *O*-propanoïl-1-arilsulfonamido-2-indanol és un quelat i que el segon equivalent de TiCl_4 que complexa l'aldehid s'uneix a l'oxigen indaniloxi i provoca un canvi en la geometria de l'estat de transició (Esquema 157).¹³⁵



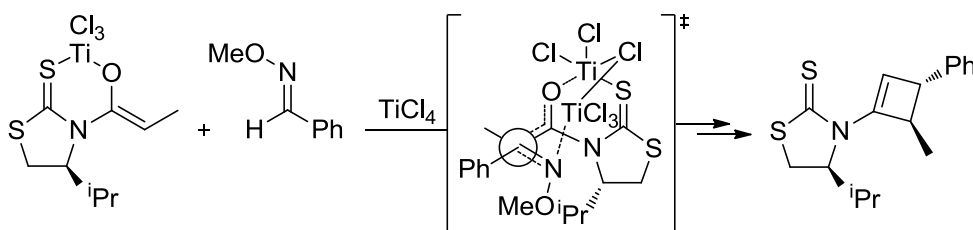
Esquema 157

En altres processos també s'han descrit models basats en enolats de titani bimetal·lics. Per exemple, Wang proposà que un complex amb dos ponts de clor unint dos àtoms de titani permet obtenir una elevada regioselectivitat en l'addició 1,4 d'un enolat de titani a una enona activada amb TiCl_4 (Esquema 158).¹²⁹ D'altra banda, Liotta també va descriure un estat de transició que inclou un pont amb clors per explicar l'estereoselectivitat en l'addició d'un enolat de titani a *O*-metil oximes activades amb TiCl_4 (Esquema 158).¹³⁶

Wang

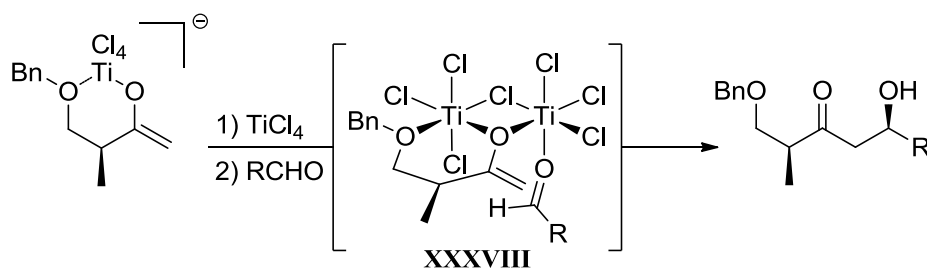


Liotta



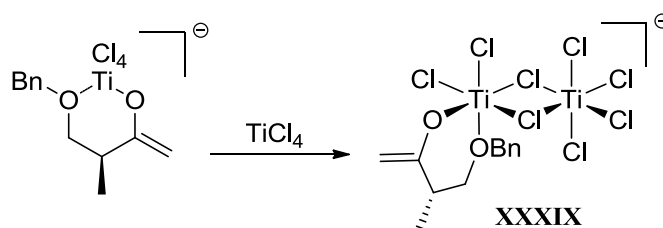
Esquema 158

El nostre grup de recerca també va proposar un model basat en un enolat de titani bimetal·lic per explicar l'estereoselectivitat de les reaccions aldòliques de la β -benziloxi metil cetona derivada de l'èster de Roche.¹³⁷ Aquest model assumia que el segon equivalent de TiCl_4 s'unia a l'enolat de titani per generar una espècie bimetal·lica (XXXVIII a l'Esquema 159).



Esquema 159

Tanmateix, estudis teòrics encara en curs apunten a que l'espècie bimetal·lica més probable inclou dos ponts de clor (XXXIX a l'Esquema 160) i que l'obtenció d'un o altre diastereòmer depèn de l'àtom de titani al qual es coordina l'aldehyd.



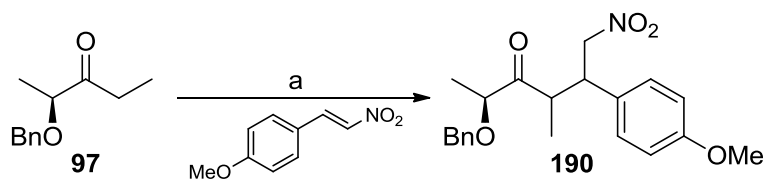
Esquema 160

La complexitat estructural de les espècies involucrades que revelen aquests estudis fa que, ara per ara, resulti agosarat aventurar un model mecanístic per a les addicions de Michael dels enolats de titani de l' α -benziloxi cetona **97**. No obstant, sembla raonable pensar que la reacció transcorre a través d'enolats de titani bimetal·lics amb ponts de clor sobre els que les cetones α,β -insaturades es coordinin d'una manera precisa que produeixi les elevades diastereoselectivitats observades.

4. ADDICIONS DE MICHAEL A NITRO ALQUENS

Una vegada explorada la reactivitat de l'enolat de titani de la cetona **97** amb acrilonitrils, acrilats i enones, vam centrar la nostra atenció en l'avaluació de les addicions de Michael a nitro alquens. Donat que havíem desenvolupat un protocol prou efectiu, inicialment vam aplicar les mateixes condicions experimentals per a la reacció amb l'(E)-4-metoxi- β -nitroestirè (Esquema 161). Malauradament, si bé s'aprecià la ràpida desaparició de la cetona de partida per CCF, després d'aturar la reacció i tractar el cru seguint el protocol habitual (vegeu l'entrada 1 de la Taula 19), la seva anàlisi per RMN de ^1H mostrà una gran quantitat de cetona de partida, juntament amb l'adducte desitjat **190**, el qual s'aïllà com a únic diastereòmer amb un 19% de rendiment.* Tot i això, aquest resultat suggeria una reacció de retro-Michael durant el tractament del cru. Per això vam decidir repetir la reacció i aturar-la de manera habitual, però sense fer el rentat posterior amb base (entrada 2). D'aquesta manera no es detectà **97** en l'espectre d'RMN de ^1H del cru i **190** s'aïllà amb un 41% de rendiment. No obstant, en l'espectre del cru també s'observaven altres pics, que vam atribuir a un intermedi no hidrolitzat, on possiblement el titani es trobés coordinat amb el grup nitro i el carbonil. Així, vam aturar la reacció amb un àcid més fort, però el rendiment només millorà lleugerament (52%, entrada 3). Posteriorment, ens vam adonar que aquest intermedi resistent a la hidròlisi degradava durant la purificació per cromatografia en columna, fet que explicava els baixos rendiments obtinguts (tenint en compte que les conversions eren completes). Per corroborar aquesta hipòtesi, vam dissenyar una prova on s'aturà la reacció per addició d'una suspensió de sílica en CH_2Cl_2 , que efectivament provocà la degradació total de l'intermedi (entrada 4).

* Malauradament encara no coneixem la configuració de **190**.



Esquema 161. Reactius i condicions: a) [i] 2.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq (*E*)-4-metoxi- β -nitroestirè, -78°C , t; [iii] Tractament final.

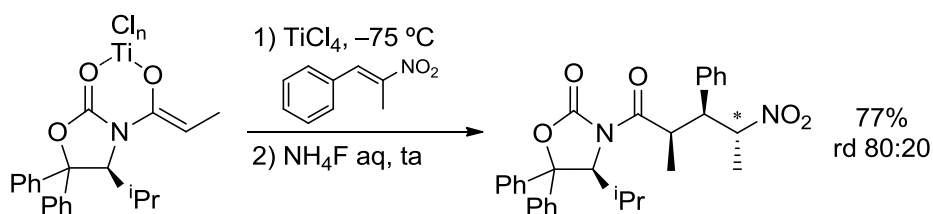
Entrada	t (h)	Tractament final	rd ^a	rdt (%)
1 ^b	1	NH_4Cl sat, ta, 10 min ^c	$\geq 97:3^d$	19 ^d
2	1.5	NH_4Cl sat, ta, 10 min ^e	$\geq 97:3$	41 ^f
3	1.5	HCl 1 M, ta, 15 min ^e	$\geq 97:3$	52 ^f
4	1.5	sílca/ CH_2Cl_2 , ta, 10 min ^e	- ^g	-

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^b Prova realitzada amb *ent*-**97**. ^c Tractament posterior amb NaHCO_3 sat. ^d Dades d'*ent*-**190**. ^e Tractament posterior sense NaHCO_3 sat. ^f No s'observà material de partida per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^g Mescla complexa.

Taula 19

En definitiva, la reacció amb l'(*E*)-4-metoxi- β -nitroestirè es produeix de manera ràpida a -78°C , amb total conversió i excel·lent diastereoselectivitat. Això demostra que l'addició de Michael de l'enolat de titani de **97** amb nitro alquens pot arribar a ser un procés sintèticament útil. La clau de l'èxit serà trobar les condicions adequades per hidrolitzar l'intermedi de titani corresponent.

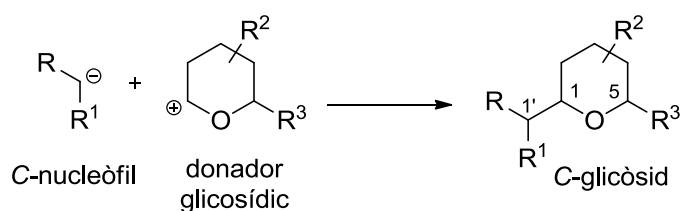
De fet, Seebach i col. es trobaren amb un problema similar en estudiar l'addició de l'enolat de titani d'una *N*-acil oxazolidinona amb nitro olefines.¹²⁷ En concret, la reacció amb l'(*E*)- β -metil- β -nitroestirè generà un intermedi Ti-nitronat estable, que finalment va ser hidrolitzat amb una solució aquosa de NH_4F a temperatura ambient (Esquema 162).



Esquema 162

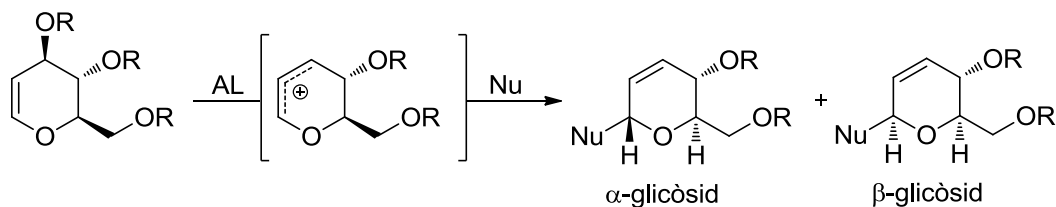
5. REACCIÓ DE C-GLICOSIDACIÓ

La síntesi estereoselectiva dels heterocicles oxigenats de cinc i sis baules és particularment atractiva per la seva presència en l'estructura de nombrosos productes naturals.^{86,138} Una de les aproximacions a la síntesi d'aquestes estructures consisteix en la modificació d'un sistema cíclic prèviament constituït. En aquest context, les reaccions de C-glicosidació de sistemes pirànics (Esquema 163) són especialment interessants, ja que permeten la construcció d'un enllaç C–C i la generació simultània de dos nous estereocentres (si $R \neq R^1 \neq H$ a l'Esquema 163).



Esquema 163

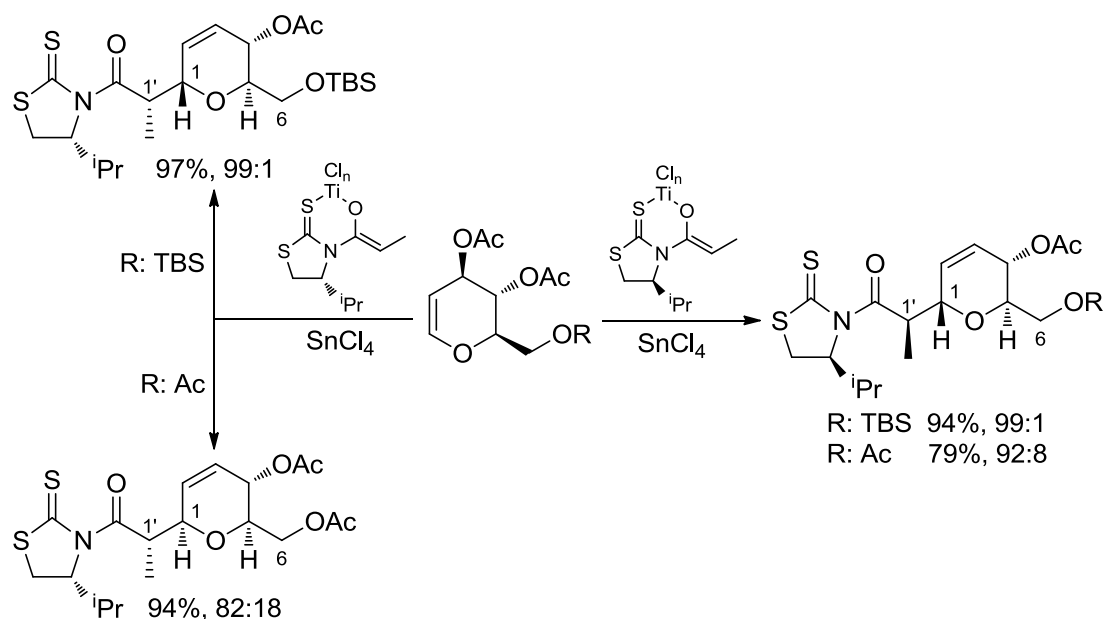
Una reacció d'aquesta mena implica la creació de l'enllaç exocíclic C1'–C1 per addició d'un C-nucleòfil sobre l'acceptor cíclic degudament activat, conegut com a donador glicosídic. Es tracta d'una estratègia formalment senzilla que aprofita la gran diversitat de donadors glicosídics, dels quals cal destacar els glicals, derivats del 3,4-dihidro-2*H*-pirà amb una funció oxigenada en la posició al·lílica. Aquests substrats són força interessants perquè el seu tractament amb àcids de Lewis sota condicions suaus genera els corresponents intermedis oxocarbènics, que reaccionen fàcilment amb un ampli ventall de nucleòfils.¹³⁹ Aquestes transformacions són molt regio i estereoselectives i solen donar els derivats C1-substituïts 2,3-insaturats amb estereoquímica α . Un exemple paradigmàtic, la glicosidació amb un D-glucal, es mostra a l'Esquema 164.



Esquema 164

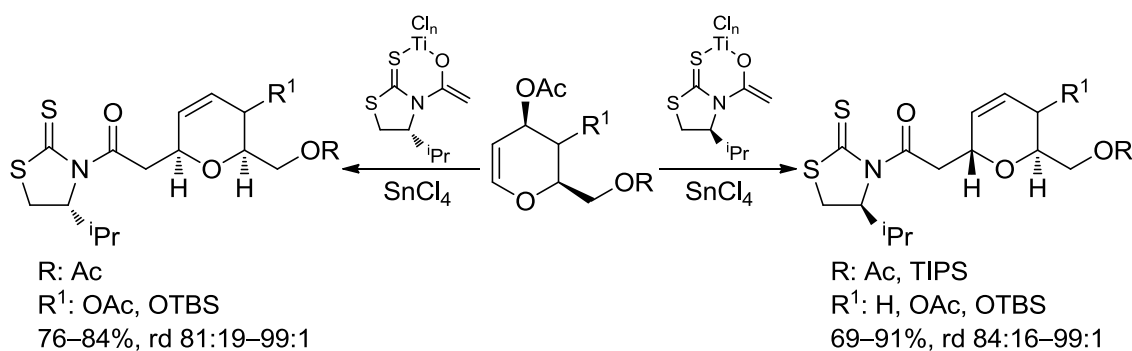
En aquest context, estudis realitzats en el nostre grup de recerca per Igor Larrosa, en la seva Tesi Doctoral,¹⁴⁰ van permetre el desenvolupament d'una metodologia de C-

glicosidació a partir d'enolats de titani d'*N*-acil tiazolidintiones quirals. En concret, l'addició d'enolats derivats de l'(*R*) i l'(*S*)-4-isopropil-*N*-propanoil-1,3-tiazolidin-2-tiona a glicals, en presència de SnCl₄, permetia obtenir tres dels quatre diastereòmers possibles (Esquema 165).¹⁴¹ Així, els α i els β -C-glicòsids s'obtenien amb elevades diastereoselectivitats i bons rendiments partint del mateix donador glicosídic, de manera que l'auxiliar quiral controlava la configuració de C1' mentre que la de C1 depenia tant de l'auxiliar com de la naturalesa del grup protector en C6 del glical.



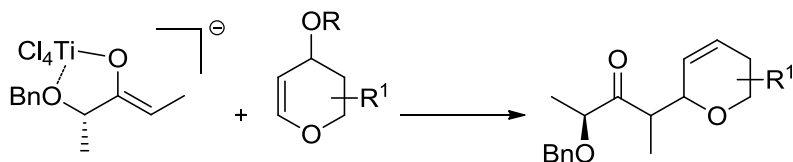
Esquema 165

Posteriorment, Erik Gálvez en la seva Tesi Doctoral¹⁴² completà aquest treball partint de l'(*R*) i l'(*S*)-4-isopropil-*N*-acetil-1,3-tiazolidin-2-tiona, confirmant que les addicions dels seus enolats de titani a glicals també proporcionaven els α o els β -C-glicòsids amb bons rendiments i diastereoselectivitats elevades (Esquema 166).¹⁴³



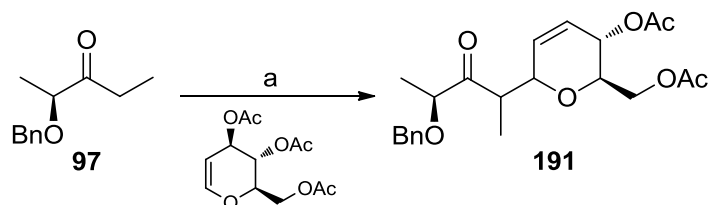
Esquema 166

Tenint en compte aquests precedents i seguint el nostre estudi de la reactivitat de l'enolat de titani de **97** amb diferents electròfils, vam explorar la seva addició a un glicial en una reacció de C-glicosidació. Si bé aquesta reacció no és una addició conjugada com les estudiades fins ara en aquest Capítol, també podia proporcionar adductes estructuralment complexos d'interès sintètic (Esquema 167).



Esquema 167

En concret, assajàrem la reacció amb el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (Esquema 168). Els resultats de les diferents proves realitzades es resumeixen a la Taula 20. Com era previsible, també fou necessari un segon equivalent de TiCl_4 perquè la reacció tingués lloc (compareu les entrades 1 i 3). A més, es van requerir temps de reacció llargs i temperatures elevades (compareu les entrades 2 i 3) per tal d'obtenir el corresponent C-glicòsid **191** amb un rendiment i una selectivitat acceptables (47%, rd 75:25,* entrada 3).



Esquema 168. Reactius i condicions: a) [i] TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, T, t.

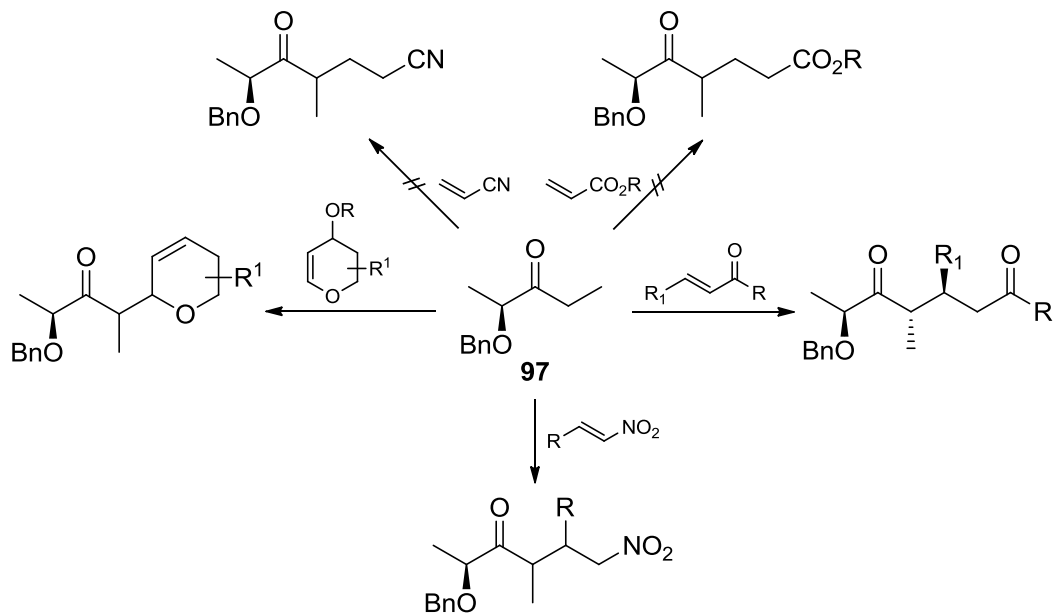
Entrada	TiCl_4 (eq.)	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	rd ^a	rdt ^b (%)
1	1.1	-78 a -25	15	-	-
2	2.1	-78	2.5	-	-
3	2.1	-78 a -25	15	75:25	47

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers.

Taula 20

* Malauradament encara no coneixem la configuració de **191**.

En resum, en aquest Capítol s'ha estudiat la reactivitat de l'enolat de titani de la cetona **97** amb diferents tipus d'electròfils en processos d'addició conjugada i C-glicosidació (Esquema 169). Si bé les addicions a acrilonitrils i acrilats no proporcionen resultats satisfactoris, les reaccions amb enones, nitro alquens i glicals poden arribar a tenir un especial interès sintètic.



Esquema 169

Evidentment, aquestes són proves exploratòries que només aspiren a copsar la potencialitat sintètica dels enolats de titani amb els quals hem estat treballant al llarg de la present Tesi. És a dir, aquest Capítol pretén albirar nous processos on els enolats de titani puguin tenir una utilitat sintètica important.

CAPÍTOL 4
Al·lilacions i oxidacions d’N-acil oxazolidinones

Sometimes life hits you in the head with a brick.

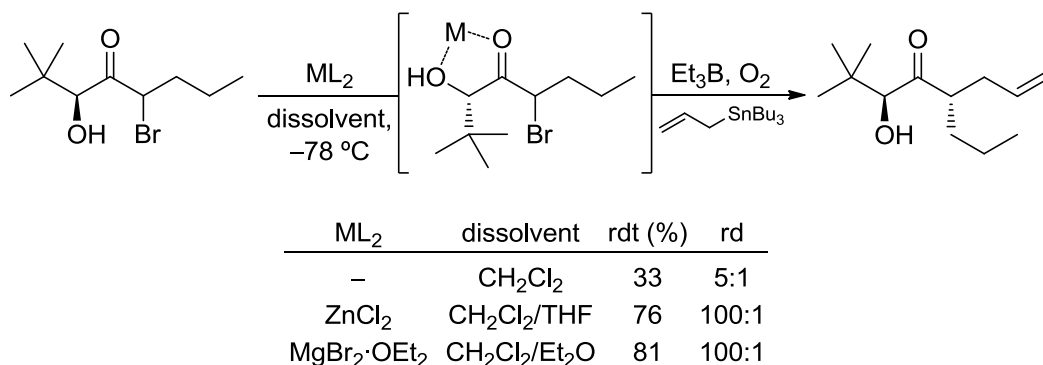
Don't lose faith.

Steve Jobs

CAPÍTOL 4 Al·lilacions i oxidacions d'*N*-acil oxazolidinones

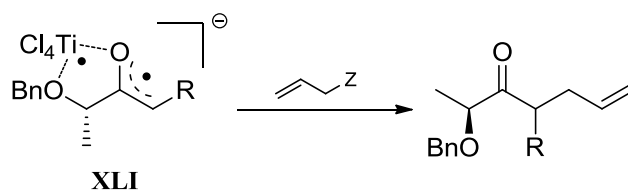
1. CARÀCTER BIRADICALARI DELS ENOLATS DE TITANI	- 149 -
2. INTENTS D'AL·LILACIÓ DE L'ENOLAT DE 97	- 149 -
3. AL·LILACIÓ ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'<i>N</i>-ACIL OXAZOLIDINONES	- 151 -
3.1. Preparació d' <i>N</i> -acil oxazolidinones.....	- 153 -
3.2. Optimització de la reacció	- 154 -
3.3. Al·lilacions de 195–201	- 158 -
3.4. Reaccions amb al·lil estannans γ -substituïts	- 161 -
3.5. Reaccions amb altres estannans.....	- 163 -
3.6. Al·lilació de 204 i determinació de la configuració.....	- 164 -
3.7. Proposta mecanística.....	- 166 -
4. OXIDACIÓ RADICALÀRIA ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'<i>N</i>-ACIL OXAZOLIDINONES	- 169 -
4.1. Aminoxilació radicalària amb TEMPO.....	- 169 -
4.1.1. Optimització de la reacció	- 171 -
4.1.2. Generalització	- 172 -
4.1.3. Aminoxilació en γ	- 173 -
4.1.4. Determinació de la configuració i proposta mecanística	- 174 -
4.1.5. Derivatització dels adductes.....	- 175 -
4.1.5.1. Eliminació de l'auxiliar quiral	- 175 -
4.1.5.2. Trencament de l'enllaç N–O	- 177 -
4.2. Hidroxilació radicalària directa amb O ₂ molecular	- 178 -

utilització d'al·lil tributil estannà sota condicions de control per quelatció, tal com van descriure Enholm i col. (Esquema 171).¹⁴⁶ En aquest cas, però, cal partir d'una α' -bromo cetona i utilitzar el sistema iniciador de radicals $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$.



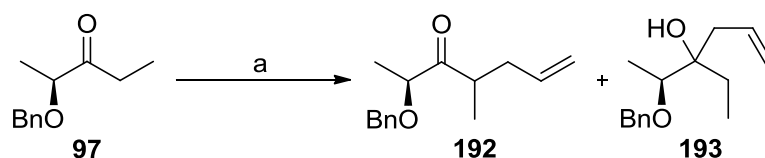
Esquema 171

Si bé el tipus de reacció que preteníem estudiar conduïa al mateix tipus d'estructures, el concepte en el qual es basaria era completament diferent. Donat el procés de tautomeria de valència descrit a l'Esquema 170, preteníem que el biradical **XLI** reaccionés amb un agent al·lilant sense necessitat de cap iniciador (Esquema 172).



Esquema 172

Tenint en compte això, ens vam centrar en l'al·lilació de l'enolat de titani de la cetona **97** (Esquema 173). Com es desprèn dels resultats resumits a la Taula 21, malgrat explorar diferents condicions experimentals amb diversos agents d'al·lilació, en cap cas s'obtingué el producte **192** desitjat. Així, l'enolat de titani no reaccionà i en tots els casos es recuperà la cetona de partida inalterada. A més, en certes condicions, es generà una petita quantitat de l'alcohol terciari **193** resultant de l'al·lilació del carbonil amb una lleugera diastereoselectivitat (rd 75:25, entrada 5). Un augment en el temps i la temperatura de reacció no afectà l'obtenció de **193** (entrada 6). Finalment, es comprovà que l'addició de l'al·lil tributil estannà sobre la cetona complexada amb TiCl_4 conduïa directament i de manera quantitativa a la formació de **193**, tot i que en aquest cas la reacció transcorregué sense diastereoselectivitat (entrada 7).



Esquema 173. Reactius i condicions: a) [i] TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min; [ii] 1.2 eq $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{R}$, T, t.

Entrada	TiCl_4 (eq.)	R	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	rdt 192 (%)	rd ^a 193	rdt ^b 193 (%)
1	TiCl_4 (2.1)	SiMe_3	-78 a -25	15	-	-	-
2	TiCl_4 (1.1)	SiMe_3	-78 a 5	24	-	-	-
3	$\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ (1.1)	SnBu_3	-78 a -25	24	-	-	-
4	TiCl_4 (2.1)	SnBu_3	-78 a -25	24	-	-	-
5	TiCl_4 (1.1)	SnBu_3	-78 a -25	24	-	75:25	10
6	TiCl_4 (1.1)	SnBu_3	-78 a 5	48	-	75:25	12
7 ^c	TiCl_4 (1.1)	SnBu_3	-78 a 5	24	-	50:50	99

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers. ^c Reacció sense $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$.

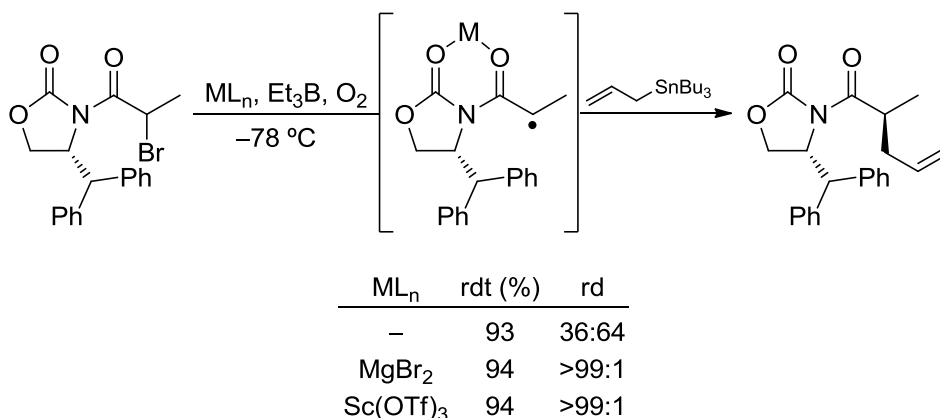
Taula 21

Sembla, doncs, que l'enolat de titani de **97** no és suficientment reactiu per dur a terme la seva al·lilació a baixes temperatures. A més, com ja s'ha apuntat anteriorment (vegeu l'apartat 2 del Capítol 3), a temperatures superiors a -25°C l'estabilitat d'aquest enolat comença a veure's compromesa. Per tot això, tenint en compte l'estudi amb *N*-acil oxazolidinones desenvolupat pel grup de Zakarian^{26,144} i que els seus enolats de titani són estables a temperatures més altes que els d' α -hidroxi cetones, ens plantejarem assajar la reacció d'al·lilació amb aquests substrats.

3. AL·LILACIÓ ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'*N*-ACIL OXAZOLIDINONES

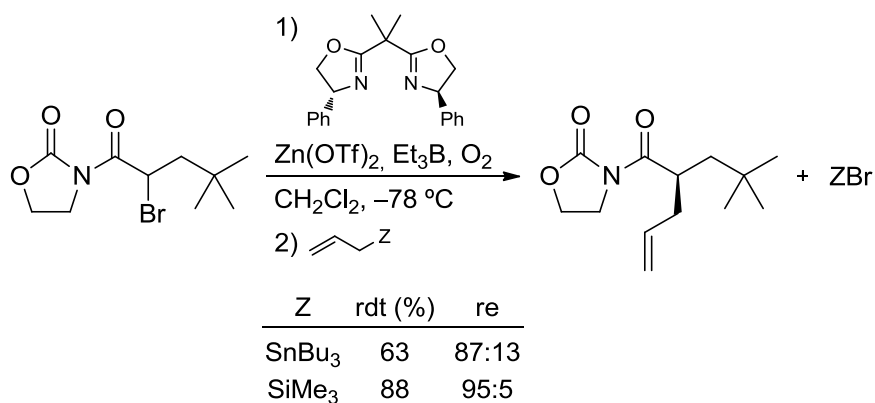
L'al·lilació radicalària diastereoselectiva d'*N*-acil oxazolidinones també és un procés documentat. Sibi i Ji demostraren que la utilització d'al·lil tributil estannà en presència d'un àcid de Lewis permet l'al·lilació estereoselectiva d'una oxazolidinona derivada de difenil alanina (Esquema 174),¹⁴⁷ el control estereoquímic de la qual s'explica per la

formació del radical intermedi quelat on l'al·lil estannà s'aproxima per la cara menys impedida del sistema.



Esquema 174

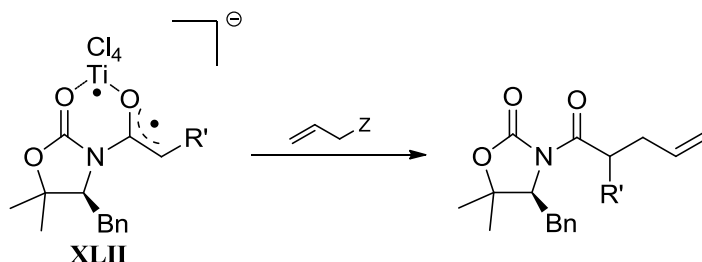
Paral·lelament, Porter i col. estudiaren una variant enantioselectiva mitjançant la utilització de lligands quirals de tipus bisoxazolina.¹⁴⁸ L'enantioselectivitat obtinguda en emprar al·lil tributil estannà fou moderada, fet que s'explicà per la competència de la reacció no selectiva promoguda pel bromur de tributil estany que es forma en el procés (Esquema 175). En aquest cas, l'al·lil trimetil silà fou més efectiu i possibilità l'obtenció del producte d'al·lilació amb millor rendiment i enantioselectivitat.



Esquema 175

De manera anàloga als precedents d'al·lilació radicalària d' α -hidroxi cetones, els exemples anteriors es basen en sistemes α -halo carbonílics que requereixen un iniciador de radicals (com el Et₃B/O₂) per generar l'espècie radicalària intermèdia, la qual posteriorment és atrapada per l'agent al·lilant. La reacció que preteníem estudiar conduïa al mateix tipus d'estructures, però el concepte en el qual es basaria era completament diferent, tal com ja s'ha explicat a l'apartat 2 d'aquest Capítol. Així,

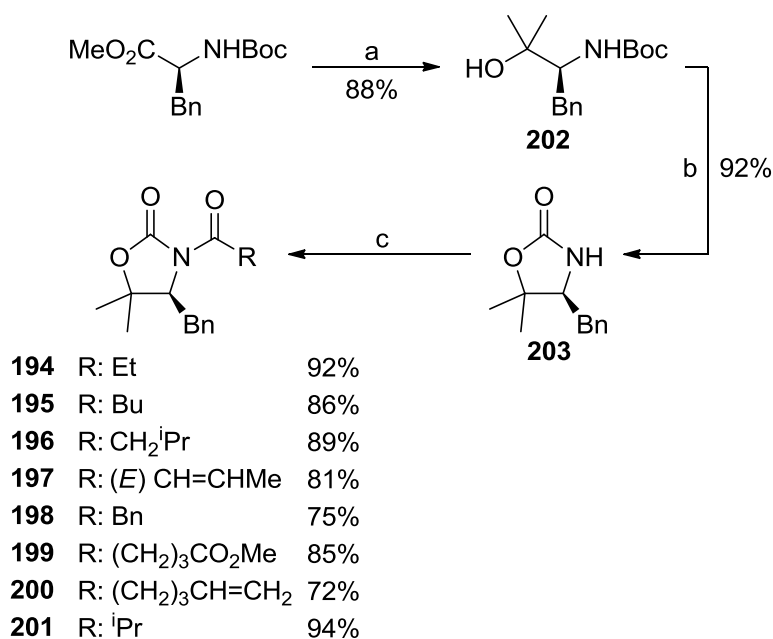
seguint la nostra línia d'investigació, preteníem que un biradical com el descrit a l'Esquema 176 reaccionés amb un agent al·lilant sense necessitat de cap iniciador, tal com havíem intentat inicialment i sense èxit amb les α -hidroxi cetones.



Esquema 176

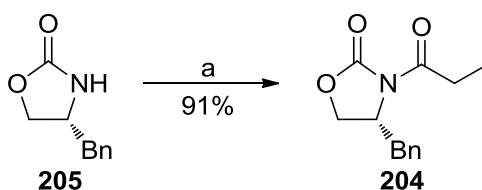
3.1. Preparació d'*N*-acil oxazolidinones

Es prepararen diverses *N*-acil oxazolidinones (**194–201**) derivades de l'auxiliar de Seebach¹⁴⁹ segons s'indica a l'Esquema 177.¹⁵⁰ Així, l'èster metílic de l'*N*-Boc-(L)-fenilalanina es tractà amb un excés de MeMgBr per fornir amb bon rendiment l'hidroxi carbamat **202**, el tractament del qual amb ^tBuOK forní l'auxiliar quiral **203** amb un 92% de rendiment. Finalment, **203** fou acilat amb els corresponents clorurs d'àcid per obtenir les *N*-acil oxazolidinones **194–197**, **199** i **201** amb excel·lents rendiments. Alternativament, el producte **198** es preparà a partir de l'àcid fenilacètic en presència de PivCl i Et₃N segons un protocol descrit a la bibliografia.¹⁵¹ Per altra banda, **200** s'obtingué amb bon rendiment a partir del corresponent àcid carboxílic mitjançant l'activació amb hidroclorur d'EDC i DMAP.



Esquema 177. Reactius i condicions: a) MeMgBr, THF, 0 °C a ta, 40 h; b) ^tBuOK, THF, 0 °C, 30 min; c) [i] BuLi, THF, -78 °C, 15 min; [ii] RCOCl, -78 °C a ta, 2.5 h (R: Et, Bu, CH₂ⁱPr, (*E*) CH=CHMe, (CH₂)₃CO₂Me, ⁱPr); Et₃N, PivCl, RCO₂H, toluè, 80 a 110 °C, 15 h (R: Bn) o EDC·HCl, DMAP, RCO₂H, CH₂Cl₂, ta, 20 h; 40 °C, 2 h (R: (CH₂)₃CH=CH₂).

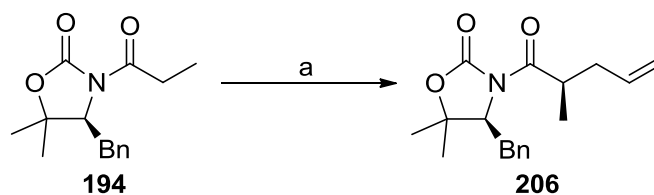
També es preparà l'*N*-propanoïl oxazolidinona **204** derivada de l'auxiliar d'Evans.¹⁵² En aquest cas, però, només calgué realitzar l'última etapa sintètica del procés, ja que en el nostre laboratori ja disposàvem de l'auxiliar quiral (**205**, vegeu l'Esquema 178). Així, l'acilació de **205** amb clorur de propanoïl forní **204** amb un 91% de rendiment.



Esquema 178. Reactius i condicions: a) [i] BuLi, THF, -78 °C, 5 min; [ii] EtCOCl, -78 °C a ta, 1 h.

3.2. Optimització de la reacció

Una vegada preparades les *N*-acil oxazolidinones de partida, iniciarem l'estudi de la reacció d'al·lilació dels seus enolats de titani. Vam optimitzar la reacció amb **194** (Esquema 179). Els resultats de les proves realitzades es resumeixen a la Taula 22.



Esquema 179. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] CH₂=CHCH₂Z, T, t.

Entrada	TiL ₄	Z (eq.)	T (°C)	t (h)	rd ^a	rdt ^b (%)
1	TiCl ₄	SnBu ₃ (1.2)	0 a 5	24	≥ 97:3	32
2	TiCl ₄	SnBu ₃ (1.2)	0 a 25	24	≥ 97:3	37
3	TiCl ₄	SnBu ₃ (0.5)	0 a 25	24	≥ 97:3	79
4	TiCl ₄	SnBu ₃ (0.5)	0 a 25	2	≥ 97:3	72
5	TiCl ₃ (O ⁱ Pr)	SnBu ₃ (0.5)	0 a 25	2	-	-
6	TiCl ₄	SiMe ₃ (0.5)	0 a 40	5	-	-
7	TiCl ₄	SO ₂ Ph (1.2)	0 a 40	24	-	-

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Purificació per cromatografia en columna sobre sílica amb un 10% p/p de K₂CO₃.¹⁵³

Taula 22

Una primera prova enolitzant amb TiCl₄ a 0 °C i portant la reacció a 5 °C durant 24 h ens va permetre obtenir el producte d'al·lilació **206** desitjat amb un 32% de rendiment i com a únic diastereòmer (entrada 1). Un augment de la temperatura de reacció proporcionà **206** pràcticament amb el mateix rendiment (entrada 2), però quan es doblaren els equivalents d'enolat el canvi en el rendiment fou substancial, arribant a un 79% (entrada 3). Posteriorment, es comprovà que es podia reduir el temps de reacció sense erosionar significativament el rendiment (entrada 4). Finalment, l'enolat generat amb TiCl₃(OⁱPr) no reaccionà en les mateixes condicions d'al·lilació (entrada 5), mentre que altres fonts alternatives del radical al·lil com l'al·lil trimetil silà o l'al·lil fenil sulfona foren incapaces de generar el producte desitjat (entrades 6 i 7).

Paral·lelament, es realitzà un seguiment per HPLC de la reacció de l'enolat generat amb TiCl_4 amb 0.5 eq d'al·lil tributil estannà, a diferents temperatures de treball (Figura 15). En aquestes condicions, es comprovà que la conversió total s'assoleix a les 4 h de reacció quan aquesta es duu a terme a temperatura ambient. No obstant, en la meitat de temps ja s'aconsegueix una conversió del 97%. En canvi, a 0 °C es requereixen temps més llargs de reacció per arribar a la conversió total.

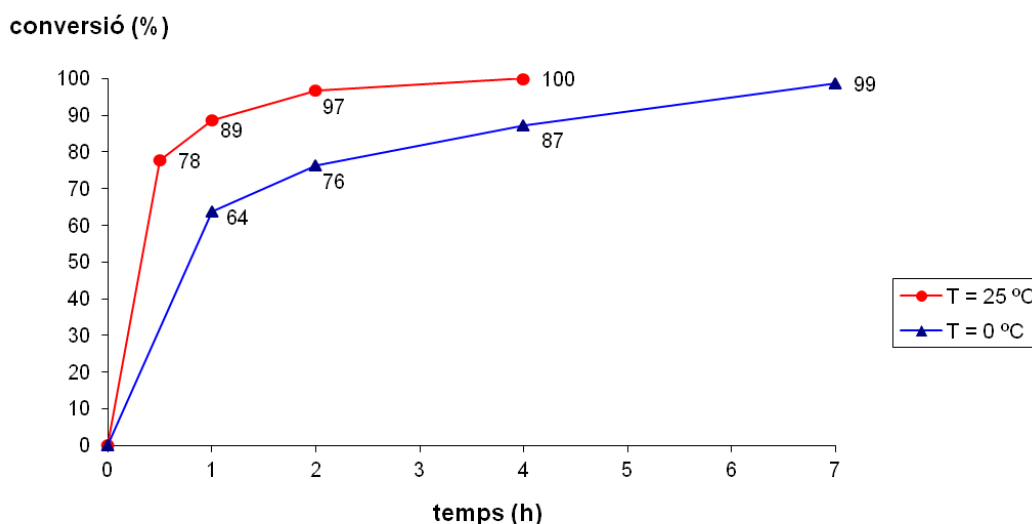
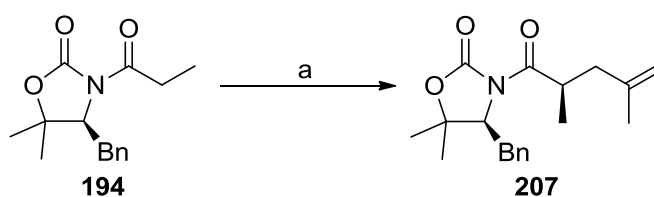


Figura 15

Arribats a aquest punt, ens proposàrem estudiar l'extensió de la reacció a d'altres al·lil estannans. Al mateix temps, preteníem desenvolupar un protocol experimental senzill que permetés aturar la reacció i carregar el cru de reacció directament a la columna cromatogràfica per a la seva purificació, sense necessitat de fer un tractament aquós. Això ens evitaria la manipulació de fases aquoses amb sals d'estany tòxiques. A més, com ja havíem comprovat amb anterioritat en les proves d'optimització inicials (vegeu la Taula 22), el producte d'al·lilació es podia obtenir lliure de residus d'estany després de la seva purificació per cromatografia en columna (emprant sílica amb un 10% p/p de K_2CO_3).¹⁵³

Per tot això, vam assajar la reacció de l'enolat de **194** amb metal·lil estannà en les condicions optimitzades anteriorment (Esquema 180). Tal com es resumeix a la Taula 23, es realitzà una primera prova seguint el protocol experimental habitual, que implica aturar la reacció per addició de NH_4Cl sat i un tractament aquós posterior de la mescla (entrada 1). Així, el producte desitjat **207** s'obtingué amb un 62% de rendiment i com a

únic diastereòmer. Alternativament, es provà d'aturar la reacció amb tractaments no aquosos. Així, es realitzà una prova a 40 °C i s'aturà la reacció amb una suspensió de sílica en CH₂Cl₂. En aquest cas el rendiment disminuí lleugerament i, a més, es formà l'altre diastereòmer (54%, rd 84:16, entrada 2). Aquest fet s'atribuí a una epimerització del nou centre generat diastereoselectivament, i no pas a l'augment de la temperatura de reacció o a la intervenció de la sílica en el control estereoquímic de la pròpia reacció. Finalment, s'assajà la reacció amb les mateixes condicions però un tractament final amb àcid acètic. El producte també s'obtingué com a mescla de diastereòmers amb el mateix rendiment, però l'epimerització no fou tan severa (54%, rd 93:7, entrada 3).



Esquema 180. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] 0.5 eq CH₂=C(CH₃)CH₂SnBu₃, T, 2 h; [iii] Tractament final.

Entrada	T (°C)	Tractament final	rd ^a	rdt ^b (%)
1	0 a 25	NH ₄ Cl sat, ta, 10 min	≥ 97:3	62
2	0 a 40	sílica/CH ₂ Cl ₂ , ^c ta, 10 min	84:16	54
3	0 a 40	AcOH, ta, 10 min	93:7	54

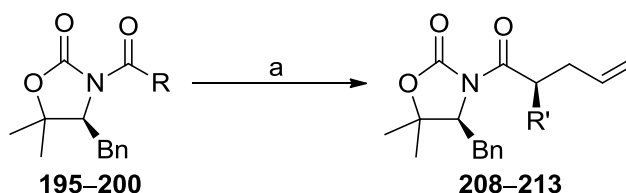
^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Després de cromatografia en columna sobre sílica amb un 10% p/p de K₂CO₃. ^c Suspensió de ca. 500 mg sílica en 2 mL de CH₂Cl₂.

Taula 23

En definitiva, no vam ser capaços de trobar un tractament final que simplifiqués el protocol experimental, però vam obtenir una valuosa informació sobre el procés. En primer lloc, les condicions d'al·lilació optimitzades inicialment eren aplicables a d'altres al·lil estannans β-substituïts, essent lleugerament sensibles a l'impediment estèric pel que fa al rendiment (compareu l'entrada 1 de la Taula anterior amb la 4 de la Taula 22). A més, vam comprovar que la reacció es podia portar a terme a temperatures superiors i, per últim, es comprovà que les condicions en les que s'atura la reacció influeixen de manera notable en la relació diastereomèrica obtinguda.

3.3. Al·lilacions de 195–201

A continuació, vam avaluar l'impacte del grup R de l'*N*-acil oxazolidinona sobre el rendiment i la diastereoselectivitat de la reacció, assajant l'al·lilació dels enolats de titani de **195–200** (Esquema 181). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 24.



Esquema 181. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] 0.5 eq CH₂=CHCH₂SnBu₃, 0 °C a ta, 2 h.

Entrada	R (Oxazolidinona)	R' (Producte)	rd ^a	rdt ^b (%)
1	Bu (195)	Pr (208)	≥ 97:3	60
2	CH ₂ ⁱ Pr (196)	ⁱ Pr (209)	≥ 97:3	25
3	(<i>E</i>) CH=CHMe (197)	CH=CH ₂ (210)	≥ 97:3	23 (23) ^c
4	Bn (198)	Ph (211)	≥ 97:3	60 (67) ^c
5	(CH ₂) ₃ CO ₂ Me (199)	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me (212)	≥ 97:3	54
6	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂ (200)	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂ (213)	≥ 97:3	58

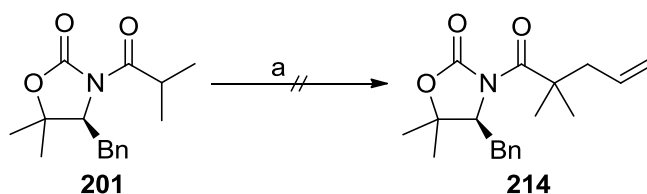
^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Purificació per cromatografia en columna sobre sílica amb un 10% p/p de K₂CO₃. ^c Entre parèntesi, rendiment de la reacció a 40 °C durant 24 h.

Taula 24

Com es pot observar, la reacció és sensible a l'impediment estèric quan R és una cadena alifàtica (compareu les entrades 1 i 2). En efecte, mentre que l'*N*-butanoil oxazolidinona **195** produí **208** amb un 60% de rendiment, la ramificació en β de **196** va fer davallar el rendiment de **209** fins a un 25%. En el cas de cadenes α,β-insaturades, l'al·lilació se seguí produint en α al carbonil, tot i que també amb baix rendiment, fins i tot en escalfar la reacció a temps llargs (entrada 3). En canvi, la reacció amb un enolat conjugat com el derivat de **198** forní el producte **211** amb bons rendiments (entrada 4). Cal comentar que l'escalfament de la reacció a 40 °C no produí cap efecte sobre la diastereoselectivitat de la reacció i els productes d'al·lilació **210** i **211** s'obtingueren com a únic diastereòmer. Finalment, vam comprovar la viabilitat de la reacció quan el substrat conté grups èster i

olefines allunyats, que proporcionaren els productes **212** i **213**, respectivament (entrades 5 i 6).

També vam assajar la reacció amb un enolat disubstituit, com el que prové de **201**, que generaria un nou centre quaternari en el producte d'al·lilació **214** (Esquema 182). Malauradament, l'al·lilació no es produí ni tan sols portant la reacció a 40 °C durant 4 h.



Esquema 182. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] 0.5 eq CH₂=CHCH₂SnBu₃, 0 a 40 °C, 4 h.

Per tal d'esbrinar si realment l'enolització de **201** en aquestes condicions era factible, vam estudiar la coordinació del TiCl₄ amb **201** en CDCl₃ a temperatura ambient per RMN de ¹H (Figura 16). L'addició d'un equivalent de TiCl₄ sobre l'*N*-acil oxazolidinona generà el complex **201**-TiCl₄. En efecte, a l'espectre d'RMN de ¹H s'observà un gran desplaçament d'H4 cap a camps més alts i una major diferenciació dels metils de la posició 5 i dels hidrògens benzílics H1 i H1'. A més, també s'observà un desplaçament dels senyals de les posicions 2 i 3 cap a camps més baixos. Posteriorment, s'estudià la formació de l'enolat per addició de ⁱPr₂NEt sobre el complex **201**-TiCl₄. L'espectre d'RMN de ¹H s'enregistrà 20 min després de l'addició de la base. Tal com s'observa en la Figura 16, els senyals corresponents a **201**-TiCl₄ van desaparèixer però no es detectà la formació de l'enolat **201**-TiCl₄-ⁱPr₂NEt, sinó que aparegueren unes bandes amples amb els mateixos desplaçaments que els senyals de les posicions 3 i 5 de **201**. Al cap de 15 h es tornà a enregistrar l'espectre d'RMN de ¹H d'aquesta mescla, amb què s'observaren tots els senyals ben definits de l'oxazolidinona. En definitiva, havíem comprovat que l'enolització de **201** en aquestes condicions no era possible. La formació del complex **201**-TiCl₄ es produïa sense problemes, però l'addició de ⁱPr₂NEt no generava l'enolat, sinó que destruïa el complex **201**-TiCl₄. Segurament, l'addició de la base provocava la descoordinació de l'àcid de Lewis i la formació del complex TiCl₄-ⁱPr₂NEt.

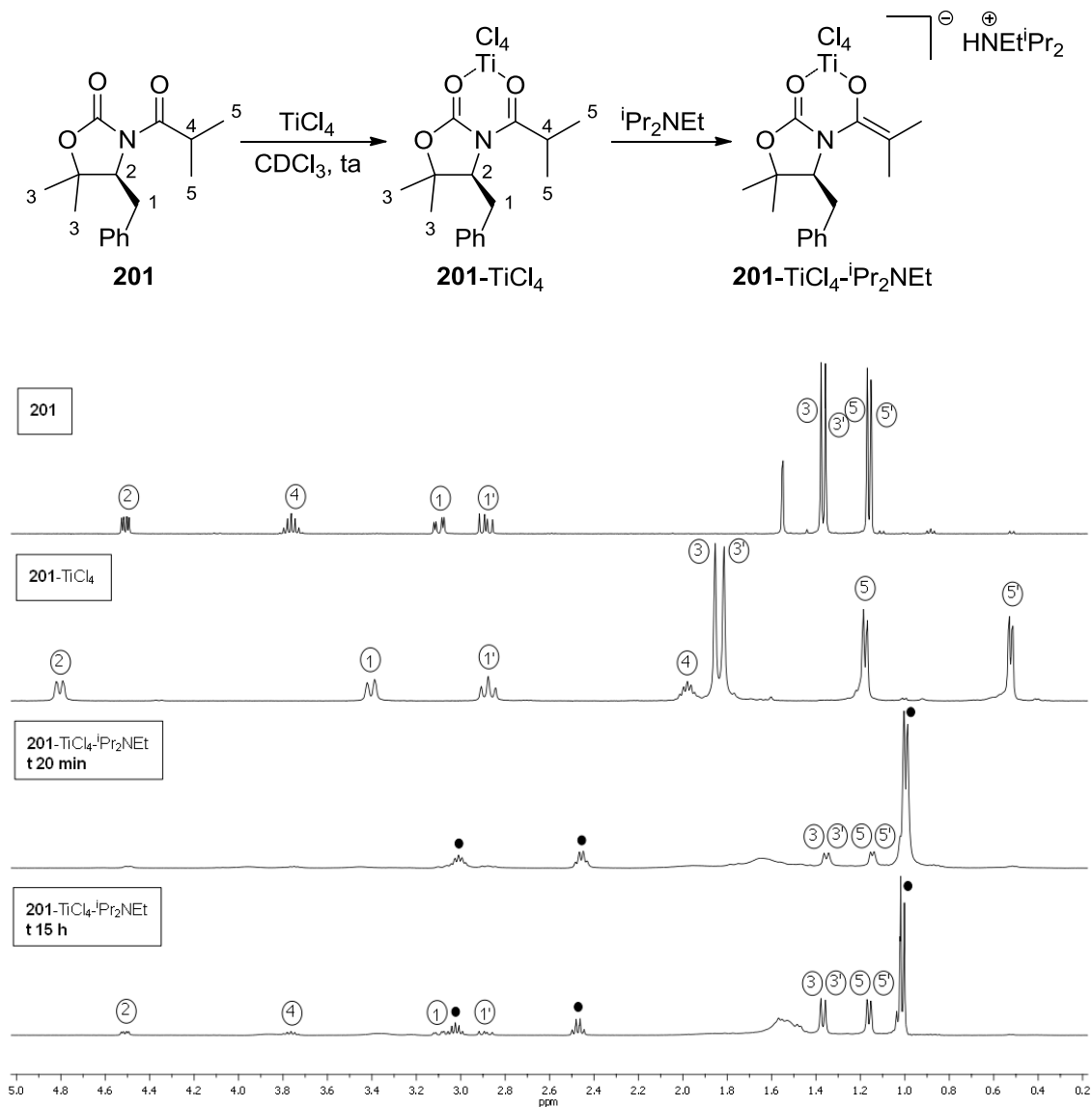
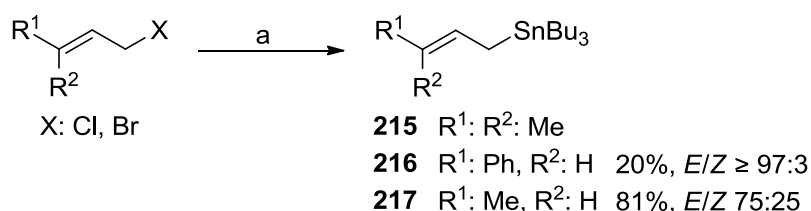


Figura 16. La marca • indica els senyals corresponents a *i*Pr₂NEt.

En resum, es pot afirmar que el protocol experimental optimitzat per a l'al·lilació de **194** es pot expandir a d'altres *N*-acil oxazolidinones amb grups R alquílics lineals i CH₂Ar, i que el mètode és compatible amb altres grups funcionals sensibles, com ara èsters i olefines.

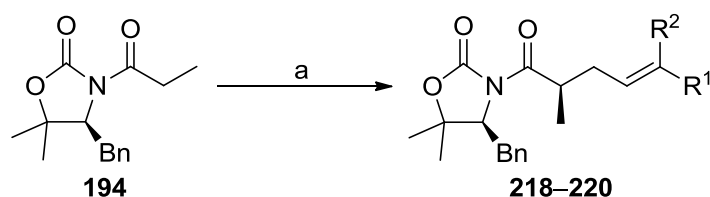
3.4. Reaccions amb al·lil estannans γ -substituïts

Arribat aquest punt, vam avaluar l'impacte de la substitució en γ de l'al·lil estannà sobre el rendiment i la diastereoselectivitat de la reacció, tot assajant l'al·lilació amb prenil (**215**, $R^1 = R^2 = \text{Me}$), (*E*)-cinamil (**216**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$) i (*E*)-crotil (**217**, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) tributil estannans (Esquema 183). El compost **215** és comercial, mentre que **216** i **217** es prepararen al nostre laboratori segons s'indica a l'Esquema 183 seguint protocols descrits a la bibliografia.¹⁵⁴ Així, un acoblament creuat de tipus Barbier del clorur d'(*E*)-cinamil amb Bu_3SnCl proporcionà l'estannà **216**, tot i que amb baix rendiment.^{154a} D'altra banda, la reacció entre Bu_3SnLi , generat *in situ* a partir d'LDA i Bu_3SnH , amb bromur de crotil forní el producte **217** amb una selectivitat *E/Z* 75:25.*^{154b}



Esquema 183. Reactius i condicions: a) Mg, I_2 , Bu_3SnCl , THF, 20 °C, 45 min (X: Cl, $R^1: \text{Ph}$, $R^2: \text{H}$) o [i] LDA, Bu_3SnH , THF, 0 °C, 30 min; [ii] (*E*) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{X}$, THF, -78 °C a ta, 18 h (X: Br, $R^1: \text{Me}$, $R^2: \text{H}$).

Una vegada preparats els estannans necessaris, realitzàrem les corresponents reaccions amb l'enolat de titani de **194** (Esquema 184). Els resultats dels diferents experiments es resumeixen a la Taula 25.



Esquema 184. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 40 min; [ii] 0.5 eq $\text{CR}^1\text{R}^2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$, T, t.

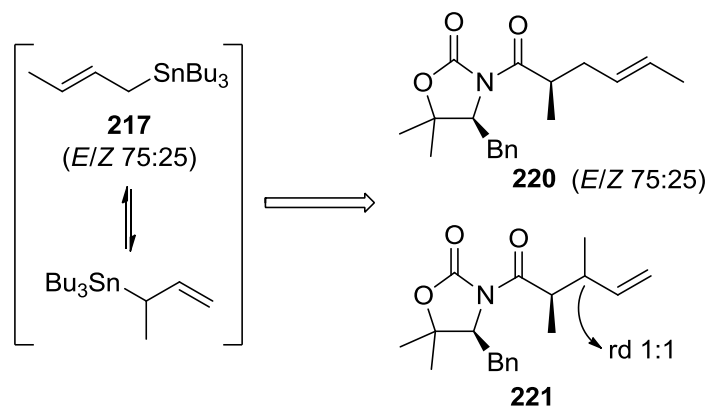
* Desafortunadament, diverses impureses d'estany desconegudes restaren després de la purificació per cromatografia en columna, amb què el rendiment d'obtenció de **217** (81%) és merament orientatiu.

Entrada	Estannà	R ¹	R ²	T (°C)	t (h)	Producte	rd ^a	rdt ^b (%)
1	215	Me	Me	0 a 25	24	218	-	-
2	215	Me	Me	0 a 40	2	218	≥ 97:3	3
3	215	Me	Me	0 a 40	24	218	≥ 97:3	45
4	215	Me	Me	0 a 40	48	218	≥ 97:3	58
5	216	Ph	H	0 a 40	24	219	≥ 97:3	56
6	217^c	Me	H	0 a 40	24	220^c	≥ 97:3	26 ^d

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Després de cromatografia en columna sobre sílica amb un 10% p/p de K₂CO₃. ^c *E/Z* 75:25. ^d Conté un 3% de la parella diastereomèrica (rd 1:1) de regioisòmers **221** (Esquema 185).

Taula 25

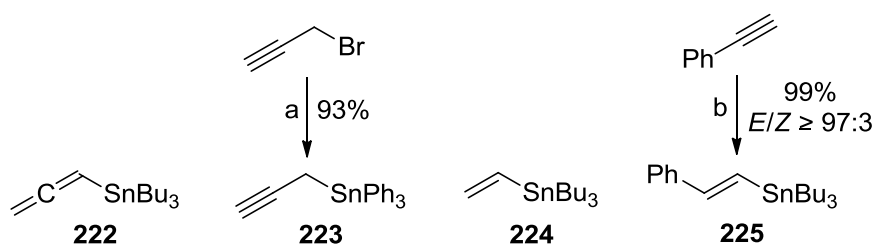
Com es pot observar, les condicions optimitzades inicialment, allargant el temps de reacció a 24 h, foren del tot ineficaces amb el prenil estannà **215** i es recuperà material de partida sense reaccionar (entrada 1). Per això es repetí la reacció a 40 °C durant 2 h, amb què s'obtingué el producte **218** diastereomèricament pur però només amb un 3% de rendiment (entrada 2). No fou fins que la reacció es portà a terme a 40 °C durant 24 o 48 h que s'obtingué **218** amb un rendiment acceptable (entrades 3 i 4). En el cas del cinamil estannà **216**, també foren necessaris temps llargs i una temperatura de 40 °C per arribar a obtenir el producte **219** amb un 56% de rendiment (entrada 5). Finalment, la reacció amb el crotil estannà (*E/Z* 75:25) va conduir a una mescla d'isòmers amb un 26% de rendiment (entrada 6). Aquesta mescla estava formada per un 23% de **220** (*E/Z* 75:25) i un 3% de la parella diastereomèrica (rd 1:1) de regioisòmers **221**, probablement com a conseqüència de l'isomerització de **217** (Esquema 185). Donat que havíem estat incapaços d'obtenir el crotil estannà pur, el rendiment d'aquesta prova es considerarà simplement orientatiu, però ens permeté copsar un comportament diferent vers els altres estannans. En efecte, en aquest cas segurament operava un procés metal·lotròpic que originava la formació de **221**, encara que de manera residual.



Esquema 185

3.5. Reaccions amb altres estannans

Els resultats obtinguts i el nostre afany d'aprofundir en el coneixement de la reactivitat de l'enolat de titani de **194**, ens motivaren a explorar la reacció amb altres estannans de diferent naturalesa, com ara un al·lenil (**222**), un propargil (**223**), un vinil (**224**) i un (*E*)-estiril (**225**) estannans (Esquema 186). Els compostos **222** i **224** són comercials, però **223** i **225** es prepararen al nostre laboratori seguint protocols descrits a la bibliografia.¹⁵⁵ L'estannà **223** s'obtingué amb excel·lent rendiment a partir de bromur de propargil i Ph_3SnCl en presència de Mg i catàlisi de HgCl_2 .^{155b} D'altra banda, l'addició de Bu_3SnH sobre fenilacetilè en presència d'AIBN generà selectivament l'(*E*)-estiril estannà **225** de manera quantitativa.^{155a}



Esquema 186. Reactius i condicions: a) [i] Mg, 3 mol% HgCl_2 , Et_2O , ta; [ii] Ph_3SnCl , 0 °C, 10 min; b) fenilacetilè, 5 mol% AIBN, Bu_3SnH , toluè, 80–90 °C, 15 h.

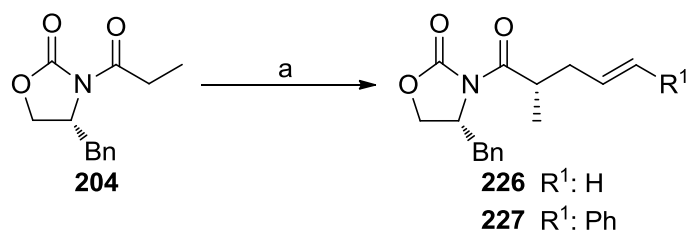
Una vegada preparats els estannans, realitzarem les corresponents reaccions amb l'enolat de titani de **194**. Desafortunadament, en cap de les proves realitzades s'observà algun producte de reacció, sinó que en tots els casos es recuperà gran part del material de partida inalterat. Una primera prova a temperatura ambient durant 2 h amb l'estannà **222** resultà en la recuperació del 82% del material de partida. Cal fer notar que a

l'espectre d'RMN de ^1H del cru no s'observà la presència d'al·lenil estannà sense reaccionar, però sí que es detectà la formació de ClSnBu_3 . Posteriorment, es comprovà la resistència de **222** a les condicions de tractament final de la reacció (NH_4Cl sat, ta, 10 min), amb què es descartà la seva degradació en aquest moment. Per tant, vam concloure que l'estannà degradava d'alguna manera en el si de la mescla abans de reaccionar amb l'enolat de **194**. El mateix succeí amb **223**, en què es recuperà un 79% del material de partida i es detectà ClSnPh_3 en l'RMN de ^1H del cru. La reacció amb el vinil estannà **224** tampoc funcionà, ni tan sols a una temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C}$ durant 24 h. En aquest cas sí que es detectà part de l'estannà sense reaccionar en l'RMN de ^1H del cru, però també es formà ClSnBu_3 . Finalment, la reacció amb **225** tampoc tingué lloc i es recuperà un 60% del material de partida.

En definitiva, la reacció d'al·lilació de l'enolat de titani de **194** no es pot expandir a estannans de diferent naturalesa com ara els propargílics o els que contenen un enllaç $\text{Csp}^2\text{-Sn}$.

3.6. Al·lilació de **204** i determinació de la configuració

La reacció d'al·lilació també s'assajà amb una *N*-acil oxazolidinona d'Evans per tal d'obtenir informació complementària en relació a l'aplicabilitat del mètode a d'altres auxiliars quirals. Com és ben conegut, els seus enolats són menys resistents a altes temperatures en comparació amb els derivats de l'auxiliar de Seebach, per la qual cosa s'assajaren dues reaccions a diferents temperatures (Esquema 187). Els resultats de les proves es resumeixen a la Taula 26.



Esquema 187. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min; [ii] 0.5 eq $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ o **216**, T, t.

Entrada	R ¹	T (°C)	t (h)	Producte	rd ^a	rdt ^b (%)
1	H	0 a 25	2	226	≥ 97:3	68
2	Ph	0 a 40	24	227	≥ 97:3	41

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Després de cromatografia en columna sobre sílica amb un 10% p/p de K₂CO₃.

Taula 26

El resultat de l'al·lilació amb al·lil estannà fou pràcticament el mateix que el del seu homòleg amb l'auxiliar de Seebach (**206**), obtenint-se el producte **226** amb un 68% de rendiment i com a únic diastereòmer (compareu l'entrada 1 de la Taula 26 amb la 4 de la Taula 22). No obstant, la reacció amb l'estannà **216** a 40 °C forní el producte **227** amb un 41% de rendiment, força inferior a l'obtingut per al compost **219** (compareu l'entrada 2 de la Taula 26 amb la 5 de la Taula 25). Aquesta davallada de rendiment suggereix que els enolats de titani de les oxazolidinones d'Evans són sensibles a la temperatura i poden degradar parcialment quan la mescla de reacció s'escalfa a 40 °C.

En definitiva, el protocol d'al·lilació a temperatura ambient és aplicable a altres *N*-acil oxazolidinones, sense observar una erosió notable en el rendiment. En canvi, a temperatures superiors l'estabilitat de l'enolat es veu compromesa, fet que es tradueix en una disminució del rendiment si bé la diastereoselectivitat del procés es manté inalterada.

Donat que el producte **226** es troba descrit a la bibliografia,¹⁵⁶ la configuració absoluta del nou estereocentre generat es confirmà per correlació de les seves dades físiques i espectroscòpiques amb les descrites (Figura 17).

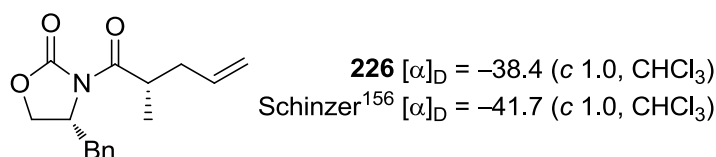
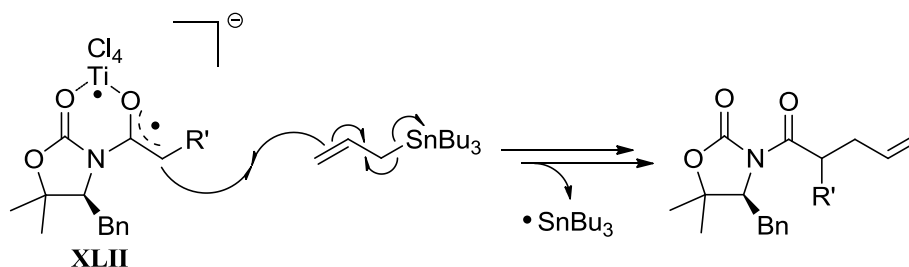


Figura 17

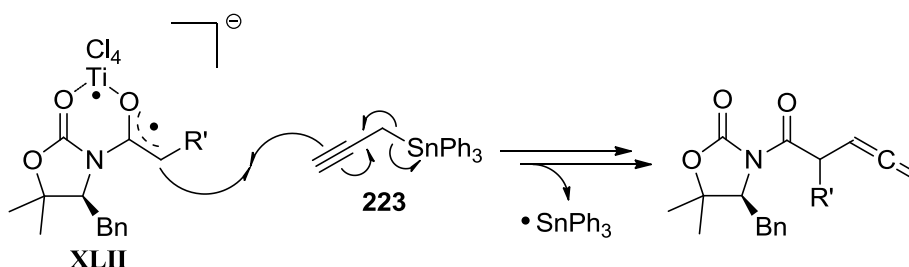
3.7. Proposta mecanística

La nostra hipòtesi mecanística de partida imaginava un procés radicalari en què la formació estereoselectiva de l'enllaç C–C vindria acompanyada pel trencament d'un enllaç C–Sn, tal com es mostra a l'Esquema 188 i és ben acceptat per a processos homolítics d'aquesta naturalesa.



Esquema 188

Els bons resultats amb al·lil estannans ens van animar a ampliar el ventall reactiu a d'altres estannans com els de l'Esquema 186. Al capdavall, esperàvem que reaccionessin d'acord amb el mateix model i proporcionessin estructures difícils de construir per altres vies, com per exemple la que es mostra a l'Esquema 189 per al cas de **223**.

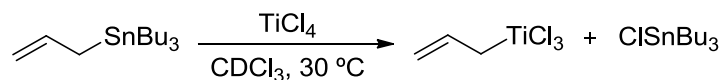


Esquema 189

Tanmateix, cap d'aquests estannans forní els resultats esperats. Si bé es consumien en el medi de reacció, no es detectà la formació dels productes desitjats i es recuperava un 60–80% d'*N*-acil oxazolidinona de partida. Aquests resultats ens van fer replantejar la hipòtesi mecanística inicial.

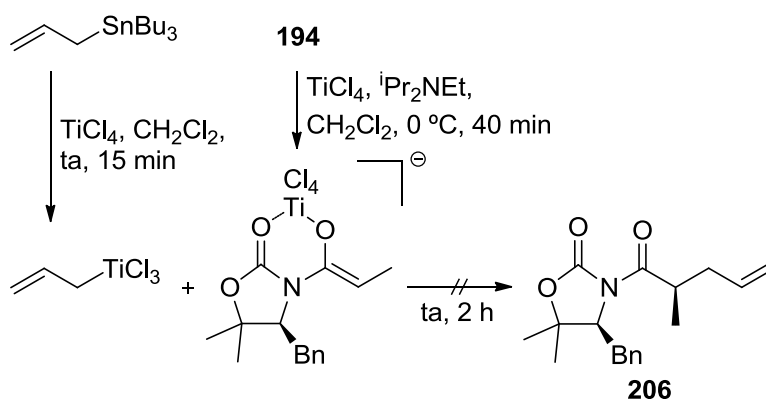
Així, cercant altres alternatives, ens plantejàrem la possibilitat d'una transmetal·lació estany-titani. De fet, és ben conegut que el tractament d'al·lil tributil estannà amb TiCl_4

produeix la formació de l'al·lil titanat i, com a subproducte, clorur de tributilestany (Esquema 190).¹⁵⁷



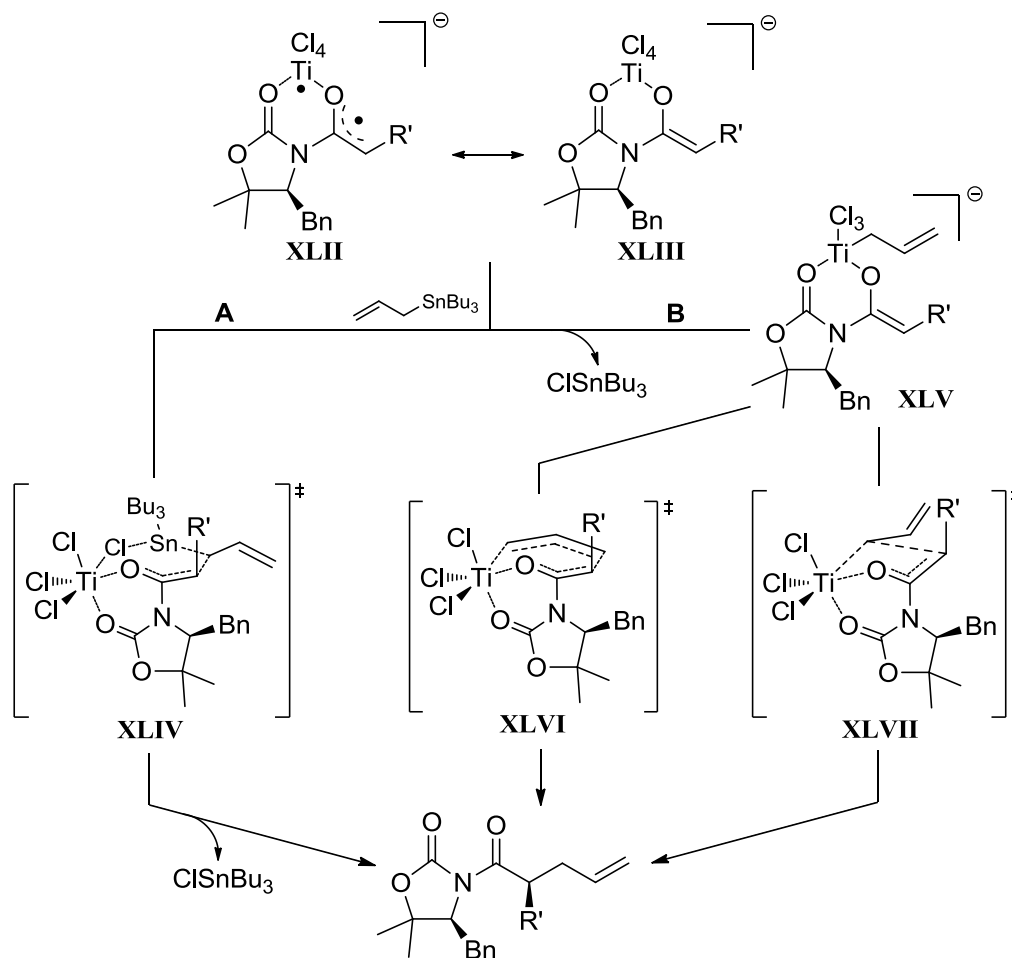
Esquema 190

Tot i que el caràcter nucleòfil d'un al·lil titanat feia inversemblant la seva reacció amb un enolat de titani, vam assajar l'al·lilació de **194** mitjançant la formació prèvia de l'al·lil titanat i la posterior addició de l'enolat de titani (Esquema 191). La reacció no proporcionà el producte **206**, sinó que es recuperà el material de partida **194** i ClSnBu₃, la qual cosa descartava un mecanisme intermolecular d'aquesta naturalesa.



Esquema 191

Pensem, però, que la interacció de l'àtom de titani i de la seva esfera de coordinació amb els estannans amaga la clau per entendre aquests processos. Podria ocórrer que l'al·lil estannà s'aproximés a l'enolat (**XLII** o **XLIII**) per la cara menys impedida tot generant una espècie bimetal·lica on un àtom de clor actués de pont entre l'àtom de titani i el d'estany (camí **A**, vegeu l'Esquema 192). Així, l'al·lilació tindria lloc a través d'un estat de transició cíclic de set baules (**XLIV**) per generar el producte corresponent. Alternativament (camí **B**), el grup al·lil podria substituir un dels lligands clor del titani per formar l'intermedi **XLV**. D'aquesta manera, la reacció podria evolucionar a través d'un estat de transició cíclic de set baules (**XLVI**) o bé un de cinc baules (**XLVII**) per donar el producte d'al·lilació.



Esquema 192

Aquesta anàlisi mecanística esdevé encara més complexa si considerem els resultats de les reaccions amb al·lil estannans γ -substituïts, on la necessitat d'escalfar a 40 °C durant períodes de temps llargs pot suggerir la participació d'un equilibri metal·lotròpic com el que s'ha il·lustrat a l'Esquema 185.

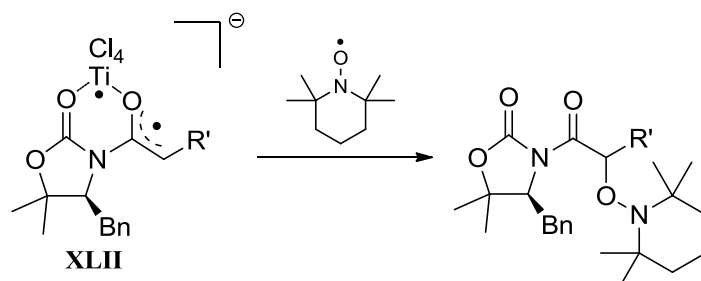
Tanmateix, un model com el que s'acaba d'esbossar podria explicar la sensibilitat de la reacció envers l'estructura de l'estannà, l'aparició de ClSnBu_3 i la degradació d'alguns estannans en el si de la reacció. Òbviament, caldria aprofundir molt més en els aspectes mecanístics d'aquesta mena de transformacions per trobar resposta al gran nombre de preguntes encara obertes, però considerem que aquesta proposta pot ser d'utilitat per guiar futurs avenços.

4. OXIDACIÓ RADICALÀRIA ESTEREOSELECTIVA D'ENOLATS D'*N*-ACIL OXAZOLIDINONES

Paral·lelament a l'anàlisi de la reactivitat dels enolats de titani biradicalaris d'*N*-acil oxazolidinones en processos d'al·lilació, ens vam plantejar l'estudi de l'oxidació radicalària d'aquests substrats.

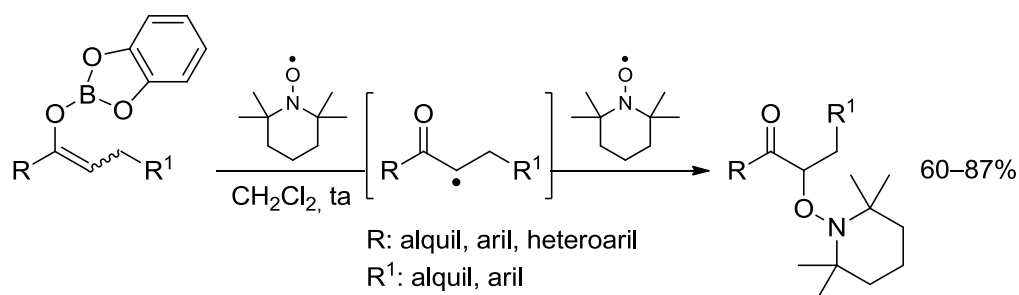
4.1. Aminoxilació radicalària amb TEMPO

En concret, preteníem explorar l'oxidació estereoselectiva d'aquests enolats de titani amb nitròxids, compostos ben coneguts per la seva capacitat de capturar radicals de carboni i formar les corresponents alcoxi amines.¹⁵⁸ Així, un radical estable i comercial com el TEMPO era un candidat ideal per al nostre estudi, ja que conduiria a l' α -aminoxilació d'enolats de titani, que formalment es pot considerar una α -oxidació, i permetria, a més, confirmar i aprofitar el caràcter biradicalari d'aquests substrats (Esquema 193).



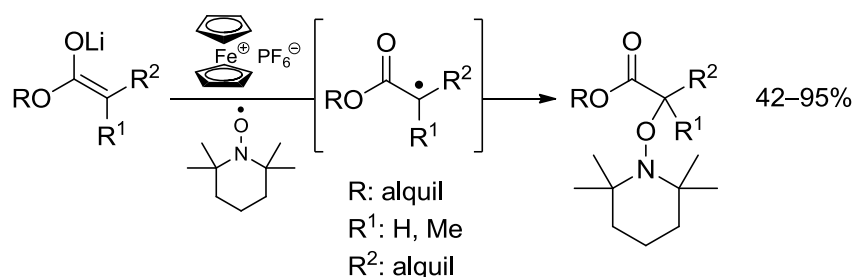
Esquema 193

La reacció entre radicals de carboni derivats de sistemes α -carbonílics amb TEMPO per obtenir les corresponents alcoxi amines ja ha estat estudiada mitjançant diverses estratègies.¹⁵⁸ Per exemple, l'any 2009 Renaud i Studer publicaren l' α -aminoxilació radicalària d'enolats de catecolbor derivats de cetones.¹⁵⁹ En aquest cas, la reacció entre l'enolat de bor i un equivalent de TEMPO genera el corresponent radical α -carbonílic, que posteriorment és capturat per un segon equivalent de nitròxid per donar una α -aminoxi cetona (Esquema 194).



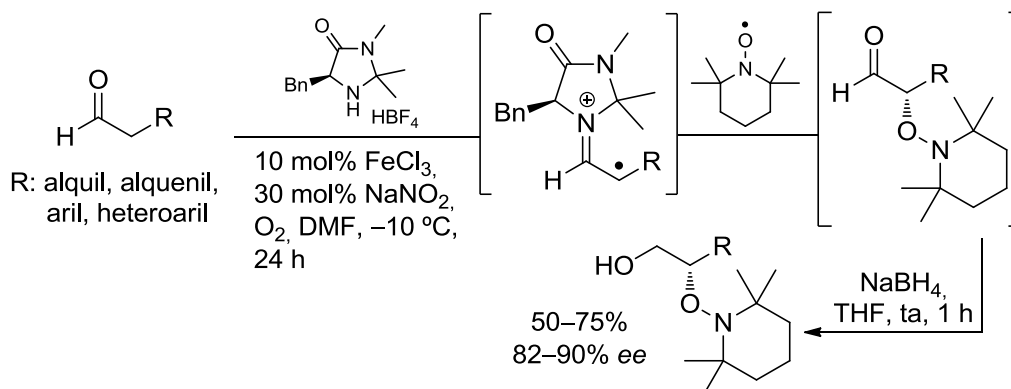
Esquema 194

Més recentment, Jahn i col. van descriure l'oxidació d'enolats de liti d'èsters mitjançant el sistema $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]\text{PF}_6/\text{TEMPO}$.¹⁶⁰ Així, a través de l'intermedi radicalari, es poden obtenir els corresponents α -aminooxi èsters amb bons rendiments (Esquema 195).



Esquema 195

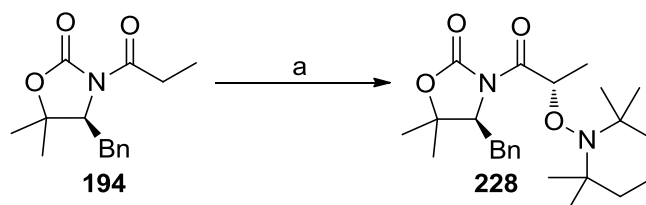
Aquests exemples demostren la viabilitat de la reacció que preteníem estudiar, però manquen de control estereoquímic sobre la configuració del nou estereocentre. No obstant, la construcció estereoselectiva d'un enllaç C–O d'aquesta naturalesa s'ha assolit mitjançant l'organocatàlisi. Per exemple, Sibi i col. van descriure l'aminoxilació enantioselectiva d'aldehids amb TEMPO sota condicions oxidatives.¹⁶¹ En aquesta reacció l'enamina intermèdia, formada per condensació de l'aldehid amb l'imidazolidinona quiral, és oxidada i el catió radical resultant és capturat pel TEMPO per formar un nou enllaç C–O enantioselectivament (Esquema 196). Per tal d'evitar l'epimerització, els α -aminooxi aldehids van ser posteriorment reduïts per obtenir els corresponents alcohols primaris amb bons rendiments.



Esquema 196

4.1.1. Optimització de la reacció

L'estudi de la reacció d'aminoxilació d'enolats de titani d'*N*-acil oxazolidinones s'inicià amb l'optimització de les condicions experimentals per a la reacció amb **194** (Esquema 197). Els resultats de les proves realitzades es resumeixen a la Taula 27.



Esquema 197. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] TEMPO, T, t.

Entrada	TEMPO (eq.)	T (°C)	t (h)	rd ^a	rdt ^b (%)
1	3.0	0 a 25	15	94:6	88
2	1.2	0 a 25	15	93:7	41
3	2.1	0	2	95:5	94

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers.

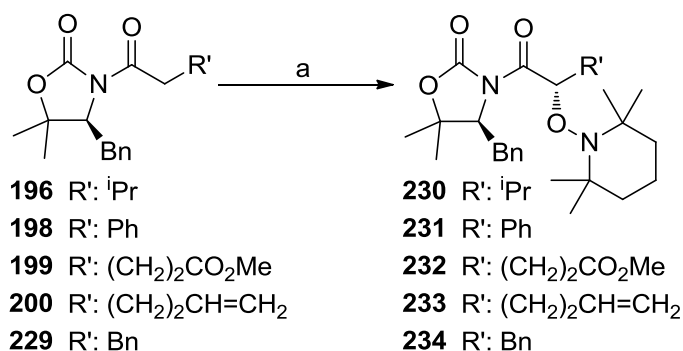
Taula 27

Com es pot observar, una primera prova ja demostrà que la reacció era possible. L'enolat de titani es generà en condicions habituals i en utilitzar 3 equivalents de TEMPO s'obtingué el producte desitjat **228** amb un 88% de rendiment i una diastereoselectivitat de 94:6, després de 15 h de reacció a temperatura ambient (entrada 1). Posteriorment s'intentà minimitzar la quantitat de TEMPO, però la utilització d'un sol equivalent resultà insuficient i **228** s'obtingué amb un 41% de rendiment (entrada 2). Finalment, es comprovà que la reacció era òptima amb 2 equivalents de radical *N*-òxid,

de manera que **228** s'obtingué amb un 94% de rendiment en tan sols 2 h de reacció a 0 °C (entrada 3). La disminució de la temperatura de reacció no millorà substancialment la diastereoselectivitat, que en aquest cas fou 95:5.

4.1.2. Generalització

Les condicions experimentals optimitzades anteriorment es van aplicar a d'altres *N*-acil oxazolidinones amb diferents grups R' (Esquema 198). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 28.



Esquema 198. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl₄, 1.1 eq ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min; [ii] 2.1 eq TEMPO, 0 °C, 2 h.

Entrada	Oxazolidinona	R'	Producte	rd ^a	rdt ^b (%)
1	196	ⁱ Pr	230	97:3	90
2	198	Ph	231	96:4	94
3	199	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	232	93:7	95
4	200	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	233	95:5	94
5 ^c	229	Bn	234	93:7	95

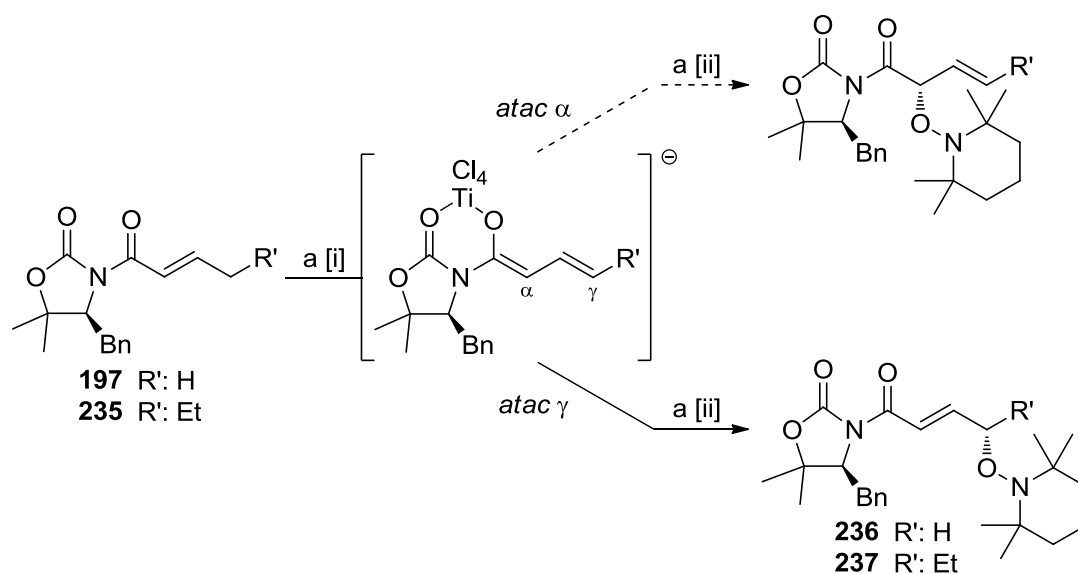
^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers. ^c Resultat obtingut per Ricard Solà.²⁴

Taula 28

En tots els casos assajats tant els rendiments ($\geq 90\%$) com les diastereoselectivitats (rd $\geq 93:7$) foren excel·lents, fet que posa de manifest l'ampli ventall de grups acil compatibles amb aquesta metodologia sintètica. Paral·lelament a la realització d'aquesta Tesi Doctoral, Ricard Solà també estudià l'aminoxilació radicalària d'*N*-acil oxazolidinones com a part del seu Màster,²⁴ i pogué aportar un exemple més en la generalització d'aquest mètode (entrada 5).

4.1.3. Aminoxilació en γ

Els carbonils α,β -insaturats constitueixen sistemes particularment interessants perquè els seus enolats contenen dues posicions d'atac possibles (α i/o γ), com és el cas dels que provenen de les *N*-acil oxazolidinones **197** i **235** (Esquema 199). Aquests substrats presenten el doble repte de controlar la regio i l'estereoselectivitat i, com és fàcil d'imaginar, quan l'atac té lloc a la posició γ és particularment difícil controlar l'estereoquímica del nou centre donada la distància que separa el carboni γ de l'auxiliar quiral.



Esquema 199. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 40 min; [ii] 2.1 eq TEMPO, 0°C , 2 h.

Entrada	Oxazolidinona	R'	Producte	rd ^a	rdt ^b (%)
1	197	H	236	-	54
2 ^c	235	Et	237	95:5	75

^a Determinada per RMN de ^1H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla de diastereòmers. ^c Resultat obtingut per Ricard Solà.²⁴

Taula 29

La reacció amb **197** tingué lloc exclusivament per la posició γ de l'enolat per fornir el producte **236** (Esquema 199) amb un 54% de rendiment (entrada 1 de la Taula 29). Aquest resultat ens motivà a plantejar-nos la generació d'un centre quiral en γ mantenint el control de l'estereoquímica. Per això Ricard Solà assajà la reacció amb **235** en el seu Màster.²⁴ L'aminoxilació també tingué lloc íntegrament per la posició γ i obtingué el

producte **237** amb un 75% de rendiment i un extraordinari control estereoquímic (rd 95:5, entrada 2).

4.1.4. Determinació de la configuració i proposta mecanística

La configuració del nou estereocentre generat en els adductes anteriors s'establí inequívocament per difracció de raigs X del producte **234** (Figura 18).

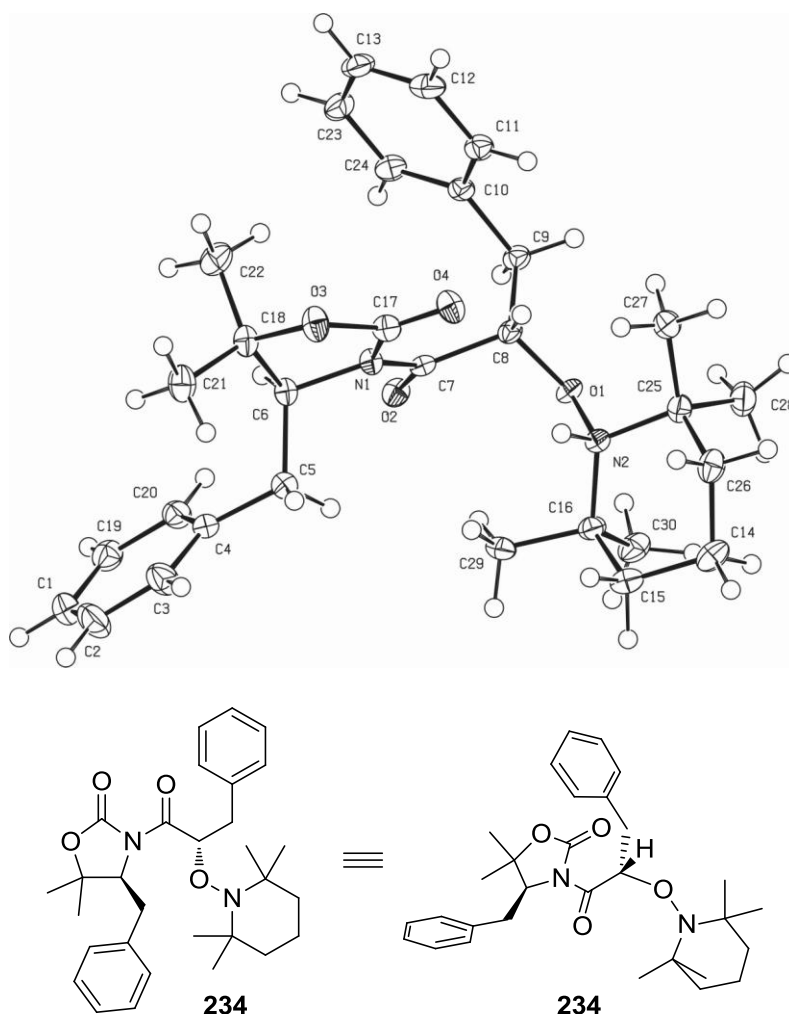
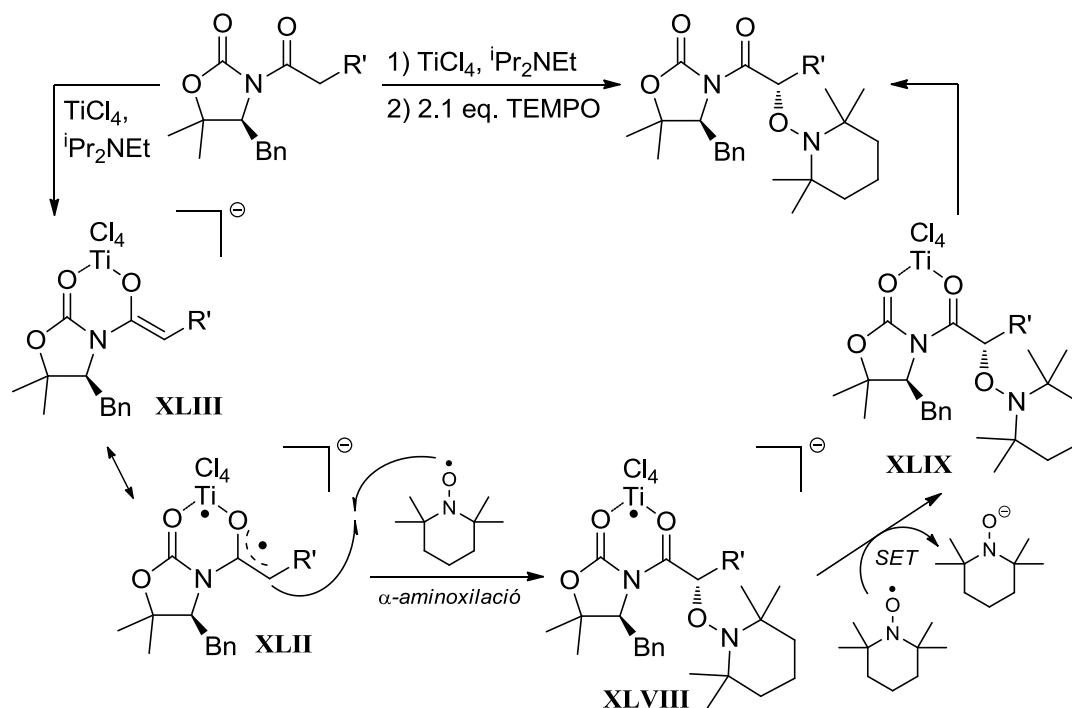


Figura 18

Aquest resultat suggereix que el TEMPO s'apropa per la cara menys impedida de l'enolat de titani quelat, és a dir, per la cara contrària al grup benzil de l'auxiliar quiral. En aquest escenari, la necessitat d'emprar dos equivalents de TEMPO per obtenir resultats satisfactoris es podria explicar mitjançant un mecanisme com el proposat a l'Esquema 200. Pensem que un equivalent d'aquest radical estable s'addiciona sobre el biradical **XLII**. Aquesta α -aminoxilació radicalària genera l'intermedi de Ti(III)

XLVIII, que posteriorment és oxidat al quelat de Ti(IV) **XLIX** gràcies a un segon equivalent de TEMPO mitjançant un procés de transferència d'un sol electró (SET).



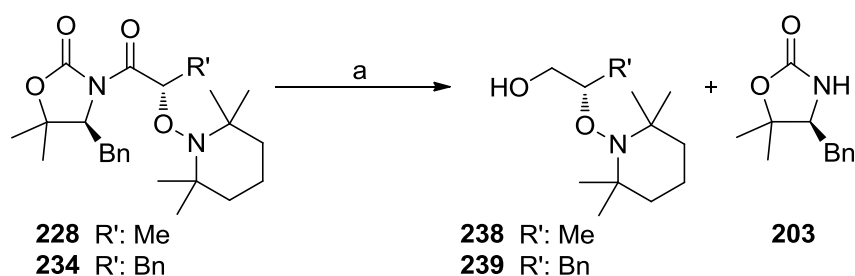
Esquema 200

4.1.5. Derivatització dels adductes

Un cop completat l'estudi d'aminoxilació dels enolats de titani d'*N*-acil oxazolidinones amb TEMPO i determinada la configuració absoluta dels productes obtinguts, vam estudiar la derivatització d'aquests adductes. Per una banda, ens vam plantejar l'eliminació de l'auxiliar quiral i, per l'altra, el trencament de l'enllaç N–O per tal d'obtenir el corresponent α -hidroxi derivat.

4.1.5.1. Eliminació de l'auxiliar quiral

L'eliminació de l'auxiliar per obtenir el corresponent alcohol s'assajà inicialment amb l'adducte **228** (Esquema 201). En una primera prova s'aplicà un protocol descrit per Zakarian,²⁶ on s'utilitza NaBH_4 en una mescla 3:1 de THF/ H_2O a temperatura ambient (entrada 1 de la Taula 30). Així s'obtingué l'alcohol **238** amb un 63% de rendiment i es recuperà un 93% de **203**. Donada l'elevada recuperació de l'auxiliar quiral, vam atribuir el baix rendiment de **238** a la seva solubilitat parcial en la fase aquosa durant el tractament del cru de reacció.


Esquema 201. Reactius i condicions: a) reductor, dissolvent, T, t.

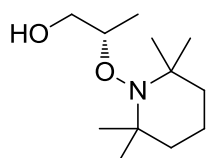
Entrada	Adducte	R'	Reductor	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Alcohol	rdt ^a (%)
1	228	Me	NaBH ₄	3:1 THF/H ₂ O	0 a ta	4	238	63 (93) ^b
2 ^c	234	Bn	NaBH ₄	3:1 THF/H ₂ O	0 a ta	24	239	47 (55) ^b
3 ^c	234	Bn	NaBH ₄	3:1 THF/H ₂ O	0 a ta	65	239	64 (73) ^b
4 ^c	234	Bn	LiBH ₄	THF	0	24	239	56 (53) ^b
5 ^c	234	Bn	LiAlH ₄	THF	-78 a -50	3	239	99 (98) ^b

^a Rendiment de l'alcohol. ^b Entre parèntesi, auxiliar quiral (**203**) recuperat. ^c Resultats obtinguts per Ricard Solà.²⁴

Taula 30

Per això, posteriorment Ricard Solà²⁴ estudià aquesta eliminació reductora amb l'adducte **234** (entrades 2 i 3). Tot i els assajos realitzats, en cap cas s'aconseguí la conversió completa de l'adducte. Fins i tot, després de 65 h de reacció només s'arribà a un 64% de rendiment de l'alcohol (**239**), essent la resta material de partida (**234**) inalterat (entrada 3). Per aquest motiu es decidí emprar LiBH₄, més reactiu i emprat per eliminar auxiliars de tipus Evans.¹⁶² Malauradament, després de 24 h de reacció a 0 °C l'alcohol **239** també s'obtingué amb un rendiment modest (entrada 4). Finalment, la reducció a baixa temperatura amb LiAlH₄, seguint un procediment descrit per Evans,^{163,164} va permetre obtenir l'alcohol desitjat amb rendiment quantitatiu després de 3 h de reacció (entrada 5).

Addicionalment, la comparació de les dades físiques i espectroscòpiques de l'alcohol **238** amb les descrites a la bibliografia del seu enantiòmer,¹⁶⁵ també va permetre assegurar la configuració absoluta del nou estereocentre generat en la reacció d'aminoxilació (Figura 19).

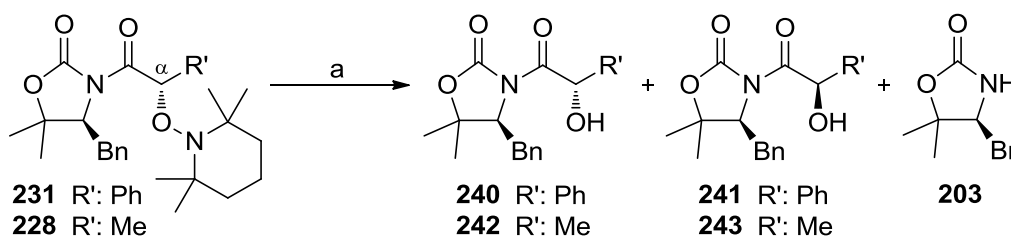


238 (90% ee) $[\alpha]_D = -29.3$ (c 1.3, CHCl₃)
 Kano¹⁶⁵ **ent-238** (90% ee) $[\alpha]_D = +31.9$ (c 0.6, CHCl₃)

Figura 19

4.1.5.2. Trencament de l'enllaç N–O

L'estudi del trencament reductiu de l'enllaç N–O per obtenir el corresponent alcohol s'inicià amb l'adducte **231** (Esquema 202). En primer lloc s'emprà el mètode descrit per Boger,¹⁶⁶ que fa ús d'un excés de Zn metàl·lic a alta temperatura en una mescla 3:1:1 d'AcOH/THF/H₂O. En aquestes condicions es produí l'epimerització del centre en α i s'obtingué una mescla d'alcohols (**240** i **241**, rd 20:80)^{*,167} amb baix rendiment després d'1.5 h de reacció a 60 °C (entrada 1 de la Taula 31). A més, es recuperà un 38% de **203** com a conseqüència de la desacilació de **231**.



Esquema 202. Reactius i condicions: a) Zn, 3:1:1 AcOH/THF/H₂O, T, t.

Entrada	Adducte	R'	T (°C)	t (h)	Alcohols	rd ^a	rdt ^b (%)	203 ^c (%)
1	231	Ph	60	1.5	240 i 241	20:80	36 (7+29) ^c	38
2 ^d	228	Me	50	1.5	242 i 243	32:68	64 (20+44) ^c	22
3 ^d	228	Me	ta	15	242 i 243	95:5	72	28
4 ^d	228	Me	ta	6	242 i 243	95:5	86	5

^a Determinada per RMN de ¹H en el cru de reacció. ^b Rendiment total de la mescla d'alcohols. ^c Auxiliar quiral recuperat. ^d Entre parèntesi, rendiments dels alcohols aïllats diastereomèricament purs. ^d Resultats obtinguts per Ricard Solà.²⁴

Taula 31

Posteriorment, Ricard Solà²⁴ treballà en l'optimització d'aquesta reacció amb l'adducte **228**. En aquest cas també s'observà l'epimerització del centre en α i s'obtingué una mescla d'alcohols (**242** i **243**, rd 32:68), tot i que el rendiment fou millor i el grau de

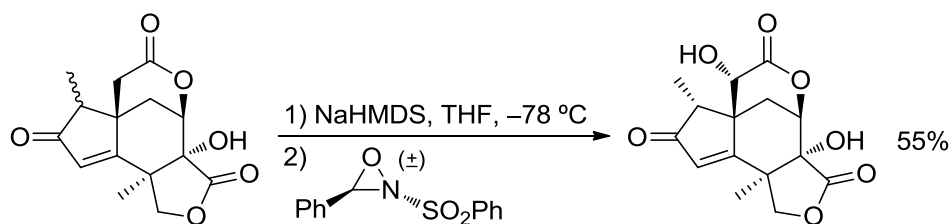
* L'assignació estereoquímica de l'alcohol majoritari es basà en l'estudi per RMN de l'epimerització de **231** en CDCl₃. Després de 2 dies a ta, **231** (rd 90:10) epimeritzà considerablement i, fins i tot, el seu epímer esdevingué majoritari (rd 44:56).

desacilació menor (entrada 2). La isomerització indesitjada del centre quiral s'evità duent a terme la reacció a temperatura ambient, amb què s'obtingué **242** amb un 72% rendiment i amb la mateixa puresa diastereomèrica que l'adducte de partida **228** (rd 95:5, entrada 3), tot i que la desacilació de **228** encara fou important (28%). Finalment, aquesta es pogué minimitzar reduint el temps de reacció i **242** s'obtingué amb un 86% de rendiment després de 6 h (entrada 4).

En resum, hem estat capaços de desenvolupar una metodologia per a l' α -oxidació estereoselectiva d'enolats de titani d'*N*-acil oxazolidinones quirals. Aquesta reacció es basa en el caràcter biradicalari dels enolats de titani i la utilització de TEMPO, un conegut radical estable. El mètode permet obtenir els corresponents α -aminoxi derivats amb excel·lents rendiments i diastereoselectivitats i, fins i tot, s'ha establert l'aminoxilació estereoselectiva en la posició γ en sistemes α,β -insaturats. Finalment, l'eliminació de l'auxiliar quiral i/o el trencament reductiu de l'enllaç N–O permeten arribar a estructures d'elevat interès sintètic.

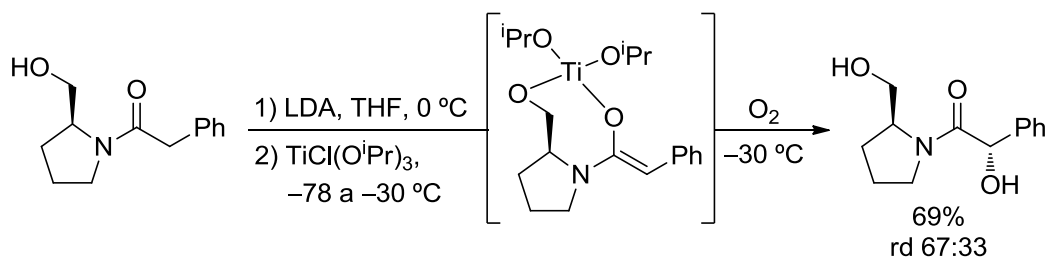
4.2. Hidroxilació radicalària directa amb O₂ molecular

L'aminoxilació mitjançant la metodologia anterior sovint pot requerir un alliberament posterior de l' α -hidroxil latent, segons el context sintètic en què s'apliqui. Evidentment, la hidroxilació directa de l'enolat¹⁶⁸ seria l'estratègia més simple per obtenir aquest tipus d'estructures α -hidroxil carboníliques. En aquest sentit, les aproximacions tradicionalment més utilitzades es basen en diversos oxidants clàssics¹⁶⁸ o reactius com el complex de Vedejs MoOPH (MoO₅·Pyr·HMPA)¹⁶⁹ o la sulfoniloxaziridina de Davis¹⁷⁰ que, malgrat haver estat desenvolupats ja fa uns anys, encara constitueixen una eina útil pels químics orgànics sintètics. Un exemple recent d'aquest fet el trobem en la síntesi total de la (–)-jiadifenina descrita per Zhai i col.¹⁷¹ En aquest cas la hidroxilació d'un enolat de sodi mitjançant la sulfoniloxaziridina de Davis proporcionà l'intermedi desitjat com a únic diastereòmer amb un 55% de rendiment (Esquema 203).



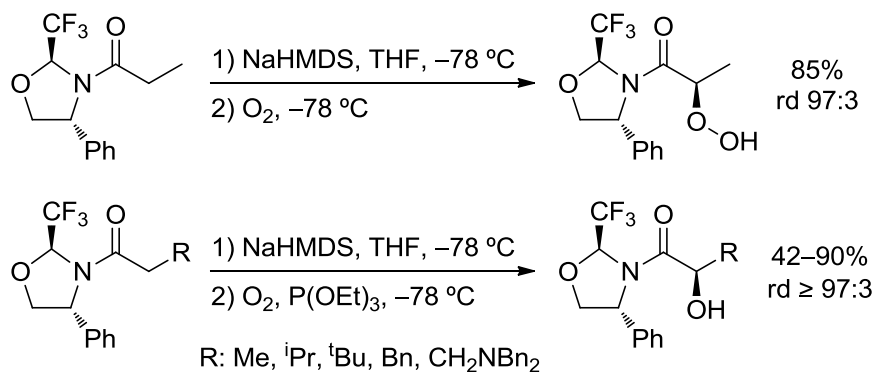
Esquema 203

En canvi, la hidroxilació estereoselectiva amb oxigen molecular ha estat menys desenvolupada i, de fet, se'n troben pocs exemples a la bibliografia. Un d'ells fou publicat l'any 1994 per Adam i col., que van descriure l'oxidació de l'enolat de titani d'una amida derivada de l'(*S*)-prolinol (Esquema 204).¹⁷² L' α -hidroxi amida resultant s'obtingué directament amb bon rendiment però baix control estereoquímic (rd 67:33).



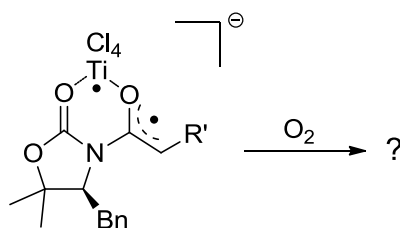
Esquema 204

Més recentment, Brigaud i col. han desenvolupat un protocol per a l' α -hidroxilació estereoselectiva d'enolats d'amides derivades d'una trifluorometil oxazolidina quiral (Esquema 205).¹⁷³ En un principi, l'oxidació de l'enolat de sodi amb oxigen molecular forní el corresponent α -hidroperòxid amb excel·lent rendiment i diastereoselectivitat (85%, rd 97:3). Posteriorment, els autors empraren trietil fosfit per reduir l'intermedi peròxid *in situ* i obtenir directament diverses α -hidroxi amides.



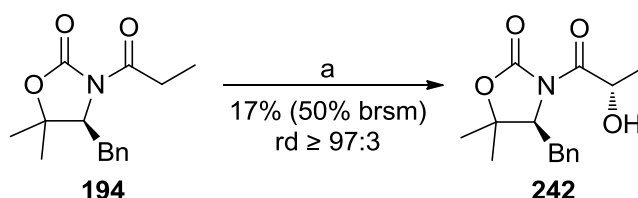
Esquema 205

Aquests exemples demostren la potencialitat sintètica de l'oxidació d'enolats per obtenir sistemes α -hidroxi carbonílics. Malgrat haver estat poc utilitzat per a aquest propòsit, l'oxigen molecular representa un reactiu certament atractiu per les seves propietats. Com és ben conegut, la molècula d'oxigen existeix com a estat triplet, el qual és un biradical. Tenint en compte aquesta propietat i el nostre estudi sobre la reactivitat radicalària dels enolats de titani, ens vam plantejar fer una prova exploratòria per comprovar si l'enolat d'una *N*-acil oxazolidinona seria capaç de reaccionar amb oxigen molecular (Esquema 206).



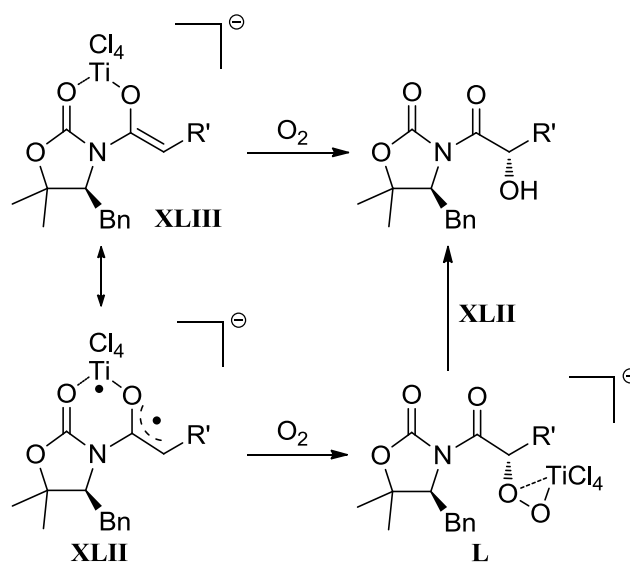
Esquema 206

Així, s'enolitzà **194** en les condicions habituals i posteriorment s'addicionà oxigen (Esquema 207). La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient, mentre s'observà el progressiu canvi de color grana de l'enolat a un color groc-ataronjat. Després de 3.5 h s'aturà la reacció i, per a la nostra sorpresa, s'obtingué l'alcohol **242** amb un 17% de rendiment i com a únic diastereòmer.



Esquema 207. Reactius i condicions: a) [i] 1.1 eq TiCl_4 , 1.1 eq $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 40 min; [ii] O_2 , 0°C a ta, 3.5 h.

L'obtenció directa de l'alcohol es podria explicar per la reducció *in situ* del peroxititanat intermedi **XLIX**, format per l'addició de l'oxigen triplet per la cara menys impedida del biradical **XLII** (Esquema 208). Tal com suggerí Adam,¹⁷² la transferència intermolecular d'un oxigen de **L** a l'enolat de titani encara no oxidat conduiria a l'alcohol després del tractament aquós final. En aquest escenari, imaginem que l'*ate-complex* de Ti(III) (**XLII**) seria més propens a intervenir en aquesta transferència que no pas el seu tautòmer de valència **XLIII**.



Esquema 208

Aquesta anàlisi mecanística és merament especulativa, però permetria entendre el baix rendiment amb què s'obtingué **242**, donat que la generació d'un equivalent de producte en consumeix dos d'enolat.

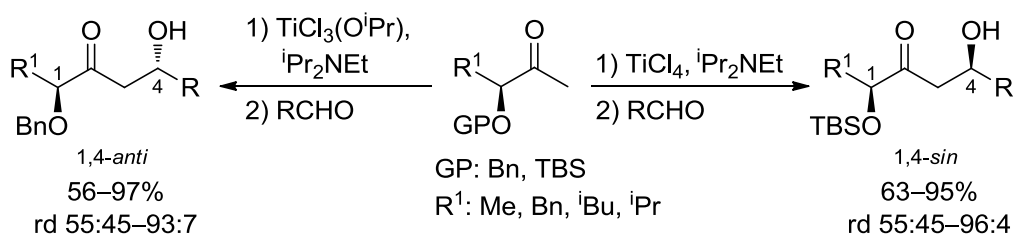
Evidentment, aquest resultat deixa obert un ventall considerable de qüestions i possibilitats d'optimització i desenvolupament diverses, però no és objectiu d'aquesta Tesi abordar-les. Més aviat, es tracta de posar la primera pedra en la construcció de noves vies de recerca al nostre grup.

RESUM

*Dintre de quaranta anys no me'n recordaré si vaig arribar el primer o el segon,
me'n recordaré de les emocions que vaig sentir...*

Kilian Jornet

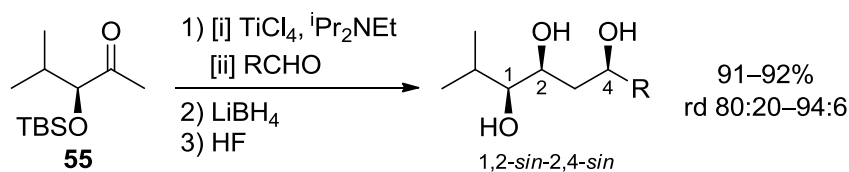
En la present Tesi Doctoral ens havíem proposat, en primer lloc, completar un estudi previ de reaccions aldòliques d' α -hidroxi metil cetones, tant per a grups protectors benzílics com silílics. Així, al Capítol 1 s'ha demostrat que la tria adequada del grup protector de l' α -hidroxi cetona i l'àcid de Lewis permet accedir a aldols 1,4-*anti* o 1,4-*sin* amb bons rendiments i diastereoselectivitats en ocasions excel·lents, dins el context de l'aldòlica d'acetat (Esquema 209).



Esquema 209

Les metodologies desenvolupades anteriorment també s'han avaluat amb aldehids quirals en processos doblement asimètrics. La notable capacitat d'inducció asimètrica dels enolats de titani d' α -benziloxi metil cetones ha quedat demostrada per l'obtenció dels seus aldols amb unes diastereoselectivitats excel·lents, independentment de la configuració de l'al·dehid. Fins i tot, un d'aquests aldols obtingut enantiomèricament pur s'ha utilitzat en la síntesi del fragment C12–C16 de l'epitilona B.

A més, una seqüència de reacció aldòlica-reducció desenvolupada anteriorment al grup s'ha aplicat a una α -sililoxi metil cetona (**55**) per obtenir els corresponents triols 1,2-*sin*-2,4-*sin* amb rendiments excel·lents i un control estereoquímic que depèn, majoritàriament, de la reacció aldòlica inicial (Esquema 210).



Esquema 210

La major part dels resultats descrits al Capítol 1 han estat publicats en els següents articles:

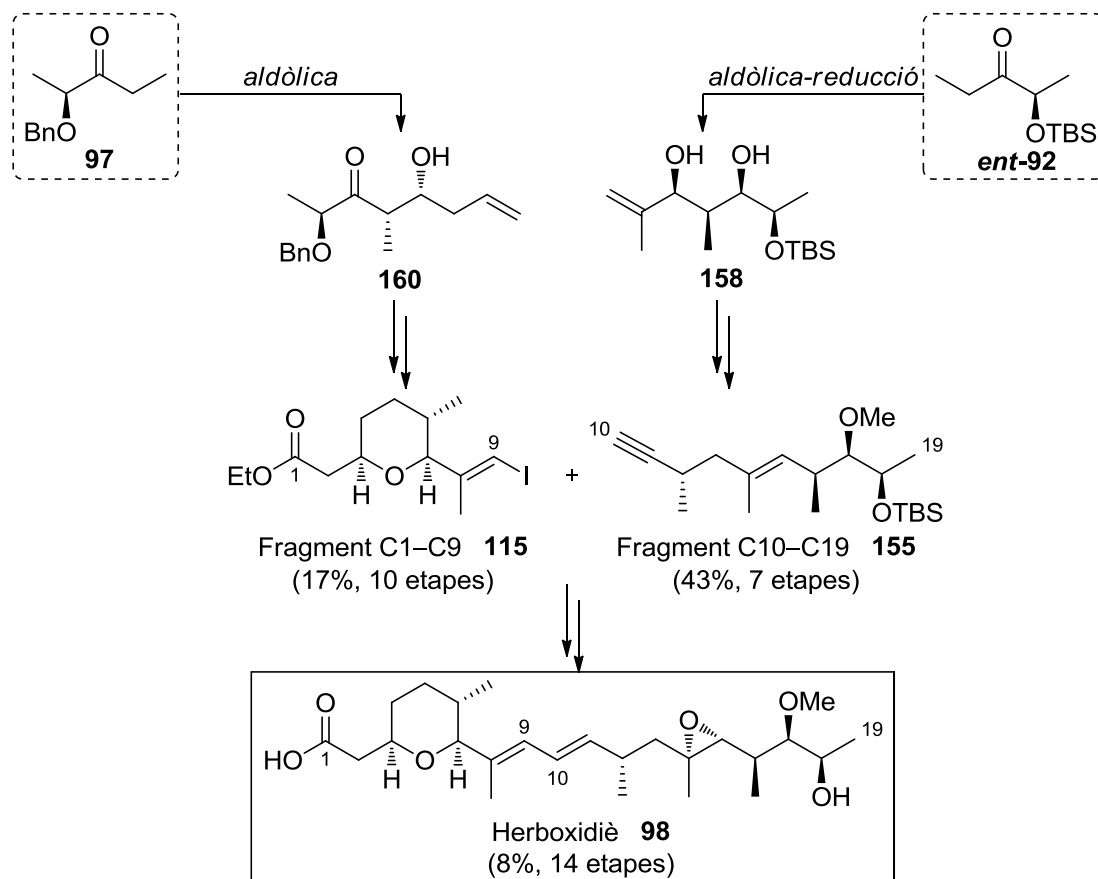
“1,4-Asymmetric induction in the titanium-mediated aldol reactions of α -benzyloxy methyl ketones” Pellicena, M.; Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5265.

“1,4-syn-Asymmetric induction in the titanium-mediated aldol reactions of chiral methyl α -silyloxy ketones” Lorente, A.; Pellicena, M.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 942.

“Highly stereoselective synthesis of syn-1,3-diols through a sequential titanium-mediated aldol reaction and LiBH_4 reduction” Esteve, J.; Matas, S.; Pellicena, M.; Velasco, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Font-Bardia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3146.

“Stereoselective titanium-mediated aldol reactions of α -benzyloxy methyl ketones” Pellicena, M.; Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10338.

Un altre objectiu d'aquesta Tesi consistia en demostrar la utilitat sintètica de les reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -hidroxi etil cetones desenvolupades anteriorment en el nostre grup. Al Capítol 2 aquestes metodologies s'han aplicat amb èxit en la síntesi total de l'herboxidiè (**98**), contribuint a la construcció de gran part del seu esquelet carbonat i dels estereocentres requerits. La reacció aldòlica de **97** i la seqüència d'aldòlica-reducció d'*ent*-**92** han estat etapes clau en la síntesi dels fragments C1–C9 (**115**, 17%, deu etapes) i C10–C19 (**155**, 43%, set etapes), respectivament. La unió d'aquests fragments ha permès obtenir l'herboxidiè (**98**) amb un 8% de rendiment global amb la seqüència lineal més llarga de catorze etapes (Esquema 211).

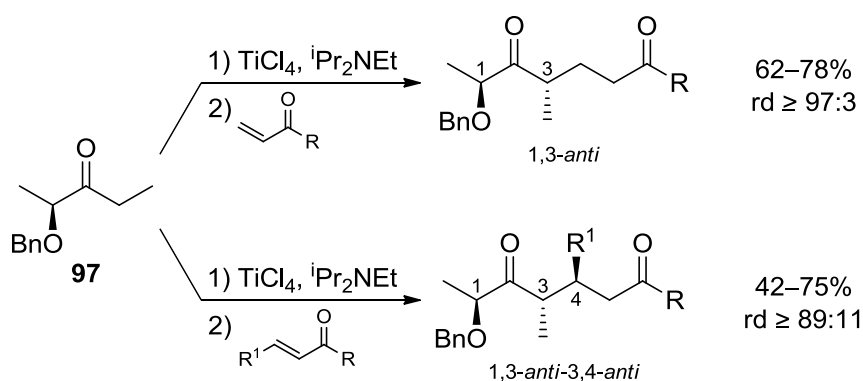


Esquema 211

Gran part dels resultats descrits al Capítol 2 han estat publicats en el següent article:

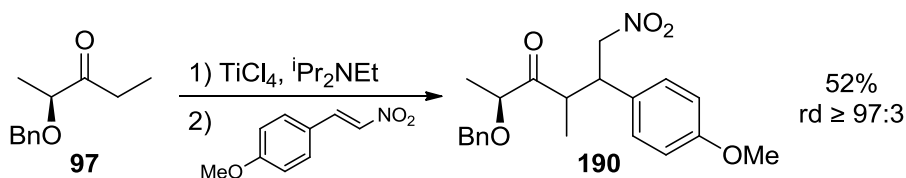
“Total Synthesis of (+)-Herboxidiene from Two Chiral Lactate-Derived Ketones” Pellicena, M.; Krämer, K.; Romea, P.; Urpí, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5350.

Després d'haver estudiat a fons les reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -hidroxi cetones, ens havíem plantejat explorar la reactivitat d'aquests nucleòfils en altres processos de construcció d'enllaços C–C. Així, al Capítol 3 s'ha desenvolupat l'addició de Michael de l'enolat de titani de **97** a cetones α,β -insaturades (Esquema 212). S'ha demostrat que l'addició a vinil cetones proporciona adductes 1,3-*anti* amb bons rendiments i excel·lents diastereoselectivitats. A més, la metodologia desenvolupada també s'ha avaluat amb cetones conjugades β -substituïdes, amb què s'han obtingut els corresponents adductes 1,3-*anti*-3,4-*anti* amb bons rendiments i diastereoselectivitats.



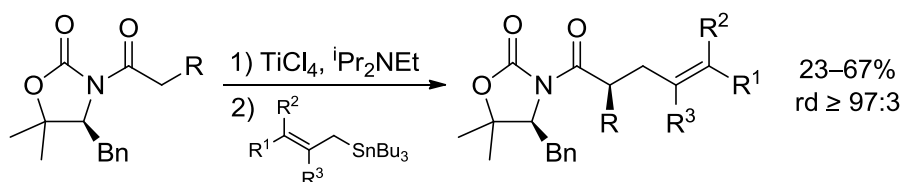
Esquema 212

Partint del mateix nucleòfil, en aquest Capítol també s'ha iniciat un estudi d'addicions de Michael a nitro alquens. L'addició de l'enolat de titani de **97** a (*E*)-4-metoxi- β -nitroestirè (Esquema 213) ha produït **190** amb excel·lent diastereoselectivitat (s'obté un únic diastereòmer). Tot i que aquests primers resultats encara requereixen una optimització, són prou esperançadors i demostren l'interès sintètic que poden tenir aquestes reaccions, que actualment constitueixen una línia activa d'investigació al nostre grup de recerca.



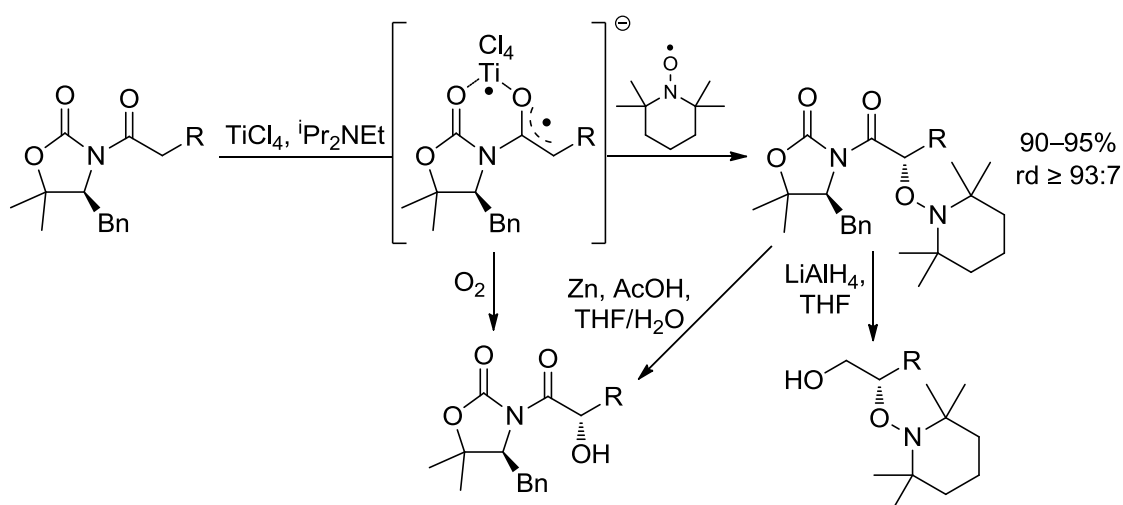
Esquema 213

Finalment, prenent com a punt de partida el caràcter biradicalari de determinats enolats de titani, el darrer objectiu d'aquesta Tesi consistia en iniciar un estudi de la reactivitat d'aquests substrats en reaccions de formació d'enllaços C–C i C–O. Així, al Capítol 4 s'ha estudiat l'al·lilació d'*N*-acil oxazolidinones quirals amb al·lil estannans, amb què s'han obtingut els corresponents adductes amb un control estereoquímic excel·lent però rendiments que van de moderats a baixos (Esquema 214).



Esquema 214

D'altra banda, en la constitució d'una nova línia d'investigació al grup, també s'ha desenvolupat l'oxidació estereoselectiva d'*N*-acil oxazolidinones quirals amb TEMPO (Esquema 215). S'ha demostrat que la utilització d'aquest radical estable permet l'oxidació dels corresponents enolats de titani i condueix als α -aminoxi derivats amb rendiments i diastereoselectivitats excel·lents i, a més, s'ha descrit l'aminoxilació estereoselectiva en la posició γ d'enolats conjugats. L'eliminació de l'auxiliar quiral i/o el trencament reductiu de l'enllaç N–O han permès arribar a derivats sintèticament útils. Per últim, s'ha descobert que es pot assolir la hidroxilació directa d'aquests substrats a través de la reacció dels seus enolats de titani amb O₂.



Esquema 215

EXPERIMENTAL SECTION

If you are out to describe the truth, leave elegance to the tailor.

Albert Einstein

GENERAL EXPERIMENTAL METHODS

Unless otherwise noted, all oxygen and moisture-sensitive reactions were conducted in oven-dried glassware under inert atmosphere of nitrogen with anhydrous solvents. The solvents and reagents were dried and purified when necessary according to standard procedures.¹⁷⁴ All commercial reagents were used as received. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates and analysed by UV (254 nm) and stained with *p*-anisaldehyde, phosphomolybdic acid or potassium permanganate; R_f values are approximate. Melting points (mp) were determined with a Stuart SMP10 apparatus. Specific rotations ($[\alpha]_D$) were determined at 20 °C on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter. IR spectra were recorded on a Nicolet 6700 FT-IR Thermo Scientific spectrometer and only the more representative frequencies (ν) are reported in cm⁻¹. High-pressure liquid chromatography (HPLC) analyses were performed under isocratic conditions with a Tracer Spherisorb S3W column with a 0.9 mL min⁻¹ flow at rt; the eluent and the retention time (t_R) are specified for each case. ¹H NMR (500, 400 or 300 MHz) and ¹³C NMR (100.6 or 75.4 MHz) spectra were recorded on a Varian Inova 500, a Varian Mercury 400 or a Varian Inova 300 spectrometer, respectively. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and referenced to internal TMS (δ 0.00 for ¹H NMR), CD₃OD (δ 3.31 for ¹H NMR and 49.0 for ¹³C NMR), DMSO-*d*₆ (δ 2.50 for ¹H NMR and 39.5 for ¹³C NMR) or CDCl₃ (δ 77.0 for ¹³C NMR); coupling constants (*J*) are quoted in Hz; data are reported as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; p, pentet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet (and their corresponding combinations); where necessary, 2D techniques (NOESY, COSY, HSQC) were also used to assist on structure elucidation. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained with an Agilent 1100 spectrometer by the Unitat d'Espectrometria de Masses, Universitat de Barcelona. Column chromatographies were carried under low pressure (flash) conditions and performed on SDS silica gel 60 (35–70 μ m). Computational calculations were carried out using the Gaussian09 package.¹⁷⁵ The hybrid density function method known as B3LYP was applied.¹⁷⁶ The basis set for the main group elements was 6-311+G** (C, O and H).¹⁷⁷ The geometries for minima were fully optimized in all isomers and transition states were located to connect two minima, and they were confirmed by vibrational analysis.

EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 1

1. ALDOL REACTIONS OF α-BENZYLOXY METHYL KETONES	195 -
1.1. Preparation of α -benzyloxy methyl ketones	195 -
1.1.1. (<i>S</i>) and (<i>R</i>)-3-benzyloxy-2-butanone (1 and ent-1)	195 -
1.1.1.1. (<i>S</i>)-2-Hydroxy- <i>N,N</i> -tetramethylenepropanamide (5)	195 -
1.1.1.2. (<i>S</i>)-2-Benzyloxy- <i>N,N</i> -tetramethylenepropanamide (9)	195 -
1.1.1.3. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-2-butanone (1)	196 -
1.1.1.4. (<i>R</i>)-3-Benzyloxy-2-butanone (ent-1)	196 -
1.1.2. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-4-phenyl-2-butanone (2)	196 -
1.1.2.1. (<i>S</i>)-2-Hydroxy- <i>N,N</i> -tetramethylene-3-phenylpropanamide (6)	196 -
1.1.2.2. (<i>S</i>)-2-Benzyloxy- <i>N,N</i> -tetramethylene-3-phenylpropanamide (10)	197 -
1.1.2.3. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-4-phenyl-2-butanone (2)	197 -
1.1.3. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-5-methyl-2-hexanone (3)	198 -
1.1.3.1. (<i>S</i>)-2-Hydroxy-4-methyl- <i>N,N</i> -tetramethylenepentanamide (7)	198 -
1.1.3.2. (<i>S</i>)-2-Benzyloxy-4-methyl- <i>N,N</i> -tetramethylenepentanamide (11)	198 -
1.1.3.3. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-5-methyl-2-hexanone (3)	199 -
1.1.4. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-4-methyl-2-pentanone (4)	200 -
1.1.4.1. (<i>S</i>)-2-Hydroxy-3-methyl- <i>N,N</i> -tetramethylenebutanamide (8)	200 -
1.1.4.2. (<i>S</i>)-2-Benzyloxy-3-methyl- <i>N,N</i> -tetramethylenebutanamide (12)	200 -
1.1.4.3. (<i>S</i>)-3-Benzyloxy-4-methyl-2-pentanone (4)	200 -
1.2. Preparation of chiral aldehydes	201 -
1.2.1. (<i>S</i>) and (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (23 and ent-23)	201 -
1.2.1.1. Methyl (<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanoate (29)	201 -
1.2.1.2. Methyl (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanoate (ent-29)	202 -
1.2.1.3. (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-methyl-1-propanol (30)	202 -
1.2.1.4. (<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-methyl-1-propanol (ent-30)	202 -
1.2.1.5. (<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (23)	202 -
1.2.1.6. (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (ent-23)	203 -
1.2.2. (<i>R</i>) and (<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropanal (24 and ent-24)	203 -
1.2.2.1. Isobutyl (<i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxypropanoate (31)	203 -
1.2.2.2. Ethyl (<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxypropanoate (32)	204 -
1.2.2.3. (<i>R</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropanal (24)	204 -
1.2.2.4. (<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxypropanal (ent-24)	205 -
1.2.3. (<i>2R,5R,6R</i>)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (27)	205 -
1.2.4. 2,3- <i>O</i> -Isopropylidene-D-glyceraldehyde (28)	205 -
1.2.4.1. 1,2,5,6- <i>O</i> -Diisopropylidene-D-mannitol (33)	205 -
1.2.4.2. 2,3- <i>O</i> -Isopropylidene-D-glyceraldehyde (28)	206 -
1.3. Aldol reactions of 1	206 -
1.3.1. General experimental procedure	206 -
1.3.2. Data of aldols from 1	207 -
1.3.3. Synthesis of 15 from 13a	212 -
1.4. Aldol reactions of 2 , 3 and 4	213 -
1.4.1. General experimental procedure	213 -
1.4.2. Data of aldols from 2 , 3 and 4	213 -
1.5. Double asymmetric aldol reactions	218 -
1.5.1. General experimental procedure	218 -
1.5.2. Data of aldols from 23	219 -
1.5.3. Data of aldols from 24 and ent-24	220 -
1.5.4. Synthesis of 41 and 42	221 -
1.5.4.1. (<i>3S,4R</i>)-3-Hydroxy-4-methyl- γ -butyrolactone (41)	221 -

1.5.4.2.	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-Hydroxy-4-methyl- γ -butyrolactone (42).....	- 221 -
1.6.	Synthesis of C12–C16 fragment of epothilone B	- 222 -
1.6.1.	Aldol reaction of 22 with <i>ent</i> - 24	- 222 -
1.6.2.	<i>Syn</i> reduction of 49	- 223 -
1.6.3.	Synthesis of 51	- 223 -
2.	ALDOL REACTIONS OF α-SILYLOXY METHYL KETONES	- 224 -
2.1.	Preparation of α -silyloxy methyl ketones	- 224 -
2.1.1.	From pyrrolidine amides.....	- 224 -
2.1.1.1.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy- <i>N,N</i> - tetramethylenepropanamide (56)	- 224 -
2.1.1.2.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy- <i>N,N</i> - tetramethylene-3- phenylpropanamide (57).....	- 225 -
2.1.1.3.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-methyl- <i>N,N</i> - tetramethylenepentanamide (58).....	- 225 -
2.1.1.4.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-3-methyl- <i>N,N</i> - tetramethylenebutanamide (59).....	- 226 -
2.1.1.5.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-2-butanone (52)	- 226 -
2.1.1.6.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (53).....	- 227 -
2.1.1.7.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-5-methyl-2-hexanone (54)	- 227 -
2.1.1.8.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-2-pentanone (55)	- 228 -
2.1.2.	From Weinreb amides	- 228 -
2.1.2.1.	(<i>S</i>)-2-Hydroxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,4-dimethylpentanamide (60)	- 228 -
2.1.2.2.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,4- dimethylpentanamide (62).....	- 229 -
2.1.2.3.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-5-methyl-2-hexanone (54)	- 229 -
2.1.2.4.	(<i>S</i>)-2-Hydroxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,3-dimethylbutanamide (61)	- 229 -
2.1.2.5.	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> ,3- dimethylbutanamide (63).....	- 230 -
2.1.2.6.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-2-pentanone (55)	- 230 -
2.1.3.	From α -hydroxy acids	- 230 -
2.1.3.1.	(<i>S</i>)-3-Hydroxy-4-phenyl-2-butanone (66).....	- 230 -
2.1.3.2.	(<i>S</i>)-3-Triethylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (64)	- 231 -
2.1.3.3.	(<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (65).....	- 231 -
2.2.	Aldol reactions of 53 , 54 and 55	- 232 -
2.2.1.	General experimental procedure	- 232 -
2.2.2.	Data of aldols from 53 , 54 and 55	- 233 -
2.2.3.	Synthesis of <i>ent</i> - 15 and 73	- 238 -
2.2.3.1.	(<i>R</i>)-3-Hydroxy-4-methylpentanoic acid (<i>ent</i> - 15).....	- 238 -
2.2.3.2.	3-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid (73 and <i>ent</i> - 73).....	- 238 -
2.3.	Aldol reactions of 64 and 65	- 239 -
2.3.1.	General experimental procedure	- 239 -
2.3.2.	Data of aldols from 64 and 65	- 239 -
2.4.	Double asymmetric aldol reactions.....	- 240 -
2.4.1.	General experimental procedure	- 240 -
2.4.2.	Data of aldols from 52	- 241 -
2.4.3.	Data of 82 and 83	- 243 -
2.4.4.	Data of aldols from 55	- 244 -
2.5.	Aldol reaction-Reduction-Deprotection.....	- 245 -
2.5.1.	General experimental procedure	- 245 -
2.5.2.	Data of triols from 55	- 246 -
2.5.3.	Synthesis of 96	- 248 -

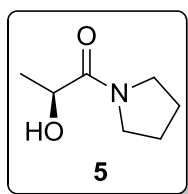
1. ALDOL REACTIONS OF α -BENZYLOXY METHYL KETONES

1.1. Preparation of α -benzyloxy methyl ketones

1.1.1. (*S*) and (*R*)-3-benzyloxy-2-butanone (1 and *ent*-1)

1.1.1.1. (*S*)-2-Hydroxy-*N,N*-tetramethylenepropanamide (**5**)

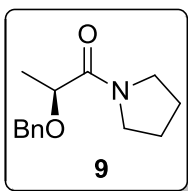
Pyrrolidine (0.92 mL, 11 mmol) was added dropwise to a flask containing ethyl (*S*)-lactate (1.18 g, 10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and at rt for 6 days, and then concentrated. ¹H NMR analysis of the crude mixture revealed that it was constituted mainly of **5** and it was used without further purification.



5. Yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (1H, q, $J = 6.6$, CHOH), 3.64–3.27 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.06–1.81 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.34 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3CH).

1.1.1.2. (*S*)-2-Benzyloxy-*N,N*-tetramethylenepropanamide (**9**)

A solution of **5** (1.43 g, 10 mmol), BnCl (1.7 mL, 15 mmol) and [Oct₃NMe]Cl (0.212 g, 0.5 mmol) in toluene (3.0 mL) was added via canula (2×0.25 mL) to a suspension of dry powdered NaOH (1.5 g, 35 mmol) in toluene (3.0 mL) at 0 °C. After stirring vigorously at 0 °C for 10 min and 20 h at rt, the reaction mixture was diluted with Et₂O (140 mL) and H₂O (20 mL). The organic layer was separated and washed with 1 M HCl (20 mL), saturated NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 70:30 to 30:70 hexane/EtOAc) to afford 2.14 g (92% yield) of **9**.

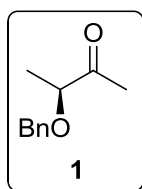


9. White solid. mp = 40–41 °C. R_f (35:65 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -62.9$ (c 2.0, CHCl₃). IR (KBr) ν 3031, 2977, 2877, 1654, 1455, 1430, 1107. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.20 (5H, m, ArH), 4.61 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.20 (1H, q, $J = 6.6$, CHCH_3), 3.60–3.30 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.00–1.70 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.41

(3H, d, $J = 6.6$, CHCH₃). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 137.7, 128.4, 127.9, 127.6, 74.6, 70.8, 46.2, 45.9, 26.2, 23.6, 17.3.

1.1.1.3. (*S*)-3-Benzyloxy-2-butanone (**1**)

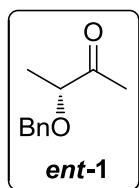
MeLi (1.6 M in Et₂O, 5.0 mL, 8.0 mmol) was added dropwise to a solution of **9** (1.64 g, 7.0 mmol) in THF (70 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 5 min, quenched by addition of saturated NH₄Cl (35 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with Et₂O (150 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated NH₄Cl (40 mL), brine (40 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (85:15 hexane/EtOAc) to afford 898 mg (72% yield) of **1**.



1. Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -38.7$ (c 1.0, CHCl₃) [ref⁴² $[\alpha]_D = -35.2$ (c 2.51, CHCl₃)]. IR (film) ν 3031, 2982, 2868, 1718, 1497, 1454, 1355, 1116, 1065. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.27 (5H, m, ArH), 4.59 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.91 (1H, q, $J = 6.9$, CHOBn), 2.20 (3H, s, COCH₃), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃CH). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 211.2 (C), 137.5 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 80.8 (CH), 71.8 (CH₂), 25.0 (CH₃), 17.2 (CH₃).

1.1.1.4. (*R*)-3-Benzyloxy-2-butanone (*ent*-**1**)

The abovementioned procedure was followed, starting from *ent*-**9** (1.19 g, 5.0 mmol) to obtain 912 mg (83% yield) of *ent*-**1**.

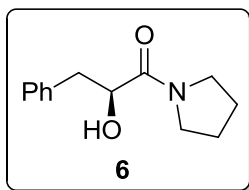


ent-**1**. $[\alpha]_D = +39.3$ (c 1.4, CHCl₃) [ref¹⁷⁸ $[\alpha]_D = +47.9$ (c 1.0, CHCl₃)].

1.1.2. (*S*)-3-Benzyloxy-4-phenyl-2-butanone (**2**)

1.1.2.1. (*S*)-2-Hydroxy-*N,N*-tetramethylene-3-phenylpropanamide (**6**)

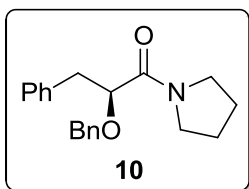
Experimental procedure described in section 1.1.1.1 was followed, starting from methyl (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoate (8.86 g, 49 mmol) to obtain a residue which was recrystallized from hexane/EtOAc to afford 10.15 g (92% yield) of **6**.



6. White solid. **mp** = 92–94 °C. $[\alpha]_D = +4.6$ (*c* 2.0, CHCl₃). **IR** (film) ν 3250 (br), 1630, 1388. **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30–7.20 (5H, m, ArH), 4.39 (1H, t, *J* = 6.4, CHOH), 3.60–3.30 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂), 3.95–3.85 (2H, m, PhCH₂), 1.90–1.70 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.4 MHz) δ 171.9, 136.8, 129.2, 128.2, 126.5, 70.5, 45.9, 45.7, 41.7, 25.7, 23.6.

1.1.2.2. (S)-2-Benzyloxy-N,N-tetramethylene-3-phenylpropanamide (10)

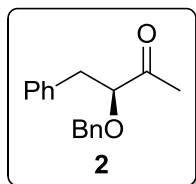
A solution of **6** (3.29 g, 15 mmol), BnCl (2.1 mL, 18 mmol) and [Oct₃NMe]Cl (0.310 g, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (32 mL) was added via canula (2×2.0 mL) to a suspension of dry powdered NaOH (2.1 g, 53 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) at 0 °C. After stirring vigorously at 0 °C for 30 min and 2 days at rt, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (500 mL) and H₂O (100 mL). The organic layer was separated and washed with 1 M HCl (100 mL), saturated NaHCO₃ (100 mL) and brine (100 mL). The aqueous layers were further extracted with CH₂Cl₂ (3×50 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting white solid was purified by recrystallization from hexane/EtOAc to afford 3.23 g (70% yield) of **10**.



10. White solid. **mp** = 115–117 °C. **R_f** (50:50 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -41.7$ (*c* 2.0, CHCl₃). **IR** (KBr) ν 1640. **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30–7.20 (10H, m, ArH), 4.62 (1H, d, *J* = 12.1, PhCH₂H_yO), 4.39 (1H, d, *J* = 12.1, PhCH₂H_yO), 4.23 (1H, t, *J* = 6.9, CHOBn), 3.55–2.80 (6H, m, N(CH₂CH₂)₂+PhCH₂CH), 1.80–1.60 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.4 MHz) δ 169.7, 137.6, 137.2, 129.5, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 126.6, 79.2, 71.2, 46.1, 45.9, 38.9, 26.1, 23.6.

1.1.2.3. (S)-3-Benzyloxy-4-phenyl-2-butanone (2)

Experimental procedure described in section 1.1.1.3 was followed, starting from **10** (1.90 g, 6 mmol) and changing the reaction time to 30 min. The resulting crude was purified by column chromatography (from 70:30 hexane/EtOAc to EtOAc) to afford 902 mg (58% yield) of **2**.

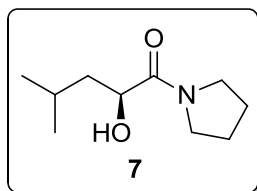


2. Colourless oil. R_f (70:30 hexane/EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = -60.8$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (film) ν 3086, 3063, 3024, 2919, 2864, 1713, 1495, 1453, 1352, 1099. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.12 (10H, m, ArH), 4.52 (1H, d, $J = 11.7$, $\text{PhCH}_2\text{H}_y\text{O}$), 4.36 (1H, d, $J = 11.7$, $\text{PhCH}_2\text{H}_y\text{O}$), 3.99 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8$, CHOBN), 3.01 (1H, dd, $J = 14.1, 4.8$, $\text{PhCH}_2\text{H}_y\text{CH}$), 2.93 (1H, dd, $J = 14.1, 8.1$, $\text{PhCH}_2\text{H}_y\text{CH}$), 2.13 (3H, s, COCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 210.8 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 85.9 (CH), 72.6 (CH_2), 38.5 (CH_2), 26.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.1199, found: 277.1204.

1.1.3. (S)-3-Benzyloxy-5-methyl-2-hexanone (**3**)

1.1.3.1. (S)-2-Hydroxy-4-methyl-*N,N*-tetramethylenepentanamide (**7**)

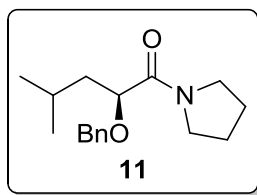
Experimental procedure described in section 1.1.1.1 was followed, starting from methyl (S)-2-hydroxy-4-methylpentanoate (7.06 g, 48 mmol) to obtain a residue which was purified by column chromatography (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to afford 7.36 g (83% yield) of **7**.



7. Yellow oil. R_f (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0.50. $[\alpha]_D^{25} = -41.5$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (film) ν 2955 (br), 1638, 1388. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.22 (1H, dd, $J = 10.1, 2.4$, CHOH), 3.63–3.28 (5H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2+\text{OH}$), 2.05–1.80 (5H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.1, 4.1$, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{CHOH}$), 1.32 (1H, ddd, $J = 14.0, 9.6, 2.5$, $\text{CH}_2\text{H}_y\text{CHOH}$), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$, CH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 173.5, 67.9, 46.2, 45.8, 43.7, 26.0, 24.5, 23.9, 23.6, 21.3.

1.1.3.2. (S)-2-Benzyloxy-4-methyl-*N,N*-tetramethylenepentanamide (**11**)

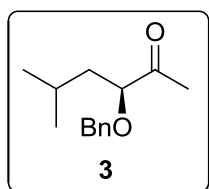
Experimental procedure described in section 1.1.2.2 was followed, starting from **7** (0.926 g, 5 mmol) to obtain a residue which was purified by column chromatography (25:75 hexane/EtOAc) to afford 1.38 g (84% yield) of **11**.



11. White solid. **mp** = 72–75 °C. **R_f** (25:75 hexane/EtOAc) = 0.35. **[α]_D** = –76.9 (*c* 1.0, CHCl₃). **IR** (film) ν 2953, 1641, 1452, 1350, 1110. **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.35–7.25 (5H, m, ArH), 4.64 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 4.37 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 4.08 (1H, dd, *J* = 9.8, 3.8, CHOBn), 3.60–3.35 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂), 1.95–1.75 (6H, m, N(CH₂CH₂)₂+CH_xH_yCHOBn+CH(CH₃)₂), 1.37 (1H, ddd, *J* = 13.9, 8.9, 3.8, CH_xH_yCHOBn), 0.94 (3H, d, *J* = 6.6, CH₃), 0.85 (3H, d, *J* = 6.6, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.4 MHz) δ 171.0, 137.9, 128.3, 128.0, 127.7, 77.3, 71.3, 46.2, 45.9, 40.9, 26.4, 24.5, 23.6, 23.4, 21.5.

1.1.3.3. (*S*)-3-Benzyloxy-5-methyl-2-hexanone (**3**)

MeMgBr (1.4 M in 75:25 toluene/THF, 5.7 mL, 8.0 mmol) was added dropwise to a solution of **11** (1.11 g, 4.0 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, quenched by addition of saturated NH₄Cl (35 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with Et₂O (80 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated NH₄Cl (40 mL), brine (40 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (85:15 hexane/EtOAc) to afford 889 mg (91% yield) of **3**.

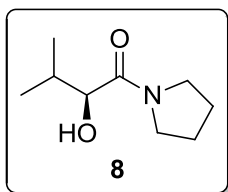


3. Colourless oil. **R_f** (85:15 hexane/EtOAc) = 0.35. **[α]_D** = –69.9 (*c* 1.0, CHCl₃) [ref¹⁷⁹ *ent-3* **[α]_D** = +83 (*c* 1.0, CHCl₃, 96% *ee*)]. **IR** (film) ν 3025, 2952, 2927, 2862, 1712, 1450, 1348, 1124, 1091. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.24 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 3.81 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.2, CHOBn), 2.18 (3H, s, COCH₃), 1.89–1.75 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.64 (1H, ddd, *J* = 13.9, 9.5, 5.2, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.35 (1H, ddd, *J* = 13.9, 8.8, 4.2, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.85 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 211.9 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 83.8 (CH), 72.5 (CH₂), 41.0 (CH₂), 24.9 (CH₃), 24.5 (CH), 23.2 (CH₃), 21.7 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₂₀NaO₂ [M+Na]⁺: 243.1355, found: 243.1362.

1.1.4. (S)-3-Benzyloxy-4-methyl-2-pentanone (4)

1.1.4.1. (S)-2-Hydroxy-3-methyl-N,N-tetramethylenebutanamide (8)

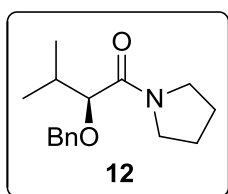
Pyrrolidine (14.6 mL, 175 mmol) was added dropwise to a flask containing methyl (S)-2-hydroxy-3-methylbutanoate (5.77 g, 44 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and at 45 °C for 4 days, and then concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 5.93 g (80% yield) of **8**.



8. Yellow oil. R_f (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.60. $[\alpha]_D^{25} = -9.9$ (c 2.0, CHCl₃). IR (film) ν 3430 (br), 1640. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.07 (1H, d, $J = 2.9$, CHOH), 3.65–3.30 (5H, m, N(CH₂CH₂)₂+OH), 2.10–1.80 (5H, m, N(CH₂CH₂)₂+CH(CH₃)₂), 1.06 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃), 0.84 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 73.6, 46.0, 45.9, 30.8, 25.9, 23.7, 19.6, 15.1.

1.1.4.2. (S)-2-Benzyloxy-3-methyl-N,N-tetramethylenebutanamide (12)

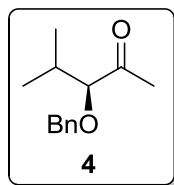
Experimental procedure described in section 1.1.2.2 was followed, starting from **8** (3.29 g, 15 mmol) to obtain a residue which was purified by column chromatography (50:50 hexane/EtOAc) to afford 3.23 g (70% yield) of **12**.



12. Yellow oil. R_f (50:50 hexane/EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = -62.3$ (c 2.2, CHCl₃). IR (film) ν 1636. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34–7.26 (5H, m, ArH), 4.63 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 3.70 (1H, d, $J = 8.2$, CHOBn), 3.55–3.30 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂), 2.15–2.05 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.90–1.75 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂), 1.06 (3H, d, $J = 6.6$, CH₃), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz) δ 170.3, 138.0, 128.3, 127.8, 127.6, 84.8, 71.6, 46.1, 46.0, 30.7, 26.4, 23.6, 19.0, 18.7.

1.1.4.3. (S)-3-Benzyloxy-4-methyl-2-pentanone (4)

Experimental procedure described in section 1.1.3.3 was followed, starting from **12** (1.30 g, 5.0 mmol) to afford 722 mg (71% yield) of **4**.



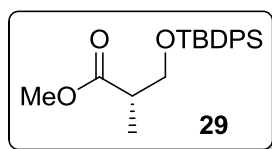
4. Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D^{25} = -88.4$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (film) ν 3030, 2960, 2870, 1710, 1455, 1351, 1090, 1073. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.24 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.43 (1H, d, $J = 6.6$, CHOBn), 2.16 (3H, s, COCH_3), 2.10–1.91 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 211.7 (C), 137.6 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 90.6 (CH), 72.9 (CH_2), 30.9 (CH), 25.8 (CH_3), 18.7 (CH_3), 18.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 229.1199, found: 229.1202.

1.2. Preparation of chiral aldehydes

1.2.1. (*S*) and (*R*)-3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (**23** and *ent*-**23**)

1.2.1.1. Methyl (*S*)-3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanoate (**29**)

TBDPSCI (3.5 mL, 13.4 mmol) was added dropwise to a solution of methyl (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (1.44 g, 12.2 mmol) and imidazole (1.83 g, 26.8 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 min and at rt for 3 days. It was diluted with saturated NaHCO_3 (15 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) to afford 4.34 g (100% yield) of **29**.



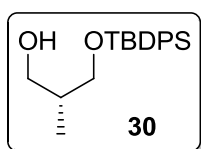
29. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.20. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.59 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.83 (1H, dd, $J = 9.9$, 7.2, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.72 (1H, dd, $J = 9.9$, 5.7, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.68 (3H, s, CH_3O), 2.77–2.66 (1H, m, CHCH_3), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$, CHCH_3), 1.03 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 135.6, 133.5, 129.6, 127.6, 65.9, 51.5, 42.4, 26.7, 19.2, 13.5.

1.2.1.2. Methyl (*R*)-3-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanoate (*ent*-29)

The abovementioned procedure was followed, starting from methyl (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (1.23 g, 10 mmol) to afford 3.63 g (99% yield) of *ent*-29.

1.2.1.3. (*R*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-methyl-1-propanol (**30**)

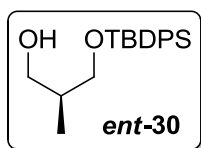
DIBALH (1.0 M in hexane, 6.6 mL, 6.6 mmol) was added dropwise to a solution of **29** (1.07 g, 3.0 mmol) in toluene (4.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, quenched by addition of EtOAc (3 mL) and vigorously stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was washed 1 M HCl (10 mL) and brine (10 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (85:15 hexane/EtOAc) to afford 527 mg (54% yield) of **30**.



30. Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = +6.1$ (c 1.4, CHCl_3) [ref^{45a} $[\alpha]_D = +6.3$ (c 1.0, CHCl_3)]. **IR** (film) ν 3379 (br), 3072, 2931, 2860, 1590, 1428, 1111, 1038. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.67 (4H, m, ArH), 7.46–7.32 (6H, m, ArH), 3.72 (1H, dd, $J = 9.9, 4.8$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.70–3.62 (2H, m, HOCH_2CH), 3.59 (1H, dd, $J = 9.9, 7.5$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 2.55 (1H, br s, OH), 2.06–1.90 (1H, m, CH), 1.06 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$, CHCH_3). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 133.2, 129.8, 127.7, 68.6, 67.5, 37.3, 26.8, 19.1, 13.1.

1.2.1.4. (*S*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-methyl-1-propanol (*ent*-30)

The abovementioned procedure was followed, starting from *ent*-29 (1.43 g, 4.0 mmol) to afford 764 mg (58% yield) of *ent*-30.

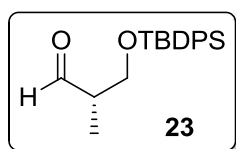


ent-30. $[\alpha]_D = -6.5$ (c 1.2, CHCl_3) [ref^{45a} **30** $[\alpha]_D = +6.3$ (c 1.0, CHCl_3)].

1.2.1.5. (*S*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (**23**)

To a solution of $(\text{COCl})_2$ (0.68 mL, 8.0 mmol) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) was added DMSO (0.73 mL, 10 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 30 min, a solution of **30** (1.13 g, 3.4 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added via canula (1×0.5 mL), and the resulting milky white mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30

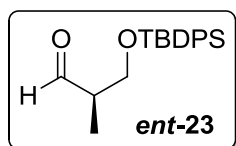
min. Then, Et₃N (2.4 mL, 17 mmol) was added and stirring was continued for 5 min at -78 °C before it was brought to rt and stirred vigorously for further 2 h. It was partitioned with Et₂O (50 mL) and brine (25 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×20 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the resulting pale yellow solid (1.11 g, 99% yield) confirmed that it was aldehyde **23**, which was used without further purification.



23. Pale yellow solid. [α]_D = +20.5 (c 1.0, CHCl₃) [ref¹⁸⁰ [α]_D = +22 (c 1.0, CHCl₃)]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, d, *J* = 1.8, CHO), 7.67–7.62 (4H, m, ArH), 7.47–7.35 (6H, m, ArH), 3.93–3.81 (2H, m, CH₂OSi), 2.63–2.50 (1H, m, CHCH₃), 1.10 (3H, d, *J* = 6.9, CHCH₃), 1.04 (9H, s, (CH₃)₃C).

1.2.1.6. (*R*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-methylpropanal (*ent*-**23**)

The abovementioned procedure was followed, starting from *ent*-**30** (506 mg, 1.5 mmol) to afford *ent*-**23** (502 mg, 99% yield), which was used without further purification.

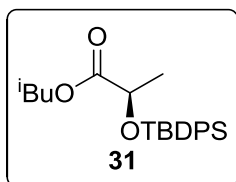


ent-**23.** [α]_D = -21.1 (c 1.00, CHCl₃) [ref³⁴ [α]_D = -21.5 (c 1.44, CHCl₃)].

1.2.2. (*R*) and (*S*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropanal (**24** and *ent*-**24**)

1.2.2.1. Isobutyl (*R*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanoate (**31**)

Experimental procedure described in section 1.2.1.1 was followed, starting from isobutyl (*R*)-lactate (1.47 g, 10 mmol) to afford 3.87 g (97% yield) of **31**.

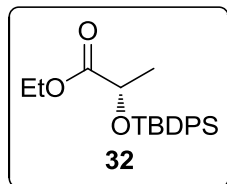


31. Colourless oil. *R*_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.30. [α]_D = +42.5 (c 1.7, CHCl₃). IR (film) ν 2962, 2859, 1756, 1472, 1428, 1137, 1112. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.64 (4H, m, ArH), 7.42–7.35 (6H, m, ArH), 4.29 (1H, q, *J* = 6.6, CHOSi), 3.76 (2H, d, *J* = 6.7, CH₂), 1.82 (1H, hept, *J* = 7.0, CH(CH₃)₂), 1.37 (3H, d, *J* = 6.6, COCHCH₃), 1.09 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.85

(6H, d, $J = 6.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 135.8, 135.7, 133.6, 133.2, 129.7, 127.5, 70.7, 69.0, 27.7, 26.9, 21.4, 19.3, 19.1.

1.2.2.2. Ethyl (*S*)-2-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropanoate (**32**)

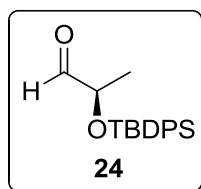
Experimental procedure described in section 1.2.1.1 was followed, starting from ethyl (*S*)-lactate (1.19 g, 10 mmol) to afford 3.54 g (98% yield) of **32**.



32. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.20. $[\alpha]_D^{25} = -32.2$ (c 1.1, CHCl_3). IR (film) ν 2930, 2856, 1752, 1470, 1426, 1133, 1110. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76–7.59 (4H, m, ArH), 7.47–7.31 (6H, m, ArH), 4.26 (1H, q, $J = 6.9$, CH_3CHOSi), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.37 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CHOSi), 1.15 (3H, t, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.09 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 135.9, 135.7, 133.6, 133.3, 129.7, 129.6, 127.6, 127.5, 69.0, 60.5, 26.8, 21.2, 19.2, 14.0.

1.2.2.3. (*R*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropanal (**24**)

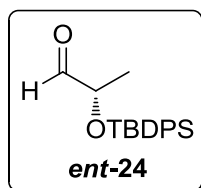
DIBALH (1.0 M in hexane, 5.5 mL, 5.5 mmol) was added dropwise to a solution of **31** (955 mg, 2.5 mmol) in hexane (21 mL) at -90 °C. The resulting mixture was stirred at -90 °C for 1 h, quenched by a slow addition of MeOH (1.6 mL), then treated with 1 M sodium potassium tartrate (8.0 mL) and vigorously stirred at rt for 1.5 h. The mixture was partitioned with EtOAc (40 mL) and H_2O (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×40 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2×20 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) to afford 663 mg (85% yield) of **24**.



24. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +10.7$ (c 1.6, EtOH) [ref^{46} *ent*-**24** $[\alpha]_D^{25} = -10.2$ (c 1.20, EtOH)]. IR (film) ν 2870, 1740, 1600, 1115. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (1H, d, $J = 1.2$, CHO), 7.80–7.60 (4H, m, ArH), 7.50–7.30 (6H, m, ArH), 4.09 (1H, qd, $J = 6.9$, 1.2, CHOSi), 1.22 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CH), 1.11 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 203.7, 135.7, 135.7, 133.2, 132.9, 130.0, 129.9, 127.8, 127.7, 74.4, 26.8, 19.2, 18.4.

1.2.2.4. *(S)*-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxypropanal (*ent*-**24**)

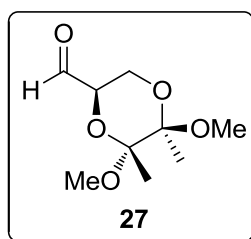
The abovementioned procedure was followed, starting from **32** (900 mg, 2.5 mmol) to afford 658 mg (83% yield) of *ent*-**24**.



ent-**24**. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = -11.3$ (c 1.5, EtOH) [ref⁴⁶ $[\alpha]_D = -10.2$ (c 1.20, EtOH)].

1.2.3. *(2R,5R,6R)*-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxane-2-carbaldehyde (**27**)

To a solution of NaIO₄ (824 mg, 3.8 mmol) and NaHCO₃ (44 mg, 0.5 mmol) in H₂O (9.5 mL) was added a solution of *(1S,2S)*-1,2-bis[*(2R,5R,6R)*-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl]-1,2-ethanediol (1.30 g, 3.2 mmol) in THF (2.0 mL) via canula (2×0.6 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 2 h. Then it was partitioned with EtOAc (50 mL) and H₂O (40 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (8×20 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (2×100 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (40:60 hexane/EtOAc) to afford 495 mg (38% yield) of **27**.



27. Colourless oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.30. IR (film) ν 2992, 2946, 2831, 1732, 1374, 1144, 1123, 1036. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (1H, s, CHO), 4.28 (1H, dd, $J = 9.7, 5.4$, CH), 3.71–3.59 (2H, m, CH₂), 3.26 (3H, s, CH₃O), 3.20 (3H, s, CH₃O), 1.32 (3H, s, CH₃C), 1.24 (3H, s, CH₃C). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 200.2, 99.7, 98.3, 72.4, 58.3, 48.3, 48.1, 17.5 (×2).

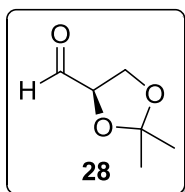
1.2.4. *2,3-O*-Isopropylidene-D-glyceraldehyde (**28**)1.2.4.1. *1,2,5,6-O*-Diisopropylidene-D-mannitol (**33**)

To a solution of D-mannitol (10.04 g, 55 mmol) and anhydrous SnCl₂ (13 mg, 70 μ mol, 0.1 mol%) in freshly distilled DME (24 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (16 mL, 131 mmol). The resulting white slurry was heated at reflux, which was maintained until the mixture became

clear (45 min) and was continued for 30 min after clarity was attained. Then the solution was cooled below reflux and pyridine (100 μL) was added. After the solution was cooled to rt the contents were concentrated on a rotary evaporator, beginning at rt and increasing the temperature to 65–70°C. ^1H NMR analysis of the resulting white semi-solid confirmed that it was **33**, which was then treated with CH_2Cl_2 (140 mL) and heated at reflux for 20 min. After the solution was cooled below reflux Celite[®] (1 g) was added and vigorous stirring was maintained until it was cooled to rt. Then it was filtered on Celite[®], eluted with CH_2Cl_2 and concentrated to afford 14.45 g of **33**, which was used in the next reaction.

1.2.4.2. 2,3-O-Isopropylidene-D-glyceraldehyde (28)

To a suspension of **33** (14.45 g, 55 mmol) and NaIO_4 (23.70 g, 110 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added saturated NaHCO_3 (6.0 mL). The resulting mixture was vigorously stirred at rt for 2 h, then MgSO_4 (7.29 g) was added and stirring was continued for 20 min. The slurry was filtered through a glass frit filter and the filter cake was removed, transferred back into the vessel, treated with CH_2Cl_2 (25 mL) and stirred for 10 min. The slurry was filtered again through the same filter and the combined organic filtrates were concentrated to afford an orange oil which was purified by distillation under reduced pressure to afford **28** (54–56 °C, 6.31 g, 44% yield over 2 steps).



28. Yellow oil. **IR** (film) ν 2987, 2934, 2893, 1733, 1652, 1458, 1385, 1369, 1261, 1210, 1155, 1072. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (1H, d, $J = 2.0$, CHO), 4.38 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.8, 2.0$, CH), 4.17 (1H, dd, $J = 8.9, 7.2$, CH_xH_y), 4.10 (1H, dd, $J = 8.9, 4.8$, CH_xH_y), 1.49 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 201.7, 111.3, 78.9, 65.5, 26.2, 25.1.

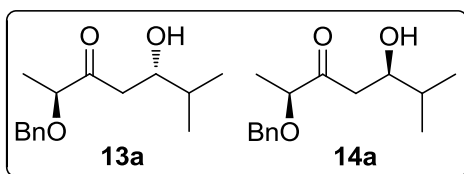
1.3. Aldol reactions of **1**

1.3.1. General experimental procedure

Freshly distilled $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (80 μL , 0.27 mmol) was added dropwise to a solution of TiCl_4 (90 μL , 0.82 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 °C. The white mixture was stirred for 15 min at 0 °C and 10 min at rt. It was diluted with CH_2Cl_2 (1.0 mL), and the resulting colorless solution was added dropwise via canula (2 \times 0.5 mL) to a solution of **1** (178 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at –78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous iPr_2NEt (190 μL , 1.1

mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the dropwise addition of the freshly distilled aldehyde* (1.2 mmol), stirring was continued for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl (5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. Then it was diluted with Et_2O (50 mL), the layers were separated and the organic layer was washed with H_2O (50 mL), saturated NaHCO_3 (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting crude was analysed by ^1H NMR and purified by column chromatography (hexane/ EtOAc).

1.3.2. Data of aldols from 1

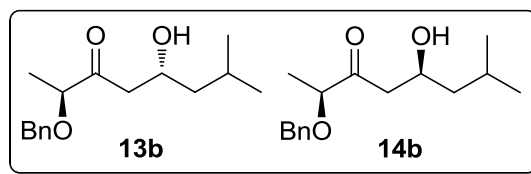


Colourless oil. R_f (75:25 hexane/ EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3495 (br), 2957, 2871, 1714, 1454, 1367, 1113, 1053, 1026. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.1461, found: 273.1467.

Major aldol: (2S,5S)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-6-methyl-3-heptanone (13a). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.28 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.52 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.94 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.89–3.75 (1H, m, CHOH), 2.86 (1H, br s, OH), 2.77 (1H, dd, $J = 17.6, 2.4$, COCH_xH_y), 2.63 (1H, dd, $J = 17.6, 9.8$, COCH_xH_y), 1.77–1.64 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.4 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 80.6 (CH), 72.1 (CH), 71.9 (CH_2), 41.2 (CH_2), 33.1 (CH), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.2 (CH_3).

Minor aldol: 14a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.70 (1H, dd, $J = 17.6, 3.6$, COCH_xH_y), 2.64 (1H, dd, $J = 17.6, 8.8$, COCH_xH_y), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 80.8 (CH), 72.2 (CH), 71.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 33.2 (CH), 17.2 (CH_3).

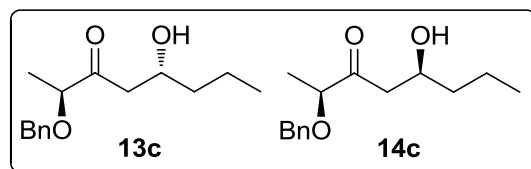
* Solid aldehydes were added via canula (1×0.5 mL) as a solution in CH_2Cl_2 (1.0 mL) to the solution of enolate in CH_2Cl_2 (3.5 mL). α,β -Unsaturated aldehydes were not distilled.



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3470 (br), 2949, 2924, 2861, 1714, 1452, 1110, 1064. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $C_{16}H_{24}NaO_3$ $[M+Na]^+$: 287.1617, found: 287.1621.

Major aldol: **(2S,5R)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-7-methyl-3-octanone (13b)**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.28 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, $J = 11.5$, $PhCH_xH_y$), 4.52 (1H, d, $J = 11.5$, $PhCH_xH_y$), 4.18–4.08 (1H, m, $CHOH$), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, $CHOBn$), 2.75 (1H, dd, $J = 18.0$, 3.0, $COCH_xH_y$), 2.61 (1H, dd, $J = 18.0$, 9.0, $COCH_xH_y$), 1.86–1.74 (1H, m, CH_3CHCH_3), 1.49 (1H, ddd, $J = 13.7$, 9.0, 5.4, $CH_xH_yCH(CH_3)_2$), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 1.16 (1H, ddd, $J = 13.7$, 8.8, 4.5, $CH_xH_yCH(CH_3)_2$), 0.92 (3H, d, $J = 6.7$, $(CH_3)_xCH(CH_3)_y$), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$, $(CH_3)_xCH(CH_3)_y$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 214.1 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 80.5 (CH), 71.9 (CH_2), 65.6 (CH), 45.7 (CH_2), 44.7 (CH_2), 24.4 (CH), 23.3 (CH_3), 22.0 (CH_3), 17.1 (CH_3).

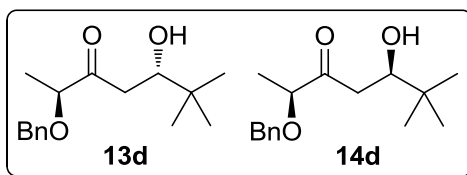
Minor aldol: **14b**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, $CHOBn$), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). ^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 214.2 (C), 80.8 (CH), 44.6 (CH_2).



Colourless oil. R_f (75:25 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3453 (br), 2956, 2926, 2866, 1714, 1454, 1110, 1063.

Major aldol: **(2S,5R)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-3-octanone (13c)**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.28 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_y$), 4.52 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_y$), 4.10–3.98 (1H, m, $CHOH$), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, $CHOBn$), 2.88 (1H, br s, OH), 2.80 (1H, dd, $J = 18.0$, 2.7, $COCH_xH_y$), 2.63 (1H, dd, $J = 18.0$, 9.2, $COCH_xH_y$), 1.58–1.30 (4H, m, $(CH_2)_2$), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 0.93 (3H, t, $J = 7.0$, CH_3CH_2). ^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 214.1 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 80.6 (CH), 71.9 (CH_2), 67.3 (CH), 44.2 (CH_2), 38.7 (CH_2), 18.7 (CH_2), 17.2 (CH_3), 13.9 (CH_3).

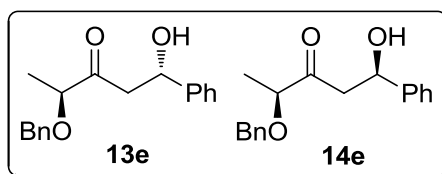
Minor aldol: **14c**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, $CHOBn$), 2.72 (1H, dd, $J = 17.9$, 3.4, $COCH_xH_y$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 80.8 (CH), 44.1 (CH_2).



Colourless oil. R_f (75:25 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D = -60.1$ (c 1.2, CHCl_3 , 86% *de*). **IR** (film) ν 3518 (br), 2955, 2869, 1715, 1456, 1365, 1113, 1081. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.1798, found: 265.1801.

Major aldol: (2S,5S)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-6,6-dimethyl-3-heptanone (13d). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.25 (5H, m, ArH), 4.56 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.52 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.94 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.73 (1H, ddd, $J = 10.4$, 3.2, 2.0, CHOH), 2.78 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.77 (1H, dd, $J = 17.6$, 2.0, COCH_xH_y), 2.59 (1H, dd, $J = 17.6$, 10.4, COCH_xH_y), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 214.5 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 80.7 (CH), 74.8 (CH), 71.9 (CH_2), 39.2 (CH_2), 34.3 (C), 25.6 (CH_3), 17.2 (CH_3).

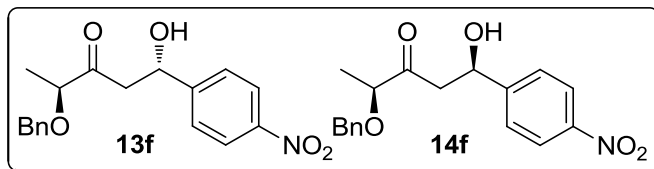
Minor aldol: 14d. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.81 (1H, d, $J = 3.2$, CHOH), 2.71 (1H, dd, $J = 17.6$, 2.0, COCH_xH_y), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 74.9 (CH), 17.1 (CH_3).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (film) ν 3463 (br), 3085, 3058, 3026, 2976, 2862, 1710, 1601, 1492, 1451, 1023. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 307.1304, found: 307.1311.

Major aldol: (1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-1-phenyl-3-pentanone (13e). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.26 (10H, m, ArH), 5.18 (1H, dd, $J = 8.6$, 3.8, CHOH), 4.57 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.03 (1H, dd, $J = 17.9$, 8.3, COCH_xH_y), 2.99 (1H, dd, $J = 17.9$, 4.3, COCH_xH_y), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38–7.20 (10H, m, ArH), 5.38 (1H, d, $J = 4.4$, OH), 5.09–5.02 (1H, m, CHOH), 4.51 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.37 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.97 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.95 (1H, dd, $J = 16.0$, 8.4, COCH_xH_y), 2.77 (1H, dd, $J = 16.0$, 4.4, COCH_xH_y), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.1 (C), 142.9 (C), 137.3 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 80.5 (CH), 71.9 (CH_2), 69.9 (CH), 46.2 (CH_2), 17.0 (CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 209.9 (C), 145.3 (C), 138.1 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 80.0 (CH), 70.8 (CH_2), 68.6 (CH), 47.4 (CH_2), 16.6 (CH_3).

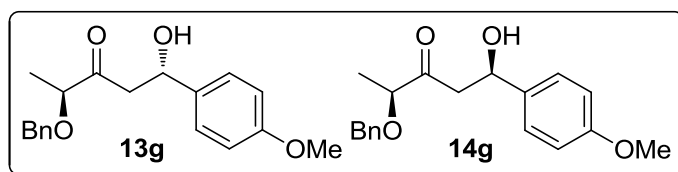
Minor aldol: **14e**. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (1H, dd, $J = 8.6, 3.8$, CHOH), 3.95 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.92 (1H, dd, $J = 17.7, 3.1$, COCH_xH_y), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.37 (1H, d, $J = 4.4$, OH), 5.04–4.99 (1H, m, CHOH), 4.45 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.01 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.98 (1H, dd, $J = 16.0, 8.8$, COCH_xH_y), 2.67 (1H, dd, $J = 16.0, 4.4$, COCH_xH_y), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 80.7 (CH), 46.1 (CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 80.2 (CH), 68.8 (CH), 47.4 (CH_2), 16.6 (CH_3).



White solid. R_f (75:25 hexane/EtOAc) = 0.10. **IR** (KBr) ν 3433 (br), 1709, 1598, 1509, 1449, 1347, 1077, 1012.

Major aldol: **(1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-3-pentanone (13f)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28–8.10 (2H, m, ArH), 7.60–7.44 (2H, m, ArH), 7.42–7.28 (5H, m, ArH), 5.25 (1H, dd, $J = 9.1, 3.1$, CHOH), 4.56 (1H, d, $J = 12.0$, PhCH_xH_y), 4.52 (1H, d, $J = 12.0$, PhCH_xH_y), 3.95 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.04 (1H, dd, $J = 18.1, 3.1$, COCH_xH_y), 2.93 (1H, dd, $J = 18.1, 9.1$, COCH_xH_y), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 212.6, 150.1, 147.3, 137.1, 128.6, 128.1, 127.8, 126.4, 123.7, 80.4, 71.9, 68.9, 46.0, 16.9.

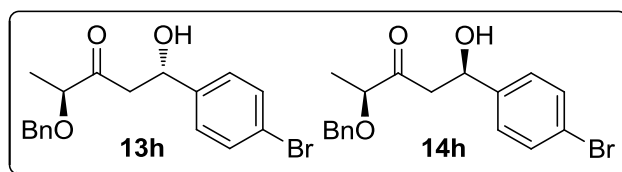
Minor aldol: **14f**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.20 (1H, dd, $J = 8.8, 3.3$, CHOH), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.96 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.99 (1H, dd, $J = 18.0, 8.8$, COCH_xH_y), 2.91 (1H, dd, $J = 18.0, 3.3$, COCH_xH_y), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 80.7.



Yellow oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.10. **IR** (film) ν 3467 (br), 1714, 1608, 1511, 1452, 1300, 1245, 1173, 1030.

Major aldol: **(1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-pentanone (13g)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.24 (7H, m, ArH), 6.91–6.85 (2H, m, ArH), 5.13 (1H, dd, $J = 8.4, 4.4$, CHOH), 4.56 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.80 (3H, s, CH_3O), 3.09 (1H, br s, OH), 3.07–2.84 (2H, m, COCH_2), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.0, 159.1, 137.4, 135.1, 128.5, 127.9, 127.8, 126.9, 113.9, 80.5, 71.8, 69.5, 55.2, 46.2, 17.0.

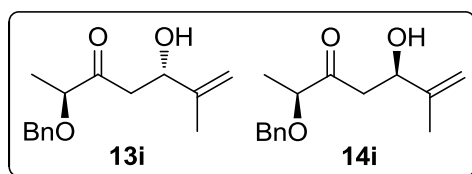
Minor aldol: **14g**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$, CHOH), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 80.7, 71.9, 69.5, 46.1, 17.0.



Colourless oil. R_f (70:30 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (film) ν 3446 (br), 1716, 1487, 1456, 1071, 1009.

Major aldol: **(1S,4S)-4-Benzyloxy-1-(4-bromophenyl)-1-hydroxy-3-pentanone (13h)**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.07 (9H, m, ArH), 5.11 (1H, t, $J = 6.3$, CHOH), 4.54 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.28 (1H, br s, OH), 3.03–2.73 (2H, m, COCH_2), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 212.9, 141.9, 137.2, 131.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.4, 121.4, 80.5, 71.9, 69.2, 46.1, 17.0.

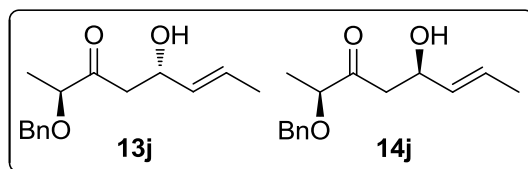
Minor aldol: **14h**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (1H, dd, $J = 8.9, 3.4$, CHOH), 4.53 (1H, d, $J = 11.9$, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, $J = 11.9$, PhCH_xH_y), 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 80.7, 72.0, 46.0.



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (film) ν 3475 (br), 2977, 2930, 2862, 1713, 1447, 1083.

Major aldol: **(2S,5S)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-6-methyl-6-hepten-3-one (13i)**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.24 (5H, m, ArH), 5.04–5.00 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.89–4.84 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.59 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.54–4.45 (1H, m, CHOH), 4.52 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.95 (1H, q, $J = 6.9$, CHOBn), 2.89–2.69 (3H, m, COCH_2+OH), 1.76–1.72 (3H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 1.36 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.2, 145.8, 137.4, 128.5, 128.0, 127.9, 111.2, 80.6, 71.9, 71.0, 42.8, 18.3, 17.1.

Minor aldol: **14i**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (1H, q, $J = 6.9$, CHOBn). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 111.2, 80.8, 71.9, 71.0, 42.8, 18.0.



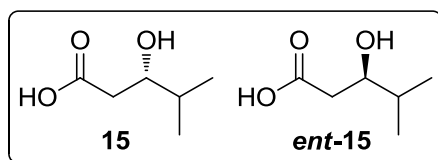
Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.10. IR (film) ν 3451 (br), 2917, 2861, 1713, 1454, 1115.

Major aldol: (2*S*,5*S*,6*E*)-2-benzyloxy-5-hydroxy-6-octen-3-one (**13j**). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.27 (5H, m, ArH), 5.72 (1H, dqd, $J = 15.4, 6.4, 1.1$, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.50 (1H, ddq, $J = 15.4, 6.6, 1.6$, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.58 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.57–4.46 (1H, m, CHOH), 4.50 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 2.88–2.67 (3H, m, COCH_2+OH), 1.69–1.67 (3H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.34 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.2, 137.4, 132.1, 128.5, 128.0, 127.8, 127.1, 80.6, 71.9, 68.5, 44.3, 17.6, 17.1.

Minor aldol: **14j**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (1H, dqd, $J = 15.4, 6.4, 1.1$, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.49 (1H, ddq, $J = 15.4, 6.6, 1.6$, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.56 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.51 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 1.71–1.69 (3H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.2, 132.1, 127.1, 80.7, 71.9, 68.4, 44.2, 17.0.

1.3.3. Synthesis of 15 from 13a

A mixture of **13a** (293 mg, 1.17 mmol, 70% *de*) and 10% Pd/C (300 mg) in EtOH (50 mL) was hydrogenated with H_2 (1 atm) at rt for 3 h. The reaction mixture was filtered on Celite[®], eluted with CH_2Cl_2 and concentrated to obtain 178 mg (1.11 mmol) of a colourless oil, which was used in the next step without further purification. A mixture of this oil and NaIO_4 (1.95 g, 9.0 mmol) in 2:1 MeOH/ H_2O (10 mL) was stirred at rt for 1 h. Then, it was diluted with Et_2O (10 mL), cooled to 0 °C and 0.5 M HCl was slowly added to reach pH 1. The mixture was partitioned with Et_2O (10 mL) and H_2O (10 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (4×10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to afford 70 mg (49% overall yield) of **15** (70% *ee*).



3-Hydroxy-4-methylpentanoic acid (15 and ent-15). Colourless oil. R_f (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0.20. $[\alpha]_D = -25.3$ (c 1.2, CHCl_3 , 70% *ee*) [ref^{41a} **15** $[\alpha]_D = -42.1$ (c 1.8, CHCl_3); ref^{41b} **15** $[\alpha]_D = -40.7$ (c 3.0, CHCl_3)]. IR (film) ν 3293 (br), 2960, 2931, 2876, 2637 (br), 1715, 1407,

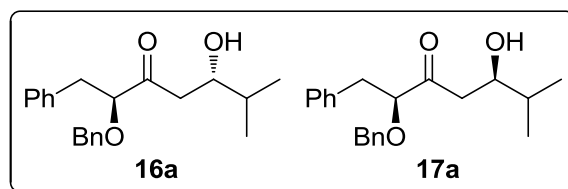
1286, 1182. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (1H, ddd, $J = 9.1, 5.9, 3.2$, CHOH), 2.58 (1H, dd, $J = 16.4, 3.2$, COCH_xH_y), 2.48 (1H, dd, $J = 16.4, 9.1$, COCH_xH_y), 1.82–1.68 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.97 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 178.1 (C), 72.8 (CH), 38.4 (CH_2), 33.2 (CH), 18.3 (CH_3), 17.7 (CH_3).

1.4. Aldol reactions of 2, 3 and 4

1.4.1. General experimental procedure

General experimental procedure described in section 1.3.1 was followed.

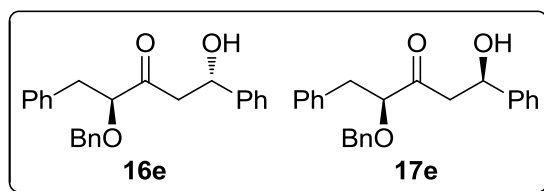
1.4.2. Data of aldols from 2, 3 and 4



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3498 (br), 3024, 2956, 2926, 2871, 1710, 1492, 1453, 1381, 1086. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 344.2220, found: 344.2221.

Major aldol: **(2S,5S)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (16a)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.13 (10H, m, ArH), 4.53 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 4.03 (1H, dd, $J = 8.6, 4.4$, CHOBN), 3.78–3.66 (1H, m, CHOH), 3.04 (1H, dd, $J = 14.0, 4.4$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 2.93 (1H, dd, $J = 14.0, 8.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{CH}$), 2.80 (1H, d, $J = 3.6$, OH), 2.65–2.47 (2H, m, COCH_2), 1.69–1.56 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (3H, d, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.3 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 129.5 (CH), 128.4 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 85.6 (CH), 72.8 (CH_2), 71.9 (CH), 42.3 (CH_2), 38.4 (CH_2), 33.0 (CH), 18.3 (CH_3), 17.7 (CH_3).

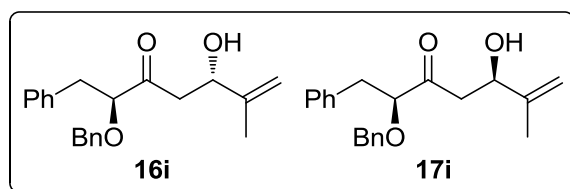
Minor aldol: **17a**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 4.39 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 2.77 (1H, d, $J = 3.6$, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 129.5 (CH), 127.9 (CH), 85.9 (CH), 72.9 (CH_2), 72.1 (CH), 42.2 (CH_2), 38.5 (CH_2), 33.1 (CH), 18.3 (CH_3).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (film) ν 3464 (br), 3057, 3028, 2862, 1713, 1696, 1650, 1557, 1493, 1455, 1086, 1026. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $C_{21}H_{30}NO_3$ $[M+NH_4]^+$: 378.2064, found: 378.2068.

Major aldol: **(1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-1,5-diphenyl-3-pentanone (16e)**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.10 (15H, m, ArH), 5.07–5.00 (1H, m, CHOH), 4.50 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_2H_yO$), 4.36 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_yO$), 4.03 (1H, dd, $J = 7.7$, 4.4, CHOBn), 3.21 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 3.01 (1H, dd, $J = 14.1$, 4.4, $PhCH_xH_yCH$), 2.91 (1H, dd, $J = 14.1$, 7.7, $PhCH_xH_yCH$), 2.91 (1H, dd, $J = 18.0$, 9.4, $COCH_xH_y$), 2.76 (1H, dd, $J = 18.0$, 3.1, $COCH_xH_y$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 213.1 (C), 142.8 (C), 137.1 (C), 136.6 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 85.5 (CH), 72.7 (CH_2), 69.7 (CH), 47.3 (CH_2), 38.3 (CH_2).

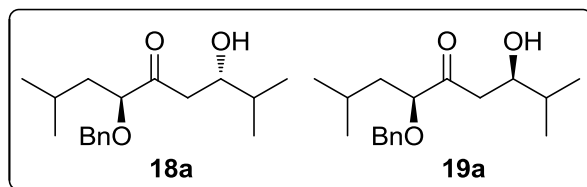
Minor aldol: **17e**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_yO$), 4.34 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_yO$), 3.12 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.82 (1H, dd, $J = 18.0$, 3.5, $COCH_xH_y$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 129.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.6 (CH), 85.8 (CH), 72.8 (CH_2), 69.7 (CH), 47.2 (CH_2).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3475 (br), 3062, 3023, 2916, 2860, 1709, 1648, 1493, 1450, 1081, 1025.

Major aldol: **(2S,5S)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-6-hepten-3-one (16i)**. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.13 (10H, m, ArH), 4.98–4.95 (1H, m, $CH_3C=CH_xH_y$), 4.85–4.81 (1H, m, $CH_3C=CH_xH_y$), 4.54 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_yO$), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$, $PhCH_xH_yO$), 4.46–4.37 (1H, m, CHOH), 4.04 (1H, dd, $J = 8.0$, 4.4, CHOBn), 3.05 (1H, dd, $J = 14.0$, 4.4, $PhCH_xH_yCH$), 2.93 (1H, dd, $J = 14.0$, 8.0, $PhCH_xH_yCH$), 2.85 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.71 (1H, dd, $J = 17.8$, 9.2, $COCH_xH_y$), 2.61 (1H, dd, $J = 17.8$, 3.2, $COCH_xH_y$), 1.66 (3H, br s, $CH_3C=CH_2$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 213.2 (C), 145.7 (C), 137.1 (C), 136.7 (C), 129.6 (CH), 128.4 (2 \times CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 111.1 (CH_2), 85.5 (CH), 72.7 (CH_2), 70.7 (CH), 43.9 (CH_2), 38.3 (CH_2), 18.3 (CH_3).

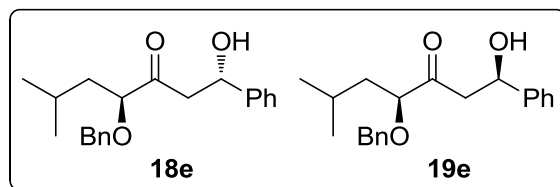
Minor aldol: 17i. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99–4.97 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.86–4.84 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.49 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 4.39 (1H, d, $J = 11.6$, $\text{PhCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 2.79 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 1.69 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.9 (C), 145.7 (C), 137.0 (C), 136.8 (C), 129.5 (CH), 127.9 (CH), 111.2 (CH_2), 85.9 (CH), 72.9 (CH_2), 70.9 (CH), 43.8 (CH_2).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (film) ν 3501 (br), 2956, 2927, 2869, 1714, 1467, 1451, 1095, 1045, 1027. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.2111, found: 293.2115.

Major aldol: (3S,6S)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,8-dimethyl-5-nonanone (18a). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.27 (5H, m, ArH), 4.60 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 3.84 (1H, dd, $J = 9.5$, 4.2, CHOBN), 3.83–3.78 (1H, m, CHOH), 2.87 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.71 (1H, dd, $J = 17.7$, 2.4, COCH_xH_y), 2.60 (1H, dd, $J = 17.7$, 9.4, COCH_xH_y), 1.89–1.76 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.76–1.64 (1H, m, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (1H, ddd, $J = 13.9$, 9.5, 5.2, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (1H, ddd, $J = 13.9$, 8.8, 4.2, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (3H, d, $J = 6.4$, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$), 0.85 (3H, d, $J = 6.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_x(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.3 (C), 137.3 (C), 128.5 (CH), 128.1 (2 \times CH), 83.6 (CH), 72.7 (CH_2), 72.1 (CH), 41.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 33.1 (CH), 24.5 (CH), 23.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3).

Minor aldol: 19a. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 2.69 (1H, dd, $J = 17.6$, 2.4, COCH_xH_y), 2.57 (1H, dd, $J = 17.6$, 9.6, COCH_xH_y). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 84.0 (CH), 72.8 (CH_2), 72.2 (CH), 40.9 (CH_2).

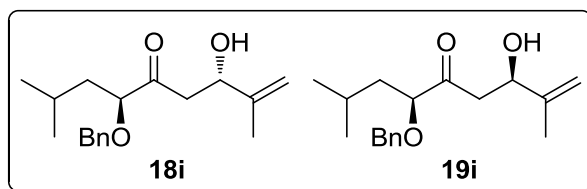


Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3465 (br), 3027, 2957, 2929, 2867, 1714, 1556, 1494, 1456, 1383, 1087, 1051, 1025.

Major aldol: (1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (18e). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.25 (10H, m, ArH), 5.17 (1H, ddd, $J = 8.8$, 3.6, 3.4, CHOH),

4.57 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.35 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.83 (1H, dd, $J = 9.6$, 4.4, CHOBn), 3.21 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 3.00 (1H, dd, $J = 17.8$, 8.8, COCH_xH_y), 2.91 (1H, dd, $J = 17.8$, 3.6, COCH_xH_y), 1.85–1.72 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.64–1.54 (1H, m, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.32 (1H, ddd, $J = 14.0$, 8.6, 4.4, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.82 (3H, d, $J = 6.4$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 213.9 (C), 142.9 (C), 137.3 (C), 128.5 (2×CH), 128.0 (2×CH), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 83.5 (CH), 72.6 (CH₂), 69.9 (CH), 46.0 (CH₂), 40.8 (CH₂), 24.4 (CH), 23.2 (CH₃), 21.6 (CH₃).

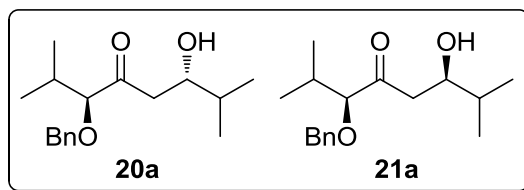
Minor aldol: 19e. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (1H, ddd, $J = 8.8$, 3.6, 3.4, CHOH), 4.51 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.37 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.84 (1H, dd, $J = 9.6$, 4.0, CHOBn), 3.18 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.97 (1H, dd, $J = 17.6$, 8.8, COCH_xH_y), 2.87 (1H, dd, $J = 17.6$, 3.6, COCH_xH_y), 0.90 (3H, d, $J = 6.4$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.82 (3H, d, $J = 6.8$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 213.8 (C), 127.7 (CH), 125.6 (CH), 83.8 (CH), 72.7 (CH₂), 40.7 (CH₂), 24.4 (CH₃), 23.1 (CH₃), 21.7 (CH₃).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. IR (film) ν 3485 (br), 2955, 2928, 2867, 1715, 1454, 1385, 1367, 1087, 1027.

Major aldol: (3S,6S)-6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,8-dimethyl-1-nonen-5-one (18i). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.26 (5H, m, ArH), 5.03 (1H, s, CH₃C=CH_xH_y), 4.87 (1H, s, CH₃C=CH_xH_y), 4.61 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 4.55–4.49 (1H, m, CHOH), 4.40 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 3.85 (1H, dd, $J = 9.5$, 4.4, CHOBn), 2.89 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.85–2.70 (2H, m, COCH₂), 1.89–1.75 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.75 (3H, s, CH₃C=CH₂), 1.62 (1H, ddd, $J = 13.9$, 9.5, 5.2, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 1.37 (1H, ddd, $J = 13.9$, 8.7, 4.4, CH_xH_yCH(CH₃)₂), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.85 (3H, d, $J = 6.8$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 214.1 (C), 145.8 (C), 137.3 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 111.2 (CH₂), 83.5 (CH), 72.6 (CH₂), 71.0 (CH), 42.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 24.5 (CH), 23.2 (CH₃), 21.6 (CH₃), 18.3 (CH₃).

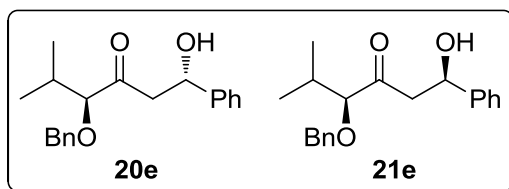
Minor aldol: 19i. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.90 (1H, dd, $J = 9.4$, 4.2, CHOBn), 2.87 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 1.74 (3H, s, CH₃C=CH₂). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 111.2 (CH₂), 83.9 (CH), 72.8 (CH₂), 40.8 (CH₂).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3501 (br), 2956, 2930, 2873, 1712, 1468, 1455, 1387, 1091, 1070, 1028.

Major aldol: **(3S,6S)-3-Benzyloxy-6-hydroxy-2,7-dimethyl-4-octanone (20a)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.26 (5H, m, ArH), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.86–3.73 (1H, m, CHOH), 3.48 (1H, d, $J = 6.8$, CHOBn), 2.96 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.66 (1H, dd, $J = 17.9$, 3.0, COCH_xH_y), 2.59 (1H, dd, $J = 17.9$, 8.9, COCH_xH_y), 2.08–1.95 (1H, m, $\text{BnOCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.76–1.63 (1H, m, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$, CH_3), 0.95 (9H, m, $3 \times \text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.2 (C), 137.4 (C), 128.4 (CH), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 90.3 (CH), 73.1 (CH_2), 72.0 (CH), 41.8 (CH_2), 33.1 (CH), 31.0 (CH), 18.8 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.1 (CH_3), 17.7 (CH_3).

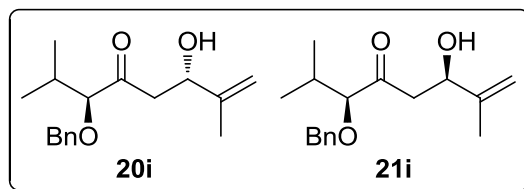
Minor aldol: **21a**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.46 (1H, d, $J = 6.8$, CHOBn), 2.91 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.73 (1H, dd, $J = 17.9$, 2.0, COCH_xH_y), 2.48 (1H, dd, $J = 17.9$, 9.9, COCH_xH_y), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.1 (C), 128.5 (CH), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 90.8 (CH), 73.2 (CH_2), 72.1 (CH), 41.7 (CH_2), 33.1 (CH), 30.9 (CH), 18.6 (CH_3), 18.2 (CH_3), 17.7 (CH_3).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3467 (br), 2961, 2930, 2899, 2870, 1715, 1496, 1452, 1384, 1069, 1027. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 330.2064, found: 330.2066.

Major aldol: **(1S,4S)-4-Benzyloxy-1-hydroxy-5-methyl-1-phenyl-3-hexanone (20e)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.22 (10H, m, ArH), 5.17 (1H, d, $J = 8.8$, CHOH), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.34 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.47 (1H, d, $J = 6.8$, CHOBn), 3.30 (1H, br s, OH), 3.02 (1H, dd, $J = 18.0$, 9.2, COCH_xH_y), 2.86 (1H, dd, $J = 18.0$, 3.0, COCH_xH_y), 2.06–1.92 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.9 (C), 142.9 (C), 137.4 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 90.1 (CH), 73.0 (CH_2), 69.8 (CH), 46.8 (CH_2), 31.0 (CH), 18.7 (CH_3), 18.1 (CH_3).

Minor aldol: **21e**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.23 (1H, br s, OH), 0.88 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 127.6 (CH), 125.7 (CH), 90.5 (CH), 73.1 (CH_2), 69.8 (CH), 30.8 (CH), 18.6 (CH_3), 18.2 (CH_3).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3482 (br), 2961, 2929, 2911, 2872, 1710, 1454, 1386, 1071, 1027.

Major aldol: **(3S,6S)-3-Benzyloxy-6-hydroxy-2,7-dimethyl-7-octen-4-one (20i)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.26 (5H, m, ArH), 5.02 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.86 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.63 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.56–4.44 (1H, m, CHOH), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.49 (1H, d, $J = 6.8$, CHOBn), 2.97 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.80 (1H, dd, $J = 18.0$, 9.4, COCH_xH_y), 2.68 (1H, dd, $J = 18.0$, 2.8, COCH_xH_y), 2.10–1.95 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.74 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.98 (3H, d, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.1 (C), 145.8 (C), 137.4 (C), 128.4 (CH), 128.0 (2 \times CH), 111.2 (CH_2), 90.2 (CH), 73.0 (CH_2), 70.9 (CH), 43.4 (CH_2), 31.0 (CH), 18.7 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.1 (CH_3).

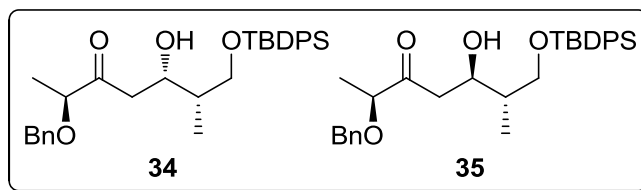
Minor aldol: **21i**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 3.48 (1H, d, $J = 6.8$, CHOBn), 2.91 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 1.73 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.99 (3H, d, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.9 (C), 128.5 (CH), 111.1 (CH_2), 90.6 (CH), 73.2 (CH_2), 43.4 (CH_2), 30.8 (CH), 18.6 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.2 (CH_3).

1.5. Double asymmetric aldol reactions

1.5.1. General experimental procedure

General experimental procedure described in section 1.3.1 was followed.

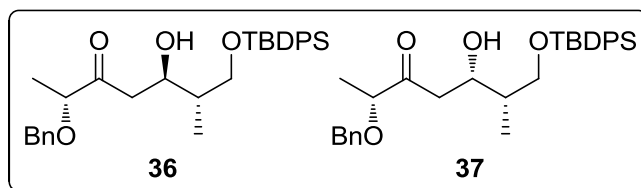
1.5.2. Data of aldols from 23



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D = -24.5$ (c 1.1, CHCl_3 , 82% *de*). **IR** (film) ν 3512 (br), 2957, 2928, 2855, 1715, 1469, 1452, 1427, 1109. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.2768, found: 505.2772.

Major aldol: **(2S,5S,6S)-2-Benzyloxy-7-tert-butylidiphenylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-3-heptanone (34)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.64 (4H, m, ArH), 7.46–7.26 (11H, m, ArH), 4.59 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.39–4.31 (1H, m, ArH), 4.59 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.39–4.31 (1H, m, ArH), 3.93 (1H, q, $J = 6.8$, CHOH), 3.70 (1H, dd, $J = 10.2$, 4.8, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2$, 6.2, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.08 (1H, br s, OH), 2.82 (1H, dd, $J = 17.4$, 9.3, COCH_xH_y), 2.68 (1H, dd, $J = 17.4$, 3.2, COCH_xH_y), 1.81–1.71 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.34 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOH), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3CHCH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.2 (C), 137.5 (C), 135.6 (2 \times CH), 133.3 (C), 133.2 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 \times CH), 80.6 (CH), 71.9 (CH_2), 69.0 (CH), 67.3 (CH_2), 42.0 (CH_2), 39.8 (CH), 26.9 (CH_3), 19.2 (C), 17.2 (CH_3), 11.0 (CH_3).

Minor aldol: **35**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (1H, q, $J = 6.9$, CHOH), 2.65 (1H, dd, $J = 16.8$, 2.8, COCH_xH_y). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 80.6 (CH), 71.0 (CH_2), 42.1 (CH_2), 40.1 (CH).



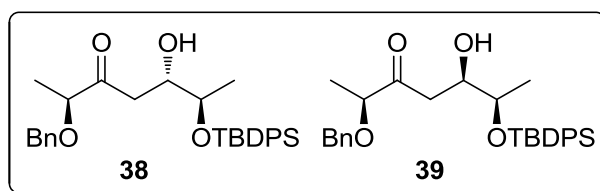
Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3499 (br), 2960, 2929, 2855, 1715, 1472, 1454, 1424, 1106.

Major aldol: **(2R,5R,6S)-2-Benzyloxy-7-tert-butylidiphenylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-3-heptanone (36)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.62 (4H, m, ArH), 7.47–7.26 (11H, m, ArH), 4.61 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.20–4.12 (1H, m, ArH), 3.96 (1H, q, $J = 6.8$, CHOH), 3.73 (1H, dd, $J = 10.3$, 4.8, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.66 (1H, dd, $J = 10.3$, 6.6, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.55 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.79–2.75 (2H, m, COCH_2), 1.91–1.79 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.34 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOH), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.87 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CHCH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.3 (C), 137.6 (C), 135.6 (CH), 133.2 (C),

129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 80.7 (CH), 71.8 (CH₂), 70.8 (CH), 67.2 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.2 (CH), 26.8 (CH₃), 19.2 (C), 17.2 (CH₃), 13.2 (CH₃).

Minor aldol: **37**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 4.35–4.28 (1H, m, CHOH), 3.96 (1H, q, *J* = 6.9, CHOBn), 2.83 (1H, dd, *J* = 17.1, 9.4, COCH_xH_y), 2.58 (1H, dd, *J* = 17.1, 3.0, COCH_xH_y), 1.05 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.91 (3H, d, *J* = 7.0, CH₃CHCH₂). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 213.1 (C), 80.8 (CH), 68.7 (CH), 67.2 (CH₂), 13.1 (CH₃).

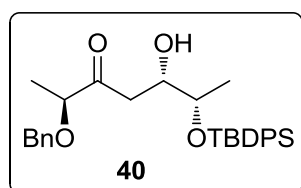
1.5.3. Data of aldols from 24 and *ent*-24



Colourless oil. **R_f** (80:20 hexane/EtOAc) = 0.25. [α]_D = –30.1 (*c* 1.4, CHCl₃, 82% *de*). **IR** (film) ν 3511 (br), 2930, 2852, 1713, 1425, 1106. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₄₂NO₄Si [M+NH₄]⁺: 508.2877, found: 508.2867.

Major aldol: **(2*S*,5*S*,6*R*)-2-Benzyloxy-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-5-hydroxy-3-heptanone (38)**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.62 (4H, m, ArH), 7.44–7.25 (11H, m, ArH), 4.55 (1H, d, *J* = 11.5, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, *J* = 11.5, PhCH_xH_y), 4.04–3.99 (1H, m, CHOH), 3.89 (1H, q, *J* = 6.8, CHOBn), 3.82 (1H, qd, *J* = 6.3, 4.0, CHOSi), 2.79–2.61 (2H, m, COCH₂), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃CHOBn), 1.04 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.00 (3H, d, *J* = 6.3, CH₃CHOSi). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 212.8 (C), 137.5 (C), 135.9 (2×CH), 134.1 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 80.6 (CH), 72.1 (CH), 71.8 (CH₂), 71.6 (CH), 39.8 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.3 (C), 18.4 (CH₃), 17.1 (CH₃).

Minor aldol: **39**. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.99–3.94 (1H, m, CHOH), 3.93 (1H, q, *J* = 6.8, CHOBn), 1.31 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃CHOBn), 1.03 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.01 (3H, d, *J* = 6.3, CH₃CHOSi). **NMR** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ 129.8 (CH), 129.7 (CH), 80.7 (CH), 40.1 (CH₂), 18.6 (CH₃).



(2*S*,5*S*,6*S*)-2-Benzyloxy-6-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-5-hydroxy-3-heptanone (40).

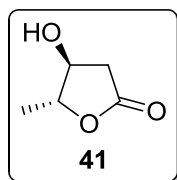
Colourless oil. **R_f** (80:20 hexane/EtOAc) = 0.20. [α]_D = –41.9 (*c* 1.1, CHCl₃). **IR** (film) ν 3504

(br), 2923, 2851, 1710, 1420, 1108. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.63 (4H, m, ArH), 7.46–7.27 (11H, m, ArH), 4.57 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.48 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.04–3.96 (1H, m, CHOH), 3.92 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.83 (1H, qd, $J = 6.0, 4.8$, CHOSi), 2.82–2.68 (3H, m, COCH_2+OH), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBn), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.0$, CH_3CHOSi). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 212.9 (C), 137.5 (C), 135.9 (CH), 135.8 (CH), 134.0 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 80.7 (CH), 71.8 (CH), 71.7 (CH_2), 71.2 (CH), 40.0 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.3 (C), 18.7 (CH_3), 17.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{NaSi}_2$ [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1003.4970, found: 1003.4963.

1.5.4. Synthesis of **41** and **42**

1.5.4.1. (3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-methyl- γ -butyrolactone (**41**)

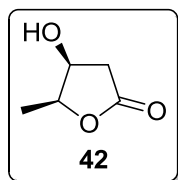
Experimental procedure described for the synthesis of **15** was applied to **38** (243 mg, 0.50 mmol, 82% *de*) to afford 159 mg (0.43 mmol) of **45** as a brownish oil, which was used in the next step without further purification. 48% HF (0.15 mL, 4.3 mmol) was added dropwise to a solution of **45** in CH_3CN (4.0 mL) at rt. The reaction mixture was stirred for 24 h and diluted with CH_2Cl_2 (30 mL). Then 2 M HCl was slowly added to reach pH 1 and the mixture was concentrated. It was treated again with CH_2Cl_2 , dried (MgSO_4) and further concentrated. The resulting brownish oil was purified by column chromatography (from 65:35 to 35:65 hexane/EtOAc) to afford 20 mg (40% overall yield) of **41** (82% *de*).



41. Colourless oil. R_f (50:50 hexane/EtOAc) = 0.10. $[\alpha]_D = +10.3$ (c 0.9, CHCl_3 , 82% *de*) [ref^{49a} $[\alpha]_D = +10.87$ (c 2.42, CHCl_3); ref^{49b} $[\alpha]_D = +10.0$ (c 1.59, CHCl_3); ref^{49c} $[\alpha]_D = +10.91$ (c 1.27, CHCl_3)]. **IR** (film) ν 3429 (br), 1766, 1173, 1052. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (1H, qd, $J = 6.6, 3.1$, CH_3CH), 4.25 (1H, ddd, $J = 6.6, 3.9, 3.1$, CHOH), 2.86 (1H, dd, $J = 17.9, 6.6$, COCH_xH_y), 2.52 (1H, dd, $J = 17.9, 3.9$, COCH_xH_y), 1.38 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 175.0 (C), 83.9 (CH), 72.9 (CH), 37.4 (CH_2), 18.5 (CH_3).

1.5.4.2. (3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-4-methyl- γ -butyrolactone (**42**)

Experimental procedure described for the synthesis of **41** was applied to **40** (347 mg, 0.71 mmol) to afford 41 mg (50% overall yield) of **42**.

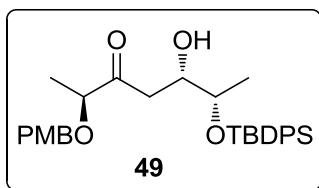


42. Colourless oil. R_f (50:50 hexane/EtOAc) = 0.10. $[\alpha]_D = -72.4$ (*c* 0.5, CHCl_3) [ref^{49d} $[\alpha]_D = -60.0$ (*c* 1.57, CHCl_3 , 78% *ee*)]. **IR** (film) ν 3432 (br), 1766, 1167, 1054. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (1H, qd, $J = 6.5, 3.7$, CH_3CH), 4.24 (1H, ddd, $J = 5.6, 3.7, 1.2$, CHOH), 2.81 (1H, dd, $J = 17.7, 5.6$, COCH_xH_y), 2.57 (1H, dd, $J = 17.7, 1.2$, COCH_xH_y), 1.44 (3H, d, $J = 6.5$, CH_3). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 176.6 (C), 81.1 (CH), 69.4 (CH), 39.3 (CH_2), 13.6 (CH_3).

1.6. Synthesis of C12–C16 fragment of epothilone B

1.6.1. Aldol reaction of **22** with *ent*-**24**

Experimental procedure described in section 1.3.1 was followed for the reaction of **22** (205 mg, 1.0 mmol) with *ent*-**24** to afford 386 mg (75% yield) of **49**.

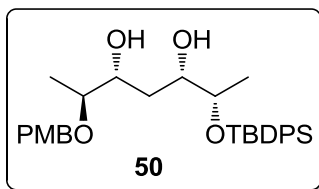


(2*S*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-5-hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-3-heptanone

(49). Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = -40.0$ (*c* 1.0, CHCl_3). **IR** (film) ν 3500 (br), 2928, 2853, 1715, 1614, 1512, 1250, 1109, 1032. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.62 (4H, m, ArH), 7.47–7.32 (6H, m, ArH), 7.29–7.22 (2H, m, ArH), 6.91–6.83 (2H, m, ArH), 4.49 (1H, d, $J = 11.2$, PhCH_xH_y), 4.41 (1H, d, $J = 11.2$, PhCH_xH_y), 4.05–3.95 (1H, m, CHOH), 3.90 (1H, q, $J = 6.8$, CHOPMB), 3.87–3.81 (1H, m, CHOSi), 3.80 (3H, s, CH_3O), 2.76–2.70 (2H, m, COCH_2), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOPMB), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOSi). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 213.0 (C), 159.4 (C), 135.8 (2 \times CH), 134.0 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (C), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 113.9 (CH), 80.4 (CH), 71.7 (CH), 71.5 (CH_2), 71.2 (CH), 55.3 (CH_3), 39.9 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.3 (C), 18.6 (CH_3), 17.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 543.2537, found: 543.2528.

1.6.2. Syn reduction of 49

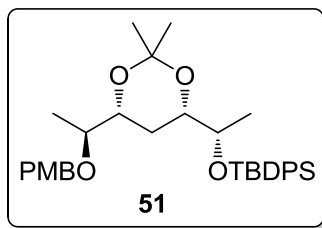
DIBALH (1.0 M in hexane, 450 μ L, 0.45 mmol) was added dropwise to a solution of **49** (82 mg, 0.16 mmol) in THF (3.2 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h, quenched by a slow addition of MeOH (0.75 mL) and vigorously stirred at -78 °C for 10 min. Then a 1 M solution of sodium potassium tartrate (3 mL) was added followed by vigorous stirring at rt for 30 min. It was diluted with H₂O (15 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the resulting oil showed the presence of a 88:12 mixture of diastereomers, which were separated by column chromatography (75:25 hexane/EtOAc) to obtain 64 mg (78% yield) of diastereomerically pure **50**.

**(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-3,5-heptanediol (50).**

Colourless oil. R_f (75:25 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = -3.4$ (c 0.9, CHCl₃). **IR** (film) ν 3417 (br), 2957, 2926, 2888, 2854, 1614, 1513, 1469, 1456, 1425, 1247, 1107, 1081, 1035. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.62 (4H, m, ArH), 7.48–7.31 (6H, m, ArH), 7.28–7.18 (2H, m, ArH), 6.92–6.82 (2H, m, ArH), 4.54 (1H, d, $J = 11.2$, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, $J = 11.2$, PhCH_xH_y), 3.90–3.73 (2H, m, 2 \times CH₂OH), 3.78 (3H, s, CH₃O), 3.73–3.62 (1H, m, CHOSi), 3.43 (1H, qd, $J = 6.3, 4.5$, CHOPMB), 3.30 (2H, br s, 2 \times OH), 1.75 (1H, dt, $J = 14.3, 2.4$, CH_xH_y), 1.46 (1H, dt, $J = 14.3, 10.0$, CH_xH_y), 1.17 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOPMB), 1.06 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.02 (3H, d, $J = 6.2$, CH₃CHOSi). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C), 135.8 (2 \times CH), 134.0 (C), 133.5 (C), 130.6 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 113.8 (CH), 77.4 (CH), 76.4 (CH), 74.4 (CH), 72.5 (CH), 70.6 (CH₂), 55.2 (CH₃), 33.5 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.3 (C), 18.7 (CH₃), 14.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₆₂H₈₄O₁₀NaSi₂ [2M+Na]⁺: 1067.5495, found: 1067.5501.

1.6.3. Synthesis of 51

A solution of **50** (61 mg, 0.12 mmol) and PPTS (cat.) in 1:1 Me₂C(OMe)₂/CH₂Cl₂ (1.2 mL) was stirred at rt overnight. Removal of the volatiles and purification of the residue by column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) afforded 54 mg (82% yield) of **51**.



(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-3,5-*O*-isopropylidene-2-(4-methoxybenzyloxy)-3,5-heptanediol (**51**). Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (c 2.1, CHCl_3). IR (film) ν 2988, 2960, 2931, 2891, 2854, 1514, 1427, 1375, 1252, 1111. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76–7.66 (4H, m, ArH), 7.47–7.31 (6H, m, ArH), 7.31–7.22 (2H, m, ArH), 6.92–6.83 (2H, m, ArH), 4.57 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 4.47 (1H, d, $J = 11.4$, PhCH_xH_y), 3.89–3.78 (1H, m, CHOSi), 3.80 (3H, s, CH_3O), 3.79–3.63 (2H, m, $2\times\text{CHOH}$), 3.39 (1H, p, $J = 6.2$, CHOPMB), 1.69 (1H, dt, $J = 12.7, 2.4$, CH_xH_y), 1.29–1.13 (1H, m, CH_xH_y), 1.31 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{CO}_2$), 1.29 (3H, s, $(\text{CH}_3)\text{CO}_2$), 1.18 (3H, d, $J = 6.2$, CH_3CHOPMB), 1.08 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHOSi). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C), 136.0 ($2\times\text{CH}$), 134.6 (C), 134.5 (C), 130.9 (C), 129.4 ($2\times\text{CH}$), 129.3 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 113.7 (CH), 98.4 (C), 77.3 (CH), 72.8 (CH), 72.4 (CH), 71.5 (CH), 71.1 (CH_2), 55.2 (CH_3), 29.9 (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.5 (C+ CH_3), 18.0 (CH_3), 16.2 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NSi}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 580.3452, found: 580.3433.

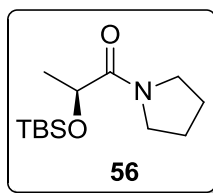
2. ALDOL REACTIONS OF α -SILYLOXY METHYL KETONES

2.1. Preparation of α -silyloxy methyl ketones

2.1.1. From pyrrolidine amides

2.1.1.1. (*S*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-*N,N*-tetramethylenepropanamide (**56**)

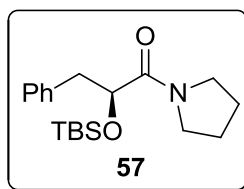
A solution of TBSCl (4.04 g, 25 mmol) in THF (10 mL) was added via canula to a solution of hydroxy amide **5** (3.60 g, 25 mmol), DMAP (50 mg, 0.41 mmol, 1.6 mol%) and anhydrous Et_3N (9.0 mL, 65 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min and then at rt for 2 days. The reaction mixture was partitioned with Et_2O (200 mL) and H_2O (40 mL) and the organic layer was washed with 15% aq. AcOH (2×40 mL), saturated NaHCO_3 (2×40 mL), brine (40 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (30:70 hexane/EtOAc) to afford 6.11 g (95% yield) of **56**.



56. Colourless oil. R_f (30:70 hexane/EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D = -17.9$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (film) ν 2954, 2930, 2883, 2857, 1658, 1430, 1253, 1139, 1102. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (1H, q, $J = 6.7$, CHOTBS), 3.70–3.40 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.02–1.85 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.37 (3H, d, $J = 6.7$, CH_3CH), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 70.6, 46.4, 46.2, 26.5, 25.8, 23.5, 20.6, 18.2, -4.8 , -4.9 .

2.1.1.2. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-N,N-tetramethylene-3-phenylpropanamide (57)

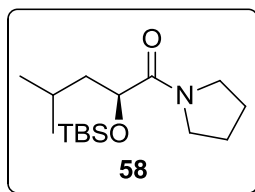
The abovementioned procedure was followed, starting from **6** (2.20 g, 10 mmol) and increasing the reaction time to 3 days to afford 3.01 g (90 % yield) of **57**.



57. Colourless oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -19.0$ (c 2.3, CHCl_3). **IR** (film) ν 2955, 2928, 2880, 1653, 1430, 1255, 1140, 1106. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.20 (5H, m, ArH), 4.46 (1H, dd, $J = 7.8$, $J = 5.1$, CHOTBS), 3.51–3.31 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.00 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 5.1$, PhCH_xH_y), 2.92 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 7.8$, PhCH_xH_y), 1.85–1.70 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 0.81 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.09 (3H, s, SiCH_3), -0.14 (3H, s, SiCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 137.6, 129.8, 128.1, 126.5, 75.5, 46.4, 46.2, 41.3, 26.5, 25.8, 23.5, 18.2, -5.2 , -5.4 .

2.1.1.3. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-N,N-tetramethylenepentanamide (58)

Experimental procedure described in section 2.1.1.1 was followed, starting from **7** (716 mg, 3.9 mmol) and increasing the reaction time to 7 days to afford 648 mg (56 % yield) of **58**.

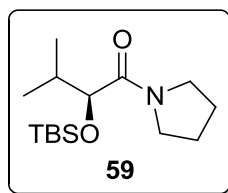


58. Colourless oil. R_f (30:70 hexane/EtOAc) = 0.60. **IR** (film) ν 2955, 2930, 2885, 1640, 1430, 1253, 1135, 1105. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (1H, dd, $J = 9.6$, 4.1, CHOTBS), 3.65 (1H, dt, $J = 10.6$, $J = 6.7$, NCH_xH_y), 3.53–3.40 (3H, m, $\text{CH}_2\text{NCH}_x\text{H}_y$), 1.95–1.75 (5H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.70–1.63 (1H, m, CH_xH_y), 1.40–1.34 (1H, m, CH_xH_y), 0.95 (3H, d, J

= 6.7, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 72.7, 46.3, 46.0, 43.2, 26.4, 25.8, 24.1, 23.5 ($\times 2$), 21.6, 18.2, -4.8, -5.3.

2.1.1.4. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-N,N-tetramethylenebutanamide (59)

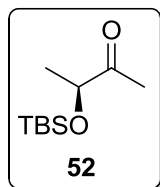
Experimental procedure described in section 2.1.1.1 was followed, starting from **8** (2.97 g, 17 mmol) and increasing the reaction time to 3 days to afford 3.90 g (81 % yield) of **59**.



59. Colourless oil. R_f (40:70 hexane/EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D = -45.8$ (c 2.2, CHCl_3). IR (film) ν 2955, 2929, 2883, 1638, 1430, 1253, 1137, 1103. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (1H, d, $J = 8.0$, CHOTBS), 3.77 (1H, dt, $J = 10.4$, $J = 6.4$, NCH_xH_y), 3.54–3.42 (3H, m, $\text{CH}_2\text{NCH}_x\text{H}_y$), 2.02–1.92 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.92–1.78 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.04 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 80.6, 46.4, 46.0, 32.0, 26.5, 25.8, 23.5, 18.9, 18.6, 18.2, -4.9, -5.3.

2.1.1.5. (S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-butanone (52)

MeLi (1.6 M in THF, 4.0 mL, 6.5 mmol) was added dropwise to a solution of **56** (1.12 g, 4.4 mmol) in THF (40 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 45 min, quenched by addition of saturated NH_4Cl (10 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with Et_2O (60 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated NH_4Cl (30 mL), brine (30 mL), dried (MgSO_4) and carefully concentrated at 0 °C.* The resulting oil was purified by column chromatography (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) to afford 707 mg (80% yield) of **52**.



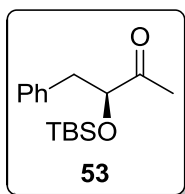
52. Colourless oil. R_f (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) = 0.35. $[\alpha]_D = -6.8$ (c 1.0, CHCl_3) [ref⁴² $[\alpha]_D = -7.1$ (c 2.16, CHCl_3)]. IR (film) ν 2956, 2931, 2887, 2858, 1720, 1254, 1125. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 2.18 (3H, s, COCH_3), 1.27 (3H, d, $J = 6.8$,

* Concentration at higher temperatures led to lower yields due to the volatility of compound **52**.

CH_3CH), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 212.6 (C), 75.0 (CH), 25.7 (CH_3), 24.8 (CH_3), 20.6 (CH_3), 18.0 (C), -4.7 (CH_3), -5.1 (CH_3).

2.1.1.6. (*S*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (**53**)

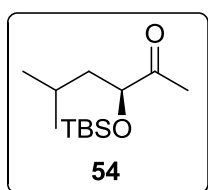
The abovementioned procedure was followed, starting from **57** (3.18 g, 9.5 mmol) and reducing the reaction time to 15 min to afford 1.28 g (48% yield) of **53**.



53. Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.65. $[\alpha]_D^{25} = -45.0$ (c 1.0, CHCl_3). IR (film) ν 2953, 2929, 2854, 1714, 1651, 1557, 1470, 1453, 1255, 1099. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.14 (5H, m, ArH), 4.15 (1H, dd, $J = 8.3, 4.0$, CHOTBS), 2.91 (1H, dd, $J = 13.4, 4.0$, PhCH_xH_y), 2.79 (1H, dd, $J = 13.4, 8.3$, PhCH_xH_y), 2.11 (3H, s, COCH_3), 0.84 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.11 (3H, s, SiCH_3), -0.29 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.0 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 80.2 (CH), 41.2 (CH_2), 25.7 (CH_3), 25.5 (CH_3), 18.0 (C), -5.3 (CH_3), -5.6 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1775, found: 279.1773.

2.1.1.7. (*S*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methyl-2-hexanone (**54**)

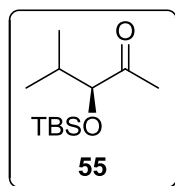
Experimental procedure described in section 2.1.1.5 was followed, starting from **58** (585 mg, 2.0 mmol) and increasing the reaction time to 1.5 h to afford 200 mg (42% yield) of **54**.



54. Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.65. $[\alpha]_D^{25} = -31.3$ (c 1.1, CHCl_3). IR (film) ν 2953, 2928, 2897, 2857, 1716, 1474, 1351, 1255, 1140, 1092. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (1H, dd, $J = 8.4, 4.9$, CHOTBS), 2.15 (3H, s, COCH_3), 1.79–1.67 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.4, 5.5$, CH_xH_y), 1.35 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.2, 4.9$, CH_xH_y), 0.93 (3H, d, $J = 5.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.91 (3H, d, $J = 7.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.04 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.3 (C), 77.6 (CH), 43.7 (CH_2), 25.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 23.9 (CH), 23.3 (CH_3), 22.0 (CH_3), 18.1 (C), -4.9 (CH_3), -5.1 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1931, found: 245.1928.

2.1.1.8. (S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-2-pentanone (55)

Experimental procedure described in section 2.1.1.5 was followed, starting from **59** (1.42 g, 5.0 mmol) and performing the reaction at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h to afford 565 mg (49% yield) of **55**.

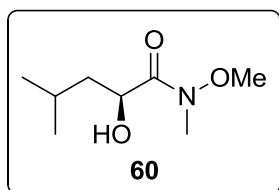


55. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D = -49.6$ (c 0.9, CHCl_3). **IR** (film) ν 2960, 2930, 2857, 1715, 1471, 1252, 1088. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (1H, d, $J = 5.8$, CHOTBS), 2.14 (3H, s, COCH_3), 1.97–1.84 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.05 (3H, s, SiCH_3), 0.02 (3H, s, SiCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.4 (C), 83.8 (CH), 32.8 (CH), 25.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 18.8 (CH_3), 18.1 (C), 17.5 (CH_3), -4.9 (CH_3), -5.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1775, found: 231.1772.

2.1.2. **From Weinreb amides**

2.1.2.1. (S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N,4-dimethylpentanamide (60)

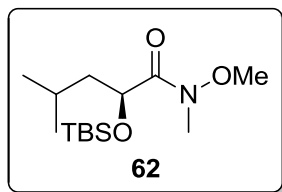
$^i\text{PrMgCl}$ (2.0 M in THF, 37.5 mL, 75 mmol) was added dropwise over 15 min to a suspension of methyl (S)-2-hydroxy-4-methylpentanoate (2.19 g, 15 mmol) and $\text{MeONH}(\text{Me})\cdot\text{HCl}$ (3.66 g, 37.5 mmol) in THF (50 mL) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min and at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. It was quenched by addition of saturated NH_4Cl (100 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 \times 30 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (40:60 hexane/EtOAc) to afford 2.35 g (73% yield) of **60**.



60. Colourless oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -47.5$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (film) ν 3441 (br), 2955, 2868, 1662, 1466, 1367, 1178, 1145, 1074. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$, CHOH), 3.72 (3H, s, NOCH_3), 3.24 (3H, s, NCH_3), 2.01–1.87 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52–1.37 (2H, m, CH_2), 0.97 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 67.3, 61.2, 43.9, 32.4, 24.6, 23.5, 21.2. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 198.1101, found: 198.1101.

2.1.2.2. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-N-methoxy-N,4-dimethylpentanamide (62)

Experimental procedure described in section 2.1.1.1 was followed, starting from **60** (875 mg, 5.0 mmol) and increasing the reaction time to 7 days to afford 766 mg (53% yield) of **62**.



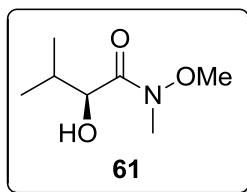
62. Colourless oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.75. $[\alpha]_D = -32.0$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (film) ν 2954, 2928, 2893, 2853, 1684, 1475, 1384, 1251, 1158, 1110, 1085. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61 (1H, dd, $J = 9.5, 3.3$, CHOTBS), 3.70 (3H, s, NOCH_3), 3.20 (3H, s, NCH_3), 1.90–1.75 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (1H, ddd, $J = 13.7, 9.5, 4.2$, CH_xH_y), 1.37 (1H, ddd, $J = 13.7, 9.4, 3.3$, CH_xH_y), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$) 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.09 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 68.4, 61.1, 43.6, 32.7, 25.8, 24.1, 23.6, 21.3, 18.3, -4.6 , -5.2 . **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.2146, found: 290.2147.

2.1.2.3. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-methyl-2-hexanone (54)

MeMgBr (1.4 M in 75:25 toluene/THF, 3.0 mL, 4.1 mmol) was added dropwise to a solution of **62** (396 mg, 1.4 mmol) in THF (3.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h, quenched by addition of saturated NH_4Cl (5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2×10 mL) and CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (CH_2Cl_2) to afford 282 mg (84% yield) of **54**.

2.1.2.4. (S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N,3-dimethylbutanamide (61)

Experimental procedure described in section 2.1.2.1 was followed, starting from (S)-methyl 2-hydroxy-3-methylbutanoate (1.94 g, 14.7 mmol) to afford 2.31 g (98% yield) of **61**.

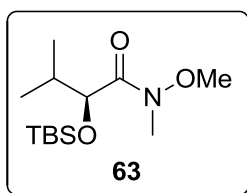


61. Yellowish oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D = -12.7$ (c 1.3, CHCl_3). **IR** (film) ν 3451 (br), 2963, 2930, 2870, 1654, 1464, 1365, 1176, 1140, 1024. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (1H, dd, $J = 7.7, 2.5$, CHOH), 3.69 (3H, s, NOCH_3), 3.23 (3H, s, NCH_3), 3.12 (1H, d, $J = 7.7$, OH), 2.07–1.95 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.80 (3H, d, J

= 6.8, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$. ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 72.8, 61.2, 32.3, 31.4, 19.6, 15.3. HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 184.0944, found: 184.0944.

2.1.2.5. (S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-N-methoxy-N,3-dimethylbutanamide (63)

A solution of TBSCl (2.56 g, 17.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added via canula (1×2.0 mL) to a solution of **61** (2.28 g, 14.1 mmol) and imidazole (2.98 g, 43.8 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then at rt for 9 days. It was diluted with saturated NH_4Cl (15 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4×30 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (50:50 hexane/EtOAc) to afford 3.82 g (98% yield) of **63**.



63. Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.55. $[\alpha]_D = -21.1$ (c 2.6, CHCl_3). IR (film) ν 2959, 2928, 2892, 2856, 1682, 1472, 1387, 1252, 1154, 1108, 1072. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (1H, br s, CHOTBS), 3.70 (3H, s, NOCH_3), 3.22 (3H, s, NCH_3), 2.08–1.95 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 74.7, 61.0, 32.8, 32.0, 25.7, 19.2, 18.3, 17.6, -4.8, -5.3. HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1989, found: 276.1989.

2.1.2.6. (S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-2-pentanone (55)

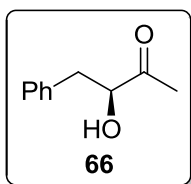
Experimental procedure described in section 2.1.2.3 was followed, starting from **63** (1.94 g, 7.0 mmol) to afford 1.39 g (86% yield) of **55**.

2.1.3. From α -hydroxy acids

2.1.3.1. (S)-3-Hydroxy-4-phenyl-2-butanone (66)

To a solution of (S)-3-phenyllactic acid (1.67 g, 10 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C was added MeLi (1.6 M in Et_2O , 22 mL, 35 mmol) over 15 min, during which time a white solid precipitated. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then at rt for 4.5 h, until the solid dissolved. The mixture was then transferred to a vigorously stirred mixture of ice and 1 M HCl (60 mL). The organic solvents were removed by evaporation and the remaining aqueous mixture was extracted with Et_2O (3×30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated Na_2CO_3 (30 mL), brine (30 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was

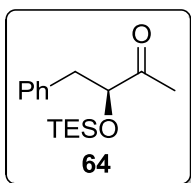
purified by column chromatography (from 90:10 to 50:50 hexane/EtOAc) to afford 949 mg (58% yield) of **66**.



66. Colourless oil. R_f (60:40 hexane/EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D = +60.6$ (c 1.4, CHCl_3). **IR** (film) ν 3452 (br), 3062, 3031, 2922, 1712, 1496, 1454, 1356, 1091. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.21 (5H, m, ArH), 4.43 (1H, ddd, $J = 7.2, 5.2, 4.7$, CHOH), 3.36 (1H, d, $J = 5.2$, OH), 3.15 (1H, dd, $J = 14.1, 4.7$, PhCH_xH_y), 2.89 (1H, dd, $J = 14.1, 7.2$, PhCH_xH_y), 2.21 (3H, s, COCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 209.1, 136.4, 129.2, 128.5, 126.9, 77.6, 39.9, 25.8.

2.1.3.2. (*S*)-3-Triethylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (**64**)

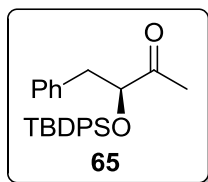
TESCl (0.60 mL, 3.6 mmol) was added dropwise to a solution of **66** (496 mg, 3.0 mmol) and imidazole (615 mg, 9.0 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then at rt for 2 days. It was diluted with saturated NaHCO_3 (5 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4×10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (CH_2Cl_2) to afford 617 mg (73% yield) of **64**.



64. Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.70. $[\alpha]_D = -36.8$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (film) ν 2955, 2912, 2875, 1717, 1454, 1351, 1238, 1100, 1005. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.17 (5H, m, ArH), 4.20 (1H, dd, $J = 7.9, 4.4$, CHOTES), 2.91 (1H, dd, $J = 13.5, 4.4$, PhCH_xH_y), 2.81 (1H, dd, $J = 13.5, 7.9$, PhCH_xH_y), 2.10 (3H, s, COCH_3), 0.84 (9H, t, $J = 7.9$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 0.50–0.39 (6H, m, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.0 (C), 137.0 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 80.0 (CH), 41.3 (CH_2), 25.4 (CH_3), 6.6 (CH_3), 4.5 (CH_2). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 296.2040, found: 296.2034.

2.1.3.3. (*S*)-3-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-4-phenyl-2-butanone (**65**)

The abovementioned procedure was followed for the protection of **66** (246 mg, 1.5 mmol) with TBDPSCI in CH_2Cl_2 for 5 days, which afforded 551 mg (91% yield) of **65**.



65. Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.75. $[\alpha]_D^{25} = +7.4$ (c 1.3, CHCl_3). **IR** (film) ν 3068, 3027, 2954, 2928, 2891, 2855, 1715, 1470, 1426, 1354, 1111. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.55 (2H, m, ArH), 7.44–7.31 (6H, m, ArH), 7.31–7.20 (5H, m, ArH), 7.12–7.07 (2H, m, ArH), 4.34 (1H, t, $J = 6.1$, CHOTBDPS), 2.83 (2H, d, $J = 6.1$, CH_2), 1.79 (3H, s, COCH_3), 1.08 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 210.7 (C), 136.4 (C), 135.9 (CH), 135.8 (CH), 132.9 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 80.2 (CH), 41.2 (CH_2), 26.9 (CH_3), 25.9 (CH_3), 19.2 (C). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 420.2353, found: 420.2356.

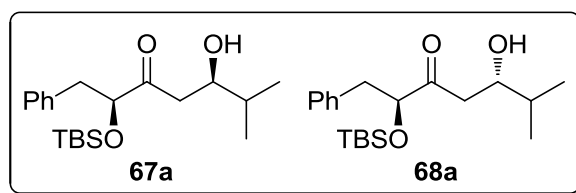
2.2. Aldol reactions of 53, 54 and 55

2.2.1. General experimental procedure

TiCl_4 (120 μL , 1.1 mmol) was added dropwise to a solution of the corresponding α -silyloxy methyl ketone (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at -94 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (190 μL , 1.1 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -94 $^\circ\text{C}$. After dropwise addition of the freshly distilled aldehyde* (1.5 mmol), stirring was continued for 30 min at -78 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl (5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. Then it was diluted with Et_2O (50 mL), and washed with H_2O (50 mL), saturated NaHCO_3 (50 mL) and brine (50 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting crude was analysed by $^1\text{H NMR}$ and purified by column chromatography (hexane/ EtOAc).

* Solid aldehydes were added via canula (1 \times 0.5 mL) as a solution in CH_2Cl_2 (1.0 mL) to the solution of enolate in CH_2Cl_2 (3.5 mL). α,β -Unsaturated aldehydes were not distilled.

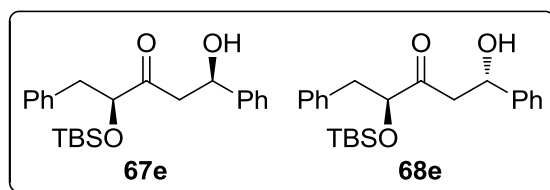
2.2.2. Data of aldols from 53, 54 and 55



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3492 (br), 2953, 2927, 2887, 2856, 1712, 1466, 1257, 1094, 1044.

Major aldol: **(2S,5R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (67a)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.16 (5H, m, ArH), 4.17 (1H, dd, $J = 8.6, 4.1$, CHOTBS), 3.78 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.8, 1.9$, CHOH), 2.97–2.76 (3H, m, $\text{COCH}_x\text{H}_y + \text{PhCH}_2$), 2.89 (1H, br s, OH), 2.57–2.45 (1H, m, COCH_xH_y), 1.74–1.62 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.84 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.12 (3H, s, SiCH_3), -0.32 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.2 (C), 136.9 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 80.3 (CH), 71.9 (CH), 41.3 (CH_2), 41.1 (CH_2), 33.1 (CH), 25.7 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.0 (C), 17.9 (CH_3), -5.3 (CH_3), -5.6 (CH_3).

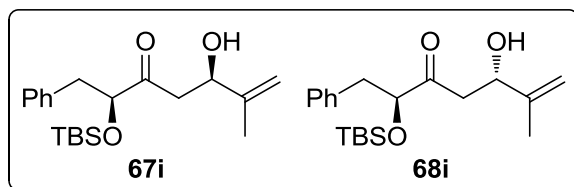
Minor aldol: **68a**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (1H, dd, $J = 7.5, 4.1$, CHOTBS), 3.65 (1H, ddd, $J = 8.7, 5.5, 3.2$, CHOH), 3.02 (1H, br s, OH), 1.67–1.57 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.06 (3H, s, SiCH_3), -0.23 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.9 (C), 136.7 (C), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 79.8 (CH), 71.7 (CH), 41.7 (CH_2), 41.4 (CH_2), 32.9 (CH), 25.7 (CH_3), 18.2 (CH_3), 17.7 (CH_3), -5.2 (CH_3), -5.4 (CH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3449 (br), 2953, 2924, 2858, 1717, 1454, 1256, 1093.

Major aldol: **(1R,4S)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-hydroxy-1,5-diphenyl-3-pentanone (67e)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.06 (10H, m, ArH), 5.09–5.02 (1H, m, CHOH), 4.11 (1H, dd, $J = 8.6, 4.2$, CHOTBS), 3.18 (1H, d, $J = 3.2$, CHOH), 2.93–2.65 (4H, m, $\text{COCH}_2 + \text{PhCH}_2$), 0.73 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.22 (3H, s, SiCH_3), -0.40 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.6 (C), 143.0 (C), 136.7 (C), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 80.3 (CH), 69.6 (CH), 46.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.0 (C), -5.3 (CH_3), -5.6 (CH_3).

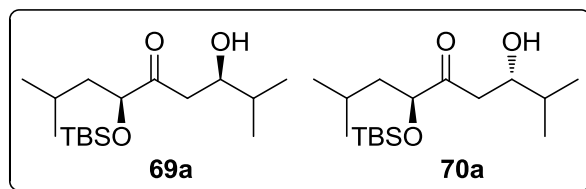
Minor aldol: **68e**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95–4.88 (1H, m, CHOH), 4.16 (1H, dd, $J = 7.7, 4.1$, CHOTBS), 3.24 (1H, d, $J = 2.6$, CHOH), 0.75 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.16 (3H, s, SiCH_3), -0.32 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 129.9 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 79.8 (CH), 69.6 (CH), 46.7 (CH_2), 41.3 (CH_2), 25.7 (CH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (film) ν 3486 (br), 2950, 2926, 2855, 1713, 1468, 1256, 1096.

Major aldol: **(2S,5R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-6-hepten-3-one (67i)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.16 (5H, m, ArH), 5.02 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.87 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.48 (1H, d, $J = 9.5$, CHOH), 4.19 (1H, dd, $J = 8.7, 4.1$, CHOTBS), 3.06 (1H, br s, CHOH), 2.99–2.56 (4H, m, $\text{COCH}_2+\text{PhCH}_2$), 1.73 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.84 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.12 (3H, s, SiCH_3), -0.32 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.0 (C), 145.8 (C), 136.8 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 111.0 (CH_2), 80.3 (CH), 70.7 (CH), 42.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 18.0 (C), -5.3 (CH_3), -5.6 (CH_3).

Minor aldol: **68i**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.83 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.34 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$, CHOH), 4.24 (1H, dd, $J = 7.6, 4.1$, CHOTBS), 1.66 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.87 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), -0.05 (3H, s, SiCH_3), -0.23 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.8 (C), 145.6 (C), 136.6 (C), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 111.1 (CH_2), 79.8 (CH), 70.7 (CH), 43.5 (CH_2), 41.3 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.0 (C), -5.2 (CH_3), -5.4 (CH_3).

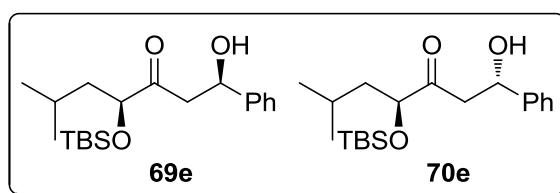


Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.35. **IR** (film) ν 3479 (br), 2954, 2928, 2897, 2855, 1711, 1472, 1255, 1089, 1042, 1003.

Major aldol: **(3R,6S)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy-2,8-dimethyl-5-nonanone (69a)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (1H, dd, $J = 8.4, 5.0$, CHOTBS), 3.82–3.73 (1H, m, CHOH), 2.99 (1H, br s, CHOH), 2.82 (1H, dd, $J = 18.1, 2.0$, COCH_xH_y), 2.53 (1H, dd, $J = 18.1, 9.9$, COCH_xH_y), 1.78–1.64 (2H, m, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.58–1.48 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$),

1.43–1.33 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 0.93 (3H, d, $J = 6.5$, CH_3CH), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3CH), 0.91 (3H, d, $J = 7.3$, CH_3CH), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.04 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.9 (C), 77.7 (CH), 72.1 (CH), 43.7 (CH_2), 40.2 (CH_2), 33.1 (CH), 25.7 (CH_3), 24.0 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.1 (C), 18.0 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).

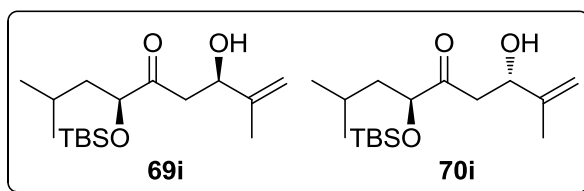
Minor aldol: 70a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$, CHOTBS), 3.07 (1H, br s, CHOH), 2.76 (1H, dd, $J = 18.1, 2.2$, COCH_xH_y), 2.57 (1H, dd, $J = 18.1, 9.9$, COCH_xH_y), 0.93 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.0 (C), 77.5 (CH), 72.1 (CH), 43.9 (CH_2), 40.7 (CH_2), 33.0 (CH), 25.7 (CH_3), 24.0 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.1 (C), 18.0 (CH_3), -4.8 (CH_3), -4.9 (CH_3).



Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.35. IR (film) ν 3456 (br), 2956, 2927, 2893, 2856, 1718, 1470, 1389, 1363, 1253, 1092, 1056.

Major aldol: (1R,4S)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (69e). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.26 (5H, m, ArH), 5.15 (1H, dd, $J = 8.7, 3.3$, CHOH), 4.07 (1H, dd, $J = 8.3, 5.2$, CHOTBS), 3.35 (1H, br s, OH), 2.99 (1H, dd, $J = 18.0, 3.3$, COCH_xH_y), 2.91 (1H, dd, $J = 18.0, 8.7$, COCH_xH_y), 1.75–1.62 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 5.8$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 1.33 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.0, 5.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.88 (3H, d, $J = 6.3$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.05 (3H, s, SiCH_3), 0.03 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.2 (C), 143.0 (C), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (CH), 77.6 (CH), 69.8 (CH), 45.3 (CH_2), 43.5 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.9 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.1 (C), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).

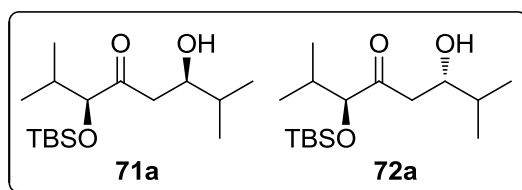
Minor aldol: 70e. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$, CHOH), 4.08 (1H, dd, $J = 8.2, 5.1$, CHOTBS), 3.33 (1H, br s, OH), 3.02–2.92 (2H, m, COCH_2), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.2 (C), 142.9 (C), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 125.8 (CH), 77.5 (CH), 69.9 (CH), 45.7 (CH_2), 43.7 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.9 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.1 (C), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3487 (br), 2955, 2929, 2896, 2858, 1711, 1468, 1386, 1257, 1095.

Major aldol: (3R,6S)-6-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy-2,8-dimethyl-1-nonen-5-one (69i). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.04–5.02 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.89–4.85 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.51–4.46 (1H, m, CHOH), 4.07 (1H, dd, $J = 8.3, 4.8$, CHOTBS), 3.01 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.84 (1H, dd, $J = 17.9, 2.6$, COCH_xH_y), 2.71 (1H, dd, $J = 17.9, 9.5$, COCH_xH_y), 1.77–1.67 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 1.57–1.48 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 1.43–1.34 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.04 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.7 (C), 145.7 (C), 111.0 (CH_2), 77.6 (CH), 70.8 (CH), 43.6 (CH_2), 42.1 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.9 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.5 (CH_3), 18.0 (C), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).

Minor aldol: 70i. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.03–5.00 (1H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.48–4.44 (1H, m, CHOH), 4.08 (1H, dd, $J = 8.2, 4.9$, CHOTBS), 3.10 (1H, d, $J = 3.2$, OH), 2.82 (1H, dd, $J = 18.1, 3.2$, COCH_xH_y), 2.74 (1H, dd, $J = 18.1, 9.0$, COCH_xH_y), 0.93 (3H, d, $J = 6.3$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.07 (6H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.8 (C), 145.8 (C), 111.3 (CH_2), 77.4 (CH), 71.0 (CH), 43.8 (CH_2), 42.4 (CH_2), 25.7 (CH_3), 24.0 (CH), 23.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.1 (C), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).

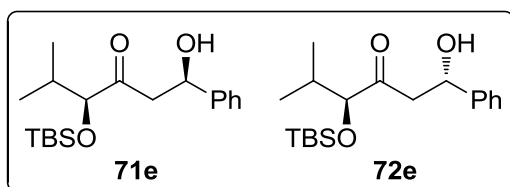


Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D^{25} = -17.0$ (c 1.1, CHCl_3 , 92% *ed*). **IR** (film) ν 3510 (br), 2955, 2930, 2879, 2859, 1707, 1475, 1388, 1252, 1089. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{NaO}_6\text{Si}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$: 627.4447, found: 627.4441.

Major aldol: (3S,6R)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-6-hydroxy-2,7-dimethyl-4-octanone (71a). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (1H, ddd, $J = 10.1, 5.9, 1.9$, CHOH), 3.70 (1H, d, $J = 6.0$, CHOTBS), 3.02 (1H, br s, OH), 2.85 (1H, dd, $J = 18.3, 1.9$, COCH_xH_y), 2.45 (1H, dd, $J = 18.3, 10.1$, COCH_xH_y), 2.00–1.86 (1H, m, $\text{TBSOCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.77–1.63 (1H, m, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CH), 0.94 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$,

CH_3CH), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3CH), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3CH), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.01 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.8 (C), 83.9 (CH), 72.1 (CH), 41.3 (CH_2), 33.1 (CH), 32.5 (CH), 25.7 (CH_3), 18.6 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.1 (C), 18.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.1 (CH_3).

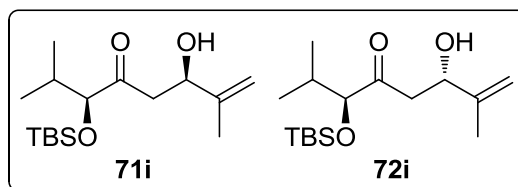
Minor aldol: 72a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 (1H, dd, $J = 18.4$, 2.0, COCH_xH_y), 2.53 (1H, dd, $J = 18.4$, 9.9, COCH_xH_y), 0.04 (3H, s, SiCH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. IR (film) ν 3471 (br), 2953, 2925, 2891, 2857, 1715, 1474, 1388, 1252, 1073.

Major aldol: (1R,4S)-4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-hydroxy-5-methyl-1-phenyl-3-hexanone (71e). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.23 (5H, m, ArH), 5.16 (1H, dd, $J = 9.4$, 2.8, CHOH), 3.72 (1H, d, $J = 6.2$, CHOTBS), 3.03 (1H, dd, $J = 18.2$, 2.8, COCH_xH_y), 2.84 (1H, dd, $J = 18.2$, 9.4, COCH_xH_y), 1.99–1.84 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.90 (3H, d, $J = 6.3$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.05 (3H, s, SiCH_3), 0.01 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.2 (C), 143.0 (C), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 125.5 (CH), 83.9 (CH), 69.7 (CH), 46.4 (CH_2), 32.4 (CH), 25.7 (CH_3), 18.6 (CH_3), 18.1 (C), 17.6 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.1 (CH_3).

Minor aldol: 72e. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (1H, dd, $J = 9.0$, 3.2, CHOH), 3.77 (1H, d, $J = 5.6$, CHOTBS), 2.99 (1H, dd, $J = 18.4$, 9.0, COCH_xH_y), 2.89 (1H, dd, $J = 18.4$, 3.2, COCH_xH_y), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.03 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 127.6 (CH), 125.8 (CH), 83.5 (CH), 46.8 (CH_2), 32.6 (CH), 18.8 (CH_3), 17.4 (CH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = -26.7$ (c 1.0, CHCl_3 , 80% *de*). IR (film) ν 3486 (br), 2955, 2931, 2892, 2860, 1715, 1471, 1386, 1252, 1071. HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{NaO}_6\text{Si}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$: 623.4134, found: 623.4125.

Major aldol: (3S,6R)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-6-hydroxy-2,7-dimethyl-7-octen-4-one (71i). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.87 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.49 (1H, d, $J = 9.1$, CHOH), 3.72 (1H, d, $J = 6.0$, CHOTBS), 3.00 (1H, br s,

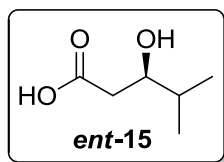
OH), 2.87 (1H, dd, $J = 18.2, 2.4$, COCH_xH_y), 2.62 (1H, dd, $J = 18.2, 9.6$, COCH_xH_y), 2.03–1.85 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.93 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (3H, d, $J = 6.5$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.06 (3H, s, SiCH_3), 0.02 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.6 (C), 145.8 (C), 110.9 (CH_2), 83.8 (CH), 70.7 (CH), 43.1 (CH_2), 32.5 (CH), 25.7 (CH_3), 18.7 (CH_3), 18.5 (CH_3), 18.1 (C), 17.5 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.1 (CH_3).

Minor aldol: 72i. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (1H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.45 (1H, d, $J = 4.3$, CHOH), 3.78 (1H, d, $J = 5.4$, CHOH), 0.94 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.05 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 111.3 (CH_2), 83.4 (CH), 43.5 (CH_2), 32.7 (CH), 18.9 (CH_3), 18.2 (C), 17.3 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.0 (CH_3).

2.2.3. Synthesis of *ent-15* and **73**

2.2.3.1. *(R)*-3-Hydroxy-4-methylpentanoic acid (*ent-15*)

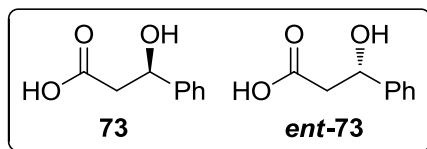
48% HF (0.20 mL, 6.3 mmol) was added dropwise to a solution of **71a** (190 mg, 0.63 mmol, 92% *de*) in CH_3CN (6.0 mL) at rt. The reaction mixture was stirred for 2.5 h and partitioned with CH_2Cl_2 (30 mL) and saturated NaHCO_3 (15 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with NaHCO_3 (2×15 mL), dried (MgSO_4) and concentrated to obtain 103 mg (0.55 mmol) of a colourless oil, which was used in the next step without further purification. A mixture of this oil and NaIO_4 (1.22 g, 5.7 mmol) in 2:1 MeOH/ H_2O (5.5 mL) was stirred at rt for 1 h. Then, it was diluted with Et_2O (10 mL), cooled to 0 °C and 1 M HCl was slowly added to reach pH 1. The mixture was partitioned with Et_2O (10 mL) and H_2O (10 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (4×10 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to afford 52 mg (63% overall yield) of *ent-15* (92% *ee*).



ent-15. Colourless oil. $[\alpha]_{\text{D}} = +33.9$ (c 0.9, CHCl_3 , 92% *ee*) [ref^{31b} $[\alpha]_{\text{D}} = +41.7$ (c 1.0, CHCl_3)].

2.2.3.2. 3-Hydroxy-3-phenylpropanoic acid (**73** and *ent-73*)

The abovementioned procedure was followed, starting from **71e** (216 mg, 0.64 mmol, 66% *de*) to afford 76 mg (74% overall yield) of **73** (66% *ee*).



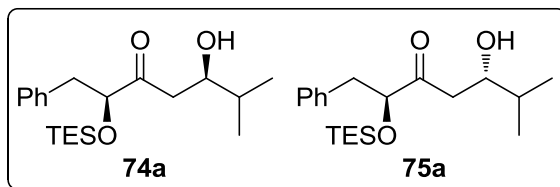
73 and **ent-73**. White solid. R_f (20:80 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D^{25} = +10.7$ (c 1.2, EtOH, 66% *ee*) [ref^{31b} **73** $[\alpha]_D^{25} = +15.5$ (c 0.9, EtOH)]. **IR** (film) ν 3286 (br), 2926 (br), 1695, 1454, 1275, 1212, 1057, 1017. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.28 (5H, m, ArH), 5.17 (1H, dd, $J = 9.1, J = 3.7$, CHOH), 2.85 (1H, dd, $J = 16.6, J = 9.1$, COCH_xH_y), 2.78 (1H, dd, $J = 16.6, J = 3.7$, COCH_xH_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.1 (C), 142.0 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 70.2 (CH), 43.0 (CH₂).

2.3. Aldol reactions of 64 and 65

2.3.1. General experimental procedure

General experimental procedure described in section 2.2.1 was followed.

2.3.2. Data of aldols from 64 and 65



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3503 (br), 2955, 2937, 2908, 2887, 1709, 1468, 1239, 1102, 1004.

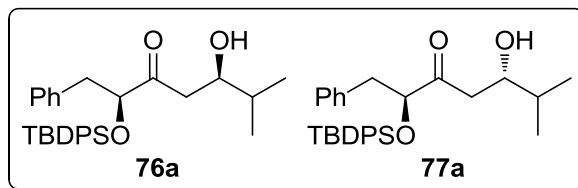
Major aldol: **(2S,5R)-2-Triethylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (74a)**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.16 (5H, m, ArH), 4.23 (1H, dd, $J = 8.1, 4.6$, CHOTES), 3.79–3.72 (1H, m, CHOH), 3.03–2.74 (4H, m, OH+COCH_xH_y+PhCH₂), 2.52–2.42 (1H, m, COCH_xH_y), 1.73–1.62 (1H, m, CH(CH₃)₂), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.89 (3H, d, $J = 6.3$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.84 (9H, t, $J = 7.9$, Si(CH₂CH₃)₃), 0.48–0.38 (6H, m, Si(CH₂CH₃)₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 215.1 (C), 136.8 (C), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 80.1 (CH), 72.0 (CH), 41.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 33.1 (CH), 18.2 (CH₃), 17.9 (CH₃), 6.6 (CH₃), 4.5 (CH₂).

Minor aldol: **75a**. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (1H, dd, $J = 7.1, 4.5$, CHOTES), 3.66–3.59 (1H, m, CHOH), 1.68–1.58 (1H, m, CH(CH₃)₂), 0.53–0.45 (6H, m, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 215.9 (C), 136.6 (C), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH),

79.6 (CH), 71.8 (CH), 41.7 (CH₂), 41.5 (CH₂), 32.9 (CH), 18.2 (CH₃), 17.7 (CH₃), 6.7 (CH₃), 4.6 (CH₂).



Colourless oil. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (film) ν 3512 (br), 3074, 2955, 2930, 2893, 2856, 1707, 1469, 1427, 1112, 1046.

Major aldol: **(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-5-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-3-heptanone (76a).** **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60–7.55 (2H, m, ArH), 7.45–7.21 (11H, m, ArH), 7.15–7.10 (2H, m, ArH), 4.35 (1H, t, *J* = 6.4, CHOTBDPS), 3.32–3.26 (1H, m, CHOH), 2.91–2.83 (2H, m, PhCH₂), 2.67 (1H, d, *J* = 3.1, OH), 2.40 (1H, dd, *J* = 18.2, 1.9, COCH_xH_y), 2.11 (1H, dd, *J* = 18.2, 10.0, COCH_xH_y), 1.52–1.41 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.08 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.76 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.72 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.3 (C), 136.4 (C), 135.9 (CH), 135.8 (CH), 132.9 (C), 132.6 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 80.5 (CH), 71.5 (CH), 41.5 (CH₂), 41.4 (CH₂), 32.8 (CH), 26.9 (CH₃), 19.1 (C), 18.0 (CH₃), 17.8 (CH₃).

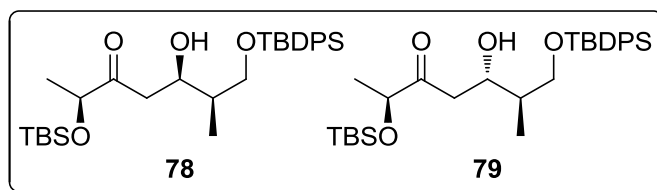
Minor aldol: **77a.** **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (1H, t, *J* = 5.7, CHOTBDPS), 3.40–3.34 (1H, m, CHOH), 2.74 (1H, d, *J* = 2.8, OH), 2.15–2.05 (2H, m, COCH₂), 1.09 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.73 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.69 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.6 (C), 136.3 (C), 135.9 (CH), 132.8 (2×C), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 79.7 (CH), 71.4 (CH), 42.3 (CH₂), 41.2 (CH₂), 32.7 (CH), 26.9 (CH₃), 19.2 (C), 17.9 (CH₃), 17.7 (CH₃).

2.4. Double asymmetric aldol reactions

2.4.1. General experimental procedure

General experimental procedure described in section 2.2.1 was followed.

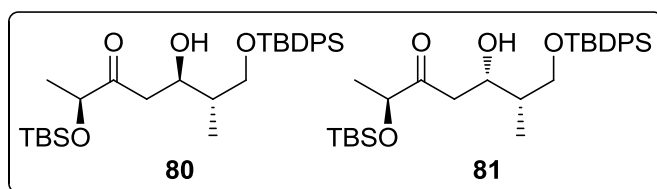
2.4.2. Data of aldols from 52



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. **IR** (film) ν 3516 (br), 3070, 3048, 2955, 2933, 2886, 2856, 1712, 1468.

Major aldol: **(2S,5R,6R)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-7-tert-butyl-5-hydroxy-6-methyl-3-heptanone (78)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.63 (4H, m, ArH), 7.45–7.35 (6H, m, ArH), 4.36–4.26 (1H, m, CHOH), 4.15 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 3.69 (2H, d, $J = 5.6$, CH_2OSi), 3.11 (1H, d, $J = 3.5$, OH), 2.85 (1H, dd, $J = 17.7, 9.3$, COCH_xH_y), 2.64 (1H, dd, $J = 17.7, 3.2$, COCH_xH_y), 1.83–1.72 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.06 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3CHCH_2), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.4 (C), 135.6 (CH), 135.5 (CH), 134.8 (CH), 133.4 (C), 133.2 (C), 129.7 (2 \times CH), 127.7 (CH), 75.1 (CH), 68.7 (CH), 67.2 (CH_2), 41.3 (CH_2), 39.8 (CH), 26.9 (CH_3), 25.7 (CH_3), 20.6 (CH_3), 19.2 (C), 18.0 (C), 10.9 (CH_3), -4.7 (CH_3), -5.0 (CH_3).

Minor aldol: **79**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.18–4.08 (1H, m, CHOH), 4.16 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 3.73 (1H, dd, $J = 10.2, 5.0$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.65 (1H, dd, $J = 10.2, 6.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.49 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.87 (1H, dd, $J = 17.7, 3.0$, COCH_xH_y), 2.67 (1H, dd, $J = 17.7, 9.2$, COCH_xH_y), 1.91–1.79 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CHCH_2), 0.09 (3H, s, SiCH_3), 0.08 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.7 (C), 135.6 (2 \times CH), 133.3 (2 \times C), 129.6 (CH), 75.0 (CH), 70.2 (CH), 66.9 (CH_2), 41.7 (CH_2), 40.3 (CH), 26.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 20.6 (CH_3), 13.1 (CH_3), -4.7 (CH_3), -5.0 (CH_3).

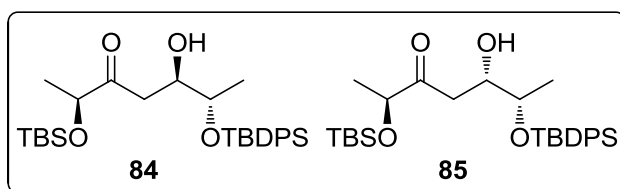


Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.35. **IR** (film) ν 3511 (br), 3069, 3047, 2960, 2927, 2889, 2856, 1714, 1469.

Major aldol: **(2S,5R,6S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-7-tert-butyl-5-hydroxy-6-methyl-3-heptanone (80)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.64 (4H, m, ArH), 7.45–7.35 (6H, m, ArH), 4.16 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 4.14–4.07 (1H, m, CHOH), 3.73 (1H,

dd, $J = 10.2, 5.1$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.67 (1H, dd, $J = 10.2, 6.0$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OSi}$), 3.49 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 2.90–2.60 (2H, m, COCH_2), 1.90–1.78 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.89 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3CHCH_2), 0.08 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.6 (C), 135.6 (2 \times CH), 134.7 (CH), 133.3 (2 \times C), 129.7 (2 \times CH), 127.7 (CH), 75.1 (CH), 70.1 (CH), 66.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 40.3 (CH), 26.8 (CH₃), 25.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.2 (C), 18.0 (C), 13.4 (CH₃), -4.7 (CH₃), -5.0 (CH₃).

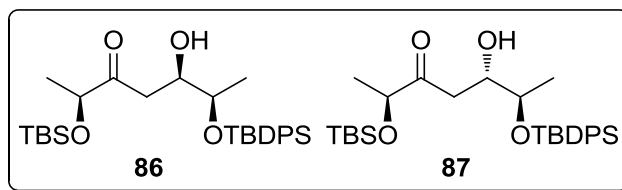
Minor aldol: 81. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36–4.29 (1H, m, CHOH), 4.15 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 3.68 (2H, d, $J = 5.6$, CH_2OSi), 3.10 (1H, d, $J = 3.3$, OH), 1.81–1.71 (1H, m, CHCH_2OSi), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3CHCH_2), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (6H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.5 (C), 135.6 (CH), 135.5 (CH), 133.4 (C), 133.3 (C), 129.6 (CH), 75.0 (CH), 68.6 (CH), 67.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 39.8 (CH), 26.9 (CH₃), 20.6 (CH₃), 10.9 (CH₃).



Colourless oil. R_f (hexane/EtOAc 90:10) = 0.20. IR (film) ν 3511 (br), 2956, 2931, 2894, 2858, 1716, 1472, 1463, 1428, 1390, 1363, 1254, 1112.

Major aldol: (2S,5R,6S)-2-tert-Butyldimethylsilyloxy-6-tert-butyl diphenylsilyloxy-5-hydroxy-3-heptanone (84). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.63 (4H, m, ArH), 7.46–7.34 (6H, m, ArH), 4.15 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 4.05–3.95 (1H, m, CHOH), 3.91–3.83 (1H, m, CHOTBDPS), 2.67 (1H, dd, $J = 17.8, 9.2$, COCH_xH_y), 2.67 (1H, dd, $J = 17.8, 3.2$, COCH_xH_y), 2.70 (1H, d, $J = 3.8$, OH), 1.28 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.07 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.99 (3H, d, $J = 6.3$, $\text{CH}_3\text{CHOTBDPS}$), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.05 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.8 (C), 135.8 (2 \times CH), 134.3 (C), 133.5 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 75.0 (CH), 72.1 (CH), 71.4 (CH), 39.3 (CH₂), 27.0 (CH₃), 25.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.3 (C), 18.4 (CH₃), 18.0 (C), -4.7 (CH₃), -5.0 (CH₃).

Minor aldol: 85. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (1H, dd, $J = 17.8, 3.1$, COCH_xH_y), 2.85 (1H, dd, $J = 17.8, 9.3$, COCH_xH_y), 2.81 (1H, d, $J = 4.7$, OH), 1.27 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOTBS), 1.06 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.02 (3H, d, $J = 6.3$, $\text{CH}_3\text{CHOTBDPS}$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.09 (6H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.5 (C), 135.8 (CH), 135.7 (CH), 134.1 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 74.9 (CH), 71.4 (CH), 71.0 (CH), 39.4 (CH₂), 20.7 (CH₃), 19.3 (C), -4.7 (CH₃).

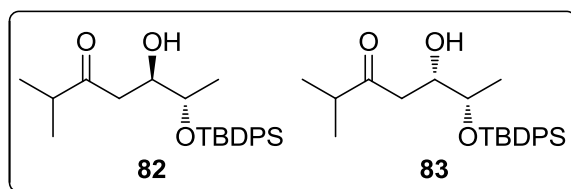


Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. **IR** (film) ν 3464 (br), 2955, 2931, 2892, 2858, 1709, 1473, 1463, 1428, 1390, 1362, 1259, 1112.

Major aldol: **(2S,5R,6R)-2-tert-Butyltrimethylsilyloxy-6-tert-butyl-diphenylsilyloxy-5-hydroxy-3-heptanone (86)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.63 (4H, m, ArH), 7.46–7.34 (6H, m, ArH), 4.16 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 4.06–3.98 (1H, m, CHOH), 3.88 (1H, qd, $J = 6.3$, 4.6, CHOTBDPS), 2.93–2.69 (3H, m, COCH₂+OH), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CHOTBS), 1.05 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.01 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBDPS), 0.92 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.08 (6H, s, SiCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.4 (C), 135.8 (2×CH), 134.1 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 75.1 (CH), 71.4 (CH), 70.8 (CH), 39.3 (CH₂), 27.0 (CH₃), 25.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.3 (C), 18.3 (CH₃), 18.0 (C), –4.7 (CH₃), –5.0 (CH₃).

Minor aldol: **87**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (1H, q, $J = 6.8$, CHOTBS), 1.27 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CHOTBS), 1.07 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.99 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBDPS), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.08 (6H, s, SiCH₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 75.0 (CH), 39.5 (CH₂), 20.7 (CH₃).

2.4.3. Data of 82 and 83

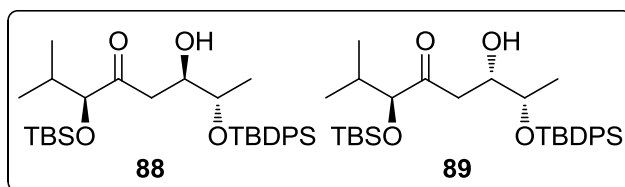


Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (film) ν 3480 (br), 3068, 2961, 2928, 2892, 2855, 1705, 1470, 1426, 1384, 1115, 1092.

Major aldol: **(5R,6S)-6-tert-Butyl-diphenylsilyloxy-5-hydroxy-2-methyl-3-heptanone (82)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.64 (4H, m, ArH), 7.46–7.34 (6H, m, ArH), 4.00–3.93 (1H, m, CHOH), 3.84 (1H, dq, $J = 12.4$, 6.2, CHOTBDPS), 2.84 (1H, d, $J = 4.5$, OH), 2.68–2.48 (3H, m, COCH₂+CH(CH₃)₂), 1.09 (3H, d, $J = 6.9$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 1.06 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.05 (3H, d, $J = 6.2$, CH₃CHO). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.0 (C), 135.8 (CH), 135.7 (CH), 134.0 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 71.4 (CH), 71.3 (CH), 42.1 (CH₂), 41.5 (CH), 27.0 (CH₃), 19.3 (C), 18.5 (CH₃), 18.0 (2×CH₃).

Minor aldol: 83. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86–3.79 (1H, m, CHOTBDPS), 2.87 (1H, d, $J = 3.4$, OH), 1.07 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.04 (3H, d, $J = 6.2$, CH_3CHO). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.0 (C), 135.8 (CH), 134.2 (C), 133.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 72.0 (CH), 71.9 (CH), 42.4 (CH_2), 41.5 (CH), 19.3 (C), 18.6 (CH_3), 18.0 (CH_3), 17.9 (CH_3).

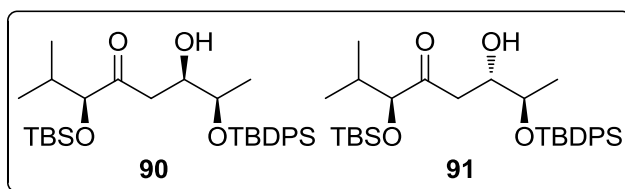
2.4.4. Data of aldols from 55



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.35. **IR** (film) ν 3527 (br), 3068, 2957, 2931, 2893, 2855, 1708, 1471, 1428, 1388, 1254, 1140, 1111, 1087.

Major aldol: (3S,6R,7S)-3-tert-Butyldimethylsilyloxy-7-tert-butyl diphenylsilyloxy-6-hydroxy-2-methyl-4-octanone (88). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.62 (4H, m, ArH), 7.46–7.34 (6H, m, ArH), 4.07–4.01 (1H, m, CHOH), 3.87 (1H, qd, $J = 6.3, 4.1$, CHOTBDPS), 3.71 (1H, d, $J = 5.8$, CHOTBS), 2.72 (1H, d, $J = 3.3$, OH), 2.71 (1H, dd, $J = 18.0, 9.1$, COCH_xH_y), 2.61 (1H, dd, $J = 18.0, 3.0$, COCH_xH_y), 1.98–1.88 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.99 (3H, d, $J = 6.3$, $\text{CH}_3\text{CHOTBDPS}$), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.90 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.90 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.04 (3H, s, SiCH_3), -0.02 (3H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.5 (C), 135.9 (2 \times CH), 134.3 (C), 133.5 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 83.8 (CH), 72.2 (CH), 71.3 (CH), 40.1 (CH_2), 32.4 (CH), 27.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 19.3 (C), 18.8 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.1 (C), 17.4 (CH_3), -4.8 (CH_3), -5.1 (CH_3).

Minor aldol: 89. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.01–3.95 (1H, m, CHOH), 3.93–3.88 (1H, m, CHOTBDPS), 3.75 (1H, d, $J = 5.4$, CHOTBS), 2.97 (1H, d, $J = 3.9$, OH), 2.89 (1H, dd, $J = 18.1, 2.3$, COCH_xH_y), 2.60 (1H, dd, $J = 18.1, 8.0$, COCH_xH_y), 1.05 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.02 (3H, d, $J = 6.3$, $\text{CH}_3\text{CHOTBDPS}$), 0.96 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.06 (6H, s, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.3 (C), 135.7 (2 \times CH), 134.8 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.8 (2 \times CH), 83.5 (CH), 70.9 (CH), 70.6 (CH), 39.7 (CH_2), 32.7 (CH), 26.9 (CH_3), 19.2 (C), 18.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 17.3 (CH_3), -5.0 (CH_3).



Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +5.2$ (c 1.1, EtOH, 86% *de*). IR (film) ν 3486 (br), 3070, 2958, 2929, 2890, 2856, 1713, 1470, 1428, 1389, 1363, 1253, 1112, 1088.

HRMS (+ESI): m/z calcd. for $C_{31}H_{54}NO_4Si_2$ $[M+NH_4]^+$: 560.3586, found: 560.3578.

Major aldol: (3*S*,6*R*,7*R*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-6-hydroxy-2-methyl-4-octanone (90). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.63 (4H, m, ArH), 7.46–7.34 (6H, m, ArH), 4.10–4.03 (1H, m, CHOH), 3.85 (1H, qd, $J = 6.3, 4.6$, CHOTBDPS), 3.75 (1H, d, $J = 5.7$, CHOTBS), 2.80–2.62 (3H, m, COCH₂+OH), 1.99–1.89 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.05 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.01 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBDPS), 0.93 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.91 (3H, d, $J = 6.9$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.91 (3H, d, $J = 6.7$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 214.0 (C), 135.8 (2 \times CH), 134.1 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 83.7 (CH), 71.5 (CH), 70.7 (CH), 40.4 (CH₂), 32.5 (CH), 27.0 (CH₃), 25.8 (CH₃), 19.3 (C), 18.8 (CH₃), 18.3 (CH₃), 18.1 (C), 17.4 (CH₃), –4.8 (CH₃), –5.1 (CH₃).

Minor aldol: 91. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (1H, d, $J = 5.4$, CHOTBS), 0.88 (3H, d, $J = 6.8$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃). ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 134.5 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 83.5 (CH), 40.6 (CH₂), 32.7 (CH), 26.9 (CH₃), 26.6 (CH₃).

2.5. Aldol reaction-Reduction-Deprotection

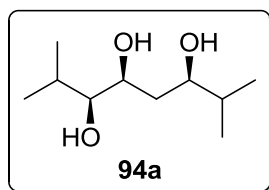
2.5.1. General experimental procedure

TiCl₄ (120 μ L, 1.1 mmol) was added dropwise to a solution of **55** (230 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) at –94 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ⁱPr₂NEt (190 μ L, 1.1 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at –94 °C. After dropwise addition of the freshly distilled aldehyde* (1.5 mmol), stirring was continued for 30 min at –78 °C. Then, LiBH₄ (2.0 M in THF, 1.0 mL, 2.0 mmol) was added carefully and the reaction mixture was stirred for 1 h at –78 °C. Finally, the reaction was quenched by slow addition of AcOH (1 mL) followed by saturated NH₄Cl (5 mL). The mixture was partitioned with Et₂O (50 mL) and H₂O (20 mL), and the layers were separated. The

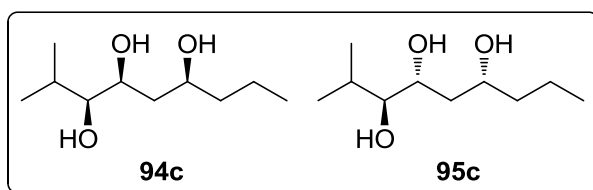
* Solid aldehydes were added via canula (1 \times 0.5 mL) as a solution in CH₂Cl₂ (1.0 mL) to the solution of enolate in CH₂Cl₂ (3.5 mL). α,β -Unsaturated aldehydes were not distilled.

organic layer was washed with saturated NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. A solution of the residue in CH₃CN (10 mL) was treated with 48% HF (0.33 mL, 10 mmol) for 20 min at rt. Then, it was partitioned with CH₂Cl₂ (25 mL) and saturated NaHCO₃ (15 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃ (3×15 mL). The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (3×25 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (hexane/EtOAc).

2.5.2. Data of triols from 55



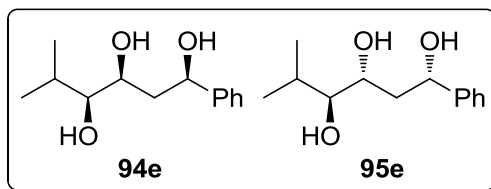
(3S,4S,6R)-2,7-Dimethyl-3,4,6-octanetriol (94a). Data for diastereomerically pure triol: White solid. **mp** = 71–72 °C. **R_f** (50:50 hexane/EtOAc) = 0.30. **[α]_D** = +11.9 (*c* 1.3, CHCl₃). **IR** (KBr) ν 3371 (br), 2957, 2929, 1468, 1448, 1430, 1387. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (1H, ddd, *J* = 9.6, 3.8, 3.2, CHOHCHOHCH₂), 3.72 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.3, CH₂CHOHCH(CH₃)₂), 3.09 (1H, dd, *J* = 6.3, 3.8, CHOHCHOHCH₂), 1.87–1.74 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.75–1.54 (3H, m, CH₂+CH(CH₃)₂), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃), 0.97 (3H, d, *J* = 6.7, CHCH₃), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9, CHCH₃), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 79.6, 77.2, 72.6, 36.5, 34.2, 30.4, 19.6, 18.3, 17.6, 17.4. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₀H₂₃O₃ [M+H]⁺: 191.1642, found: 191.1643.



Colourless oil. **R_f** (60:40 hexane/EtOAc) = 0.35. **[α]_D** = +2.9 (*c* 1.3, CHCl₃, 86% *de*). **IR** (film) ν 3378 (br), 2958, 2932, 1472, 1000. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₀H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 213.1467, found: 213.1464.

Major triol: (3S,4S,6S)-2-Methyl-3,4,6-nonanetriol (94c). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98–3.87 (2H, m, CHOHCH₂CHOH), 3.09 (1H, dd, *J* = 6.2, 3.9, (CH₃)₂CHCHOH), 1.86–1.73 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.73–1.70 (6H, m, 3×CH₂), 0.97 (3H, d, *J* = 6.9, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.96 (3H, d, *J* = 6.7, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.94 (3H, t, *J* = 7.3, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 79.5, 72.4, 72.0, 40.3, 40.0, 30.3, 19.6, 18.5, 17.5, 14.0.

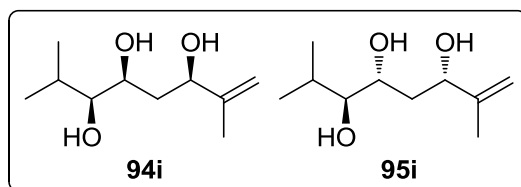
Minor triol: **95c**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.29 (1H, dd, $J = 7.8, 4.2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHOH}$), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 79.4, 73.2, 72.2, 40.5, 35.8, 29.7, 18.9, 18.8.



White solid. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.40. **IR** (KBr) ν 3369 (br), 2960, 2929, 1455, 1069, 1025.

Major triol: **(1R,3S,4S)-5-Methyl-1-phenyl-1,3,4-hexanetriol (94e)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.26 (5H, m, ArH), 5.00 (1H, dd, $J = 10.1, 2.8$, PhCH), 3.98 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.1, 2.6$, CHOHCHOHCH_2), 3.14 (1H, dd, $J = 5.9, 4.1$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHOH}$), 2.07–1.93 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.89–1.68 (2H, m, CH_2), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 128.4, 127.6, 125.7, 79.3, 74.3, 72.0, 42.4, 30.1, 19.6, 17.3.

Minor triol: **95e**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (1H, dd, $J = 10.2, 3.0$, PhCH), 4.01 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.3, 2.4$, CHOHCHOHCH_2), 3.32 (1H, dd, $J = 7.7, 4.3$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHOH}$), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.87 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 72.6, 38.4, 29.7, 18.8, 18.7.



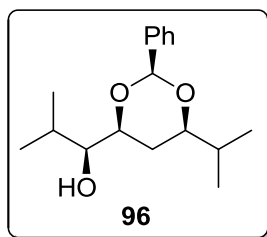
Colourless oil. R_f (40:60 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (film) ν 3371 (br), 2957, 2926, 1469, 1445, 1032, 1001. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 211.1305, found: 211.1303.

Major triol: **(3S,4S,6R)-2,7-Dimethyl-7-octene-3,4,6-triol (94i)**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.86 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.37 (1H, dd, $J = 10.0, 2.2$, $\text{CHOHC}=\text{CH}_2$), 3.93 (1H, ddd, $J = 9.6, 3.7, 2.9$, CHOHCHOHCH_2), 3.10 (1H, dd, $J = 6.3, 3.7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$), 1.86–1.63 (3H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2+\text{CH}_2$), 1.76 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.97 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 147.2, 110.9, 79.5, 75.8, 71.9, 38.7, 30.4, 19.6, 17.8, 17.6.

Minor triol: **95i**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (1H, dd, $J = 7.6, 4.4$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 147.4, 79.3, 76.0, 72.8, 34.6, 29.6, 18.8 ($2\times\text{CH}_3$).

2.5.3. Synthesis of 96

A mixture of triol **94a** (141 mg, 0.74 mmol, 88% *de*), PhCH(OMe)₂ (0.34 mL, 2.25 mmol) and CSA (16 mg, 75 μmol, 10 mol%) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was stirred for 2 days at 35–40 °C. The reaction was quenched by addition of Et₃N (0.5 mL) and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (from hexane to 90:10 hexane/EtOAc) to afford 20 mg (10% yield) of a mixture of dioxolane-like acetals and 155 mg (75% yield) of benzylidene acetal **96**.



(2S,4S,6R)-6-Isopropyl-4-[(1S)-2-methyl-1-hydroxypropyl]-2-phenyl-1,3-dioxane (96).

Colourless oil. *R_f* (90:10 hexane/EtOAc) = 0.30. [α]_D = -5.6 (*c* 1.1, CHCl₃). **IR** (film) ν 3377 (br), 2958, 2927, 2871, 1469, 1385, 1109, 1068, 1027. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.46 (2H, m, ArH), 7.41–7.30 (3H, m, ArH), 5.55 (1H, s, CH₂O₂), 3.88 (1H, ddd, *J* = 11.1, 5.3, 2.6, CHOHC_HO), 3.53 (1H, ddd, *J* = 11.1, 6.7, 2.6, (CH₃)₂CHC_HO), 3.28 (1H, q, *J* = 5.5, C_HOH), 2.24 (1H, d, *J* = 5.5, OH), 1.93–1.76 (2H, m, 2×C_H(CH₃)₂), 1.63 (1H, dt, *J* = 13.0, 11.1, C_HH_{*y*}), 1.52 (1H, dt, *J* = 13.0, 2.6, C_HH_{*y*}), 1.03 (6H, d, *J* = 6.8, CH(CH₃)₂), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃), 0.96 (3H, d, *J* = 6.9, CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.0 (CH), 100.3 (CH), 81.6 (CH), 78.4 (CH), 77.6 (CH), 33.0 (CH₂), 30.0 (CH), 29.6 (CH), 19.9 (CH₃), 18.4 (CH₃), 18.0 (CH₃), 16.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₃₄H₅₂NaO₆ [2M+Na]⁺: 579.3656, found: 579.3650.

EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 2

1. SYNTHESIS OF C1–C9 FRAGMENT (115)	- 251 -
1.1. Aldol reaction of 97	- 251 -
1.1.1. (<i>S</i>)-2-Benzyloxy-3-pentanone (97)	- 251 -
1.1.2. 3-Butenal (159)	- 251 -
1.1.2.1. 1,7-Octadiene-4,5-diol (161)	- 251 -
1.1.2.2. 3-Butenal (159)	- 252 -
1.1.3. Obtention of 160	- 252 -
1.2. <i>Anti</i> reduction of 160	- 253 -
1.3. Construction of the tetrahydropyran ring. Alkoxyacylation approach	- 254 -
1.3.1. General procedure for alkoxyacylations with CuCl ₂ or CuCl ₂ ·2H ₂ O	- 254 -
1.3.2. General procedure for alkoxyacylations with <i>p</i> -benzoquinone	- 254 -
1.4. Construction of the tetrahydropyran ring. Cross metathesis- <i>oxa</i> -Michael approach	- 255 -
1.4.1. Obtention of 163	- 255 -
1.4.2. <i>Oxa</i> -Michael cyclization	- 256 -
1.4.2.1. Attempt with KHMDS	- 256 -
1.4.2.2. General procedure for ^t BuOK-mediated cyclizations	- 257 -
1.4.2.3. Definite procedure for the DBU-mediated <i>oxa</i> -Michael cyclization	- 257 -
1.5. Barton-McCombie deoxygenation	- 258 -
1.5.1. Thionocarbonate formation	- 258 -
1.5.1.1. With DMAP in CH ₃ CN	- 258 -
1.5.1.2. With pyridine in CH ₂ Cl ₂	- 258 -
1.5.2. Radical reduction	- 258 -
1.6. Conversion of 125t to 125	- 260 -
1.6.1. Attempt under deoxygenation conditions	- 260 -
1.6.2. Attempt under cyclization conditions	- 260 -
1.6.3. With ^t BuOK in THF	- 260 -
1.7. Deprotection-oxidation sequence and Takai olefination	- 260 -
1.7.1. Hydrogenation	- 260 -
1.7.2. Swern oxidation	- 261 -
1.7.3. Takai olefination	- 262 -
2. SYNTHESIS OF C10–C19 FRAGMENT (155)	- 263 -
2.1. Aldol reaction-reduction	- 263 -
2.1.1. (<i>R</i>)-2- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-3-pentanone (ent-92)	- 263 -
2.1.2. Obtention of 158	- 263 -
2.2. Selective functionalization of 158	- 264 -
2.2.1. Selective acylation	- 264 -
2.2.1.1. With propionyl chloride and Et ₃ N	- 264 -
2.2.1.2. General procedure for acylations with propionic anhydride, Et ₃ N and catalytic DMAP	- 264 -
2.2.1.3. Optimized procedure for the lanthanide (III) salt catalysed selective acylation	- 265 -
2.2.2. Methylation	- 266 -
2.3. Ireland-Claisen rearrangement of 157	- 267 -
2.3.1. Optimized procedure	- 267 -
2.3.2. Reduction of 169	- 268 -
2.3.2.1. Reduction to 174 with LiAlH ₄	- 268 -

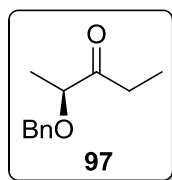
2.3.2.2. Attempt on the direct reduction to 173 with DIBALH.....	- 268 -
2.4. Oxidation-homologation sequence.....	- 269 -
2.4.1. Swern oxidation of 174	- 269 -
2.4.2. Homologation with the Ohira-Bestmann reagent.....	- 269 -
2.4.2.1. General procedure for homologations with K ₂ CO ₃	- 269 -
2.4.2.2. Optimized procedure.....	- 270 -
3. FRAGMENT ASSEMBLY	- 271 -
3.1. Approach I. Hydrozirconation-Negishi.....	- 271 -
3.2. Approach II. Hydroboration-Suzuki.....	- 271 -
3.2.1. Hydroboration of 155	- 271 -
3.2.2. Suzuki coupling with 115	- 271 -
3.2.3. Suzuki coupling with (<i>E</i>)-1-iodo-1-hexene.....	- 273 -
4. FINAL STEPS	- 273 -
4.1. Deprotection of C18 hydroxyl.....	- 273 -
4.2. Directed epoxidation of 133	- 274 -
4.3. Saponification of 134	- 275 -
4.3.1. With K ₂ CO ₃	- 275 -
4.3.2. With TMSOK.....	- 276 -

1. SYNTHESIS OF C1–C9 FRAGMENT (115)

1.1. Aldol reaction of **97**

1.1.1. (S)-2-Benzyloxy-3-pentanone (**97**)

EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 2.4 mL, 7.2 mmol) was added dropwise to a solution of **9** (1.39 g, 6.0 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 15 min, quenched by addition of saturated NH₄Cl (10 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with Et₂O (60 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated NH₄Cl (30 mL), brine (30 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (85:15 hexane/EtOAc) to afford 1.07 g (93% yield) of **97**.

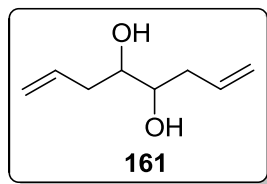


97. Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.50. $[\alpha]_D = -46.6$ (c 1.0, CHCl₃). IR (film) ν 3033, 2981, 2939, 2879, 1717, 1457, 1106. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.20 (5H, m, ArH), 4.55 (1H, d, J = 11.7, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, J = 11.7, PhCH_xH_y), 3.94 (1H, q, J = 6.9, CHOBn), 2.63–2.55 (2H, m, CH₂CH₃), 1.43 (3H, d, J = 6.9, CH₃CH), 1.05 (3H, t, J = 7.3, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 213.4 (C), 137.6 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 80.5 (CH), 71.8 (CH₂), 30.5 (CH₂), 17.5 (CH₃), 7.3 (CH₃). HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₂H₁₆O₂ [M]⁺: 192.1152, found: 192.1157.

1.1.2. 3-Butenal (**159**)

1.1.2.1. 1,7-Octadiene-4,5-diol (**161**)

To a suspension of tin powder (3.00 g, 25 mmol) in 1:1 THF/H₂O (10 mL) was added 40% aqueous glyoxal (1.2 mL, 10 mmol) and allyl bromide (2.2 mL, 25 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then at rt for 1 h. A solution of 12% HCl (10 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for 10 min. The resulting emulsion was partitioned with Et₂O (20 mL) and a solution of 12% HCl (10 mL), filtered through a cotton plug and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (25 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (60:40 EtOAc/hexane) to afford 1.03 g (69% yield) of **161** as a 2:1 mixture of diastereomers.



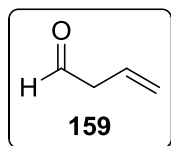
161. Colourless oil. R_f (60:40 AcOEt/hexane) = 0.50. **IR** (film) ν 3419 (br), 3074, 2976, 2933, 2910, 1642, 1439, 1054.

Major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.95–5.78 (2H, m, $2\times\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.24–5.11 (4H, m, $2\times\text{CH}=\text{CH}$), 3.61–3.53 (2H, m, $2\times\text{CHOH}$), 2.45–2.17 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{CHOH}$), 2.22–1.88 (2H, br s, $2\times\text{OH}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 134.4 (CH), 117.9 (CH_2), 72.7 (CH), 38.1 (CH_2).

Minor diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72–3.65 (2H, m, $2\times\text{CHOH}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 134.7 (CH), 118.0 (CH_2), 72.9 (CH), 36.3 (CH_2).

1.1.2.2. 3-Butenal (**159**)

A suspension of diol **161** (585 mg, 4.1 mmol) and NaIO_4 (1.35 g, 6.3 mmol) in 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mL) was stirred vigorously at 0 °C for 5 min and then at rt for 2.5 h. The resulting emulsion was partitioned with CH_2Cl_2 (15 mL) and H_2O (25 mL). The organic layer was separated, washed with H_2O (15 mL) and brine (15 mL) and dried (MgSO_4). The resulting solution of 3-butenal (**159**) in CH_2Cl_2 was concentrated by distillation of most of the CH_2Cl_2 at atmospheric pressure to afford 3.22 g of a solution containing the desired aldehyde in CH_2Cl_2 (ca. 11% by weight, 63% yield).

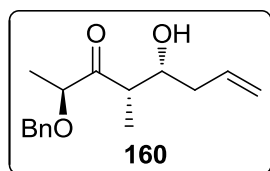


159. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (1H, t, $J = 1.9$, CHO), 5.92 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30–5.16 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.25–3.15 (2H, m, COCH_2).

1.1.3. Obtention of **160**

Neat TiCl_4 (300 μL , 2.75 mmol) was added dropwise to a solution of **97** (481 mg, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (480 μL , 2.75 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. Then, TiCl_4 (275 μL , 2.5 mmol) was added dropwise, the solution was allowed to stir for 10 min and a freshly prepared solution of **159** in CH_2Cl_2 (11% by weight, 363 mg of **159**, 5.2 mmol) was added via canula (1×1.0 mL) and the reaction mixture was stirred for 30

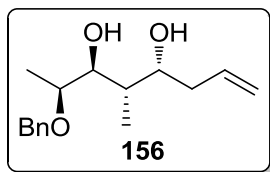
min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et_2O (50 mL) and H_2O (30 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (30 mL), brine (30 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (80:20 hexane/ EtOAc) to afford 551 mg (84% yield) of **160** as a single diastereomer.



(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Benzyloxy-5-hydroxy-4-methyl-7-octen-3-one (160). Colourless oil. R_f (80:20 hexane/ EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = +31.3$ (c 1.3, EtOH). **IR** (film) ν 3475 (br), 2981, 2934, 2876, 1713, 1455, 1374, 1114, 1072, 1030. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.29 (5H, m, ArH), 5.79 (1H, ddt, $J = 17.4, 10.4, 7.1$, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17–5.08 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.57 (2H, s, PhCH_2), 4.07 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBN), 3.91 (1H, ddd, $J = 7.9, 5.6, 3.6$, CHOH), 3.13 (1H, qd, $J = 7.1, 3.6$, COCHCH_3), 2.57 (1H, br s, OH), 2.30–2.12 (2H, m, CHOHCH_2), 1.37 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBN), 1.12 (3H, d, $J = 7.1$, COCHCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 216.0 (C), 137.5 (C), 134.5 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 117.9 (CH_2), 79.6 (CH), 71.7 (CH_2), 70.7 (CH), 44.7 (CH), 38.6 (CH_2), 16.5 (CH_3), 10.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1461, found: 285.1460.

1.2. Anti reduction of 160

To a stirred suspension of $(\text{Me}_4\text{N})\text{HB}(\text{OAc})_3$ (3.35 g, 12.7 mmol) in CH_3CN (6.5 mL) was added AcOH (6.5 mL). The mixture was stirred at rt for 30 min and then cooled to $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of **160** (417 mg, 1.6 mmol) in CH_3CN (2.0 mL) was added via canula (2×0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 h, kept at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight, and stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. A 1 M solution of sodium potassium tartrate (20 mL) was added followed by vigorous stirring at rt for 1 h. The mixture was partitioned with EtOAc (50 mL) and saturated NaHCO_3 (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×30 mL). The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO_3 (5×30 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (60:40 hexane/ EtOAc) to afford 404 mg (96% yield) of **156** (88% *de*).



White solid. **mp** = 45–47 °C. **R_f** (60:40 hexane/EtOAc) = 0.45. **[α]_D** = +60.5 (*c* 1.5, CHCl₃, 88% *de*). **IR** (ATR) ν 3412 (br), 2975, 2929, 2878, 1455, 1376, 1114, 1088, 1066, 1026. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₄NaO₃ [M+Na]⁺: 287.1618, found: 287.1618.

Major diol: (2S,3S,4S,5R)-2-Benzyloxy-4-methyl-7-octen-3,5-diol (156). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (5H, m, ArH), 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1, CH=CH₂), 5.16–5.05 (2H, m, CH=CH₂), 4.70 (1H, d, *J* = 11.5, PhCH_xH_y), 4.44 (1H, d, *J* = 11.5, PhCH_xH_y), 3.95 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.3, 1.7, CHOHCH₂), 3.68 (1H, p, *J* = 6.4, CHOBn), 3.47 (1H, dd, *J* = 6.4, 4.4, CHOBnCHOH), 3.23 (1H, br s, OH), 3.00 (1H, br s, OH), 2.39–2.28 (1H, m, CHOHCH_xH_y), 2.23–2.09 (1H, m, CHOHCH_xH_y), 1.77 (1H, qdd, *J* = 7.1, 4.4, 1.7, CHOHCHCH₃), 1.20 (3H, d, *J* = 6.4, CH₃CHOBn), 1.01 (3H, d, *J* = 7.1, CHOHCHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 135.4 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (2×CH), 117.1 (CH₂), 79.7 (CH), 75.9 (CH), 71.0 (CH+CH₂), 38.7 (CH₂), 36.8 (CH), 15.6 (CH₃), 11.0 (CH₃).

Minor diol: 3-epi-156. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (1H, d, *J* = 11.6, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, *J* = 11.6, PhCH_xH_y), 3.89–3.83 (1H, m, CHOHCH₂), 3.56–3.51 (1H, m, CHOBnCHOH), 2.05–1.98 (1H, m, CHOHCHCH₃), 1.28 (3H, d, *J* = 6.0, CH₃CHOBn), 0.88 (3H, d, *J* = 7.1, CHOHCHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 39.9 (CH₂), 36.5 (CH).

1.3. Construction of the tetrahydropyran ring. Alkoxyacylation approach

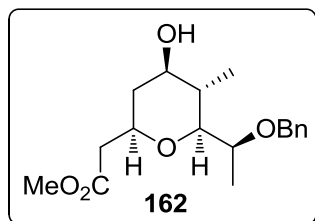
1.3.1. General procedure for alkoxyacylations with CuCl₂ or CuCl₂·2H₂O

A 0.3 M solution of **156** (1.0 eq, 88% *de*) in MeOH was added via canula to a suspension of PdCl₂ (10 mol%) and the oxidizing agent (CuCl₂ or CuCl₂·2H₂O, 4.0 eq) in CH₃CN or MeOH (0.03 M with regards to PdCl₂). Then the flask was charged with CO via balloon and the mixture was stirred at rt. The reaction was followed by TLC until completion and the resulting mixture was concentrated. The residue was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (60:40 hexane/EtOAc) to afford **162**.

1.3.2. General procedure for alkoxyacylations with *p*-benzoquinone

To a 0.07 M suspension of PdCl₂ (10 mol%) in MeOH was added a freshly prepared solution of *p*-benzoquinone (0.6 M in MeOH, 1.0 eq) followed by a 0.3 M solution of **156** (1.0 eq, 88% *de*)

in MeOH via canula. Then the flask was charged with CO via balloon and the resulting mixture was stirred at rt. The reaction was followed by TLC and over the next hours, six further additions of *p*-benzoquinone (0.6 M in MeOH, 0.5 eq each) were made to the reaction mixture at regular intervals. Three hours after the last addition, the reaction mixture was concentrated and the residue was analysed by ^1H NMR and purified by column chromatography (60:40 hexane/EtOAc) to afford **162**.



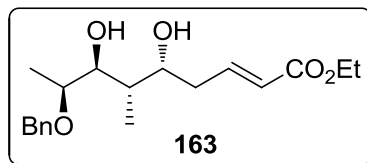
Methyl 2-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(*S*)-1-(benzyloxy)ethyl]-tetrahydro-4-hydroxy-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]acetate (162**).** Colourless oil. R_f (60:40 hexane/EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D^{25} = +8.8$ (c 0.7, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3467 (br), 2968, 2931, 2871, 1736, 1256, 1207, 1160, 1083, 1066. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.26 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 4.38 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 3.81–3.72 (1H, m, CH_2CHO), 3.67 (3H, s, CH_3O), 3.65 (1H, qd, $J = 6.4$, 2.1, CHOBn), 3.37 (1H, td, $J = 10.5$, 4.8, CHOH), 2.88 (1H, dd, $J = 9.9$, 2.1, CHCHOBn), 2.70 (1H, dd, $J = 15.5$, 8.0, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Me}$), 2.45 (1H, dd, $J = 15.5$, 5.4, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Me}$), 2.01 (1H, ddd, $J = 12.2$, 4.7, 1.7, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.78–1.68 (1H, m, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.41–1.32 (1H, m, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.24 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHOBn), 0.79 (3H, d, $J = 6.5$, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (C), 138.4 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 83.8 (CH), 73.7 (CH), 72.7 (CH), 72.0 (CH), 70.6 (CH_2), 51.6 (CH_3), 40.6 (CH_2), 40.4 (CH_2), 39.3 (CH), 15.3 (CH_3), 12.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1853, found: 323.1849.

1.4. Construction of the tetrahydropyran ring. Cross metathesis-oxa-Michael approach

1.4.1. Obtention of **163**

A solution of Hoveyda–Grubbs II catalyst (18.3 mg, 29 μmol , 2.5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added via canula (2 \times 0.25 mL) to a solution of **156** (309 mg, 1.2 mmol, 88% *de*) and ethyl acrylate (380 μL , 3.5 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 8 h and a second portion of the catalyst (18.3 mg, 29 μmol , 2.5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added via canula (2 \times 0.25 mL) and the reaction mixture was stirred for further 16 h. It was filtered on Celite[®], eluted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) and concentrated. The residue was purified

by column chromatography (60:40 hexane/EtOAc) to afford 353 mg (90% yield) of **163** (88% *de*, *E/Z* ≥ 97:3).



Colourless oil. R_f (60:40 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +54.6$ (*c* 1.0, CHCl_3 , 88% *de*). **IR** (film) ν 3417 (br), 2976, 2934, 1716, 1652, 1563, 1455. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.2010, found: 337.2012.

Major ester: (2E,5R,6S,7S,8S)-Ethyl 8-benzyloxy-5,7-dihydroxy-6-methyl-2-nonenolate (163). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.27 (5H, m, ArH), 7.02–6.89 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.91 (1H, d, $J = 15.7$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.70 (1H, d, $J = 11.5$, PhCH_xH_y), 4.43 (1H, d, $J = 11.5$, PhCH_xH_y), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 4.07–4.00 (1H, m, CHOHCH_2), 3.66 (1H, p, $J = 6.2$, CHOBn), 3.47–3.43 (1H, m, CHOBnCHOH), 3.41 (1H, d, $J = 2.4$, CH_2CHOH), 3.01 (1H, d, $J = 3.6$, CHOBnCHOH), 2.52–2.41 (1H, m, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 2.29–2.19 (1H, m, $\text{CHOHCH}_x\text{H}_y$), 1.77–1.68 (1H, m, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 1.20 (3H, d, $J = 6.2$, CH_3CHOBn), 0.99 (3H, d, $J = 7.1$, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C), 145.7 (CH), 137.9 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 123.3 (CH), 79.7 (CH), 75.7 (CH), 71.0 (CH_2), 70.6 (CH), 60.2 (CH_2), 37.4 (CH), 37.1 (CH_2), 15.7 (CH_3), 14.2 (CH_3), 11.1 (CH_3). *Minor ester: 7-epi-163.* **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$, PhCH_xH_y), 0.87 (3H, d, $J = 7.1$, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 145.0 (CH), 123.8 (CH), 79.1 (CH), 75.2 (CH), 60.3 (CH_2).

1.4.2. Oxa-Michael cyclization

1.4.2.1. Attempt with KHMDS

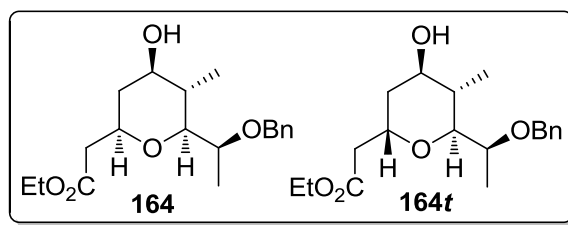
KHMDS (1.0 M in THF, 155 μL , 0.16 mmol) was added dropwise to a solution of **163** (25 mg, 74 μmol , 88% *de*) in toluene (20 mL) at -78°C . The resulting mixture was stirred at -78°C for 5 min and then at 0°C 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (1 mL) and the mixture was partitioned with EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 5 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. $^1\text{H NMR}$ analysis of the resulting oil showed a complex mixture, where neither **163** nor cyclisation products were detected.

1.4.2.2. General procedure for ^tBuOK-mediated cyclizations

^tBuOK (20 mol%) was added to a 0.05 M solution of **163** (88% *de*) in THF at 0 °C or at rt. The resulting mixture was stirred at T °C for t hours. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and the mixture was partitioned with Et₂O and H₂O. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was analysed by ¹H NMR to determine the **164**:**164t** diastereomeric ratio and purified by column chromatography (from 55:45 to 35:65 hexane/EtOAc) to afford a mixture of **164** and **164t** diastereomers.

1.4.2.3. Definite procedure for the DBU-mediated *oxa*-Michael cyclization

DBU (1.5 mL, 10 mmol) was added to a solution of **163** (334 mg, 1.0 mmol, 88% *de*) in toluene (20 mL). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 5 h and then at 0 °C for 5 min. It was carefully concentrated and the residue was purified by column chromatography (from 55:45 to 35:65 hexane/EtOAc) to afford a mixture of **164** and **164t** diastereomers (267 mg, 80% yield, dr 1.8:1).



Colourless oil. **R_f** (55:45 hexane/EtOAc) = 0.35. **IR** (ATR) ν 3427 (br), 2971, 2931, 2871, 1730, 1058, 1027. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₉O₅ [M+H]⁺: 337.2010, found: 337.2008.

Major tetrahydropyran: Ethyl 2-[(2R,4R,5S,6S)-6-((S)-1-(benzyloxy)ethyl)-tetrahydro-4-hydroxy-5-methyl-2H-pyran-2-yl]acetate (164). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.28 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, d, *J* = 12.1, PhCH_xH_y), 4.38 (1H, d, *J* = 12.1, PhCH_xH_y), 4.19–4.08 (2H, m, CH₂CH₃), 3.81–3.72 (1H, m, CH₂CHO), 3.65 (1H, qd, *J* = 6.3, 2.1, CH₂OH), 3.36 (1H, td, *J* = 10.5, 4.7, CH₂OH), 2.88 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.1, CH₂CH₂OBn), 2.68 (1H, dd, *J* = 15.4, 8.1, CH_xH_yCO₂Et), 2.42 (1H, dd, *J* = 15.4, 5.2, CH_xH_yCO₂Et), 1.99 (1H, ddd, *J* = 12.2, 4.7, 1.6, CH₂CH₃), 1.85–1.67 (1H, m, CH₂CH₃), 1.41–1.32 (1H, m, CH₂CH₃), 1.25 (3H, t, *J* = 7.0, CH₂CH₃), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3, CH₃CH₂OBn), 0.79 (3H, d, *J* = 6.5, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (C), 138.4 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 83.8 (CH), 73.7 (CH), 72.7 (CH), 72.1 (CH), 70.5 (CH₂), 60.4 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 39.3 (CH), 15.3 (CH₃), 14.2 (CH₃), 12.0 (CH₃).

Minor tetrahydropyran: Ethyl 2-[(2S,4R,5S,6S)-6-((S)-1-(benzyloxy)ethyl)-tetrahydro-4-hydroxy-5-methyl-2H-pyran-2-yl]acetate (164t). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 4.65–4.57 (1H, m, CH₂CHO), 4.39 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 3.54 (1H, td, *J* = 8.3, 4.6, CH₂OH), 3.23 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.2, CH₂CH₂OBn), 2.67 (1H, dd, *J* = 14.5, 9.8, CH_xH_yCO₂Et), 2.39 (1H, dd, *J* = 14.5, 4.7, CH_xH_yCO₂Et), 1.26 (3H, t, *J* = 7.2, CH₂CH₃), 1.25

(3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHOBN), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$, CHOHCHCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 137.9, 128.3, 127.7, 78.2, 73.9, 70.8, 69.4, 68.6, 60.5, 39.0, 38.6, 36.5, 14.4.

1.5. Barton-McCombie deoxygenation

1.5.1. Thionocarbonate formation

1.5.1.1. With DMAP in CH_3CN

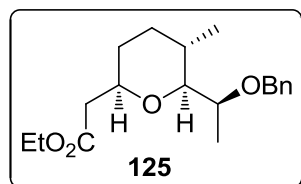
O-Phenyl chlorothionoformate (12 μL , 92 μmol) was added to a solution of **164** and **164t** (28 mg, 83 μmol , dr 1.8:1) and DMAP (20 mg, 0.16 mmol) in CH_3CN (1.4 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 48 h. It was diluted with EtOAc (20 mL), washed with 1 M HCl (2 \times 10 mL), saturated NaHCO_3 (15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting oil showed 50% conversion.

1.5.1.2. With pyridine in CH_2Cl_2

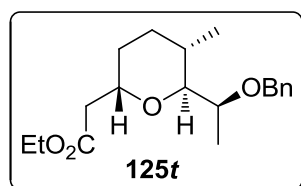
O-Phenyl chlorothionoformate (120 μL , 0.89 mmol) and pyridine (84 μL , 1.03 mmol) were added to a solution of **164** and **164t** (230 mg, 0.68 mmol, dr 1.8:1) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) at 0 °C. The resulting bright yellow solution was stirred at 0 °C for 30 min and then at rt for 15 h. The reaction was quenched by addition of MeOH (25 μL) and stirred at rt for 15 min. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (30 mL), washed with 1 M HCl (15 mL) and brine (15 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting oil showed complete conversion affording a mixture of **165** and **165t** diastereomers (dr 1.8:1), which was used in the next reaction without further purification.

1.5.2. Radical reduction

To a solution of the abovementioned diastereomeric mixture (**164** and **164t**, dr 1.8:1) and AIBN (21.0 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) in degassed (with N_2) toluene (13 mL) was added $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (420 μL , 1.36 mmol) at rt and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 2 h and at 0 °C for 5 min. It was diluted with Et_2O (80 mL), washed with 1 M NaOH (5 \times 40 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting oil showed the presence of **125** and **125t** diastereomers (dr 3.8:1), which were separated by column chromatography (from 96:4 to 90:10 hexane/EtOAc) to isolate **125** (119 mg, 54% yield over 2 steps) and **125t** (21 mg, 10% yield over 2 steps).



Ethyl 2-[(2*R*,5*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)ethyl)-tetrahydro-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]acetate (125). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +27.5$ (c 1.0, CHCl_3) [ref^{63d} $[\alpha]_D^{25} = +29.4$ (c 1.97, CHCl_3)]. **IR** (ATR) ν 2970, 2927, 1737, 1367, 1229, 1217, 1202, 1084, 1029. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.25 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, d, $J = 12.2$, PhCH_xH_y), 4.39 (1H, d, $J = 12.2$, PhCH_xH_y), 4.19–4.07 (2H, m, CO₂CH₂CH₃), 3.72–3.65 (1H, m, CH₂CHO), 3.63 (1H, qd, $J = 6.5$, 2.2, CHOBn), 2.85 (1H, dd, $J = 9.5$, 2.2, CHCHOBn), 2.63 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.1, CH_xH_yCO₂Et), 2.39 (1H, dd, $J = 15.2$, 5.3, CH_xH_yCO₂Et), 1.87–1.75 (2H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.65–1.58 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.43–1.32 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 1.25–1.15 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.22 (3H, d, $J = 6.5$, CH₃CHOBn), 0.64 (3H, d, $J = 6.3$, CH₂CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (C), 138.8 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 86.3 (CH), 75.2 (CH), 72.6 (CH), 70.5 (CH₂), 60.2 (CH₂), 41.3 (CH₂), 32.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 30.3 (CH), 17.0 (CH₃), 15.1 (CH₃), 14.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₉O₄ [M+H]⁺: 321.2060, found: 321.2065.



Ethyl 2-[(2*S*,5*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(benzyloxy)ethyl)-tetrahydro-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]acetate (125*f*). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. $[\alpha]_D^{25} = +58.0$ (c 0.6, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2927, 2850, 1733, 1454, 1369, 1276, 1196, 1162, 1084, 1068, 1028. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.24 (5H, m, ArH), 4.68 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 4.56–4.49 (1H, m, CH₂CHO), 4.39 (1H, d, $J = 12.1$, PhCH_xH_y), 4.20–4.06 (2H, m, CO₂CH₂CH₃), 3.65 (1H, qd, $J = 6.3$, 2.4, CHOBn), 3.13 (1H, dd, $J = 9.2$, 2.4, CHCHOBn), 2.83 (1H, dd, $J = 14.1$, 9.5, CH_xH_yCO₂Et), 2.36 (1H, dd, $J = 14.1$, 5.7, CH_xH_yCO₂Et), 1.96–1.80 (2H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et+CH₂CHCH₃), 1.69–1.61 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.50–1.44 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$, CO₂CH₂CH₃), 1.35–1.23 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOBn), 0.71 (3H, d, $J = 6.6$, CH₂CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C), 138.8 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 78.6 (CH), 72.7 (CH), 70.7 (CH₂), 69.8 (CH), 60.4 (CH₂), 36.8 (CH₂), 30.4 (CH), 28.0 (CH₂), 27.3 (CH₂), 17.6 (CH₃), 15.3 (CH₃), 14.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₉O₄ [M+H]⁺: 321.2060, found: 321.2054.

1.6. Conversion of **125t** to **125**

1.6.1. Attempt under deoxygenation conditions

Tetrahydropyran **125t** (11.9 mg, 37 μmol) was submitted to experimental conditions described in section 1.5.2. The work-up was skipped and the reaction mixture was directly analysed by ^1H NMR. Starting material **125t** was recovered (10.5 mg, 88%) after column chromatography (90:10 hexane/EtOAc).

1.6.2. Attempt under cyclization conditions

Tetrahydropyran **125t** (14.9 mg, 47 μmol) was submitted to experimental conditions described in section 1.4.2.3, reducing the reaction time to 2.5 h. The reaction mixture was directly analysed by ^1H NMR and the starting material **125t** was recovered (11.9 mg, 80%) after column chromatography (85:15 hexane/EtOAc).

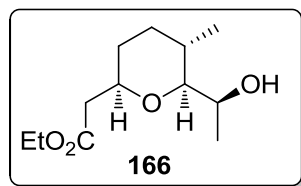
1.6.3. With $^t\text{BuOK}$ in THF

Tetrahydropyran **125t** (10.5 mg, 33 μmol) and $^t\text{BuOK}$ (1.4 mg, 13 μmol , 40 mol%) were combined in a round bottom flask. Then THF (0.70 mL) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (1 mL) and the mixture was partitioned with Et_2O (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (90:10 hexane/EtOAc) to afford 6.4 mg (61% yield) of diastereomerically pure **125**.

1.7. Deprotection-oxidation sequence and Takai olefination

1.7.1. Hydrogenation

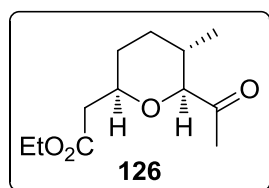
Benzyl ether **125** (128 mg, 0.40 mmol) and 10% Pd/C (126 mg) were combined in a round bottom flask, which was flushed with N_2 for 10 min. Then, EtOAc (8.0 mL) was added and the flask was charged with H_2 via a balloon. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The H_2 balloon was removed and the flask was flushed with N_2 before opening to air. The reaction mixture was filtered on Celite[®], eluted with CH_2Cl_2 (2 \times 10 mL) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting oil showed the presence of deprotected product **166**, which was used in the next reaction without further purification.



Ethyl 2-[(2*R*,5*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]acetate (166). Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.20. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (2H, q, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.89–3.80 (1H, m, CHOH), 3.83–3.75 (1H, m, CH_2CHO), 2.80 (1H, dd, $J = 9.9, 1.5$, CHCHOH), 2.51 (1H, dd, $J = 14.8, 8.4$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 2.41 (1H, dd, $J = 14.8, 4.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 1.90 (1H, d, $J = 9.3$, OH), 1.86–1.79 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 1.74–1.62 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_3 + \text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.38–1.27 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27–1.20 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 1.21 (3H, d, $J = 6.5$, CH_3CHOH), 0.87 (3H, d, $J = 6.6$, CH_2CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C), 85.8 (CH), 74.5 (CH), 66.2 (CH), 60.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.6 (CH), 20.7 (CH_3), 17.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).

1.7.2. Swern oxidation

DMSO (130 μL , 1.82 mmol) was added dropwise to a solution of $(\text{COCl})_2$ (77 μL , 0.91 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) at -78°C . The resulting mixture was stirred for 10 min and a solution of crude **166** in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added via canula (2×0.5 mL). The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, quenched by addition of Et_3N (290 μL , 2.06 mmol), kept at -78°C for 5 min, and vigorously stirred at rt for 45 min. It was partitioned with Et_2O (30 mL) and brine (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×15 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (90:10 hexane/EtOAc) to afford 80 mg (87% yield over 2 steps) of **126**.

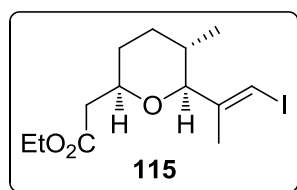


Ethyl 2-[(2*R*,5*S*,6*S*)-6-acetyl-tetrahydro-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]acetate (126). Clear yellow oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D = -66.7$ (c 1.4, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2957, 2930, 2875, 2854, 1734, 1718, 1355, 1191, 1160, 1081, 1029. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (2H, q, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.84–3.75 (1H, m, CH_2CHO), 3.42 (1H, d, $J = 10.3$, OCHCO), 2.57 (1H, dd, $J = 15.1, 7.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 2.44 (1H, dd, $J = 15.1, 5.3$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 2.15 (3H, s, COCH_3), 1.89 (1H, ddd, $J = 13.1, 6.8, 3.5$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 1.75–1.68 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.61–1.49 (1H, m, CH_2CHCH_3), 1.47–1.36 (1H, m,

CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.34–1.23 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 0.83 (3H, d, $J = 6.7$, CH₂CHCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 207.9 (C), 171.0 (C), 89.0 (CH), 73.8 (CH), 60.4 (CH₂), 41.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.8 (CH), 31.0 (CH₂), 25.8 (CH₃), 16.9 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₂H₂₁O₄ [M+H]⁺: 229.1434, found: 229.1432.

1.7.3. Takai olefination

Anhydrous CrCl₂ (527 mg, 4.3 mmol) was transferred to a round bottom flask in an Atmosbag[®] under N₂ and treated with THF (1.0 mL) at rt. To the resulting grey suspension was added a solution of **126** (86 mg, 0.38 mmol) and CHI₃ (449 mg, 1.1 mmol) in THF (2.0 mL) via canula (2×0.4 mL). The resulting dark red-brown mixture was stirred at rt for 2.5 h. The reaction was quenched by addition of H₂O (5 mL) and the resulting mixture was vigorously stirred for 5 min. It was partitioned with Et₂O (20 mL) and H₂O (5 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2×10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the crude product showed *E/Z* selectivity of 85:15, and purification by column chromatography (97:3 hexane/EtOAc) afforded 77 mg (58% yield, *E/Z* 90:10) of **115**.



Ethyl 2-[(2*R*,5*S*,6*S*)-tetrahydro-6-((*E*)-1-iodoprop-1-en-2-yl)-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]acetate (115**)**. Colourless oil. R_f (97:3 hexane/EtOAc) = 0.10. $[\alpha]_D^{25} = +12.9$ (c 1.1, CHCl₃, *E/Z* 90:10). IR (ATR) ν 2953, 2925, 2870, 2850, 1732, 1277, 1190, 1066, 1030, 1017. HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₃H₂₂IO₃ [M+H]⁺: 353.0608, found: 353.0602.

E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.21–6.19 (1H, m, CH=CCH₃), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 3.78 (1H, dtd, $J = 11.0, 6.5, 2.1$, CH₂CHO), 3.51 (1H, d, $J = 9.9$, OCHCHCH₃), 2.55 (1H, dd, $J = 15.1, 6.5$, CH_xH_yCO₂Et), 2.39 (1H, dd, $J = 15.1, 6.5$, CH_xH_yCO₂Et), 1.88–1.81 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.79 (3H, d, $J = 1.1$, CH=CCH₃), 1.72–1.65 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.55–1.47 (1H, m, CH₂CHCH₃), 1.42–1.30 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.31–1.18 (1H, m, CH_xH_yCHCH₃), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 0.70 (3H, d, $J = 6.6$, CH₂CHCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (C), 147.1 (C), 89.0 (CH), 80.2 (CH), 74.2 (CH), 60.3 (CH₂), 41.4 (CH₂), 32.6 (CH), 32.2 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.5 (CH₃), 17.5 (CH₃), 14.2 (CH₃).

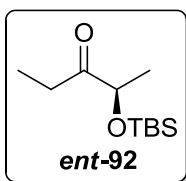
Z isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.06–6.04 (1H, m, $\text{CH}=\text{CCH}_3$), 4.03 (1H, d, $J = 9.9$, OCHCHCH_3), 0.81 (3H, d, $J = 6.7$, CH_2CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 86.9 (CH), 74.0 (CH), 41.5 (CH_2), 32.9 (CH), 32.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 19.6 (CH_3), 16.9 (CH_3).

2. SYNTHESIS OF C10–C19 FRAGMENT (155)

2.1. Aldol reaction-reduction

2.1.1. (*R*)-2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-pentanone (*ent*-92)

EtMgCl (2.0 M in THF, 10.8 mL, 21.6 mmol) was added dropwise to a solution of **167** (2.70 g, 10.7 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, quenched by addition of saturated NH_4Cl (50 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The layers were separated and the organic layer was washed with saturated NH_4Cl (60 mL) and H_2O (30 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et_2O (2×100 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (95:5 hexane/ EtOAc) to afford 2.15 g (93% yield) of *ent*-92.

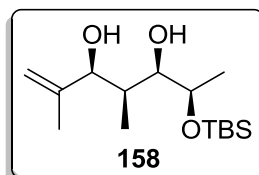


ent-92. Colourless oil. R_f (95:5 hexane/ EtOAc) = 0.55. $[\alpha]_D^{25} = +10.4$ (c 1.6, CHCl_3) [ref¹⁴ $[\alpha]_D^{25} = +9.8$ (c 1.1, CHCl_3)]. **IR** (film) ν 2957, 2932, 2859, 1721, 1259, 1119. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (1H, q, $J = 6.9$, CHOTBS), 2.78–2.40 (2H, m, CH_2CH_3), 1.28 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CHOTBS), 1.04 (3H, t, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 0.92 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.08 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 214.9 (C), 74.8 (CH), 30.1 (CH_2), 25.7 (CH_3), 21.0 (CH_3), 18.0 (C), 7.3 (CH_3), -4.7 (CH_3), -5.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 239.1437, found: 239.1434.

2.1.2. Obtention of 158

Neat TiCl_4 (0.65 mL, 5.9 mmol) was added dropwise to a solution of *ent*-92 (1.17 g, 5.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.0 mL, 5.9 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C, methacrolein (0.54 mL, 6.5 mmol) was added dropwise, and stirring was continued for 30 min at -78 °C. Then, 2.0 M LiBH_4 in THF (5.4 mL, 10.8 mmol) was added carefully and the reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C. The reaction was quenched by a

slow addition of AcOH (6 mL) followed by saturated NH_4Cl (30 mL), and stirring was continued for 1 h* at rt. The mixture was partitioned with Et_2O (150 mL) and H_2O (100 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (90:10 hexane/ EtOAc) to afford 1.26 g (81% yield) of **158** as a single diastereomer.



(*3S,4S,5R,6R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylhept-1-ene-3,5-diol (**158**). White solid. $\text{mp} = 55\text{--}57\text{ }^\circ\text{C}$. R_f (90:10 hexane/ EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -10.3$ (c 1.2, CHCl_3) [ref¹⁸ *ent*-**158** $[\alpha]_D = +7.2$ (c 2.1, CHCl_3)]. **IR** (ATR) ν 3444, 2954, 2930, 2858, 1245, 1127. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13–5.09 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.95–4.91 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.26–4.22 (1H, m, $\text{CHC}=\text{C}$), 3.77 (1H, dq, $J = 7.8, 6.1$, CHOTBS), 3.50 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$, TBSOCHCHOH), 1.79–1.71 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CHOH})_2$), 1.69 (3H, br d, $J = 0.6$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.13 (3H, d, $J = 6.1$, CH_3CHOTBS), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.84 (3H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CHOH})_2$), 0.11 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 144.7 (C), 111.1 (CH_2), 80.4 (CH), 78.8 (CH), 70.3 (CH), 35.7 (CH), 25.8 (CH_3), 19.8 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.0 (C), 5.3 (CH_3), -4.0 (CH_3), -4.8 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.2013, found: 311.2007.

2.2. Selective functionalization of **158**

2.2.1. Selective acylation

2.2.1.1. With propionyl chloride and Et_3N

Propionyl chloride (16 μL , 0.18 mmol) was added dropwise to a solution of diol **158** (50 mg, 0.17 mmol) and Et_3N (36 μL , 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 15 h at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. It was diluted with Et_2O (10 mL), washed with 0.5 M NaOH (3×5 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. **¹H NMR** analysis of the crude mixture showed a **158:168:168d** ratio of 41:41:18.

2.2.1.2. General procedure for acylations with propionic anhydride, Et_3N and catalytic DMAP

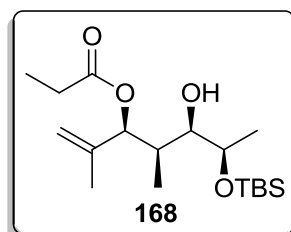
Propionic anhydride (2.0 eq) was added dropwise to a solution of diol **158** (1.0 eq), DMAP (x mol%), and Et_3N (3.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.1 M solution with regards to diol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the

* Shorter quench times led to a byproduct formation, presumably resulting from an incomplete hydrolysis of a boron-containing intermediate.

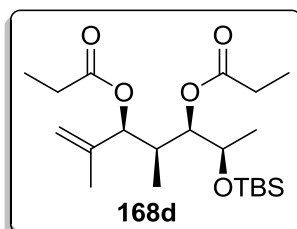
resulting mixture was stirred at that temperature for t hours. It was diluted with CH_2Cl_2 , washed with saturated NaHCO_3 , saturated NH_4Cl , dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was analysed by ^1H NMR to determine the **158:168:168d** ratio.

2.2.1.3. Optimized procedure for the lanthanide (III) salt catalysed selective acylation

Propionic anhydride (1.3 mL, 10 mmol) was added dropwise to a solution of diol **158** (288 mg, 1.0 mmol) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) at 0°C . The resulting mixture was stirred at rt for 2 days. It was diluted with Et_2O (50 mL), washed with 0.5 M NaOH (3×25 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting oil showed a **158:168:168d** ratio of 3:87:10, and that mixture was typically used in the next reaction without further purification. Nevertheless, a small portion was purified by column chromatography (from 98:2 to 90:10 hexane/ EtOAc) for full compound characterization.



(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,4-dimethyl-1-hepten-3-yl propionate (168). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/ EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D^{25} = -5.8$ (c 1.1, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3575 (br), 2951, 2926, 2856, 1739, 1464, 1257, 1182, 1081. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27 (1H, d, $J = 7.5$, $\text{CHC}=\text{C}$), 5.04–5.01 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.99–4.95 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 3.82 (1H, p, $J = 6.1$, CHOTBS), 3.19 (1H, dd, $J = 6.1, 3.9$, CHOH), 2.35 (2H, q, $J = 7.6$, CH_2CH_3), 1.91–1.81 (1H, m, CH_3CHCHOH), 1.71 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.15 (3H, t, $J = 7.6$, CH_2CH_3), 1.12 (3H, d, $J = 6.1$, CH_3CHOTBS), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHCHOH), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.11 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (C), 141.7 (C), 114.3 (CH_2), 78.9 (CH), 75.6 (CH), 69.7 (CH), 36.5 (CH), 27.8 (CH_2), 25.8 (CH_3), 20.3 (CH_3), 18.5 (CH_3), 18.0 (C), 9.2 (CH_3), 9.1 (CH_3), -4.0 (CH_3), -4.8 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.2456, found: 345.2452.

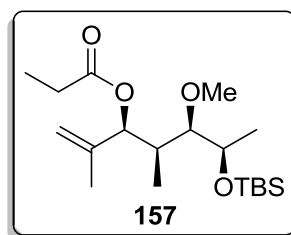


(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-1-hepten-3,5-diyl dipropionate (168d). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/ EtOAc) = 0.35. $[\alpha]_D^{25} = -6.7$ (c 1.3, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2956, 2929, 2860, 1739, 1255, 1182. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (1H, d, $J = 6.0$,

$\text{CHC}=\text{C}$), 4.97–4.93 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.89–4.85 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.77 (1H, t, $J = 5.0$, CHCHOTBS), 3.99–3.91 (1H, m, CHOTBS), 2.40–2.31 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.27–2.19 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CHOCOEt})_2$), 1.71 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.19–1.13 (6H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.11 (3H, d, $J = 6.2$, CH_3CHOTBS), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CHOCOEt})_2$), 0.88 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.06 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.7 ($2 \times \text{C}$), 141.4 (C), 113.9 (CH_2), 77.9 (CH), 76.8 (CH), 68.1 (CH), 34.7 (CH), 27.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 26.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.2 (C), 10.1 (CH_3), 9.4 (CH_3), 9.3 (CH_3), -4.1 (CH_3), -4.4 (CH_3).

2.2.2. Methylation

To a solution of the abovementioned mixture in CH_2Cl_2 (20 mL) was added 4Å powdered molecular sieves (680 mg), Proton-Sponge® (643 mg, 3.0 mmol), and freshly purchased Me_3OBF_4 (370 mg, 2.5 mmol). The resulting mixture was stirred at rt for 1 h and a second portion of both Proton-Sponge® (643 mg, 3.0 mmol) and Me_3OBF_4 (370 mg, 2.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h, filtered on Celite®, eluted with CH_2Cl_2 (3×10 mL) and concentrated. The residue was dissolved in Et_2O (70 mL), washed with 1 M HCl (3×30 mL), brine (30 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (from 98:2 to 94:6 hexane/ EtOAc) to afford 237 mg (66% yield over 2 steps) of **157**.



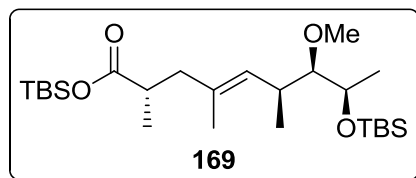
(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methoxy-2,4-dimethylhept-1-en-3-yl

propionate (**157**). R_f (98:2 hexane/ EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = -20.8$ (c 1.1, CHCl_3). IR (ATR) ν 2950, 2927, 2854, 1737, 1260, 1183, 1093. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (1H, d, $J = 8.0$, $\text{CHC}=\text{C}$), 5.04–5.01 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.02–4.99 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 3.91 (1H, p, $J = 6.4$, CHOTBS), 3.43 (3H, s, CH_3O), 2.92 (1H, dd, $J = 6.4, 2.8$, CHCHOCH_3), 2.34 (2H, q, $J = 7.5$, CH_2CH_3), 2.07–1.98 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 1.70 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.15 (3H, t, $J = 7.5$, CH_2CH_3), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHOTBS), 0.90 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 0.08 (3H, s, SiCH_3), 0.08 (3H, s, SiCH_3). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (C), 141.9 (C), 115.5 (CH_2), 85.0 (CH), 79.9 (CH), 70.2 (CH), 60.5 (CH_3), 35.5 (CH), 27.9 (CH_2), 26.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.1 (C), 18.0 (CH_3), 9.5 (CH_3), 9.2 (CH_3), -4.6 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359.2612, found: 359.2610.

2.3. Ireland-Claisen rearrangement of **157**

2.3.1. Optimized procedure

LiHMDS (1.0 M in THF, 6.6 mL, 6.6 mmol) was diluted with THF (14 mL) and DMPU (6.6 mL), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 5 min. Then, a solution of TBSCl (1.50 g, 9.9 mmol) and **157** (594 mg, 1.7 mmol) in THF (4.0 mL) was added dropwise via canula ($2\times 1.0\text{ mL}$). The reaction mixture was stirred for 45 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, quenched by the addition of pH=7 buffer (15 mL) and vigorously stirred for 5 min at rt. It was partitioned with Et₂O (100 mL) and pH=7 buffer (50 mL), and the organic layer was washed with H₂O ($3\times 50\text{ mL}$), dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the resulting oil showed the presence of **169** as a single diastereomer, which was typically used in the next reaction without further purification. Nevertheless, a small portion was purified by column chromatography* (from 96:4 to 50:50 hexane/EtOAc) for full compound characterization.



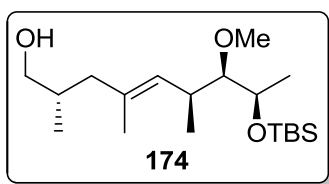
(*2S,4E,6S,7R,8R*)-*tert*-Butyltrimethylsilyloxy 8-(*tert*-butyltrimethylsilyloxy)-7-methoxy-2,4,6-trimethylnon-4-enoate (**169**). Colourless oil. R_f (96:4 hexane/EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = +3.0$ (c 1.6, CHCl₃). IR (ATR) ν 2955, 2929, 2885, 2857, 1717, 1462, 1252, 1176, 1091, 1046. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (1H, br d, $J = 9.2$, CH=C), 3.83 (1H, p, $J = 6.3$, CHOTBS), 3.43 (3H, s, CH₃O), 2.80–2.76 (1H, m, CH₃CHOCH₃), 2.63–2.51 (1H, m, CH₃CHCH₂), 2.60–2.50 (1H, m, CH₃CHCHOCH₃), 2.39 (1H, dd, $J = 13.5, 6.9$, CH_xH_y), 2.01 (1H, dd, $J = 13.5, 7.9$, CH_xH_y), 1.61 (3H, d, $J = 1.2$, CH₃C=C), 1.12 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBS), 1.09 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃CHCH₂), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CHCHOCH₃), 0.94 (9H, s, (CH₃)₃CSiOCO), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.26 (6H, s, CO₂Si(CH₃)₂), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.8 (C), 131.5 (CH), 130.5 (C), 89.7 (CH), 70.1 (CH), 60.8 (CH₃), 44.1 (CH₂), 39.7 (CH), 33.8 (CH), 25.9 (CH₃), 25.6 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.1 (C), 17.6 (C), 16.7 (CH₃), 15.7 (CH₃), 15.4 (CH₃), -4.6 ($2\times$ CH₃), -4.8 (CH₃), -4.9 (CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₂₅H₅₃O₄Si₂ [M+H]⁺: 473.3477, found: 473.3474.

* Purification by column chromatography was typically avoided because it resulted in a partial hydrolyzation of **169** to deliver the carboxylic acid.

2.3.2. Reduction of **169**

2.3.2.1. Reduction to **174** with LiAlH₄

A solution of crude **169** in Et₂O (1.2 mL) was added via canula (2×0.5 mL) to a suspension of LiAlH₄ (95 mg, 1.5 mmol) in Et₂O (1.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt, quenched by a slow addition of 8% aq NaOH (2 mL) followed by H₂O (2.5 mL), and vigorously stirred for 5 min at rt. It was partitioned with Et₂O (100 mL) and H₂O (70 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2×50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 90:10 to 50:50 hexane/EtOAc) to afford 513 mg (90% yield over 2 steps) of **174**.



(2*S*,4*E*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-methoxy-2,4,6-trimethylnon-4-en-1-ol

(**174**). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D^{25} = +8.2$ (c 1.0, CHCl₃) [ref^{63c} $[\alpha]_D = +8.2$ (c 1.61, CHCl₃)]. IR (ATR) ν 3345 (br), 2955, 2927, 2856, 1458, 1379, 1251, 1147, 1091, 1045. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (1H, br d, $J = 9.3$, CH=C), 3.84 (1H, p, $J = 6.3$, CHOTBS), 3.50 (1H, dd, $J = 10.6, 5.7$, CH_xH_yOH), 3.44 (3H, s, CH₃O), 3.42 (1H, dd, $J = 10.6, 5.5$, CH_xH_yOH), 2.81–2.77 (1H, m, CHOCH₃), 2.62–2.52 (1H, m, CH₃CHCHOCH₃), 2.07 (1H, dd, $J = 12.2, 5.5$, CH₃CHCH_xH_y), 1.93–1.77 (2H, m, CH₃CHCH_xH_y), 1.62 (3H, d, $J = 1.1$, CH₃C=C), 1.13 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBS), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CHCHOCH₃), 0.90 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$, CH₃CHCH₂OH), 0.07 (6H, s, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 132.0 (C), 130.8 (CH), 89.7 (CH), 70.1 (CH), 68.5 (CH₂), 60.8 (CH₃), 44.4 (CH₂), 33.7 (2×CH), 25.9 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.1 (C), 16.8 (CH₃), 16.1 (CH₃), 15.4 (CH₃), –4.6 (2×CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₉H₄₁O₃Si [M+H]⁺: 345.2819, found: 345.2815.

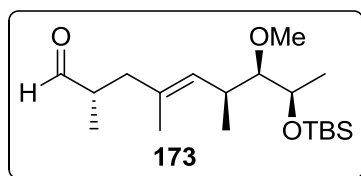
2.3.2.2. Attempt on the direct reduction to **173** with DIBALH

DIBALH (1.0 M in hexanes, 175 μ L, 175 μ mol) was added dropwise to a solution of crude **169** (33 mg, 70 μ mol) in THF (0.5 mL) at –90 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at –90 °C, quenched by a slow addition of saturated NH₄Cl (0.25 mL) and vigorously stirred for 5 min at rt. It was partitioned with Et₂O (15 mL) and H₂O (5 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×10 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the crude mixture showed a **169**:**173**:**174** ratio of 10:7:83.

2.4. Oxidation-homologation sequence

2.4.1. Swern oxidation of **174**

To a solution of (COCl)₂ (205 μ L, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added DMSO (340 μ L, 4.8 mmol) at -78 °C. After 10 min, a solution of **174** (369 mg, 1.1 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added via canula (2 \times 1.0 mL), and the resulting milky white mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Then, Et₃N (0.76 mL, 5.5 mmol) was added and stirring was continued for 5 min at -78 °C before it was brought to rt and stirred vigorously for further 40 min. It was partitioned with Et₂O (100 mL) and brine (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 \times 30 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the resulting yellowish semisolid showed the presence of **173**, which was typically used in the next reaction without further purification. Nevertheless, a small portion was purified by column chromatography (95:5 hexane/EtOAc) for full compound characterization.



(2*S*,6*S*,7*R*,8*R*,*E*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-methoxy-2,4,6-trimethylnon-4-enal (**173**).

Colourless oil. **R_f** (95:5 hexane/EtOAc) = 0.25. [α]_D = +14.2 (*c* 1.1, CHCl₃) [ref^{63e} [α]_D = +15.4 (*c* 1.45, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 2957, 2928, 2895, 2856, 1728, 1461, 1253, 1147, 1091, 1065, 1050. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (1H, d, *J* = 2.1, CHO), 5.23 (1H, br d, *J* = 9.3, CH=C), 3.84 (1H, p, *J* = 6.3, CHOTBS), 3.44 (3H, s, CH₃O), 2.80–2.76 (1H, m, CHOCH₃), 2.61–2.48 (2H, m, CH₃CHCH₂+CH₃CHCHOCH₃), 2.42 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.2, CH₃CHCH_xH_y), 1.98 (1H, dd, *J* = 13.6, 8.1, CH₃CHCH_xH_y), 1.62 (3H, d, *J* = 1.1, CH₃C=C), 1.12 (3H, d, *J* = 6.3, CH₃CHOTBS), 1.05 (3H, d, *J* = 6.9, CH₃CHCHO), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃CHCHOCH₃), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.07 (6H, s, Si(CH₃)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 205.1 (CH), 132.0 (CH), 129.6 (C), 89.6 (CH), 70.0 (CH), 60.8 (CH₃), 44.5 (CH), 40.9 (CH₂), 33.8 (CH), 25.9 (CH₃), 20.0 (CH₃), 18.1 (C), 16.0 (CH₃), 15.4 (CH₃), 13.2 (CH₃), -4.6 (2 \times CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₃₉O₃Si [M+H]⁺: 343.2663, found: 343.2662.

2.4.2. Homologation with the Ohira-Bestmann reagent

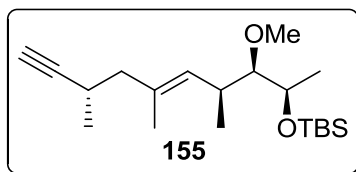
2.4.2.1. General procedure for homologations with K₂CO₃

To a suspension of crude **173** (1.0 eq) and K₂CO₃ (2.0 eq) in MeOH (0.07 M solution with regards to aldehyde) was added the Ohira-Bestmann reagent (2.0 eq) at 0 °C or rt. The resulting mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched by the addition of saturated

NaHCO₃ and vigorously stirred for 10 min at rt. It was partitioned with Et₂O and saturated NaHCO₃, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was analysed by ¹H NMR to determine the dr and purified by column chromatography (97:3 hexane/EtOAc) to afford mixtures of **155** and *epi*-**155**.

2.4.2.2. Optimized procedure

To a solution of the Ohira-Bestmann reagent (411 mg, 2.1 mmol) in THF (4.0 mL) was added freshly prepared MeONa (3.0 M in MeOH, 0.71 mL, 2.1 mmol) at -78 °C. The resulting bright yellow solution was stirred for 15 min and then a solution of crude **173** in THF (5.0 mL) was added via canula (2×1.0 mL). After 5 min, it was warmed to -40 °C and stirred for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated NH₄Cl (7 mL) and vigorously stirred for 10 min at rt. It was partitioned with Et₂O (100 mL) and H₂O (60 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×30 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (97:3 hexane/EtOAc) to afford 325 mg (90% yield over 2 steps) of **155**.



(2*R*,3*R*,4*S*,5*E*,8*S*)-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3-methoxy-4,6,8-trimethyldec-5-en-9-yn-2-ol

(**155**). Colourless oil. R_f (96:4 hexane/EtOAc) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = +8.4$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3313, 2957, 2929, 2895, 2856, 1464, 1374, 1252, 1146, 1091, 1049. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (1H, br d, $J = 9.3$, CH=C), 3.84 (1H, p, $J = 6.3$, CHOTBS), 3.45 (3H, s, CH₃O), 2.82–2.77 (1H, m, CH₂CHOCH₃), 2.64–2.52 (2H, m, CH₃CHCH₂+CH₃CHCHOCH₃), 2.20 (1H, dd, $J = 13.6, 7.6$, CH₃CHCH_xH_y), 2.06 (1H, dd, $J = 13.6, 7.0$, CH₃CHCH_xH_y), 2.02 (1H, d, $J = 2.4$, HC≡C), 1.62 (3H, d, $J = 1.2$, CH₃C=C), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃CHCH₂), 1.13 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBS), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CHCHOCH₃), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 131.7 (CH), 130.4 (C), 89.7 (CH), 89.1 (C), 70.1 (CH), 68.2 (CH), 60.8 (CH₃), 46.9 (CH₂), 33.8 (CH), 26.0 (CH₃), 24.3 (CH), 20.5 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.1 (C), 16.1 (CH₃), 15.4 (CH₃), -4.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₀H₃₉O₂Si [M+H]⁺: 339.2714, found: 339.2709.

3. FRAGMENT ASSEMBLY

3.1. Approach I. Hydrozirconation-Negishi

To a suspension of Cp_2ZrHCl (16.5 mg, 64 μmol) in THF (0.10 mL) at 0 °C was added a solution of **155** (17.3 mg, 51 μmol) in THF (0.20 mL) via canula (1 \times 0.10 mL), and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 5 min and at rt for 2 h. Freshly prepared dry ZnBr_2^* (0.5 M in THF, 145 μL , 72 μmol) was added at 0 °C and stirring was continued for 30 min at that temperature. Then, a solution of **115** (15.0 mg, 43 μmol , *E/Z* 90:10) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5 mg, 2.1 μmol , 5 mol%) in THF (0.20 mL) was added via canula (1 \times 0.20 mL) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl (1 mL) and vigorously stirred for 5 min. It was partitioned with Et_2O (15 mL) and H_2O (5 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with brine (5 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (96:4 hexane/ EtOAc) to afford 1.0 mg (4% yield) of **175**, 16.3 mg (94% yield) of **151**^{63c} and 13.3 mg (89% recovery) of unreacted **115**.

3.2. Approach II. Hydroboration-Suzuki

3.2.1. Hydroboration of **155**

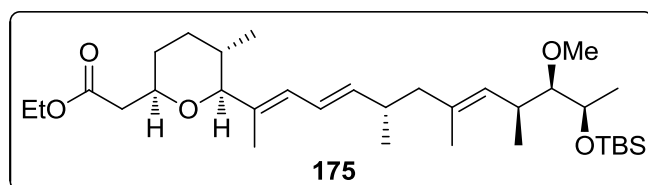
To a solution of **154** (25.0 mg, 74 μmol) in THF (0.05 mL) at 0 °C was added catecholborane (1.0 M in THF, 150 μL , 0.15 mmol) and freshly prepared Cy_2BH (0.2 M in THF, 37 μL , 7.4 μmol , 10 mol%). After 5 min, it was warmed to rt and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (20 mL) and washed with 1 M NaOH (4 \times 5 mL, until aqueous layers were no longer brown coloured), brine (10 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. ^1H NMR analysis of the resulting colourless oil showed the presence of **178** and its cyclic trimer in a 1:1 ratio, and that crude mixture was used in the next reaction without further purification.

3.2.2. Suzuki coupling with **115**

To a degassed (with N_2) suspension of the previous crude and Ti_2CO_3 (56.1 mg, 0.12 mmol) in THF (0.30 mL) and H_2O (0.30 mL) at rt was added a degassed (with N_2) solution of **115** (20.0 mg, 57 μmol , *E/Z* 90:10) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.3 mg, 2.9 μmol , 5 mol%) in THF (0.30 mL) via canula (1 \times 0.30 mL). A yellow precipitate rapidly formed and the resulting mixture was stirred

* ZnBr_2 was dried with a hot gun under vacuum prior to use.

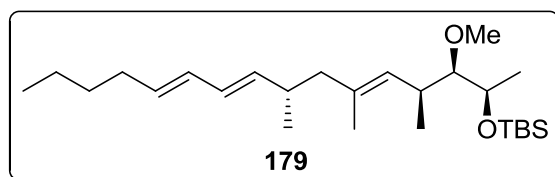
at rt for 15 h. The reaction was quenched by the addition of 1 M KHSO₄ (3 mL) and vigorously stirred for 5 min. It was partitioned with Et₂O (20 mL) and 1 M KHSO₄ (2 mL), and filtered on Celite[®]. The layers were separated and the organic layer was washed with H₂O (2×5 mL), brine (5 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 97:3 to 90:10 hexane/EtOAc) to afford 25.9 mg (91% yield over 2 steps) of **175**.



Ethyl 2-[(2R,5S,6S)-6-((2E,4E,6S,8E,10S,11R,12R)-12-(tert-butyldimethylsilyloxy)-11-methoxy-6,8,10-trimethyltrideca-2,4,8-trien-2-yl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]-acetate (175). Colourless oil. R_f (97:3 hexane/EtOAc) = 0.10. $[\alpha]_D^{25} = +22.2$ (c 1.4, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2954, 2926, 2854, 1737, 1454, 1370, 1250, 1190, 1153, 1091, 1065, 1032. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (1H, ddd, $J = 15.1, 10.8, 1.1$, C=CHCH=CH), 5.90 (1H, br d, $J = 10.8$, C=CHCH=CH), 5.53 (1H, dd, $J = 15.1, 7.6$, C=CHCH=CH), 5.12 (1H, br d, $J = 9.3$, CH₂C=CH), 4.12 (2H, qd, $J = 7.1, 1.2$, CO₂CH₂CH₃), 3.82 (1H, p, $J = 6.3$, CHOTBS), 3.76 (1H, dtd, $J = 11.1, 6.7, 2.1$, CH₂CHO), 3.43 (3H, s, CH₃O), 3.32 (1H, d, $J = 9.8$, OCHCHCH₃), 2.79–2.76 (1H, m, CHOCH₃), 2.58 (1H, dd, $J = 15.0, 6.2$, CH_xH_yCO₂Et), 2.58–2.50 (1H, m, CH₃CHCHOCH₃), 2.38 (1H, dd, $J = 15.0, 6.9$, CH_xH_yCO₂Et), 2.40–2.34 (1H, m, CH=CHCHCH₃), 2.00 (1H, dd, $J = 13.3, 7.0$, CH_xH_yC=CH), 1.90 (1H, dd, $J = 13.3, 7.3$, CH_xH_yC=CH), 1.84 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.7, 3.5$, CH_xH_yCHCHO), 1.70 (3H, d, $J = 1.1$, OCHCCH₃=CH), 1.71–1.66 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.57 (3H, d, $J = 1.2$, CH₂CCH₃=C), 1.55–1.47 (1H, m, CH₂CH₂CHCH₃), 1.38–1.29 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.26–1.18 (1H, m, CH_xH_yCHCHO), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 1.12 (3H, d, $J = 6.3$, CH₃CHOTBS), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$, CH=CHCCH₃), 0.89 (9H, s, (CH₃)₃C), 0.89 (3H, d, $J = 6.4$, CH₃CHCHOCH₃), 0.68 (3H, d, $J = 6.6$, CH₂CH₂CHCH₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C), 140.5 (CH), 134.2 (C), 131.5 (C), 130.9 (CH), 128.4 (CH), 123.9 (CH), 90.6 (CH), 89.8 (CH), 73.9 (CH), 70.1 (CH), 60.8 (CH₃), 60.2 (CH₂), 47.6 (CH₂), 41.6 (CH₂), 35.1 (CH), 33.7 (CH), 32.4 (CH₂), 32.2 (CH), 31.6 (CH₂), 26.0 (CH₃), 20.2 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.1 (C), 17.6 (CH₃), 16.2 (CH₃), 15.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 12.1 (CH₃), –4.6 (2×CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₃₃H₆₀NaO₅Si [M+Na]⁺: 587.4102, found: 587.4108.

3.2.3. Suzuki coupling with (*E*)-1-iodo-1-hexene

The abovementioned procedure was followed, starting from (*E*)-1-iodo-1-hexene (9.5 mg, 45 μ mol) and reducing the reaction time to 1 h to afford 10.2 mg (53% yield over 2 steps) of **179**.

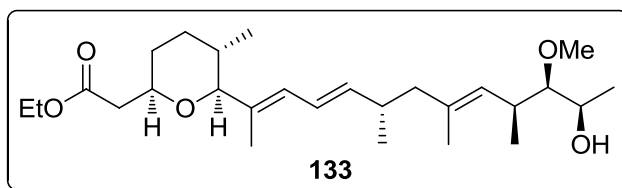


(*2R,3R,4S,5E,8S,9E,11E*)-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3-methoxy-4,6,8-trimethylhexadeca-5,9,11-trien-2-ol (**179**). Colourless oil. R_f (98:2 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = -2.6$ (c 1.0, CHCl_3). IR (ATR) ν 2956, 2926, 2856, 1461, 1378, 1255, 1148, 1092, 1065. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01–5.89 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 5.56 (1H, dt, $J = 14.1, 7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.46 (1H, dd, $J = 14.0, 7.2$, $\text{CH}=\text{CHCHCH}_3$), 5.12 (1H, br d, $J = 9.2$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 3.83 (1H, p, $J = 6.3$, CHOTBS), 3.44 (3H, s, CH_3O), 2.80–2.76 (1H, m, CHOCH_3), 2.59–2.50 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 2.38–2.29 (1H, m, CH_3CHCH_2), 2.08–1.97 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}+\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 1.89 (1H, dd, $J = 13.3, 7.7$, $\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 1.57 (3H, d, $J = 1.3$, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.38–1.28 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.35–1.25 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.12 (3H, d, $J = 6.3$, CH_3CHOTBS), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$, CH_3CHCH_2), 0.90 (3H, d, $J = 6.8$, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 0.89 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.89 (3H, t, $J = 7.1$, CH_3CH_2), 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (CH), 132.5 (CH), 131.6 (C), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 128.3 (CH), 89.9 (CH), 70.2 (CH), 60.8 (CH_3), 47.6 (CH_2), 34.6 (CH), 33.7 (CH), 32.3 (CH_2), 31.6 (CH_2), 26.0 (CH_3), 22.2 (CH_2), 20.2 (CH_3), 20.0 (CH_3), 18.1 (C), 16.2 (CH_3), 15.4 (CH_3), 13.9 (CH_3), –4.6 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.3653, found: 423.3659.

4. FINAL STEPS

4.1. Deprotection of C18 hydroxyl

To a solution of **175** (25.9 mg, 46 μ mol) in EtOH (0.3 mL) at 0 °C was carefully added HCl (0.15 M in EtOH, 1.5 mL, 0.23 mmol). The resulting solution was stirred for 15 min at 0 °C and for 5 h at rt. The reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO_3 (2 mL, until pH > 7) and stirred for 5 min. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 90:10 to 50:50 hexane/EtOAc) to afford 18.9 mg (91% yield) of **133**.

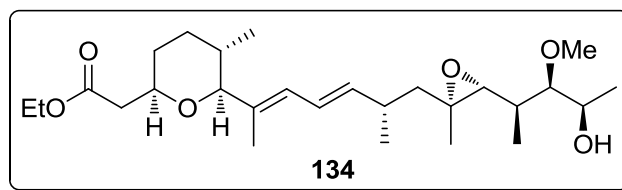


Ethyl 2-[(2*R*,5*S*,6*S*)-tetrahydro-6-((2*E*,4*E*,6*S*,8*E*,10*S*,11*R*,12*R*)-12-hydroxy-11-methoxy-6,8,10-trimethyltrideca-2,4,8-trien-2-yl)-5-methyl-2*H*-pyran-2-yl]-acetate (133**). Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +11.1$ (c 1.3, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 3463 (br), 2955, 2923, 2852, 1736, 1454, 1370, 1191, 1091, 1066, 1030. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (1H, ddd, $J = 15.1, 10.8, 1.1$, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.90 (1H, br d, $J = 10.8$, $\text{C}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 5.52 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.97 (1H, br d, $J = 9.6$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.12 (2H, qd, $J = 7.1, 1.3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.76 (1H, dtd, $J = 11.1, 6.7, 2.1$, CH_2CHO), 3.75–3.67 (1H, m, CHOH), 3.50 (3H, s, CH_3O), 3.32 (1H, d, $J = 9.8$, OCHCHCH_3), 2.70 (1H, dd, $J = 6.8, 4.1$, CHOCH_3), 2.67–2.60 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 2.58 (1H, dd, $J = 15.1, 6.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 2.38 (1H, dd, $J = 15.1, 6.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CO}_2\text{Et}$), 2.40–2.35 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCHCH}_3$), 2.15 (1H, br s, OH), 2.01 (1H, dd, $J = 13.4, 7.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{C}=\text{CH}$), 1.92 (1H, dd, $J = 13.4, 7.3$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{C}=\text{CH}$), 1.84 (1H, ddd, $J = 13.1, 6.7, 3.5$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCHO}$), 1.70 (3H, d, $J = 1.2$, $\text{OCHCCH}_3=\text{CH}$), 1.71–1.66 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.61 (3H, d, $J = 1.2$, $\text{CH}_2\text{CCH}_3=\text{C}$), 1.55–1.47 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$), 1.38–1.29 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.26–1.18 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCHO}$), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (3H, d, $J = 6.4$, CH_3CHOH), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$, $\text{CH}=\text{CHCCH}_3$), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$, $\text{CH}_3\text{CHCHOCH}_3$), 0.68 (3H, d, $J = 6.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C), 140.2 (CH), 134.3 (C), 133.6 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 124.0 (CH), 90.5 (CH), 89.7 (CH), 73.9 (CH), 67.9 (CH), 61.4 (CH_3), 60.2 (CH_2), 47.6 (CH_2), 41.6 (CH_2), 34.9 (CH), 34.8 (CH), 32.3 (CH_2), 32.2 (CH), 31.6 (CH_2), 20.4 (CH_3), 20.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), 16.6 (CH_3), 16.3 (CH_3), 14.2 (CH_3), 12.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.3418, found: 451.3409.**

4.2. Directed epoxidation of **133**

To a solution of **133** (23.3 mg, 52 μmol) and $\text{VO}(\text{acac})_2$ (2.7 mg, 10 μmol , 20 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) at -78°C was added $^t\text{BuOOH}$ (~5.5 M in decane, 28 μL , 0.16 mmol). The resulting dark red-brown solution was then stirred for 24 h at -25°C and for 4 h at 0°C . It was partitioned with CH_2Cl_2 (15 mL) and brine (5 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) and the combined organic extracts were dried

(MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 80:20 to 40:60 hexane/EtOAc) to afford 14.0 mg (58% yield) of **134**.



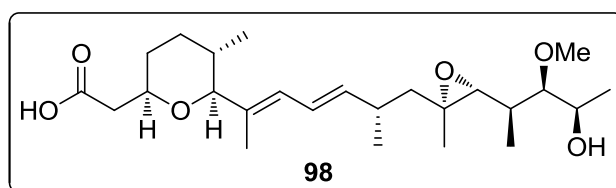
(+)-**Herboxidiene ethyl ester (134)**. Colourless oil. R_f (75:25 hexane/EtOAc) = 0.10. $[\alpha]_D = +6.9$ (c 1.3, CHCl₃) [ref^{63d} $[\alpha]_D = +7$ (c 0.04, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 3499 (br), 2965, 2925, 2871, 2848, 1734, 1454, 1381, 1371, 1192, 1155, 1089, 1065, 1031. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (1H, ddd, $J = 15.0, 10.8, 0.6$, CH=CH), 5.89 (1H, br d, $J = 10.8$, CH₃C=CH), 5.44 (1H, dd, $J = 15.1, 8.9$, CH=CH), 4.12 (2H, qd, $J = 7.1, 1.7$, CO₂CH₂CH₃), 3.89–3.82 (1H, m, CHOH), 3.76 (1H, dtd, $J = 11.1, 6.6, 2.1$, CH₂CHO), 3.54 (3H, s, CH₃O), 3.32 (1H, d, $J = 9.8$, OCH=CH), 2.97 (1H, t, $J = 5.4$, CHOCH₃), 2.58 (1H, dd, $J = 15.1, 6.2$, CH_xH_yCO₂Et), 2.55 (1H, d, $J = 9.6$, COCH), 2.55 (1H, br s, OH), 2.44–2.36 (1H, m, CH=CHCHCH₃), 2.38 (1H, dd, $J = 15.1, 6.9$, CH_xH_yCO₂Et), 1.89 (1H, dd, $J = 13.6, 4.7$, CH_xH_yCO), 1.84 (1H, ddd, $J = 13.1, 6.8, 3.5$, CH_xH_yCHCHO), 1.70 (3H, d, $J = 1.2$, CH₃C=CH), 1.72–1.66 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.56–1.49 (2H, m, CH₃CHCHOCH₃+CH₂CH₂CHCH₃), 1.39–1.28 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂Et), 1.28 (3H, s, CH₃CO), 1.27–1.19 (2H, m, CH_xH_yCHCHO+CH_xH_yCO), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$, CO₂CH₂CH₃), 1.18 (3H, d, $J = 6.5$, CH₃CHOH), 1.04 (3H, d, $J = 6.7$, CH=CHCCH₃), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃CHCHOCH₃), 0.67 (3H, d, $J = 6.7$, CH₂CH₂CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C), 139.1 (CH), 135.2 (C), 128.1 (CH), 125.2 (CH), 90.6 (CH), 87.6 (CH), 73.9 (CH), 68.2 (CH), 66.0 (CH), 61.3 (CH₃), 61.2 (C), 60.3 (CH₂), 46.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 35.3 (CH), 35.1 (CH), 32.3 (CH₂), 32.1 (CH), 31.6 (CH₂), 22.0 (CH₃), 19.0 (CH₃), 17.6 (CH₃), 16.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 11.9 (CH₃), 11.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₇H₄₆NaO₆ [M+Na]⁺: 489.3187, found: 489.3192.

4.3. Saponification of **134**

4.3.1. With K₂CO₃

To a solution of **134** (12.5 mg, 27 μ mol) in MeOH (2.0 mL) and H₂O (0.5 mL) was added K₂CO₃ (18.5 mg, 0.13 mmol). The mixture was heated at reflux for 1 h and then allowed to stir at rt for 10 min. It was partitioned with EtOAc (10 mL) and H₂O (5 mL) and the aqueous layer was acidified to pH 3–4 with 2 M HCl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10

mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 98:2 to 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 9.6 mg (82% yield) of **98**.



(+)-**Herboxidiene (98)**. Colourless oil. R_f (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.20. $[\alpha]_D^{25} = +6.4$ (c 1.0, MeOH) [ref^{63c} $[\alpha]_D = +4.9$ (c 0.2, MeOH); ref^{63d} $[\alpha]_D = +4$ (c 0.02, MeOH); ref^{63e} $[\alpha]_D = +4.2$ (c 0.29, MeOH)]. **IR** (ATR) ν 3447 (br), 2964, 2926, 2871, 2852, 1730, 1455, 1382, 1197, 1154, 1090, 1068, 1018. **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 6.30 (1H, ddd, $J = 15.0, 10.8, 0.5$, CH=CH), 5.92 (1H, br d, $J = 10.8$, CH₃C=CH), 5.48 (1H, dd, $J = 15.0, 9.1$, CH=CH), 3.79 (1H, p, $J = 6.4$, CHOH), 3.80–3.74 (1H, m, CH₂CHO), 3.53 (3H, s, CH₃O), 3.35 (1H, d, $J = 9.8$, OCHC=CH), 2.98 (1H, dd, $J = 6.4, 4.2$, CHOCH₃), 2.66 (1H, d, $J = 9.4$, COCH), 2.47 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$, CH_xH_yCO₂H), 2.48–2.42 (1H, m, CH=CHCHCH₃), 2.39 (1H, dd, $J = 15.3, 5.7$, CH_xH_yCO₂H), 1.93 (1H, dd, $J = 13.4, 4.3$, CH_xH_yCO), 1.89–1.84 (1H, m, CH_xH_yCHCHO), 1.74–1.68 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂H), 1.70 (3H, d, $J = 1.2$, CH₃C=CH), 1.61–1.46 (2H, m, CH₃CHCHOCH₃+CH₂CH₂CHCH₃), 1.39–1.28 (1H, m, CH_xH_yCHCH₂CO₂H), 1.28 (3H, s, CH₃CO), 1.27–1.15 (1H, m, CH_xH_yCHCHO), 1.19 (1H, dd, $J = 13.4, 10.1$, CH_xH_yCO), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$, CH₃CHOH), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$, CH=CHCCH₃), 0.83 (3H, d, $J = 7.0$, CH₃CHCHOCH₃), 0.69 (3H, d, $J = 6.6$, CH₂CH₂CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CD₃OD) δ 175.2 (C), 140.7 (CH), 136.2 (C), 129.6 (CH), 126.5 (CH), 92.2 (CH), 88.5 (CH), 75.5 (CH), 69.9 (CH), 67.9 (CH), 62.6 (C), 61.9 (CH₃), 48.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 36.5 (CH), 36.4 (CH), 33.5 (CH), 33.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 22.7 (CH₃), 19.8 (CH₃), 18.1 (CH₃), 16.8 (CH₃), 12.1 (CH₃), 11.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₅H₄₂NaO₆ [M+Na]⁺: 461.2862, found: 461.2874.

4.3.2. With TMSOK

To a solution of **134** (11.7 mg, 25 μ mol) in THF (0.1 mL) was added a solution of TMSOK (32 mg, 0.25 mmol) in THF (0.2 mL) via canula (1 \times 0.2 mL). The resulting yellow-orange solution was stirred for 2.5 h at rt. The reaction was quenched by the addition of 0.5 M citric acid (1 mL) and stirred for 10 min as the solution turned bright yellow. It was partitioned with EtOAc (5 mL) and H₂O (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer (pH 3–4) was extracted with EtOAc (3 \times 5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 98:2 to 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 10.2 mg (93% yield) of **98**.

EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 3

1. PRELIMINARY STUDIES	- 279 -
1.1. Additions to acrylonitriles	- 279 -
1.1.1. General experimental procedure	- 279 -
1.2. Additions to acrylates.....	- 279 -
1.2.1. General experimental procedure	- 279 -
2. MICHAEL ADDITIONS TO ENONES	- 280 -
2.1. Michael addition to methyl vinyl ketone	- 280 -
2.1.1. Optimized procedure.....	- 280 -
2.1.2. Data of adducts 183a , <i>ent</i> - 183a and <i>ent</i> - 184a	- 280 -
2.2. Michael additions to β -substituted conjugated ketones	- 281 -
2.2.1. General experimental procedure	- 281 -
2.2.2. Data of adducts 188 and 189	- 282 -
3. MICHAEL ADDITIONS TO NITRO ALKENES	- 284 -
3.1. Optimized procedure	- 284 -
3.2. Data of adducts 190 and <i>ent</i> - 190	- 284 -
4. C-GLYCOSYDATION REACTION	- 285 -

1. PRELIMINARY STUDIES

1.1. Additions to acrylonitriles

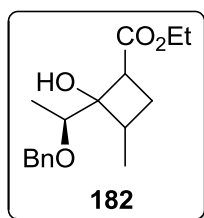
1.1.1. General experimental procedure

TiL₄ (1.1 or 2.1 eq) was added dropwise to a 0.2 M solution of **97** (1.0 eq) in CH₂Cl₂ at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt (1.1 eq) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. Then acrylonitrile or 2-chloroacrylonitrile (1.2 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for t days at T °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et₂O and H₂O, and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR.

1.2. Additions to acrylates

1.2.1. General experimental procedure

TiL₄ (1.1 or 2.1 eq) was added dropwise to a 0.2 M solution of **97** (1.0 eq) in CH₂Cl₂ at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt (1.1 eq) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. Then ethyl acrylate (1.2 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 15 h at -25 °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et₂O and H₂O, and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (hexane/EtOAc).



Ethyl 2-[(S)-1-(benzyloxy)ethyl]-2-hydroxy-3-methylcyclobutanecarboxylate (182).

Colourless oil. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. [**α**]_D = -2.0 (c 1.7, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3478 (br), 2977, 2932, 2870, 1717, 1454, 1372, 1327, 1226, 1182, 1097, 1028. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (5H, m, ArH), 4.68 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 4.46 (1H, d, *J* = 11.9, PhCH_xH_y), 4.20–4.11 (1H, m, CO₂CH₂CH₃), 3.68 (1H, br s, OH), 3.39 (1H, q, *J* = 6.2, CHOBn),

3.09 (1H, dd, $J = 9.1, 8.7$, CHCO_2Et), 2.42–2.33 (1H, m, CH_2CHCH_3), 2.13 (1H, dt, $J = 11.1, 8.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 1.87 (1H, dt, $J = 11.1, 9.0$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHCH}_3$), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.16 (3H, d, $J = 6.2$, CH_3CHOBn), 1.01 (3H, d, $J = 7.0$, CH_2CHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.9 (C), 138.7 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 79.6 (C), 78.9 (CH), 70.9 (CH_2), 60.5 (CH_2), 42.0 (CH), 33.5 (CH), 27.1 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.3 (CH_3), 12.7 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.1747, found: 293.1749.

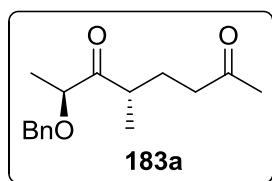
2. MICHAEL ADDITIONS TO ENONES

2.1. Michael addition to methyl vinyl ketone

2.1.1. Optimized procedure

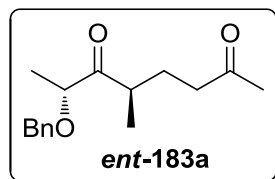
TiCl_4 (115 μL , 1.05 mmol) was added dropwise to a solution of **97** (96 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) at -78°C . The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (96 μL , 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78°C . After dropwise addition of methyl vinyl ketone (49 μL , 0.60 mmol), stirring was continued for 2 h at -78°C . The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (2.5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et_2O (25 mL) and H_2O (15 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (15 mL), brine (15 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting crude was analysed by $^1\text{H NMR}$ and purified by column chromatography (hexane/ EtOAc) to afford 84 mg (64% yield) of **183a**.

2.1.2. Data of adducts **183a**, *ent*-**183a** and *ent*-**184a**

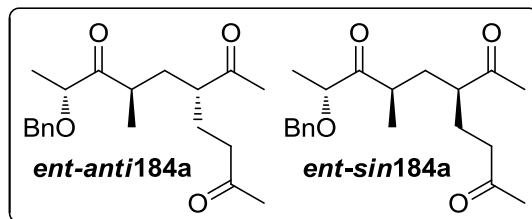


(*5S,7S*)-7-Benzyloxy-5-methyloctane-2,6-dione (**183a**). Colourless oil. R_f (80:20 hexane/ EtOAc) = 0.30. $[\alpha]_D = -12.2$ (c 1.6, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2974, 2933, 2874, 1713, 1455, 1367, 1165, 1110, 1027. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.26 (5H, m, ArH), 4.57 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.53 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.04 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBn), 3.05–2.95 (1H, m, COCHCH_3), 2.44–2.30 (2H, m, CH_2CO), 2.09 (3H, s, CH_3CO), 1.95–1.85 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 1.67–1.57 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBn), 1.07 (3H, d, $J = 6.9$, COCHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.8 (C), 208.0 (C), 137.6 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 79.3 (CH), 71.7 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.0 (CH), 29.8 (CH_3),

26.6 (CH₂), 16.6 (CH₃), 16.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₆NO₃ [M+NH₄]⁺: 280.1907, found: 280.1899.



(**5R,7R**)-7-Benzyloxy-5-methyloctane-2,6-dione (**ent-183a**). Colourless oil. **R_f** (80:20 hexane/EtOAc) = 0.30. [α]_D = +12.3 (*c* 1.6, CHCl₃).



(**5R,7R,9R**) and (**5S,7R,9R**)-5-Acetyl-9-benzyloxy-7-methyldecane-2,8-dione (**ent-anti184a** and **ent-sin184a**). Colourless oil. **R_f** (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (ATR) ν 2970, 2931, 2870, 1707, 1455, 1354, 1161, 1102. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₀H₃₂NO₄ [M+NH₄]⁺: 350.2326, found: 350.2324.

Major diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.28 (5H, m, ArH), 4.60–4.50 (2H, m, PhCH₂), 4.06 (1H, q, *J* = 6.8, CHOBn), 3.04–2.92 (1H, m, COCHCH₃), 2.45–2.24 (3H, m, CH₂CO+CH(CH₂)₂), 2.12 (3H, s, CH₃CO), 2.09 (3H, s, CH₃CO), 2.05–1.97 (1H, m, CH₃CHCH_xH_y), 1.88–1.76 (1H, m, CH_xH_yCH₂CO), 1.75–1.61 (1H, m, CH_xH_yCH₂CO), 1.36 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃CHOBn), 1.28–1.19 (1H, m, CH₃CHCH_xH_y), 1.04 (3H, d, *J* = 6.9, COCHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 214.4 (C), 211.2 (C), 207.6 (C), 137.6 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 79.2 (CH), 71.7 (CH₂), 49.6 (CH), 40.5 (CH₂), 38.8 (CH), 34.0 (CH₂), 29.9 (CH₃), 28.3 (CH₃), 24.8 (CH₂), 16.6 (2×CH₃).

Minor diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (1H, q, *J* = 6.8, CHOBn), 2.11 (3H, s, CH₃CO), 2.07 (3H, s, CH₃CO), 1.33 (3H, d, *J* = 6.8, CH₃CHOBn), 1.05 (3H, d, *J* = 6.9, COCHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 79.2 (CH), 71.7 (CH₂), 49.7 (CH), 40.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 30.0 (CH₃), 28.7 (CH₃), 24.8 (CH₂), 17.5 (CH₃), 16.3 (CH₃).

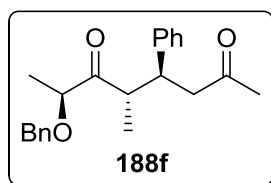
2.2. Michael additions to β -substituted conjugated ketones

2.2.1. General experimental procedure

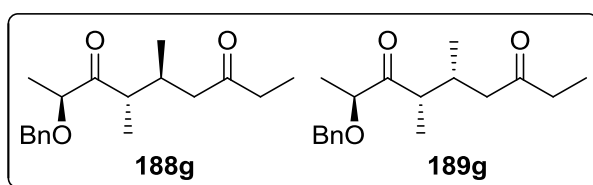
TiCl₄ (115 μ L, 1.05 mmol) was added dropwise to a solution of **97** (96 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) at –78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt

(96 μL , 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After dropwise addition of the β -substituted vinyl ketone* (0.60 mmol), stirring was continued for 2 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (2.5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et_2O (25 mL) and H_2O (15 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO_3 (15 mL), brine (15 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting crude was analysed by ^1H NMR and purified by column chromatography (hexane/ EtOAc).

2.2.2. Data of adducts 188 and 189



(4*S*,5*S*,7*S*)-7-Benzyloxy-5-methyl-4-phenyloctane-2,6-dione (188f). White solid. mp = 51–53 $^\circ\text{C}$. R_f (80:20 hexane/ EtOAc) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +51.8$ (c 1.3, CHCl_3). IR (ATR) ν 3061, 2979, 2933, 2881, 1716, 1699, 1455, 1363, 1246, 1167, 1110, 1091, 1016. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.14 (10H, m, ArH), 4.25 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.97 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 3.67 (1H, q, $J = 7.0$, CHOBn), 3.54 (1H, td, $J = 8.8, 5.8$, CHPh), 3.24–3.16 (1H, m, COCHCH_3), 2.86–2.76 (2H, m, CH_2CO), 1.99 (3H, s, CH_3CO), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$, COCHCH_3), 1.08 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3CHOBn). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.1 (C), 207.0 (C), 142.3 (C), 137.9 (C), 128.5 (CH), 128.3 (2 \times CH), 127.6 (2 \times CH), 126.9 (CH), 80.9 (CH), 71.4 (CH_2), 46.7 (CH), 45.9 (CH_2), 43.2 (CH), 30.4 (CH_3), 16.6 (CH_3), 14.5 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 356.2220, found: 356.2211.



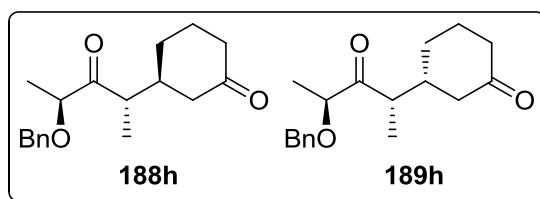
Colourless oil. R_f (90:10 hexane/ EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D^{25} = +15.7$ (c 1.2, CHCl_3 , 80% *de*). IR (ATR) ν 2972, 2934, 2876, 1709, 1454, 1371, 1109, 1027, 1013. HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.1774, found: 313.1773.

Major diastereomer: **(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Benzyloxy-4,5-dimethylnonane-3,7-dione (188g)**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.27 (5H, m, ArH), 4.57 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.04 (1H, q, $J = 6.9$, CHOBn), 2.91 (1H, qd, $J = 6.9, 5.2$, COCHCH_3), 2.51–2.26 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_3+\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 2.17 (1H, dd, $J = 17.3, 10.2$,

* Solid enones were added via canula (1 \times 0.5 mL) as a solution in CH_2Cl_2 (0.5 mL) to the solution of enolate in CH_2Cl_2 (2.0 mL).

$\text{CH}_3\text{CHCH}_x\text{H}_y$), 1.36 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3CHOBN), 1.03 (3H, t, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$, COCHCH_3), 0.92 (3H, d, $J = 6.7$, CH_3CHCH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.7 (C), 210.6 (C), 137.8 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 79.7 (CH), 71.6 (CH_2), 45.4 (CH), 44.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 30.4 (CH), 18.8 (CH_3), 17.1 (CH_3), 12.1 (CH_3), 7.7 (CH_3).

Minor diastereomer: 189g. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.50 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.14 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBN), 1.37 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBN), 0.83 (3H, d, $J = 6.6$, CH_3CHCH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.3 (C), 127.7 (CH), 79.3 (CH), 47.3 (CH_2), 45.0 (CH), 36.2 (CH_2), 30.3 (CH), 17.1 (CH_3), 15.8 (CH_3), 11.5 (CH_3).



Colourless oil. R_f (80:20 hexane/EtOAc) = 0.15. **IR** (ATR) ν 2935, 2867, 1707, 1454, 1100, 1027. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1618, found: 311.1615.

Major diastereomer: (S)-3-[(2S,4S)-4-benzyloxy-3-oxopentan-2-yl]cyclohexanone (188h). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.28 (5H, m, ArH), 4.61 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.56 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.00 (1H, q, $J = 6.8$, CHOBN), 3.00–2.92 (1H, m, CHCHCH_3), 2.45–2.30 (2H, m, $2 \times \text{CH}_x\text{H}_y$), 2.27–2.18 (1H, m, CH_xH_y), 2.16–2.09 (1H, m, CHCHCH_3), 2.10–1.97 (2H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y + \text{CH}_x\text{H}_y$), 1.77–1.70 (1H, m, CH_xH_y), 1.67–1.54 (1H, m, CH_xH_y), 1.42–1.32 (1H, m, CH_xH_y), 1.36 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBN), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$, CHCHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.3, 210.9, 137.6, 128.5, 127.9, 127.7, 79.8, 71.7, 45.8, 44.5, 41.3, 40.5, 29.9, 25.1, 16.6, 13.6.

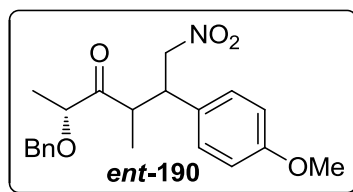
Minor diastereomer: 189h. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 4.55 (1H, d, $J = 11.7$, PhCH_xH_y), 2.96–2.89 (1H, m, CHCHCH_3), 1.89–1.83 (1H, m, CH_xH_y), 1.34 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3CHOBN), 1.07 (3H, d, $J = 7.0$, CHCHCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 214.2, 210.7, 127.9, 127.7, 79.9, 46.3, 45.3, 41.2, 40.3, 27.3, 24.8, 16.7, 13.4.

3. MICHAEL ADDITIONS TO NITRO ALKENES

3.1. Optimized procedure

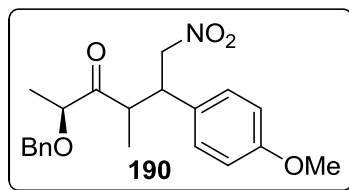
TiCl₄ (115 μL, 1.05 mmol) was added dropwise to a solution of **97** (96 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt (96 μL, 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. A solution of (*E*)-4-methoxy-β-nitrostyrene (107 mg, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added via canula (1×0.5 mL) and stirring was continued for 1.5 h at -78 °C. The reaction was quenched by addition of 1 M HCl (2.5 mL) and vigorously stirred at rt for 15 min. The mixture was diluted with Et₂O (25 mL) and the organic layer was washed with 1 M HCl (2×15 mL), brine (15 mL), dried (MgSO₄), filtered on Celite[®] and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (from 70:30 CH₂Cl₂/hexane to CH₂Cl₂) to afford 96 mg (52% yield) of **190**.

3.2. Data of adducts **190** and *ent*-**190**



(*2R,4R,5R*)-2-Benzyloxy-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-6-nitrohexan-3-one (*ent*-**190**).

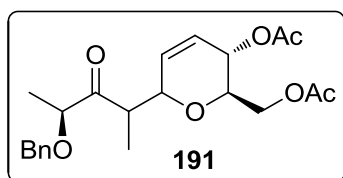
Yellow oil. **R_f** (70:30 CH₂Cl₂/hexane) = 0.25. [**α**]_D = -12.8 (*c* 1.6, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2979, 2935, 2872, 2835, 1712, 1611, 1549, 1513, 1453, 1378, 1251, 1180, 1111, 1030. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.30 (5H, m, ArH), 7.09–7.05 (2H, m, ArH), 6.86–6.82 (2H, m, ArH), 4.64 (1H, d, *J* = 11.7, PhCH_xH_y), 4.59–4.47 (2H, m, CH₂NO₂), 4.53 (1H, d, *J* = 11.7, PhCH_xH_y), 4.01 (1H, q, *J* = 6.7, CHOBn), 3.77 (3H, s, CH₃O), 3.66 (1H, td, *J* = 9.8, 4.7, CHCH₂NO₂), 3.37 (1H, dq, *J* = 9.8, 7.0, COCHCH₃), 1.32 (3H, d, *J* = 6.7, CH₃CHOBn), 0.91 (3H, d, *J* = 7.0, COCHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.6 (C), 159.1 (C), 137.3 (C), 129.4 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 114.3 (CH), 79.1 (CH), 78.4 (CH₂), 71.8 (CH₂), 55.2 (CH₃), 45.5 (CH), 43.9 (CH), 16.3 (CH₃), 15.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₅NNaO₅ [M+Na]⁺: 394.1625, found: 394.1623.



(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Benzyloxy-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-6-nitrohexan-3-one (**190**). Yellow oil. R_f (70:30 CH₂Cl₂/hexane) = 0.25. $[\alpha]_D^{25} = +13.5$ (*c* 1.5, CHCl₃).

4. C-GLYCOSYDATION REACTION

TiCl₄ (115 μL, 1.05 mmol) was added dropwise to a solution of **97** (96 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt (96 μL, 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. A solution of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (163 mg, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added via canula (1×0.5 mL) and stirring was continued for 15 h at -25 °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (2.5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et₂O (25 mL) and H₂O (15 mL), and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃ (15 mL), brine (15 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude purified by column chromatography (from 70:30 to 20:80 hexane/EtOAc) to afford 95 mg (47% yield) of **191** (dr 75:25).



(2*R*,3*S*)-3-Acetoxy-2-acetoxymethyl-6-[(4*S*)-4-benzyloxy-3-oxopentan-2-yl]-3,6-dihydro-2*H*-pyran (**191**). Colourless oil. R_f (70:30 hexane/EtOAc) = 0.30. **IR** (ATR) ν 2980, 2937, 2877, 1736, 1455, 1369, 1223, 1095, 1045, 1024. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₂H₃₂NO₇ [M+NH₄]⁺: 422.2168, found: 422.2173.

Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.28 (5H, m, ArH), 6.06 (1H, ddd, $J = 10.5, 2.4, 1.4$, OCHCH=CH), 5.89 (1H, ddd, $J = 10.5, 3.4, 2.2$, OCHCH=CH), 5.07–5.03 (1H, m, CHOAc), 4.63 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.51 (1H, d, $J = 11.8$, PhCH_xH_y), 4.43–4.38 (1H, m, OCHCH=CH), 4.20–4.02 (1H, m, CHOBn+CH₂OAc), 4.00–3.95 (1H, m, CHCH₂OAc), 3.26 (1H, dq, $J = 9.2, 6.9$, COCHCH₃), 2.07 (3H, s, CH₃CO), 2.03 (3H, s, CH₃CO), 1.38 (3H, d, $J = 6.9$, CH₃CHOBn), 1.08 (3H, d, $J = 6.9$, COCHCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 212.9 (C), 170.7 (C), 170.3 (C), 137.8 (C), 130.9 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (2×CH), 124.5 (CH), 80.3

(CH), 73.2 (CH), 71.5 (CH₂), 70.8 (CH), 64.4 (CH), 62.3 (CH₂), 44.1 (CH), 21.0 (CH₃), 20.7 (CH₃), 16.4 (CH₃), 13.1 (CH₃).

Minor diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85–5.80 (1H, m, OCHCH=CH), 5.77–5.73 (1H, m, OCHCH=CH), 5.22–5.19 (1H, m, CHOAc), 4.59 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 4.49 (1H, d, *J* = 11.8, PhCH_xH_y), 3.70 (1H, ddd, *J* = 8.8, 6.1, 2.4, CHCH₂OAc), 3.12 (1H, qd, *J* = 7.0, 5.3, COCHCH₃), 2.07 (3H, s, CH₃CO), 2.01 (3H, s, CH₃CO), 1.37 (3H, d, *J* = 7.0, CH₃CHOBn), 1.11 (3H, d, *J* = 7.0, COCHCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 212.0 (C), 170.7 (C), 170.2 (C), 137.8 (C), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 80.1 (CH), 76.0 (CH), 74.4 (CH), 71.6 (CH₂), 65.2 (CH), 63.5 (CH₂), 45.8 (CH), 21.0 (CH₃), 20.7 (CH₃), 17.2 (CH₃), 11.4 (CH₃).

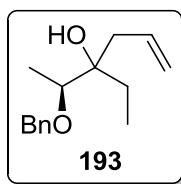
EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 4

1. ATTEMPT ON THE ALLYLATION OF THE ENOLATE FROM 96	- 289 -
1.1. General experimental procedure	- 289 -
2. STEREOSELECTIVE ALLYLATION OF N-ACYL OXAZOLIDINONE ENOLATES	- 290 -
2.1. Preparation of <i>N</i> -acyl oxazolidinones	- 290 -
2.1.1. (<i>S</i>)-3- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-2-methyl-4-phenyl-2-butanol (202)	- 290 -
2.1.2. (<i>S</i>)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (203)	- 290 -
2.1.3. (<i>S</i>)-4-Benzyl-5,5-dimethyl- <i>N</i> -propionyl-1,3-oxazolidin-2-one (194)	- 291 -
2.1.4. (<i>S</i>)-4-Benzyl-5,5-dimethyl- <i>N</i> -pentanoyl-1,3-oxazolidin-2-one (195)	- 292 -
2.1.5. (<i>S</i>)-4-Benzyl-5,5-dimethyl- <i>N</i> -(3-methylbutanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (196) ..	- 292 -
2.1.6. (<i>S,E</i>)-4-Benzyl- <i>N</i> -but-2-enoyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (197)	- 293 -
2.1.7. (<i>S</i>)-4-Benzyl-5,5-dimethyl- <i>N</i> -(2-phenylacetyl)-1,3-oxazolidin-2-one (198)	- 293 -
2.1.8. (<i>S</i>)-4-Benzyl- <i>N</i> -(5-methoxy-5-oxopentanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin- 2-one (199)	- 294 -
2.1.9. (<i>S</i>)-4-Benzyl- <i>N</i> -(5-hexenoyl)-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (200)	- 295 -
2.1.10. (<i>S</i>)-4-Benzyl- <i>N</i> -isobutyryl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (201)	- 295 -
2.1.11. (<i>R</i>)-4-Benzyl- <i>N</i> -propionyl-1,3-oxazolidin-2-one (204)	- 296 -
2.2. Preparation of stannanes	- 296 -
2.2.1. (<i>E</i>)-Tributyl(cinnamyl)stannane (216)	- 296 -
2.2.2. (<i>E</i>)-Tributyl(crotyl)stannane (217)	- 297 -
2.2.3. Triphenyl(propargyl)stannane (223)	- 298 -
2.2.4. (<i>E</i>)-Tributyl(styryl)stannane (225)	- 298 -
2.3. Allylations of 194–201	- 299 -
2.3.1. Optimized procedure	- 299 -
2.3.2. HPLC monitoring	- 299 -
2.3.3. Data of adducts 206–213	- 300 -
2.4. Reactions with γ -substituted allyl stannanes	- 304 -
2.4.1. General experimental procedure	- 304 -
2.4.2. Data of adducts 218–221	- 304 -
2.5. Allylation of 204 . Proof of the stereochemistry	- 305 -
2.5.1. General experimental procedure	- 305 -
2.5.2. Data of adducts 226 and 227	- 306 -
3. STEREOSELECTIVE RADICAL OXIDATION OF N-ACYL OXAZOLIDINONE ENOLATES	- 307 -
3.1. Radical aminoxylation with TEMPO	- 307 -
3.1.1. Optimized procedure	- 307 -
3.1.2. Data of adducts 228 , 230–233 and 236	- 307 -
3.1.3. Removal of the chiral auxiliary from 228	- 311 -
3.1.4. N–O bond cleavage of 231	- 311 -
3.2. Direct radical hydroxylation with molecular O ₂	- 312 -

1. ATTEMPT ON THE ALLYLATION OF THE ENOLATE FROM 96

1.1. General experimental procedure

TiL₄ (1.1 or 2.1 eq) was added dropwise to a 0.2 M solution of **96** (1.0 eq) in CH₂Cl₂ at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ⁱPr₂NEt (1.1 eq) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 30 min at -78 °C. Then CH₂=CHCH₂R (1.2 eq) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for t h at T °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with Et₂O and H₂O, and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (90:10 hexane /EtOAc).



(2S)-2-Benzyloxy-3-ethylhex-5-en-3-ol (193). Data recorded on a 75:25 mixture of diastereomers. Colourless oil. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.35. **IR** (ATR) ν 3471 (br), 2972, 2937, 2880, 1638, 1497, 1454, 1375, 1320, 1092, 1027. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₁₅H₂₂NaO₂ [M+Na]⁺: 257.1512, found: 257.1509.

Major diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (5H, m, ArH), 5.92–5.80 (1H, m, CH=CH₂), 5.12–5.01 (2H, m, CH=CH₂), 4.67 (1H, d, J = 11.5, PhCH_xH_y), 4.42 (1H, d, J = 11.5, PhCH_xH_y), 3.49 (1H, q, J = 6.4, CHOBn), 2.46–2.38 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 2.23 (1H, br s, OH), 2.13 (1H, d, J = 14.1, 8.4, CH_xH_yCH=CH₂), 1.68–1.57 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.59–1.48 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.20 (3H, d, J = 6.4, CH₃CHOBn), 0.88 (3H, t, J = 6.9, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C), 134.2 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (2×CH), 117.7 (CH₂), 79.0 (CH), 75.7 (C), 71.4 (CH₂), 39.1 (CH₂), 28.4 (CH₂), 13.2 (CH₃), 7.5 (CH₃).

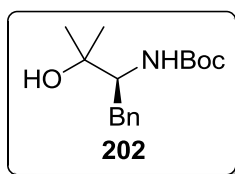
Minor diastereomer: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (1H, d, J = 11.4, PhCH_xH_y), 4.41 (1H, d, J = 11.4, PhCH_xH_y), 2.44–2.36 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 2.31–2.23 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 1.45–1.34 (1H, m, CH_xH_yCH₃), 1.18 (3H, d, J = 6.5, CH₃CHOBn), 0.90 (3H, t, J = 6.8, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C), 134.4 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (2×CH), 117.4 (CH₂), 75.9 (C), 71.3 (CH₂), 40.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 13.0 (CH₃), 7.4 (CH₃).

2. STEREOSELECTIVE ALLYLATION OF *N*-ACYL OXAZOLIDINONE ENOLATES

2.1. Preparation of *N*-acyl oxazolidinones

2.1.1. (*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-4-phenyl-2-butanol (**202**)

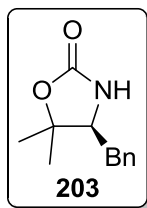
MeMgBr (3.0 M in Et₂O, 27.0 mL, 80.0 mmol) was added dropwise to a solution of Boc-(*L*)-phenylalanine methyl ester (5.59 g, 20.0 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. The resulting brown mixture was stirred at rt for 40 h. The reaction was cooled to 0 °C and MeOH (60 mL) was added carefully, followed by H₂O (15 mL). It was vigorously stirred at rt for 10 min, observing the formation of a fine white precipitate, which was filtered on Celite[®] and washed with EtOAc (3×50 mL). The combined filtrates were concentrated, affording a white slurry which was treated with Et₂O (50 mL) and MgSO₄, filtered again on Celite[®] and washed with Et₂O (3×50 mL). The combined filtrates were concentrated to provide 4.92 g (88% yield) of **202**.



202. White solid. mp = 97–99 °C. R_f (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.40. IR (KBr) ν 3480 (br), 1669. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.10 (5H, m, ArH), 4.57 (1H, d, *J* = 10.5, NH), 3.69 (1H, m, CHN), 3.08 (1H, dd, *J* = 16.8, 4.2, CH_xH_y), 2.60 (1H, dd, *J* = 16.8, 13.5, CH_xH_y), 2.52 (1H, br s, OH), 1.30 (15H, br s, (CH₃)₂C+(CH₃)₃C). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 138.8, 129.0, 128.3, 126.1, 79.3, 72.9, 60.4, 35.9, 28.1, 27.5, 26.4.

2.1.2. (*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (**203**)

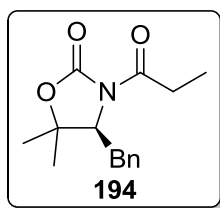
^tBuOK (1.54 g, 13.7 mmol) was added in one portion to a stirred solution of **202** (3.20 g, 11.4 mmol) in THF (57 mL) at 0 °C. After 30 min, saturated NH₄Cl (25 mL) was added and the mixture was vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with EtOAc (25 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography (from 60:40 hexane/EtOAc to EtOAc) to afford 2.15 g (92% yield) of **203**.



203. White solid. **mp** = 60–62 °C [ref¹⁸¹ **mp** = 59 °C]. **R_f** (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.35. [**α**]_D = –98.9 (*c* 1.0, CHCl₃) [ref¹⁸¹ [**α**]_D = –103.5 (*c* 0.6, CHCl₃)]. **IR** (KBr) ν 3250 (br), 1734. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.15 (5H, m, ArH), 4.95 (1H, br s, NH), 3.69 (1H, dd, *J* = 10.7, 4.0, CHN), 2.84 (1H, dd, *J* = 13.3, 4.0, CH_xH_y), 2.68 (1H, dd, *J* = 13.3, 10.7, CH_xH_y), 1.48 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.46 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C), 136.9 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 83.1 (C), 63.1 (CH), 37.1 (CH₂), 27.5 (CH₃), 21.9 (CH₃).

2.1.3. (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-propionyl-1,3-oxazolidin-2-one (194)

n-BuLi (1.6 M in hexanes, 2.8 mL, 4.4 mmol) was added dropwise to a solution of **203** (821 mg, 4.0 mmol) in THF (40 mL) at –78 °C. The resulting orange solution was stirred at –78 °C for 15 min. Propionyl chloride (450 μ L, 5.2 mmol) was added, the reaction was stirred at –78 °C for 30 min and then allowed to warm to rt over 2 h. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (15 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 15 mL). The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO₃ (15 mL), brine (15 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by column chromatography (90:10 hexane/EtOAc) to afford 961 mg (92% yield) of **194**.

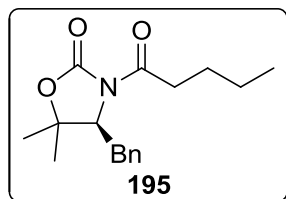


194. White solid. **mp** = 62–63 °C [ref¹⁸² **mp** = 61–62 °C]. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. **HPLC** (hexane/EtOAc 85:15) *t_R* = 6.5 min. [**α**]_D = –40.0 (*c* 1.1, CHCl₃) [ref¹⁸² [**α**]_D = –39.8 (*c* 1.0, CHCl₃)]. **IR** (KBr) ν 1771, 1709. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.20 (5H, m, ArH), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0, CHN), 3.15 (1H, dd, *J* = 14.2, 4.0, CH_xH_yPh), 2.93 (2H, q, *J* = 7.3, CH₂CH₃), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.2, 9.5, CH_xH_yPh), 1.37 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.36 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.14 (3H, t, *J* = 7.3, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (C), 152.5 (C), 137.0 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 82.1 (C), 63.5 (CH), 35.3 (CH₂),

29.3 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 8.3 (CH₃). **MS** (+CI): *m/z* (%) 262 [M]⁺ (32), 279 [M+18]⁺ (100).

2.1.4. (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-pentanoyl-1,3-oxazolidin-2-one (195)

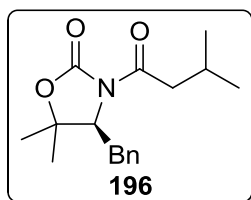
The experimental procedure described in section 2.1.3 was followed for the acylation of **203** (411 mg, 2.0 mmol) with valeroyl chloride (310 μL, 2.6 mmol) to afford 499 mg (86% yield) of **195**.



195. White solid. **mp** = 36–37 °C. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.25. [**α**]_D = –37.8 (*c* 1.5, CHCl₃). **IR** (KBr) ν 2958, 2933, 1778, 1699, 1456, 1390, 1376, 1356, 1276, 1233, 1208, 1184, 1160, 1090. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.19 (5H, m, ArH), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.9, CHN), 3.14 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.9, CH_xH_yPh), 2.94–2.84 (3H, m, CH_xH_yPh+COCH₂), 1.67–1.57 (2H, m, COCH₂CH₂), 1.42–1.32 (2H, m, CH₂CH₃), 1.37 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.35 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 0.93 (3H, dd, *J* = 7.6, 7.0, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C), 152.6 (C), 137.0 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 82.0 (C), 63.4 (CH), 35.3 (2×CH₂), 28.5 (CH₃), 26.4 (CH₂), 22.2 (CH₂+CH₃), 13.8 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄NO₃ [M+H]⁺: 290.1751, found: 290.1740.

2.1.5. (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-(3-methylbutanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (196)

The experimental procedure described in section 2.1.3 was applied for the acylation of **203** (411 mg, 2.0 mmol) with isovaleryl chloride (320 μL, 2.6 mmol) to afford 516 mg (89% yield) of **196**.

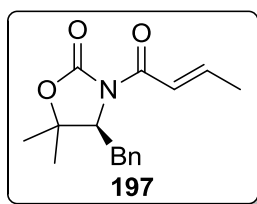


196. Colourless oil. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.35. [**α**]_D = –33.9 (*c* 1.1, CHCl₃) [ref¹⁸³ [**α**]_D = –38.0 (*c* 0.5, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 3030, 2956, 2872, 1777, 1698, 1455, 1391, 1277, 1232, 1184, 1160, 1132, 1090. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.18 (5H, m, ArH), 4.52 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.9, CHN), 3.15 (1H, dd, *J* = 14.3, 3.9, CH_xH_yPh), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.3, 9.5, CH_xH_yPh), 2.81 (2H, d, *J* = 7.1, COCH₂), 2.15 (1H, sept, *J* = 6.7, CH(CH₃)₂), 1.37 (3H, s,

(CH_3)_xC(CH₃)_y), 1.35 (3H, s, (CH_3)_xC(CH₃)_y), 0.97 (6H, d, $J = 6.7$, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C), 152.6 (C), 136.9 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 81.9 (C), 63.4 (CH), 44.0 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 25.1 (CH), 22.4 (2 \times CH₃), 22.2 (CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₄NO₃ [M+H]⁺: 290.1751, found: 290.1751.

2.1.6. (S,E)-4-Benzyl-N-but-2-enoyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (197)

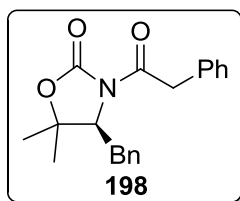
The experimental procedure described in section 2.1.3 was applied for the acylation of **203** (411 mg, 2.0 mmol) with crotonyl chloride (280 μ L, 2.6 mmol) to afford 444 mg (81% yield) of **197** after column chromatography (from 90:10 to 50:50 hexane/EtOAc) purification.



197. White solid. mp = 88–89 °C [ref¹⁸⁴ mp = 89 °C]. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.30. [α]_D = –39.7 (*c* 1.2, CHCl₃) [ref¹⁸⁴ [α]_D = –40.3 (*c* 0.8, CHCl₃)]. IR (ATR) ν 2973, 2921, 1770, 1682, 1636, 1354, 1276, 1234, 1208, 1182, 1159, 1119, 1091. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.08 (7H, m, ArH+CH=CH), 4.55 (1H, dd, $J = 9.8, 3.5$, CHN), 3.22 (1H, dd, $J = 14.4, 3.5$, CH₂H₂Ph), 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 9.8$, CH₂H₂Ph), 1.96 (3H, d, $J = 6.8$, CH₃CH), 1.37 (3H, s, (CH_3)_xC(CH₃)_y), 1.35 (3H, s, (CH_3)_xC(CH₃)_y). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 152.6 (C), 146.5 (CH), 137.1 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 122.2 (CH), 82.1 (C), 63.7 (CH), 35.2 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 18.5 (CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 274.1438, found: 274.1440.

2.1.7. (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-(2-phenylacetyl)-1,3-oxazolidin-2-one (198)

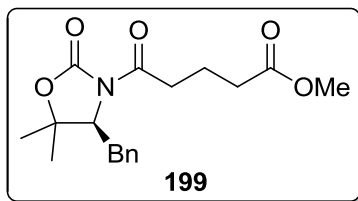
Anhydrous triethylamine (1.2 mL, 8.0 mmol) was added to a mixture of **203** (411 mg, 2.0 mmol) and phenylacetic acid (545 mg, 4.0 mmol) in toluene (3.2 mL). The mixture was heated to an internal temperature of 80 °C and a solution of pivaloyl chloride (490 μ L, 4.0 mmol) in toluene (0.8 mL) was added via canula at a rate to maintain an internal temperature of 80 °C. The resulting yellowish mixture was then heated to an internal temperature of 110 °C and stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc (20 mL). It was washed with 2 M HCl (2 \times 10 mL), saturated Na₂CO₃ (10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by column chromatography (90:10 hexane/EtOAc) to afford 486 mg (75% yield) of **198**.



198. White solid. **mp** = 77–78 °C. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.15. **[α]_D** = –24.1 (*c* 1.0, CHCl₃) [ref¹⁸⁵ **[α]_D** = –36.0 (*c* 0.5, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 3059, 3031, 2979, 2946, 2928, 1771, 1714, 1497, 1456, 1358, 1278, 1231, 1165, 1101. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.17 (10H, m, ArH), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.7, CHN), 4.30 (1H, d, *J* = 16.5, COCH_xH_y), 4.25 (1H, d, *J* = 16.5, COCH_xH_y), 3.13 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.7, CH_xH_yPh), 2.85 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.6, CH_xH_yPh), 1.35 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.30 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C), 152.5 (C), 136.8 (C), 133.6 (C), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 82.2 (C), 63.7 (CH), 41.7 (CH₂), 35.1 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.2 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 324.1594, found: 324.1598.

2.1.8. (S)-4-Benzyl-N-(5-methoxy-5-oxopentanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (199)

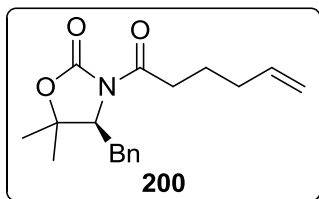
The experimental procedure described in section 2.1.3 was followed for the acylation of **203** (411 mg, 2.0 mmol) with methyl 5-chloro-5-oxopentanoate (360 μ L, 2.6 mmol) to afford 567 mg (85% yield) of **199**.



199. White solid. **mp** = 54–56 °C. **R_f** (80:20 hexane/EtOAc) = 0.30. **[α]_D** = –31.6 (*c* 2.0, CHCl₃). **IR** (KBr) ν 2951, 1777, 1737, 1698, 1453, 1438, 1391, 1378, 1356, 1278, 1235, 1209, 1160, 1105. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.2, CHN), 3.67 (3H, s, CH₃O), 3.13 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.2, CH_xH_yPh), 2.99–2.93 (2H, m, COCH₂), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.3, 9.3, CH_xH_yPh), 2.40–2.34 (2H, m, CH₂CO₂CH₃), 2.00–1.91 (2H, m, COCH₂CH₂), 1.38 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.36 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C), 172.5 (C), 152.6 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 82.2 (C), 63.4 (CH), 51.5 (CH₃), 35.3 (CH₂), 34.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 28.4 (CH₃), 22.2 (CH₃), 19.4 (CH₂). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₄NO₅ [M+H]⁺: 334.1649, found: 334.1657.

2.1.9. (S)-4-Benzyl-N-(5-hexenoyl)-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (200)

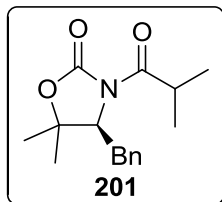
EDC·HCl (463 mg, 2.4 mmol) was added to a mixture of 5-hexenoic acid (232 mg, 2.0 mmol), **203** (411 mg, 2.0 mmol) and DMAP (123 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (4.0 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 20 h and at 40 °C for 2 h. Then it was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), washed with 0.5 M HCl (3×20 mL), 0.5 M NaOH (3×20 mL), H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by column chromatography (60:40 hexane/EtOAc) to afford 486 mg (72% yield) of **200**.



200. Colourless oil. R_f (60:40 hexane/EtOAc) = 0.70. $[\alpha]_D^{25} = -30.9$ (*c* 1.7, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2976, 2933, 1775, 1698, 1377, 1355, 1276, 1251, 1209, 1181, 1160, 1097. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 5.80 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7, CH=CH₂), 5.06–4.96 (2H, m, CH=CH₂), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0, CHN), 3.13 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.0, CH_xH_yPh), 2.92 (2H, td, *J* = 7.2, 1.3, COCH₂), 2.88 (1H, dd, *J* = 14.3, 9.5, CH_xH_yPh), 2.14–2.07 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 1.78–1.69 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 1.37 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.35 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C), 152.6 (C), 137.8 (CH), 136.9 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 115.2 (CH₂), 82.1 (C), 63.4 (CH), 35.4 (CH₂), 34.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 28.5 (CH₃), 23.4 (CH₂), 22.3 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₄NO₃ [M+H]⁺: 302.1751, found: 302.1753.

2.1.10. (S)-4-Benzyl-N-isobutyryl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (201)

The experimental procedure described in section 2.1.3 was applied for the acylation of **203** (411 mg, 2.0 mmol) with isobutyryl chloride (280 μ L, 2.6 mmol) to afford 516 mg (94% yield) of **201**.

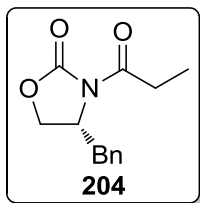


201. White solid. **mp** = 53–54 °C. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. $[\alpha]_D^{25} = -41.5$ (*c* 1.2, CHCl₃) [ref¹⁸⁶ $[\alpha]_D^{25} = -34.0$ (*c* 0.9, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 2973, 2933, 1770, 1697, 1455, 1386, 1374, 1352, 1276, 1237, 1208, 1182, 1158, 1111, 1088. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.9, CHN), 3.76 (1H, sept, *J* = 6.8, CH(CH₃)₂), 3.10 (1H, dd, *J* =

14.4, 3.9, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.89 (1H, dd, $J = 14.4, 9.5$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 1.38 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.16 (6H, d, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.8 (C), 152.2 (C), 136.9 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 81.9 (C), 63.5 (CH), 35.4 (CH_2), 32.7, (CH), 28.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 19.2 (CH_3), 18.6 (CH_3). HRMS (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.1594, found: 276.1592.

2.1.11. (R)-4-Benzyl-N-propionyl-1,3-oxazolidin-2-one (204)

n-BuLi (1.6 M in hexanes, 7.8 mL, 12.5 mmol) was added dropwise to a solution of **205** (2.00 g, 11.3 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C. The resulting solution was stirred at -78 °C for 5 min. Propionyl chloride (1.1 mL, 12.7 mmol) was added, the reaction was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to rt over 30 min. The reaction was quenched by addition of saturated NH_4Cl (10 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4×50 mL). The combined organic extracts were washed with 1 M NaOH (50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting crude was purified by column chromatography (70:30 hexane/EtOAc) to afford 2.40 g (91% yield) of **204**.



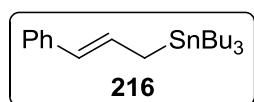
204. White solid. mp = 43–45 °C [ref¹⁸⁷ mp = 36–37 °C]. R_f (70:30 hexane/EtOAc) = 0.50. $[\alpha]_D = -91.6$ (c 1.0, EtOH) [ref¹⁸⁸ $[\alpha]_D = -99.6$ (c 1.04, EtOH)]. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.10 (5H, m, ArH), 4.69–4.65 (1H, m, CHN), 4.24–4.15 (2H, m, CH_2O), 3.31 (1H, dd, $J = 13.4$, 3.4, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 3.01–2.91 (2H, m, CH_2CH_3), 2.77 (1H, dd, $J = 13.4, 9.6$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 1.21 (3H, t, $J = 7.4$, CH_3). ^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (C), 152.8 (C), 135.3 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 65.8 (CH), 55.3 (CH_2), 37.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 8.4 (CH_3).

2.2. Preparation of stannanes

2.2.1. (E)-Tributyl(cinnamyl)stannane (216)

A two-necked flask containing Mg turnings (152 mg, 6.3 mmol) and a small piece of I_2 was equipped with a thermometer, and charged with N_2 . After addition of THF (5.0 mL) and Bu_3SnCl (1.36 mL, 5.0 mmol) the flask was immersed in an ice-salt bath. After the temperature of the solution fell below 15 °C, a solution of (*E*)-cinnamyl chloride (0.84 mL, 6.0 mmol) in THF (2.0

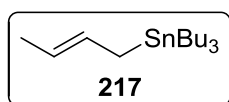
mL) was added via canula (1×0.5 mL) over 20 min while maintaining the temperature at less than 20 °C. After the addition was completed, vigorous stirring was continued for a further 45 min. After cooling to 0 °C, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl (10 mL) and allowed to stir at rt for 10 min. It was partitioned with H₂O (5 mL) and EtOAc (5mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by silica gel (10% w/w K₂CO₃)¹⁵³ column chromatography (hexane) to afford 413 mg (20% yield) of **216**.



216. Colourless oil. **R_f** (hexane) = 0.50. **IR** (ATR) ν 2955, 2923, 2870, 2852, 1634, 1493, 1462, 1457, 1072. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.08 (5H, m, ArH), 6.41 (1H, dt, J = 15.6, 8.7, CHPh=CH), 6.19 (1H, d, J = 15.6, CHPh=CH), 1.96 (1H, d, J = 8.7, CH₂), 1.60–1.40 (6H, m, 3×CH₂), 1.35–1.25 (6H, m, 3×CH₂), 0.99–0.82 (15H, m, 3×CH₂+3×CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 131.2, 128.4, 125.7, 125.2, 124.9, 29.2, 27.3, 16.0, 13.7, 9.5.

2.2.2. (E)-Tributyl(crotyl)stannane (**217**)

BuLi (1.6 M solution in hexanes, 3.15 mL, 5.0 mmol) was added dropwise over 5 min to a solution of anhydrous ⁱPr₂NH (0.71 mL, 5.0 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred for an additional 5 min and Bu₃SnH (1.36 mL, 5.0 mmol) was added. After 30 min at 0 °C generation of Bu₃SnLi was completed. After cooling this solution to –78 °C, it was added via syringe (1×1.0 mL) over 10 min to a stirred solution of crotyl bromide (0.61 mL, 5.0 mmol) in THF (4.0 mL) at –78 °C. After the addition was completed, the reaction mixture was stirred for 2.5 h at –78 °C and then at rt overnight. It was quenched with H₂O (5 mL) and vigorously stirred for 10 min at rt. The mixture was partitioned with Et₂O (15 mL) and H₂O (15 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2×10 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by silica gel (10% w/w K₂CO₃)¹⁵³ column chromatography (hexane) to afford 1.40 g (81% yield)* of **217** (*E/Z* 75:25).



217. Colourless oil. **IR** (ATR) ν 2954, 2920, 2871, 2852, 1463, 1456, 1375, 1069.

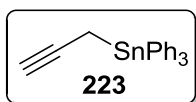
* Unfortunately, several unknown tin impurities remained after purification by column chromatography, so this yield is merely orientative.

E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.57–5.48 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 5.26–5.16 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.69–1.65 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.60–1.64 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 1.54–1.42 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 1.35–1.24 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 0.99–0.79 (15H, m, $3\times\text{CH}_2+3\times\text{CH}_3$).

Z isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62–5.54 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$), 5.19–5.11 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.74–1.70 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.59–1.55 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$).

2.2.3. Triphenyl(propargyl)stannane (**223**)

A two-necked flask containing Mg turnings (280 mg, 11.5 mmol) and HgCl_2 (41 mg, 0.15 mmol, 3 mol%) was dried with a heat gun in vacuo, and charged with N_2 . After addition of Et_2O (2.5 mL), propargyl bromide (80% w/w solution in toluene, 0.10 mL, 1.0 mmol) was added to the flask with stirring and the mixture was heated until the reaction started. After starting the reaction, the mixture was cooled to 23 °C, and a solution of propargyl bromide (80% w/w solution in toluene, 1.2 mL, 10.5 mmol) in Et_2O (7.5 mL) was added via a canula at such a rate that the temperature did not exceed 25 °C. After stirring for 10 min, Ph_3SnCl (1.93 g, 5.0 mmol) was added at 0 °C. After stirring at 0 °C for 10 min, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl (10 mL) and allowed to stir at rt for 10 min. It was partitioned with H_2O (5 mL) and EtOAc (5mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO_4) and concentrated to afford 1.82 g (93% yield) of a white solid. NMR analysis showed the presence of **223** and the triphenyl(allenyl)stannane isomer in a 91:9 ratio.

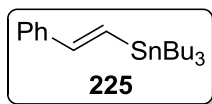


223. White solid. mp = 81–82 °C [ref¹⁸⁹ mp = 81–82 °C]. IR (ATR) ν 3303, 3062, 3038, 3017, 2106, 1479, 1427, 1074. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.34 (15H, m, ArH), 2.22 (2H, d, $J = 3.0$, CH_2), 1.92 (1H, t, $J = 3.0$, CH). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 136.9, 129.3, 128.6, 83.2, 67.9, –1.7.

Triphenyl(allenyl)stannane isomer: IR (ATR) ν 1926. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (1H, t, $J = 7.2$, CH), 4.35 (2H, d, $J = 7.2$, CH_2).

2.2.4. (*E*)-Tributyl(styryl)stannane (**225**)

A two-neck flask equipped with a condenser was charged with AIBN (41 mg, 0.25 mmol, 5 mol%), phenylacetylene (0.55 mL, 5.0 mmol), Bu_3SnH (1.35 mL, 5.0 mmol) and toluene (10 mL). The flask was heated to 80–90 °C overnight. After the reaction mixture was cooled to rt, removal of all volatiles under reduced pressure afforded 1.95 g (99% yield) of **225**.



225. Yellow oil. R_f (hexane) = 0.80. **IR** (ATR) ν 2954, 2920, 2870, 2850, 1567, 1492, 1457, 1445, 1173, 1070. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.39 (2H, m, ArH), 7.35–7.29 (2H, m, ArH), 7.24–7.19 (1H, m, ArH), 6.89–6.84 (2H, m, CH=CH), 1.59–1.49 (6H, m, 3×CH₂), 1.39–1.29 (6H, m, 3×CH₂), 1.00–0.92 (6H, m, 3×CH₂), 0.90 (9H, t, J = 7.3, 3×CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 138.8, 129.6, 128.4, 127.5, 126.0, 29.1, 27.3, 13.7, 9.6.

2.3. Allylations of 194–201

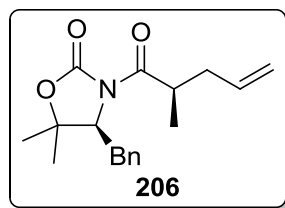
2.3.1. Optimized procedure

TiCl₄ (60 μ L, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of *N*-acyl oxazolidinone (0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ⁱPr₂NEt (96 μ L, 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 40 min at 0 °C. Allyl tributyl stannane (77 μ L, 0.25 mmol) or methallyl tributyl stannane (58 μ L, 0.25 mmol) was added dropwise and stirring was continued for 10 min at 0 °C and then for 2 h at 25 °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (2.5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by silica gel (10% w/w K₂CO₃)¹⁵³ column chromatography (hexane/EtOAc or hexane/CH₂Cl₂).

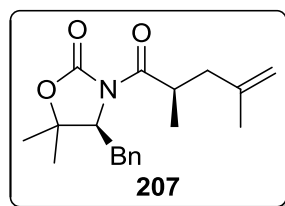
2.3.2. HPLC monitoring

The experimental procedure described in section 2.3.1 was run at 1.0 mmol scale of **194** at T temperature. Several aliquots (0.1 mL) were taken at t time, treated as described in section 2.3.1 and analysed by HPLC to follow the **194/206** ratio evolution.

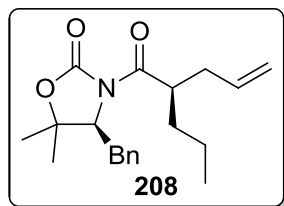
2.3.3. Data of adducts 206–213

**(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(R)-2-methyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (206).**

Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.40. **HPLC** (85:15 hexane/EtOAc) t_R = 5.0 min. $[\alpha]_D = -45.6$ (c 1.7, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2975, 2933, 1771, 1697, 1374, 1351, 1276, 1239, 1208, 1181, 1158, 1094. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 5.82–5.71 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.09–5.00 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.52 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$, CHN), 3.91–3.82 (1H, m, COCH), 3.13 (1H, dd, $J = 14.4, 3.4$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 9.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.50–2.42 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.21–2.13 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.34 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$, CHCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.8 (C), 152.3 (C), 137.0 (C), 135.3 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 117.0 (CH_2), 81.9 (C), 63.7 (CH), 37.9 (CH_2), 37.2 (CH), 35.3 (CH_2), 28.6 (CH_3), 22.3 (CH_3), 16.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.1751, found: 302.1753.

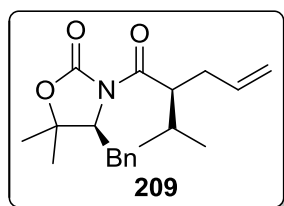
**(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(R)-2,4-dimethyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (207).**

White solid. **mp** = 56–57 °C. R_f (CH_2Cl_2) = 0.50. $[\alpha]_D = -31.4$ (c 2.2, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2974, 2935, 1774, 1699, 1375, 1353, 1276, 1237, 1208, 1179, 1159, 1099. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.19 (5H, m, ArH), 4.77 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.71 (1H, br s, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.51 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$, CHN), 4.07–3.98 (1H, m, COCH), 3.12 (1H, dd, $J = 14.4, 3.4$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 9.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.49 (1H, dd, $J = 13.9, 6.8$, CHCH_xH_y), 2.02 (1H, dd, $J = 13.9, 7.7$, CHCH_xH_y), 1.75 (3H, br s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.34 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.14 (3H, d, $J = 6.8$, CHCH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 177.3 (C), 152.3 (C), 142.9 (C), 137.0 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 112.3 (CH_2), 81.8 (C), 63.7 (CH), 41.8 (CH_2), 35.7 (CH), 35.2 (CH_2), 28.6 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 16.6 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.1907, found: 316.1899.



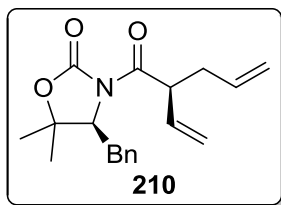
(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(R)-2-propyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (208).

Colourless oil. R_f (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) = 0.40. $[\alpha]_D = -16.9$ (c 1.4, CHCl_3). **IR** (film) ν 2959, 2930, 1777, 1695, 1391, 1352, 1277, 1252, 1231, 1208, 1096. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.19 (5H, m, ArH), 5.83–5.71 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.08–4.97 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.53 (1H, dd, $J = 9.9, 3.3$, CHN), 4.01–3.92 (1H, m, COCH), 3.11 (1H, dd, $J = 14.4, 3.3$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 9.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.46–2.37 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.30–2.21 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.74–1.64 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.52–1.42 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.37–1.27 (2H, m, CH_2CH_3), 1.35 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.34 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$, CH_2CH_3). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.5 (C), 152.4 (C), 137.1 (C), 135.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 116.9 (CH_2), 81.8 (C), 63.9 (CH), 42.1 (CH), 36.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 28.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 20.7 (CH_2), 14.1 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.2064, found: 330.2060.



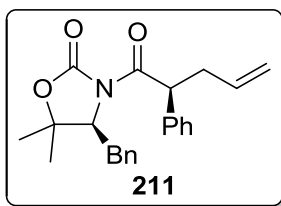
(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-2-isopropyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (209).

Colourless oil. R_f (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) = 0.25. $[\alpha]_D = -5.8$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (film) ν 2966, 1773, 1696, 1390, 1352, 1277, 1235, 1208, 1180, 1158, 1092. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.19 (5H, m, ArH), 5.82–5.70 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.08–4.94 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.54 (1H, dd, $J = 10.2, 2.7$, CHN), 3.89 (1H, ddd, $J = 9.1, 8.0, 4.8$, COCH), 3.12 (1H, dd, $J = 14.5, 2.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.83 (1H, dd, $J = 14.5, 10.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.47–2.34 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.03–1.92 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.33 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 0.98 (3H, d, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$), 0.98 (3H, d, $J = 6.7$, $(\text{CH}_3)_x\text{CH}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (C), 152.5 (C), 137.3 (C), 135.6 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 116.7 (CH_2), 81.6 (C), 64.0 (CH), 48.2 (CH), 35.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 30.5 (CH), 28.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 20.8 (CH_3), 19.4 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.2064, found: 330.2063.

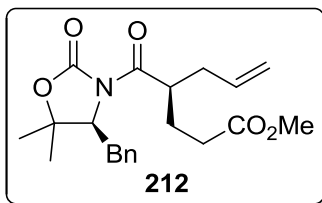


(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-2-vinyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (210).

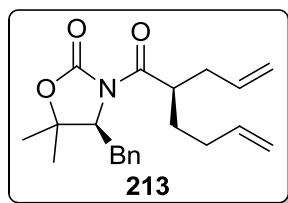
Colourless oil. R_f (CH_2Cl_2) = 0.60. $[\alpha]_D^{25} = +6.7$ (c 1.8, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2976, 2925, 1771, 1694, 1353, 1276, 1232, 1207, 1180, 1159, 1098. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 5.94–5.84 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.80–5.69 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.24–5.14 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.10–5.00 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.61–4.54 (1H, m, COCH), 4.50 (1H, dd, $J = 9.7, 3.7$, CHN), 3.12 (1H, dd, $J = 14.4, 3.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 9.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.61–2.51 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.36–2.27 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.33 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (C), 152.2 (C), 136.9 (C), 135.6 (CH), 134.9 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 117.8 (CH_2), 117.1 (CH_2), 82.1 (C), 63.9 (CH), 46.9 (CH), 36.4 (CH_2), 35.5 (CH_2), 28.6 (CH_3), 22.2 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1751, found: 314.1751.



(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-2-phenyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (211). White solid. $\text{mp} = 93\text{--}94$ °C. R_f (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) = 0.40. $[\alpha]_D^{25} = +78.9$ (c 1.5, CHCl_3). **IR** (KBr) ν 3084, 3028, 2974, 2918, 1766, 1698, 1494, 1456, 1358, 1293, 1250, 1163, 1095. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.20 (10H, m, ArH), 5.76–5.66 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13 (1H, dd, $J = 8.1, 7.0$, COCH), 5.08–4.97 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40 (1H, dd, $J = 9.6, 3.8$, CHN), 3.15 (1H, dd, $J = 14.4, 3.8$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.90 (1H, dd, $J = 14.4, 9.6$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.90–2.80 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.52–2.43 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.29 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.02 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (C), 152.2 (C), 138.4 (C), 137.0 (C), 135.3 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 117.0 (CH_2), 82.1 (C), 64.2 (CH), 48.5 (CH), 37.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.0 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1907, found: 364.1905.



(S)-4-Benzyl-N-[(R)-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-pentenoyl]-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (212). Colourless oil. R_f (85:15 hexane/EtOAc) = 0.20. $[\alpha]_D = -8.9$ (c 1.1, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2973, 2950, 2927, 1773, 1735, 1695, 1392, 1376, 1353, 1276, 1255, 1208, 1160, 1099. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.20 (5H, m, ArH), 5.81–5.69 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10–5.00 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.54 (1H, dd, $J = 9.9, 3.5$, CHN), 3.97–3.90 (1H, m, COCH), 3.66 (3H, s, CH_3O), 3.10 (1H, dd, $J = 14.4, 3.5$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 9.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.48–2.38 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.37–2.30 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.30–2.21 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.08–1.97 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.92–1.82 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.38 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.36 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (C), 173.3 (C), 152.3 (C), 137.0 (C), 134.7 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 117.5 (CH_2), 82.0 (C), 63.7 (CH), 51.6 (CH_3), 41.5 (CH), 37.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.4 (CH_3), 26.3 (CH_2), 22.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.1962, found: 374.1965.



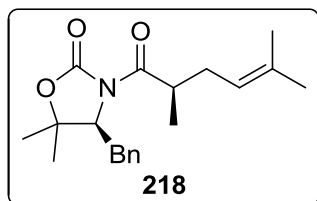
(S)-4-Benzyl-N-[(R)-2-allyl-5-hexenoyl]-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (213). Colourless oil. R_f (50:50 hexane/ CH_2Cl_2) = 0.35. $[\alpha]_D = -12.0$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (ATR) ν 2977, 2927, 1774, 1696, 1392, 1352, 1276, 1247, 1208, 1179, 1159, 1098. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.19 (5H, m, ArH), 5.83–5.71 (2H, m, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 5.08–4.93 (4H, m, $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$), 4.53 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$, CHN), 3.98–3.90 (1H, m, COCH), 3.11 (1H, dd, $J = 14.5, 3.4$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, $J = 14.5, 9.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.47–2.37 (1H, m, $\text{CHCH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.31–2.22 (1H, m, $\text{CHCH}_x\text{H}_y\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.11–2.03 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.90–1.80 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.63–1.53 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.35 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.34 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (C), 152.3 (C), 137.9 (CH), 137.1 (C), 135.1 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 117.1 (CH_2), 115.0 (CH_2), 81.8 (C), 63.8 (CH), 41.8 (CH), 37.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 31.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 28.5 (CH_3), 22.3 (CH_3). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.2064, found: 342.2074.

2.4. Reactions with γ -substituted allyl stannanes

2.4.1. General experimental procedure

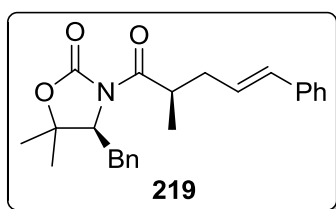
The experimental procedure described in section 2.3.1 was followed for the reaction of **194** with γ -substituted allyl stannanes at 40 °C for t hours.

2.4.2. Data of adducts 218–221



(*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-*N*-[(*R*)-2,5-dimethyl-4-hexenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (**218**).

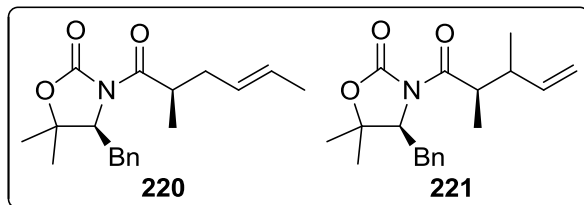
Colourless oil. R_f (CH₂Cl₂) = 0.50. $[\alpha]_D = -39.8$ (*c* 1.8, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2972, 2931, 1774, 1698, 1376, 1352, 1277, 1235, 1209, 1180, 1159, 1097. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.19 (5H, m, ArH), 5.14–5.06 (1H, m, CH=C), 4.51 (1H, dd, *J* = 9.8, 3.4, CHN), 3.84–3.74 (1H, m, COCH), 3.11 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.4, CH_xH_yPh), 2.83 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.8, CH_xH_yPh), 2.41–2.31 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.18–2.08 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.68 (3H, s, C=C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.61 (3H, s, C=C(CH₃)_x(CH₃)_y), 1.36 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.33 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.15 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.3 (C), 152.3 (C), 137.0 (C), 133.8 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 121.1 (CH), 81.8 (C), 63.7 (CH), 38.0 (CH), 35.2 (CH₂), 32.3 (CH₂), 28.6 (CH₃), 25.8 (CH₃), 22.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.3 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₈NO₃ [M+H]⁺: 330.2064, found: 330.2063.



(*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-*N*-[(*R,E*)-2-methyl-5-phenyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one

(**219**). Colourless oil. R_f (CH₂Cl₂) = 0.50. $[\alpha]_D = -72.7$ (*c* 2.4, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3027, 2974, 2933, 1769, 1694, 1495, 1454, 1375, 1352, 1275, 1235, 1208, 1178, 1158, 1089. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.25 (6H, m, ArH), 7.23–7.18 (4H, m, ArH), 6.42 (1H, d, *J* = 15.7, CH=CHPh), 6.15–6.23 (1H, m, CH=CHPh), 4.52 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.4, CHN), 4.01–3.92 (1H, m, COCH), 3.12 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.4, CH_xH_yPh), 2.72 (1H, dd, *J* = 14.4, 10.0, CH_xH_yPh), 2.64–2.55 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.37–2.29 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.33 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.31 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.21 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ

176.9 (C), 152.3 (C), 137.3 (C), 136.9 (C), 132.3 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 81.9 (C), 63.6 (CH), 37.7 (CH), 37.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 16.5 (CH₃). **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₂₄H₂₈NO₃ [M+H]⁺: 378.2064, found: 378.2067.



Colourless oil. **R_f** (CH₂Cl₂) = 0.55. **IR** (ATR) ν 2973, 2933, 1770, 1695, 1497, 1454, 1375, 1351, 1275, 1235, 1207, 1179, 1158, 1094. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for C₁₉H₂₆NO₃ [M+H]⁺: 316.1907, found: 316.1911.

Major regioisomers (E/Z 3:1): (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(R,E)-2-methyl-4-hexenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (220). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.20 (5H, m, ArH), 5.58–5.32 (2H, m, CH=CH), 4.52 (1H, dd, J = 9.8, 3.1, CHN), 3.87–3.72 (1H, m, COCH), 3.12 (1H, dd, J = 14.5, 3.1, CH_xH_yPh), 2.83 (1H, dd, J = 14.5, 9.8, CH_xH_yPh), 2.42–2.33 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.15–2.07 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.64 (3H, br s, CH=CHCH₃), 1.36 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.34 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.15 (3H, d, J = 6.8, CHCH₃). [*Z isomer*: 2.85 (1H, dd, J = 14.0, 10.1, CH_xH_yPh), 2.46–2.37 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.26–2.16 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.61 (3H, br s, CH=CHCH₃), 1.17 (3H, d, J = 6.7, CHCH₃)]. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 152.3, 137.1, 129.0, 128.6, 127.7, 127.6, 126.7, 81.8, 63.7, 37.7, 36.9, 35.3, 28.6, 22.3, 17.9, 16.3. [*Z isomer*: 177.1, 137.0, 129.0, 126.9, 126.2, 81.9, 63.9, 31.0, 28.6, 22.3, 16.3].

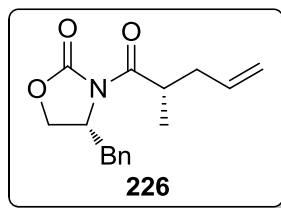
Minor regioisomers (dr 1:1): (S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(2R)-2,3-dimethyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (221). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90–5.78 (1H, m, CH=CH₂, diastereomer X), 5.73–5.63 (1H, m, CH=CH₂, diastereomer Y), 5.05–4.95 (2H, m, CH=CH₂, both), 2.62–2.52 (1H, m, CHCH=CH₂, both), 1.04 (3H, d, J = 7.1, CHCH₃, diastereomer X), 1.00 (3H, d, J = 6.8, CHCH₃, diastereomer Y).

2.5. Allylation of 204. Proof of the stereochemistry

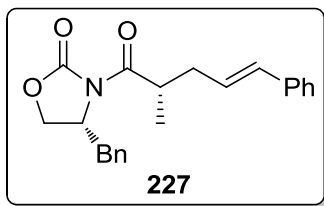
2.5.1. General experimental procedure

The experimental procedure described in section 2.3.1 was followed for the reaction of **204** with the corresponding stannane at T °C for t hours.

2.5.2. Data of adducts 226 and 227



(R)-4-Benzyl-N-[(S)-2-methyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (226). White semisolid [ref¹⁵⁶ mp = 28 °C]. **R_f** (CH₂Cl₂) = 0.50. [**α**]_D = -38.4 (c 1.0, CHCl₃) [ref¹⁵⁶ [**α**]_D = -41.7 (c 1.0, CHCl₃)]. **IR** (ATR) ν 2977, 1776, 1696, 1377, 1349, 1293, 1239, 1196, 1099, 1048. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.19 (5H, m, ArH), 5.89–5.77 (1H, m, CH=CH₂), 5.14–5.04 (2H, m, CH=CH₂), 4.72–4.64 (1H, m, CHN), 4.22–4.12 (2H, m, CH₂O), 3.91–3.81 (1H, m, COCH), 3.29 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.1, CH_xH_yPh), 2.70 (1H, dd, *J* = 13.3, 9.9, CH_xH_yPh), 2.57–2.47 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.29–2.19 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.19 (3H, d, *J* = 7.2, CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (C), 153.1 (C), 135.3 (C), 135.2 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 117.2 (CH₂), 66.0 (CH₂), 55.4 (CH), 38.1 (CH₂), 38.0 (CH₂), 37.1 (CH), 16.4 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 274.1438, found: 274.1446.



(R)-4-Benzyl-N-[(S,E)-2-methyl-5-phenyl-4-pentenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (227). White solid. mp = 96–97 °C. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.10. [**α**]_D = -10.0 (c 1.2, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3022, 2970, 2920, 1778, 1698, 1386, 1238, 1211, 1196. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.11 (10H, m, ArH), 6.46 (1H, d, *J* = 15.9, CH=CHPh), 6.29–6.19 (1H, m, CH=CHPh), 4.73–4.63 (1H, m, CHN), 4.20–4.08 (2H, m, CH₂O), 4.01–3.91 (1H, m, COCH), 3.25 (1H, dd, *J* = 13.6, 2.7, CH_xH_yPh), 2.72–2.56 (1H, m, CHCH_xH_y), 2.61 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.0, CH_xH_yPh), 2.44–2.34 (1H, m, CHCH_xH_y), 1.23 (3H, d, *J* = 6.7, CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (C), 153.1 (C), 137.2 (C), 135.3 (C), 132.4 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (2×CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 66.0 (CH₂), 55.3 (CH), 38.0 (CH₂), 37.6 (CH), 37.5 (CH₂), 16.6 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₄NO₃ [M+H]⁺: 350.1751, found: 350.1750.

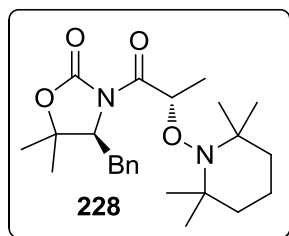
3. STEREOSELECTIVE RADICAL OXIDATION OF *N*-ACYL OXAZOLIDINONE ENOLATES

3.1. Radical aminoxylation with TEMPO

3.1.1. Optimized procedure

TiCl₄ (60 μL, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of *N*-acyl oxazolidinone (0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ⁱPr₂NEt (96 μL, 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 40 min at 0 °C. A solution of TEMPO (164 mg, 1.05 mmol) in CH₂Cl₂ (0.25 mL) was added via canula (1×0.25 mL) and stirring was continued for 2 h at 0 °C. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (2 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was analysed by ¹H NMR and purified by column chromatography (CH₂Cl₂ or hexane/EtOAc).

3.1.2. Data of adducts 228, 230–233 and 236

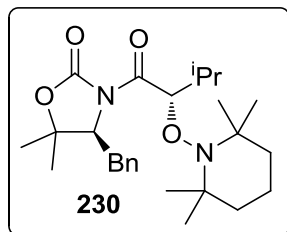


(*S*)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-*N*-[(*S*)-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl)propanoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (**228**). White solid. mp = 94–96 °C. *R*_f (CH₂Cl₂) = 0.25. [*α*]_D = –61.6 (*c* 2.2, CHCl₃, 90% *de*). IR (ATR) ν 2972, 2929, 1778, 1712, 1456, 1375, 1360, 1276, 1240, 1209, 1182, 1133, 1099. HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₄H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: 417.2748, found: 417.2748.

Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.20 (5H, m, ArH), 5.68 (1H, q, *J* = 6.8, CHON), 4.49 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.5, CHN), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.5, 2.5, CH_xH_yPh), 2.80 (1H, dd, *J* = 14.5, 10.8, CH_xH_yPh), 1.55–1.28 (6H, m, (CH₂)₃), 1.46 (3H, d, *J* = 6.8, CHCH₃), 1.32 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.30 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.28–1.00 (12H, m, N(C(CH₃)₂)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5 (C), 152.1 (C), 137.1 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH),

126.7 (CH), 82.4 (C), 80.2 (CH), 63.8 (CH), 59.5 (2×C), 40.2 (2×CH₂), 34.8 (CH₂), 33.9 (CH₃), 33.4 (CH₃), 28.7 (CH₃), 22.4 (CH₃), 20.1 (2×CH₃), 19.0 (CH₃), 17.1 (CH₂).

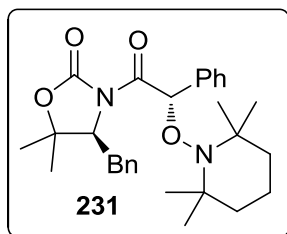
Minor diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (1H, q, *J* = 6.9, CHON), 4.55 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.0, CHN), 3.05 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.0, CH_xH_yPh), 2.91 (1H, dd, *J* = 14.3, 9.2, CH_xH_yPh). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (C), 136.5 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 82.6 (C), 80.3 (CH), 63.0 (CH), 35.3 (CH₂), 28.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 18.7 (CH₃).



(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-3-methyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxo)butanoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (230). White solid. mp = 111–113 °C. *R*_f (CH₂Cl₂) = 0.65. [α]_D = –58.1 (*c* 1.4, CHCl₃, 94% *de*). IR (ATR) ν 2969, 2932, 1778, 1702, 1391, 1376, 1350, 1275, 1235, 1208, 1180, 1092. HRMS (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₄₁N₂O₄ [M+H]⁺: 445.3061, found: 445.3074.

Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.20 (5H, m, ArH), 5.92 (1H, d, *J* = 6.3, CHON), 4.52 (1H, dd, *J* = 10.9, 1.9, CHN), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.5, 1.9, CH_xH_yPh), 2.81 (1H, dd, *J* = 14.5, 10.9, CH_xH_yPh), 2.52–2.42 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.55–1.28 (6H, m, (CH₂)₃), 1.33 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.30 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.28–1.00 (12H, m, N(C(CH₃)₂)₂), 1.06 (3H, d, *J* = 6.8, (CH₃)_xCH(CH₃)_y), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0, (CH₃)_xCH(CH₃)_y). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (C), 152.3 (C), 137.5 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 83.8 (CH), 81.8 (C), 64.2 (CH), 60.1 (C), 59.5 (C), 40.4 (2×CH₂), 34.8 (CH₂), 34.0 (2×CH₃), 31.5 (CH), 28.8 (CH₃), 22.5 (CH₃), 20.2 (2×CH₃), 18.5 (CH₃), 17.1 (CH₂), 16.4 (CH₃).

Minor diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (1H, d, *J* = 6.2, CHON), 3.14 (1H, dd, *J* = 13.5, 4.2, CH_xH_yPh), 2.88 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.5, CH_xH_yPh), 2.19–2.10 (1H, m, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 82.0 (C), 63.4 (CH), 44.0 (2×CH₂), 35.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 11.7 (CH₃).

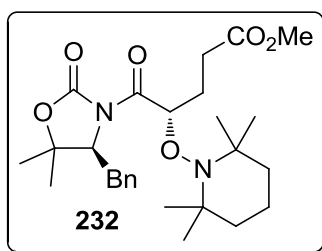


(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxo)-2-phenylacetyl]-1,3-oxazolidin-2-one (231). White solid. mp = 60–62 °C. *R*_f (CH₂Cl₂) = 0.60. [α]_D = +37.8 (*c*

1.1, CHCl_3 , 92% *de*). **IR** (ATR) ν 2970, 2929, 1775, 1704, 1454, 1356, 1276, 1231, 1208, 1176, 1099. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.2904, found: 479.2901.

Major diastereomer: **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.50 (2H, m, ArH), 7.34–7.18 (8H, m, ArH), 6.70 (1H, s, CHON), 4.25 (1H, dd, $J = 10.2, 2.9$, CHN), 3.28 (1H, dd, $J = 14.5, 2.9$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.88 (1H, dd, $J = 14.5, 10.2$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 1.57–1.20 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1.25 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.21 (3H, br s, NCCH_3), 1.16 (3H, br s, NCCH_3), 1.03 (3H, br s, NCCH_3), 0.92 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 0.67 (3H, br s, NCCH_3). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C), 152.4 (C), 138.4 (C), 137.0 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 85.6 (CH), 82.7 (C), 64.3 (CH), 59.9 (C), 59.3 (C), 39.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.8 (CH_3), 33.0 (CH_3), 29.6 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 20.0 (CH_3), 17.0 (CH_2).

Minor diastereomer: **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (1H, s, CHON), 4.55 (1H, dd, $J = 8.7, 4.6$, CHN), 2.67 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.60 (1H, dd, $J = 14.4, 8.7$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (C), 152.2 (C), 137.8 (C), 136.3 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 82.3 (C), 63.1 (CH), 34.7 (CH_2), 28.4 (CH_3), 22.1 (CH_3), 17.0 (CH_2).

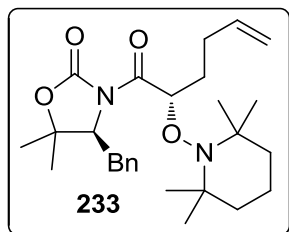


(S)-4-Benzyl-N-[(S)-5-methoxy-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxo)-5-oxopentanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (232). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D^{25} = -24.9$ (c 1.5, CHCl_3 , 86% *de*). **IR** (ATR) ν 2972, 2931, 1773, 1735, 1702, 1455, 1437, 1375, 1352, 1275, 1241, 1208, 1174, 1102. **HRMS** (+ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2959, found: 489.2968.

Major diastereomer: **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.20 (5H, m, ArH), 5.82 (1H, dd, $J = 7.2, 2.8$, CHON), 4.46 (1H, dd, $J = 10.8, 2.3$, CHN), 3.67 (3H, s, CH_3O), 3.32 (1H, dd, $J = 14.5, 2.3$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.81 (1H, dd, $J = 14.5, 10.8$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.52–2.38 (3H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.14–2.04 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2$), 1.60–1.27 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1.39 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.32 (3H, s, $(\text{CH}_3)_x\text{C}(\text{CH}_3)_y$), 1.27–1.00 (12H, m, $\text{N}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_2$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (2 \times C), 152.1 (C), 137.3 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 82.6 (C), 81.2 (CH), 64.0 (CH), 59.7 (2 \times C), 51.6 (CH_3), 40.2 (2 \times CH_2), 34.8 (CH_2), 34.0 (CH_3), 33.4 (CH_3), 28.7 (CH_3), 27.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.5 (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.1 (CH_3), 17.1 (CH_2).

Minor diastereomer: **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (1H, dd, $J = 7.8, 3.1$, CHON), 4.57 (1H, dd, $J = 9.2, 4.6$, CHN), 3.66 (3H, s, CH_3O), 3.06 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{Ph}$), 2.93

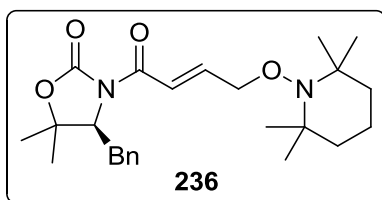
(1H, dd, $J = 14.4, 9.2$, CH_xH_yPh). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C), 136.7 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 82.7 (C), 81.1 (CH), 63.2 (CH), 51.6 (CH₃), 35.5 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.2 (CH₃).



(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(S)-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxy)-5-hexenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (233). White solid. **mp** = 70–72 °C. **R_f** (CH₂Cl₂) = 0.70. **[α]_D** = –28.0 (*c* 2.1, CHCl₃, 90% *de*). **IR** (ATR) ν 2972, 2930, 1774, 1704, 1454, 1375, 1350, 1275, 1235, 1208, 1179, 1133, 1098. **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₄₁N₂O₄ [M+H]⁺: 457.3061, found: 457.3077.

Major diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.20 (5H, m, ArH), 5.87–5.77 (2H, m, CHON+CH=CH₂), 5.87–5.77 (2H, m, CH=CH₂), 4.49 (1H, dd, $J = 10.7, 2.2$, CHN), 3.33 (1H, dd, $J = 14.5, 2.2$, CH_xH_yPh), 2.82 (1H, dd, $J = 14.5, 10.7$, CH_xH_yPh), 2.25–2.11 (2H, m, CH_xH_yCH_xH_yCH=CH₂), 2.11–1.99 (1H, m, CH_xH_yCH=CH₂), 1.89–1.79 (1H, m, CH_xH_yCH₂), 1.60–1.25 (6H, m, (CH₂)₃), 1.32 (6H, s, C(CH₃)₂), 1.25–1.00 (12H, m, N(C(CH₃)₂)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C), 152.1 (C), 137.8 (CH), 137.2 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 114.8 (CH₂), 82.3 (C), 82.1 (CH), 64.1 (CH), 59.7 (2×C), 40.2 (2×CH₂), 34.8 (CH₂), 33.9 (CH₃), 33.6 (CH₃), 31.7 (CH₂), 28.7 (CH₃), 27.8 (CH₂), 22.4 (CH₃), 20.2 (CH₃), 20.1 (CH₃), 17.1 (CH₂).

Minor diastereomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (1H, dd, $J = 9.6, 3.8$, CHN), 3.10 (1H, dd, $J = 14.4, 3.8$, CH_xH_yPh), 2.90 (1H, dd, $J = 14.4, 9.5$, CH_xH_yPh). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C), 138.0 (CH), 136.7 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 114.5 (CH₂), 82.4 (C), 82.0 (CH), 63.4 (CH), 35.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.5 (CH₃), 27.3 (CH₂).

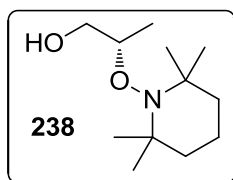


(S)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-N-[(E)-4-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxy)-2-butenoyl]-1,3-oxazolidin-2-one (236). White solid. **mp** = 91–93 °C. **R_f** (90:10 hexane/EtOAc) = 0.20. **[α]_D** = –29.2 (*c* 1.5, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 2973, 2928, 1774, 1682, 1638, 1454, 1354, 1327, 1273, 1233, 1208, 1181, 1158, 1091, 1040. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, dt, $J = 15.6, 2.2$,

COCH=CH), 7.33–7.20 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, dt, $J = 15.6, 4.3$, COCH=CH), 4.56 (1H, dd, $J = 9.9, 3.4$, CHN), 4.55 (2H, dd, $J = 4.3, 2.2$, CH₂O), 3.24 (1H, dd, $J = 14.4, 3.4$, CH_xH_yPh), 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 9.9$, CH_xH_yPh), 1.57–1.27 (6H, m, (CH₂)₃), 1.37 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.36 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.16 (12H, s, N(C(CH₃)₂)₂). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C), 152.4 (C), 145.7 (CH), 137.1 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 119.8 (CH), 82.0 (C), 76.3 (CH₂), 63.7 (CH), 59.9 (2×C), 39.6 (2×CH₂), 35.2 (CH₂), 32.7 (2×CH₃), 28.5 (CH₃), 22.3 (CH₃), 20.1 (2×CH₃), 17.0 (CH₂). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₂₅H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: 429.2748, found: 429.2743.

3.1.3. Removal of the chiral auxiliary from 228

NaBH₄ (52 mg, 1.4 mmol) was added to a solution of **228** (192 mg, 0.46 mmol) in 3:1 THF/H₂O (4.8 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 10 min at 0 °C and then for 4 h at rt. The reaction was quenched by addition of 1 M HCl (1.5 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was diluted with EtOAc (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×10 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was purified by column chromatography (from 90:10 hexane/EtOAc to EtOAc) to afford 62 mg (63% yield) of **238** and 88 mg (93%) of recovered **203**.

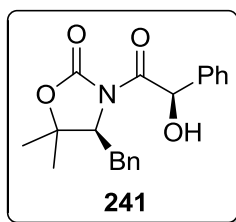


(*S*)-2-(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl)-1-propanol (**238**). Colourless oil. R_f (90:10 hexane/EtOAc) = 0.15. $[\alpha]_D = -29.3$ (c 1.3, CHCl₃, 90% *ee*) [ref¹⁶⁵ *ent*-**238** $[\alpha]_D = +31.9$ (c 0.6, CHCl₃, 90% *ee*)]. IR (ATR) ν 3376 (br), 2972, 2928, 1453, 1375, 1362, 1131, 1043. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (1H, br s, OH), 4.38 (1H, dqd, $J = 9.3, 6.3, 2.2$, CHCH₃), 3.90 (1H, dd, $J = 11.9, 9.3$, CH_xH_yOH), 3.57 (1H, dd, $J = 11.9, 2.2$, CH_xH_yOH), 1.60–1.25 (6H, m, (CH₂)₃), 1.32 (3H, s, NCCH₃), 1.30 (3H, s, NCCH₃), 1.15 (3H, s, NCCH₃), 1.11 (3H, s, NCCH₃), 1.01 (3H, d, $J = 6.3$, CHCH₃). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 76.7 (CH), 69.3 (CH₂), 61.1 (C), 59.8 (C), 40.2 (CH₂), 39.9 (CH₂), 34.5 (CH₃), 32.6 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.3 (CH₃), 17.2 (CH₂), 16.0 (CH₃). HRMS (+ESI): m/z calcd. for C₁₂H₂₆NO₂ [M+H]⁺: 216.1958, found: 216.1964.

3.1.4. N–O bond cleavage of 231

A suspension of **231** (167 mg, 0.35 mmol) and Zn powder (926 mg, 14.0 mmol) in 3:1:1 AcOH/H₂O/THF (12 mL) was heated at 60 °C and with vigorous stirring for 1.5 h. The reaction

mixture was cooled to rt, and the Zn was removed by filtration through Celite® (20 mL CH₂Cl₂ wash). The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was treated with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with 0.5 M NaOH (3×10 mL), dried (MgSO₄) and concentrated. ¹H NMR analysis of the resulting crude showed the presence of a 20:80 mixture of diastereomers, which were separated by column chromatography (from 75:25 to 50:50 hexane/EtOAc) to obtain 8 mg (7% yield) of **240**, 35 mg (29% yield) of **241** and 27 mg (38%) of recovered **203**.



(S)-4-Benzyl-N-[(R)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (241).

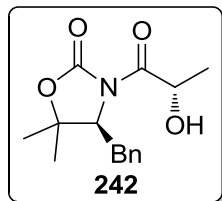
White solid. **mp** = 123–125 °C. **R_f** (75:25 hexane/EtOAc) = 0.50. [**α**]_D = +100.6 (*c* 1.1, CHCl₃).

IR (ATR) ν 3384 (br), 1779, 1678, 1390, 1373, 1354, 1271, 1175, 1158, 1105. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.22 (10H, m, ArH), 6.18 (1H, d, *J* = 8.0, CHOH), 4.38 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.8, CHN), 3.98 (1H, d, *J* = 8.0, OH), 3.23 (1H, dd, *J* = 14.5, 3.8, CH₂H_γPh), 2.95 (1H, dd, *J* = 14.5, 9.5, CH₂H_βPh), 1.31 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.04 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C), 151.8 (C), 138.3 (C), 136.6 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 83.6 (C), 72.8 (CH), 64.5 (CH), 35.3 (CH₂), 28.1 (CH₃), 22.0 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₄₀H₄₂N₂NaO₈ [2M+Na]⁺: 701.2833, found: 701.2828.

3.2. Direct radical hydroxylation with molecular O₂

TiCl₄ (60 μ L, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of **194** (131 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 5 min and anhydrous ¹Pr₂NEt (96 μ L, 0.55 mmol) was added dropwise. The resulting dark red solution was stirred for 40 min at 0 °C and then O₂ was bubbled through the solution via balloon for 10 min at 0 °C. The reaction mixture was allowed to stir at rt, observing a change in colour from dark red to orange-yellow. After 3.5 h the reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl (2 mL) and vigorously stirred at rt for 10 min. The mixture was partitioned with CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2×5 mL) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated. The resulting crude was

purified by column chromatography (85:15 to 70:30 hexane/EtOAc) to afford 24 mg (17% yield, 50% brsm) of **242** and 86 mg (66%) of recovered **194**.



(S)-4-Benzyl-N-[(S)-2-hydroxypropanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-one (242). White solid. **mp** = 45–47 °C. **R_f** (85:15 hexane/EtOAc) = 0.10. **[α]_D** = –36.5 (*c* 1.1, CHCl₃). **IR** (ATR) ν 3451 (br), 2982, 2930, 1772, 1695, 1454, 1392, 1354, 1275, 1250, 1209, 1182, 1125, 1100, 1036. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.21 (5H, m, ArH), 5.04 (1H, dq, *J* = 7.1, 6.6, CHOH), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.7, CHN), 3.76 (1H, d, *J* = 7.1, CHOH), 3.18 (1H, dd, *J* = 14.5, 3.7, CH_xH_yPh), 2.93 (1H, dd, *J* = 14.5, 9.5, CH_xH_yPh), 1.42 (3H, d, *J* = 6.6, CHCH₃), 1.40 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y), 1.39 (3H, s, (CH₃)_xC(CH₃)_y). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (C), 152.7 (C), 136.5 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 83.6 (C), 67.1 (CH), 64.0 (CH), 35.1 (CH₂), 28.5 (CH₃), 22.2 (CH₃), 19.7 (CH₃). **HRMS** (+ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 278.1387, found: 278.1392.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1. b) Christmann, M.; Bräse, S. *Asymmetric Synthesis: The Essentials*; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- ² Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- ³ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. b) Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. c) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506.
- ⁴ a) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1995**. b) Gnass, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899.
- ⁵ a) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. b) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- ⁶ a) Ariza, X.; Garcia, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Synthesis* **2011**, 2175. b) Romea, P.; Urpí, F. *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions, Cap. I*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- ⁷ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 259.
- ⁸ Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505.
- ⁹ Solsona, J. G. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2005**.
- ¹⁰ a) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519. b) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5379.
- ¹¹ Villar, C. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2005**.
- ¹² Rodríguez, V. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2007**.
- ¹³ Rodríguez-Cisterna, V.; Villar, C.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6631.
- ¹⁴ Nebot, J. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- ¹⁵ Nebot, J.; Figueras, S.; Romea, P.; Urpí, F.; Ji, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11090.
- ¹⁶ Esteve, J. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- ¹⁷ Velasco, J. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- ¹⁸ Esteve, J.; Jiménez, C.; Nebot, J.; Velasco, J.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6045.
- ¹⁹ a) Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566. b) Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279.
- ²⁰ Lorente, A. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2009**.
- ²¹ Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- ²² Matas, S. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- ²³ Alcoberro, S. *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2009**.
- ²⁴ Solà, R. *Màster en Química Avançada (Química Orgànica)*, Universitat de Barcelona, **2013**.
- ²⁵ Moreira, I. d. P. R.; Bofill, J. M.; Anglada, J. M.; Solsona, J. G.; Nebot, J.; Romea, P.; Urpí, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3242.

- ²⁶ Beaumont, S.; Ilardi, E. A.; Monroe, L. R.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1482.
- ²⁷ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- ²⁸ Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613.
- ²⁹ a) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4869. b) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.
- ³⁰ Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Heidelberg, **1999**; Vol. 3, 997.
- ³¹ a) Palomo, C.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Oiarbide, M.; Rodríguez, S.; Linden, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 180. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193. Per a una aplicació en síntesi total, vegeu: c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Pazos, R.; Odriozola, J. M.; Bañuelos, P.; Tello, M.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126.
- ³² Trost, B. M.; Urabe, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3982.
- ³³ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.
- ³⁴ Fürstner, A.; Kattinig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.
- ³⁵ Lorenz, M.; Bluhm, N.; Kalesse, M. *Synthesis* **2009**, 3061.
- ³⁶ a) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 2, 239. b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.
- ³⁷ a) Evans, D. A.; Urpí, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215. b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpí, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. c) Paterson, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 2, 301. d) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807. e) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883. f) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
- ³⁸ Ghosh, A. K.; Shevlin, M. *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vol. 1, 63.
- ³⁹ a) González, A.; Aiguadé, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8949. b) Figueras, S.; Martín, R.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1637.
- ⁴⁰ Ferreró, M.; Galobardes, M.; Martín, R.; Montes, T.; Romea, P.; Rovira, R.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synthesis* **2000**, 1608.
- ⁴¹ a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. b) Yan, T.-H.; Hung, A.-W.; Lee, H.-C.; Chang, C.-S.; Liu, W.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3301.
- ⁴² Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837.
- ⁴³ a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. c) Wu, Y. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908. d) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456.
- ⁴⁴ Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- ⁴⁵ a) Ley, S. V.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Brasca, M. G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; et, a. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7161. b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348. c) Konno, K.; Fujishima, T.; Maki, S.; Liu, Z.; Miura, D.; Chokki, M.;

Ishizuka, S.; Yamaguchi, K.; Kan, Y.; Kurihara, M.; Miyata, N.; Smith, C.; DeLuca, H. F.; Takayama, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4247.

⁴⁶ Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.

⁴⁷ Michel, P.; Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, 1598.

⁴⁸ Schmid, C. R.; Bryant, J. D. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 6.

⁴⁹ a) Chen, S.-Y.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2168. b) Noda, Y.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2137. c) Takahata, H.; Uchida, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201. d) Berkenbusch, T.; Brückner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11461.

⁵⁰ Zhang, Y.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6262.

⁵¹ a) Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014. b) De Vita, V. T., Jr.; Hellman, S.; Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles And Practice Of Oncology*; 7a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, **2005**.

⁵² a) Schinzer, D. *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; Vol. 1, 311. b) Luduvico, I.; Le Hyaric, M.; De Almeida, M. V.; Da Silva, A. D. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 49.

⁵³ Martin, H. J.; Pojarliev, P.; Kählig, H.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2261.

⁵⁴ Kiyooka, S.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009.

⁵⁵ a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099. c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.

⁵⁶ Zhang, W.-Y.; Jakiela, D. J.; Maul, A.; Knors, C.; Lauher, J. W.; Helquist, P.; Enders, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4652.

⁵⁷ a) Saleur, D.; Bouillon, J.-P.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6535. b) Galobardes, M.; Mena, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6145.

⁵⁸ Isaac, B. G.; Ayer, S. W.; Elliott, R. C.; Stonard, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7220.

⁵⁹ Miller-Wideman, M.; Makkar, N.; Tran, M.; Isaac, B.; Biest, N.; Stonard, R. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 914.

⁶⁰ Koguchi, Y.; Nishio, M.; Kotera, J.; Omori, K.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 970.

⁶¹ a) Sakai, Y.; Tsujita, T.; Akiyama, T.; Yoshida, T.; Mizukami, T.; Akinaga, S.; Horinouchi, S.; Yoshida, M.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 863. b) Hasegawa, M.; Miura, T.; Kuzuya, K.; Inoue, A.; Won, K. S.; Horinouchi, S.; Yoshida, T.; Kunoh, T.; Koseki, K.; Mino, K.; Sasaki, R.; Yoshida, M.; Mizukami, T. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 229.

⁶² Edmunds, A. J. F.; Trueb, W.; Oppolzer, W.; Cowley, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2785.

⁶³ a) Blakemore, P. R.; Kocieński, P. J.; Morley, A.; Muir, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955. b) Banwell, M.; McLeod, M.; Premraj, R.; Simpson, G. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1631. c) Zhang, Y.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3141. d) Murray, T. J.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3429. e) Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 66.

⁶⁴ Edmunds, A. J. F.; Arnold, G.; Hagmann, L.; Schaffner, R.; Furlenmeier, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1365.

⁶⁵ Huang, H.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836.

⁶⁶ Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529.

-
- ⁶⁷ Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.
- ⁶⁸ Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- ⁶⁹ Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294.
- ⁷⁰ Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1879.
- ⁷¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- ⁷² Achmatowicz Jr, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973.
- ⁷³ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
- ⁷⁴ Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256.
- ⁷⁵ Barton, D. H. R.; Motherwell, R. S. H.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2363.
- ⁷⁶ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.
- ⁷⁷ Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293.
- ⁷⁸ Crimmins, M. T.; Kirincich, S. J.; Wells, A. J.; Choy, A. L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3675.
- ⁷⁹ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- ⁸⁰ a) Semmelhack, M. F.; Kim, C.; Zhang, N.; Bodurow, C.; Sanner, M.; Dobler, W.; Meier, M. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2035. b) White, J. D.; Hong, J.; Robarge, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1463.
- ⁸¹ a) Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12894. b) Yang, Z.; Xie, X.; Jing, P.; Zhao, G.; Zheng, J.; Zhao, C.; She, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 984. c) Yang, Z.; Zhang, B.; Zhao, G.; Yang, J.; Xie, X.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5916. d) Kuntiyong, P.; Lee, T. H.; Kranemann, C. L.; White, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7884.
- ⁸² Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
- ⁸³ Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 34.
- ⁸⁴ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
- ⁸⁵ a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168. b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.
- ⁸⁶ Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683.
- ⁸⁷ a) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3041. b) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7492.
- ⁸⁸ a) Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816. b) Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864. c) Bates, R. W.; Song, P. *Synthesis* **2010**, 2935. d) Wang, B.; Hansen, T. M.; Wang, T.; Wu, D.; Weyer, L.; Ying, L.; Engler, M. M.; Sanville, M.; Leitheiser, C.; Christmann, M.; Lu, Y.; Chen, J.; Zunker, N.; Cink, R. D.; Ahmed, F.; Lee, C.-S.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484.
- ⁸⁹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- ⁹⁰ a) Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188. b) Chatgililoglu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2310. c) Chatgililoglu, C.; Lalevéé, J. *Molecules* **2012**, *17*, 527.
- ⁹¹ Tormo, J.; Fu, G. C. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 239.

- ⁹² Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
- ⁹³ a) Clarke, P. A.; Holton, R. A.; Kayaleh, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2687. b) Clarke, P. A.; Kayaleh, N. E.; Smith, M. A.; Baker, J. R.; Bird, S. J.; Chan, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5226. c) Clarke, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4761. d) Clarke, P. A.; Arnold, P. L.; Smith, M. A.; Natrajan, L. S.; Wilson, C.; Chan, C. *Chem. Commun.* **2003**, 2588.
- ⁹⁴ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868. b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong III, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650.
- ⁹⁵ Magauer, T.; Martin, H. J.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 507.
- ⁹⁶ a) Chen, C.-L.; Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 409. b) Fujiwara, K.; Hirose, Y.; Sato, D.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4263. c) Fujiwara, K.; Tanaka, K.; Katagiri, Y.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4543.
- ⁹⁷ a) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379. b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.
- ⁹⁸ a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. b) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
- ⁹⁹ Trost, B. M.; Sieber, J. D.; Qian, W.; Dhawan, R.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5478.
- ¹⁰⁰ a) Negishi, E.-i. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2002**; Vol. 1, Part III. b) Negishi, E.-i.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Cap. 15*; 2a ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. c) Negishi, E.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233.
- ¹⁰¹ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- ¹⁰² Wipf, P.; Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853.
- ¹⁰³ Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.
- ¹⁰⁴ Zhu, G.; Negishi, E.-i. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 311.
- ¹⁰⁵ Huang, Z.; Negishi, E.-i. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675.
- ¹⁰⁶ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) Miyaura, N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Cap. 2*; 2a ed.; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- ¹⁰⁷ Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
- ¹⁰⁸ Uenishi, J.-i.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.
- ¹⁰⁹ a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162. b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446. c) Roush, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411.
- ¹¹⁰ Markó, I. E.; Murphy, F.; Dolan, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2507.
- ¹¹¹ a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531. b) Jiang, X.; Liu, B.; Lebreton, S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6386.
- ¹¹² Arase, A.; Hoshi, M.; Mijin, A.; Nishi, K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1957.
- ¹¹³ Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M. *Synthesis* **2004**, 1814.
- ¹¹⁴ a) Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wei, H.-X.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433. b) Fürstner, A.; Nevado, C.; Waser, M.; Tremblay, M.; Chevrier, C.; Teplý, F.; Aïssa, C.; Moulin, E.; Müller, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150.

-
- ¹¹⁵ També es formà el seu trímer cíclic. Vegeu exemples a: a) Kerins, F.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968. b) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031.
- ¹¹⁶ a) Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831. b) Paterson, I.; Watson, C.; Yeung, K.-S.; Ward, R. A.; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11955. c) Crimmins, M. T.; Caussanel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3128. d) Lovric, M.; Ceganec, I.; Litvic, M.; Bartolincic, A.; Vinkovic, V. *Croat. Chem. Acta* **2007**, *80*, 109. e) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774.
- ¹¹⁷ Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.
- ¹¹⁸ Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279.
- ¹¹⁹ a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. c) Thirumalaikumar, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 67.
- ¹²⁰ Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3246.
- ¹²¹ Huang, H.; Zhu, K.; Wu, W.; Jin, Z.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 461.
- ¹²² Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Odriozola, I.; Linden, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4829.
- ¹²³ Blay, G.; Fernández, I.; Molina, E.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8069.
- ¹²⁴ Holan, M.; Pohl, R.; Císarová, I.; Jahn, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3459.
- ¹²⁵ Bernardi, A.; Dotti, P.; Poli, G.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5597.
- ¹²⁶ Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750.
- ¹²⁷ Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2365.
- ¹²⁸ Olivella, A.; Rodríguez-Escrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1578.
- ¹²⁹ Deng, G.; Tian, X.; Qu, Z.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773.
- ¹³⁰ Gómez, A. *Màster en Química Orgànica*, Universitat de Barcelona, **2013**.
- ¹³¹ Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2754.
- ¹³² Cozzi, P. G.; Solari, E.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1361.
- ¹³³ Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.
- ¹³⁴ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.
- ¹³⁵ Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527.
- ¹³⁶ Ambhaikar, N. B.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3690.
- ¹³⁷ Zambrana, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Luján, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8575.
- ¹³⁸ Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045.
- ¹³⁹ a) Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 5443. b) Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570. c) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3803. d) Ansari, A. A.; Lahiri, R.; Vankar, Y. D. *Arkivoc* **2013**, 316.
- ¹⁴⁰ Larrosa, I. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2004**.

-
- ¹⁴¹ Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Balsells, D.; Vilarrasa, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4651.
- ¹⁴² Gálvez, E. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2011**.
- ¹⁴³ Gálvez, E.; Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Synlett* **2009**, 2982.
- ¹⁴⁴ Gu, Z.-H.; Herrmann, A. T.; Zakarian, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7136.
- ¹⁴⁵ Amatov, T.; Jahn, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4542.
- ¹⁴⁶ Enholm, E. J.; Lavieri, S.; Córdova, T.; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 531.
- ¹⁴⁷ Sibi, M. P.; Ji, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 190.
- ¹⁴⁸ Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702.
- ¹⁴⁹ Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093.
- ¹⁵⁰ Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Prasad, R. S.; Sanganee, H. J. *Synlett* **1998**, 519.
- ¹⁵¹ Prashad, M.; Kim, H.-Y.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9369.
- ¹⁵² Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77.
- ¹⁵³ Harrowven, D. C.; Curran, D. P.; Kostiuik, S. L.; Wallis-Guy, I. L.; Whiting, S.; Stenning, K. J.; Tang, B.; Packard, E.; Nanson, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6335.
- ¹⁵⁴ a) Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 118. b) Chatterjee, I.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11257.
- ¹⁵⁵ a) Rim, C.; Son, D. Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3443. b) Adachi, Y.; Kamei, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4446.
- ¹⁵⁶ Schinzer, D.; Bauer, A.; Schieber, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492.
- ¹⁵⁷ Harston, P.; Wardell, J. L.; Marton, D.; Tagliavini, G.; Smith, P. J. *Inorg. Chim. Acta* **1989**, *162*, 245.
- ¹⁵⁸ Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.
- ¹⁵⁹ Pouliot, M.; Renaud, P.; Schenk, K.; Studer, A.; Vogler, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6037.
- ¹⁶⁰ Dinca, E.; Hartmann, P.; Smrček, J.; Dix, I.; Jones, P. G.; Jahn, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4461.
- ¹⁶¹ Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
- ¹⁶² Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartroli, J.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957.
- ¹⁶³ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- ¹⁶⁴ Herrmann, A. T.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6976.
- ¹⁶⁵ Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6638.
- ¹⁶⁶ Boger, D. L.; Garbaccio, R. M.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8875.
- ¹⁶⁷ Aquesta isomerització ha estat documentada per a l'homòleg derivat de l'auxiliar d'Evans: Ahn, K.-H.; Kim, Y. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4361.
- ¹⁶⁸ Chen, B.-C.; Zhou, P.; Davis, F. A.; Ciganek, E. *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2003**; Vol. 62, 1.

- ¹⁶⁹ a) Mimoun, H.; Seree de Roche, I.; Sajus, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1481. b) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944.
- ¹⁷⁰ Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
- ¹⁷¹ Yang, Y.; Fu, X.; Chen, J.; Zhai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9825.
- ¹⁷² Adam, W.; Metz, M.; Prechtel, F.; Renz, M. *Synthesis* **1994**, 563.
- ¹⁷³ Lubin, H.; Tessier, A.; Chaume, G.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1496.
- ¹⁷⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, **1986**.
- ¹⁷⁵ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09 (Revision B.1)*; Gaussian Inc.: Wallingford CT **2010**.
- ¹⁷⁶ a) Becke, D. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- ¹⁷⁷ Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
- ¹⁷⁸ Chernega, A. N.; Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Goodwin, C. J.; Hepworth, D.; Prasad, R. S.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4167.
- ¹⁷⁹ Matsutani, H.; Ichikawa, S.; Yaruva, J.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4541.
- ¹⁸⁰ Wasicak, J. T.; Donaldson, W. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 133.
- ¹⁸¹ Davies, S. G.; Sanganee, H. J.; Szolcsanyi, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3337.
- ¹⁸² Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Green, R.; Mahon, M. F.; Merritt, A.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2896.
- ¹⁸³ Peed, J.; Domínguez, I. P.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3592.
- ¹⁸⁴ Sibi, M. P.; Soeta, T.; Jasperse, C. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5366.
- ¹⁸⁵ Peed, J.; Davies, I. R.; Peacock, L. R.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 543.
- ¹⁸⁶ Taniguchi, M.; Nunnery, J. K.; Engene, N.; Esquenazi, E.; Byrum, T.; Dorrestein, P. C.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 393.
- ¹⁸⁷ Peddie, V.; Butcher, R. J.; Robinson, W. T.; Wilce, M. C. J.; Traore, D. A. K.; Abell, A. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6655.
- ¹⁸⁸ Chan, P. C. M.; Chong, J. M.; Kousha, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2703.
- ¹⁸⁹ Le Quan, M.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 45.