



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Aproximació a la síntesi de la fluvirucina B₂

Enric Llàcer Nicolás

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.

Tesi Doctoral
Programa de Doctorat de Química Orgànica

APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE LA FLUVIRUCINA B₂

Enric Llàcer Nicolás



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Departament de Química Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona

Tesi presentada per Enric Llàcer Nicolás per tal d'accedir al grau de
DOCTOR PER LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

Enric Llàcer Nicolás

Dirigida i revisada per:

Dr. Jaume Vilarrasa i Llorens

Dr. Fèlix Urpí i Tubella

Barcelona, octubre 2015

A la Laura i l'Arlet

El treball experimental d'aquesta Tesi Doctoral ha estat realitzat íntegrament en el Departament de Química Orgànica de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona des de setembre del 2006 al maig del 2012, sota la supervisió del Dr. Jaume Vilarrasa i Dr. Fèlix Urpí. Des de l'octubre del 2006 fins a l'octubre del 2010 he gaudit d'una Beca pre-doctoral de Recerca i Docència de la Universitat de Barcelona.

Vull agrair als meus directors de Tesi, en Jaume i en Fèlix, els consells, discussions i temps dedicat a la meva formació. D'ells he après com treballar amb rigor científic i, m'han deixat a la meua lliure disposició el llarg camí de formació d'un doctorant, permetent així, ensupegar-me i posteriorment donar-me les precises indicacions per seguir endavant.

També vull agrair els consells i formació rebuda per part dels diferents membres del professorat de l'antic grup 07 al llarg dels diferents seminaris i reunions, al Dr. Pere Romea, al Dr. Xavier Ariza i en especial a la Dra. Anna Maria Costa, per transmetre'm la passió per la química (quants mecanismes de reacció i explicacions a seminaris hem arribat a dibuixar als tovallons de paper durant els àpats).

Vull fer extens el meu agraïment a tots els companys que han passat per el grup 07 i han contribuït a la meua formació acadèmica i personal. Les Caros, les Martes, el Jordi Ortiz, la Cris Villar, la Laia Esteban, el Carles Isart, en Lluís Bosch, l'Oriol Pineda, el Quim Caner, la Mire, el Jorge Esteban, el Jordi Burés, la Mar, el Johan, el Quim Nebot, la Irina, la Olga Gorcs, l'Igor, el Joanga i molts d'altres. També fer extens aquest agraïment a les noves incorporacions (ja no tant novells) el Jokin, el Dani Sánchez, el Basti, la "Laure", el Héctor i molts d'altres. A tots ells ha estat un plaer compartir moments i experiències dins i fora del laboratori.

No em deixaré d'agrair al petit grup de privilegiats que vàrem compartir el mateix espai minúscul que va ser per nosaltres el nostre univers químic de formació i aprenentatge (professional i personal). El famós laboratori CALO. Agrair al meu mentor i amic Carles Rodríguez ESCRICH (CRE) tot el que he après de química i transmetre'm la seva passió per la investigació. A la Glòria i l'Elena Gago i en especial menció a l'Anna Olivella, per ser com és, sempre amb un somriure i tenir una capacitat humana inigualable.

Així mateix, també vull agrair la feina dels membres del Serveis Científico-Tècnics, a la Tere i el Francisco de ressonància i, a la Laura i Irene de masses, per els seus consells i ajuda disposada.

Vull agrair a tots els companys i amics del 4rt torn i en general de B | Braun Medical pel suport i ànims transmesos al llarg de tots aquests anys fins l'actualitat (ja sigui durant la Llicenciatura com en la realització d'aquest present treball de Tesi).

Finalment vull agrair als meus pares el seu suport incondicional a un fill on han vist recompensat l'esforç de tota una vida i, com sempre els he dit, amb ells els ha tocat ensenyar-me l'assignatura més meravellosa i difícil, la vida.

Evidentment i per últim gràcies a la Laura per ser sempre al meu costat i compartir el camí de formar una família.

Índex General

Capítol 1

| | |
|---------------------|----|
| Introducció general | 15 |
|---------------------|----|

Capítol 2

| | |
|--|----|
| Síntesi de la fluvirucinina B ₂ | 59 |
| Síntesi de la fluvirucinina B ₁ | 98 |

Capítol 3

| | |
|----------------------------|-----|
| Síntesi de la L-micosamina | 111 |
| Síntesi de la D-micosamina | 137 |

Capítol 4

| | |
|---|-----|
| Glicosilació de la fluvirucinina B ₂ amb la L-micosamina | 145 |
|---|-----|

| | |
|----------------------------|-----|
| Resum i conclusions | 161 |
|----------------------------|-----|

Part experimental

| | |
|-----------------------------------|-----|
| General experimental methods | 171 |
| Experimental section of chapter 2 | 177 |
| Experimental section of chapter 3 | 207 |
| Experimental section of chapter 4 | 247 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| Abreviatures i acrònims | 259 |
|--------------------------------|-----|

| | |
|---------------------------|-----|
| Índex de compostos | 263 |
|---------------------------|-----|

| | |
|---------------------|-----|
| Bibliografia | 271 |
|---------------------|-----|

CAPÍTOL 1

INTRODUCCIÓ

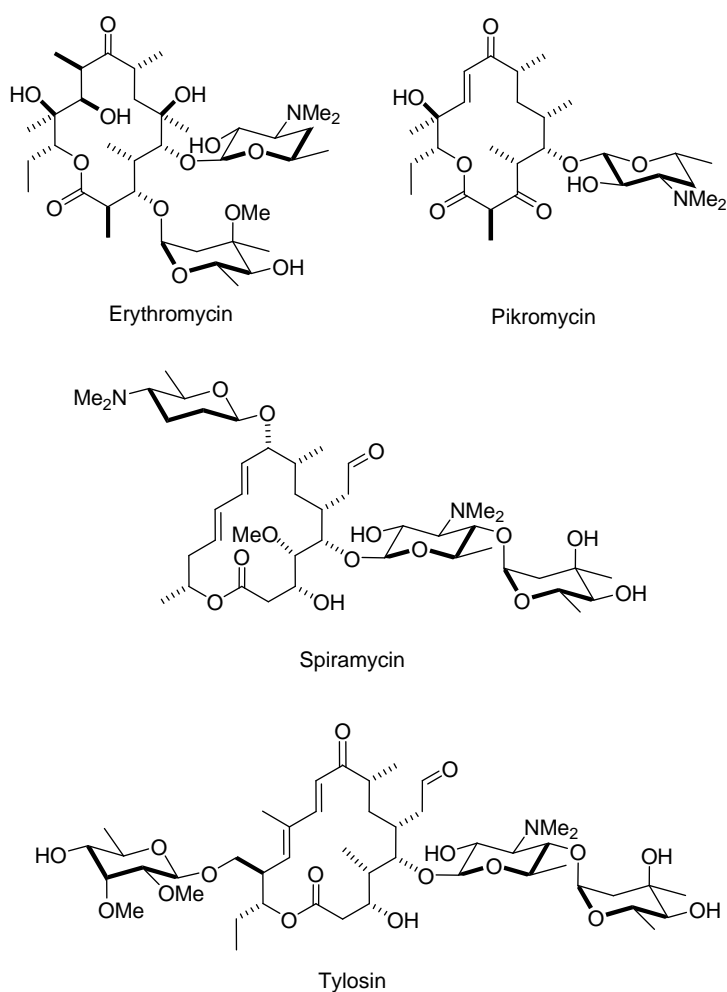
CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

| | |
|--|----|
| 1.1 Introducció general | 15 |
| 1.2 Precedents sintètics | |
| 1.2.1 Síntesi de la fluvirucina B ₁ (4) de Hoveyda i col. | 19 |
| 1.2.2 Síntesi de les fluvirucinines B ₁ (10) i B ₀ (57) | 24 |
| 1.2.2.1 Síntesi de la fluvirucinina B ₁ (10) de Trost i col. | 24 |
| 1.2.2.2 Síntesi de la fluvirucinina B ₀ (57) de Baltrusch i col. | 27 |
| 1.2.3 Precedents sintètics de l'aminosucre micosamina | 30 |
| 1.2.3.1 Aproximació a la D-micosamina 70 de Nicolaou i col. | 31 |
| 1.2.3.2 Aproximació a la D-micosamina 80 de Carreira i col. | 33 |
| 1.2.3.3 Aproximació a la D-micosamina 93 de Newmann i col. | 36 |
| 1.3 Precedents al grup de recerca | |
| 1.3.1 Síntesi de les fluvirucinines B ₁ (10) i B ₂ (11) | 38 |
| 1.3.1.1 Síntesi de la Fluvirucinina B ₁ (10) de Manuel Martín | 38 |
| 1.3.1.1.1 Anàlisi retrosintètica de la fluvirucinina B ₁ (10) | 38 |
| 1.3.1.1.2 Síntesi de la metil cetona 104 i l'aldehid 48 | 39 |
| 1.3.1.1.3 Reacció aldòlica diastereoselectiva | 42 |
| 1.3.1.1.4 Macrolactonització i darreres etapes de la síntesi | 43 |
| 1.3.1.2 Aproximació a les fluvirucinines B ₁ (10) i B ₂ (11) de Gemma Espasa | 44 |
| 1.3.1.3 Aproximació a la fluvirucinina B ₂ (11) de Glòria Freixas | 45 |
| 1.3.2 Síntesi de la L-micosamina 136 de Joaquín Nebot | 46 |
| 1.4 Anàlisi retrosintètica i objectius de la present memòria | |
| 1.4.1 Anàlisi retrosintètica | 50 |
| 1.4.1.1 Anàlisi retrosintètica de la fluvirucinina II | 51 |
| 1.4.1.2 Anàlisi retrosintètica de l'aminosucre III | 52 |
| 1.4.2 Objectius de la present memòria | 53 |

1.1 Introducció general

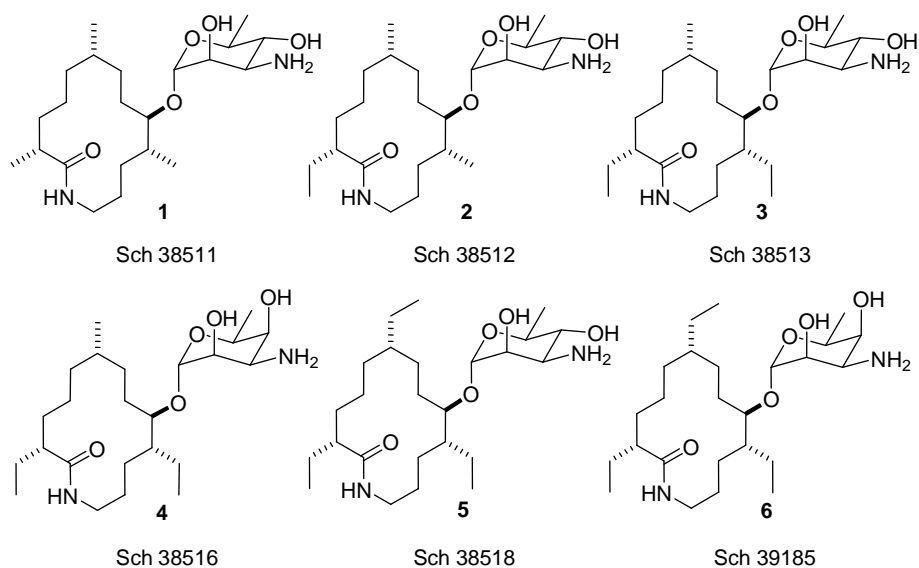
La natura és un magatzem inesgotable de possibles nous fàrmacs amb una elevada activitat biològica. Però sovint molts d'aquests compostos biològicament actius, la natura els proporciona en una quantitat molt minsa, o el seu aïllament resulta molt tediós i poc efectiu. És per això, que la síntesi orgànica racionalitza esforços vers la necessitat pràctica d'obtenir aquestes estructures orgàniques, essent cadascuna d'elles un nou repte que impulsa el descobriment de nous mètodes sintètics o de noves transformacions dins del camp de la química i d'altres camps del coneixement.

Dins de l'ampli espectre d'estructures orgàniques amb activitat terapèutica, o en vies de demostrar-ho, un dels grups més estudiats són les macròlides,¹ que es poden deescriure de manera general com macrolactones (o macrolactames), normalment d'entre 14 i 16 baules que presenten molts centres estereogènics i un o més d'un carbohidrat a la seva estructura (vegeu esquema 1.1). La eritromicina,² descoberta per extraccions d'un cultiu de *Streptomyces erythreus*, n'és un exemple que té un ampli ventall d'aplicacions farmacològiques conegudes.



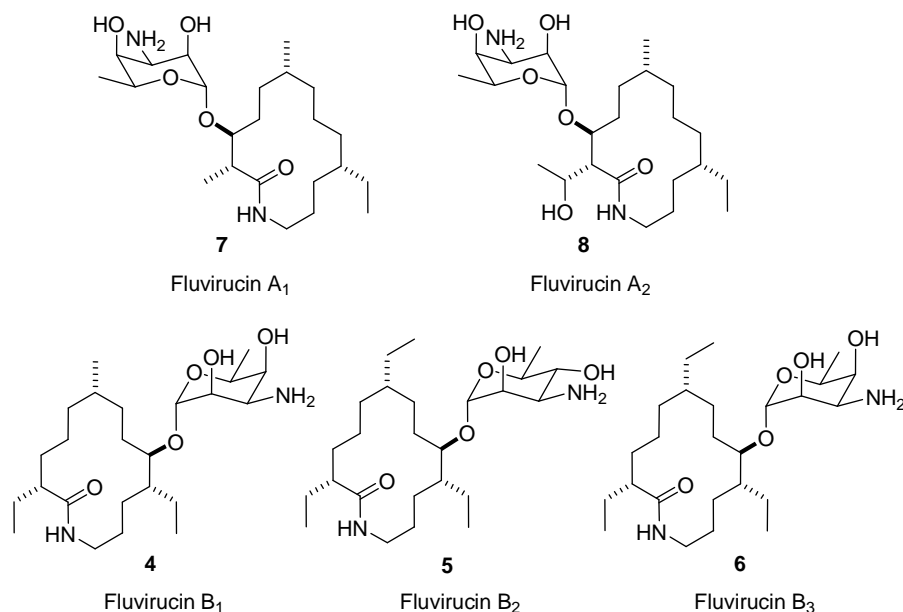
Esquema 1.1

A finals del segle passat, diversos grups d'investigació descobriren un nou grup de polioximacròlides que presenten un anell macrolactàmic de 14 baules amb diversos centres estereogènics alternats i glicosidat amb un aminosucre. Mes concretament, un grup de investigació de Schering-Ploug aïllà d'un cultiu de la *Actinomadura Vulgaris* el que coneixen avui en dia com la família de compostos dels Sch's (vegeu esquema 1.2).³ Unes macrolactames, amb una elevada activitat antifúngica, de 13 àtoms de carboni amb 4 centres estereogènics, localitzats generalment als carbonis: C2, C6, C9 i C10. Normalment el C9, presenta un grup hidroxil glicosidat amb un aminosucre.



Esquema 1.2

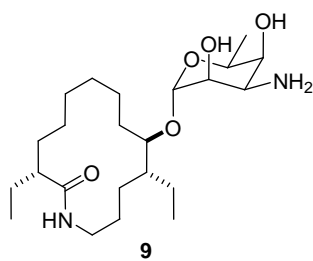
Quasi simultàniament, un grup d'investigació de Bristol-Myers aïllà de cultius d'*Actinomicets* el que coneixem avui com la família de compostos de les fluvirucines amb activitat antifúngica i antivírica.⁴ Tornen a ser estructures amb el mateix esquelet macrolactàmic que els Sch's i amb els mateixos aminosucre. No va ser fins passats uns anys que es varem establir les configuracions absolutes dels centres estereogènics de l'anell macrolactàmic i dels aminosucre. Aleshores, es va poder determinar que les aglicones d'algunes de les fluvirucines eren idèntiques a les d'alguns Sch's i que sorprenentment les fluvirucines B₁₋₃ contenen els mateixos aminosucre que els dels Sch's.



Esquema 1.3

Anys més tard, la fluvirucina B₂ (**5**) va ser aïllada de l'espècie *Streptomyces* MJ677-72F5 i va demostrar inhibició específica davant fosfatidilinositol fosfolipasa C (PI-PLC), un enzim important en el creixement cel·lular, amb una IC₅₀ de 1.6 µg/mL.⁵

Mes recentment, ha estat aïllada el que es coneix com fluvirucina B₀ (**9**) a partir de cultius de la *Nonomureae turkmeniaca*, juntament amb les conegudes Fluvirucines B₁ (**4**) i B₃ (**6**), a les quals se les atribueix una activitat també antihelmíntica.⁶

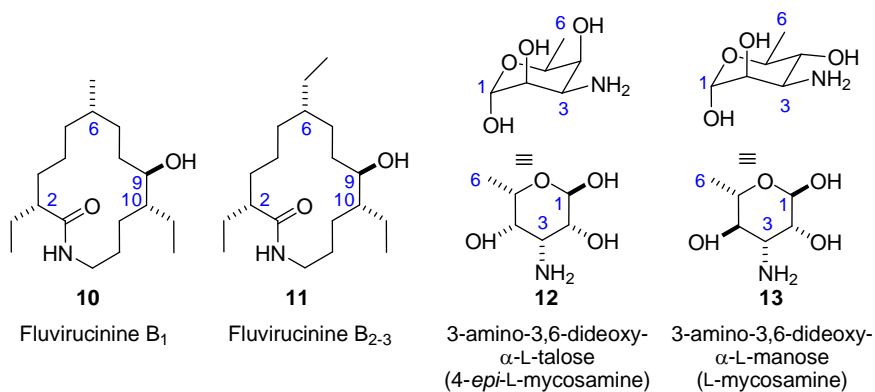
Fluvirucina B₀

Esquema 1.4

El fet que aquestes macrolactames tinguin centres estereogènics consecutius (excepte C₉ i C₁₀), fet que dificulta el control esterequímic, que continguin un aminosucre i una activitat biològica notable, fa que no sigui estrany, doncs, que aquesta família de compostos tinguin un gran interès per part de moltes companyies farmacèutiques i de nombrosos grups de recerca. Precisament, pel repte que això suposa, el nostre grup de recerca també abordarà la síntesi d'aquestes estructures. Així,

en el present treball ens centrarem en la síntesi de la fluvirucina B₂ (**5**) i també d'altres anàlegs en l'estructura carbonada de l'anell macrolactàmic o de l'aminosucre.

La configuració absoluta de l'anell macrolactàmic, tant de la fluvirucina B₁ (**4**) com la fluvirucina B₂ (**5**), es van establir com a 2*R*, 6*S*, 9*R* i 10*R*.^{4a} Per el que fa als aminosucre es van determinar com el 3-amino-3,6-didesoxi-*L*-talopiranososa (**12**) (4-*epi-L*-micosamina) per la fluvirucina B₁ (**4**), i com el 3-amino-3,6-didesoxi-*L*-manopiranososa (**13**) (*L*-micosamina) per a la Fluvirucina B₂ (**5**). Cal remarcar que l'estructura macrolactàmica sense l'aminosucre, es a dir l'aglicona ("a" sense, "glykos"sucres) rep el non de fluvirucinina.

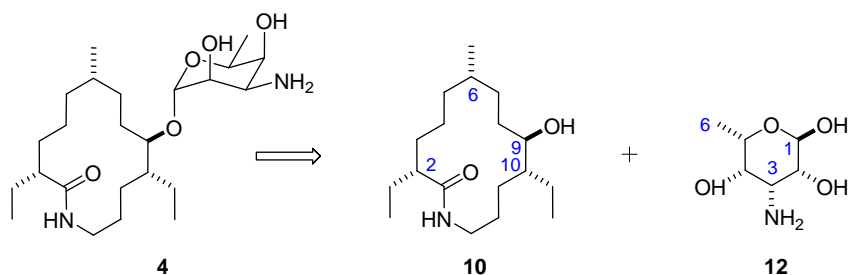


Esquema 1.5

1.2 Precedents Sintètics

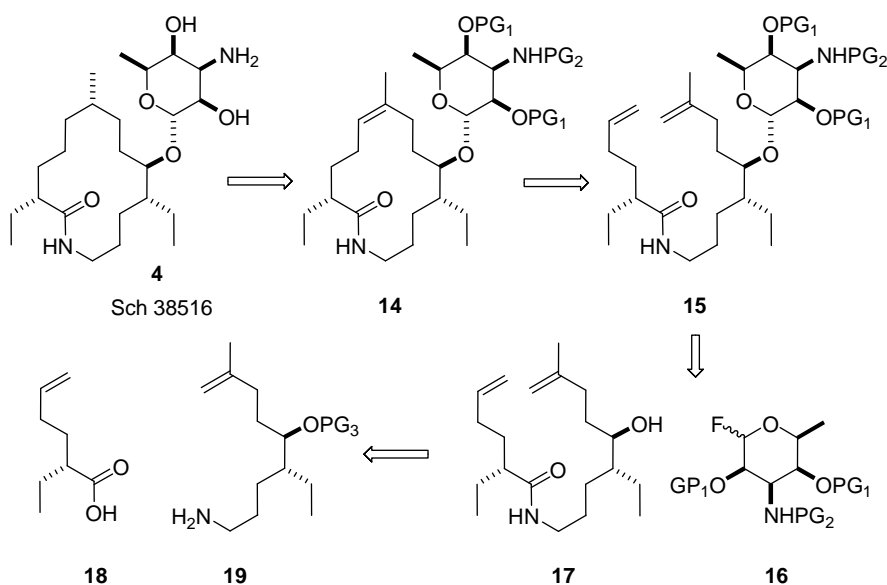
1.2.1 Síntesi de l'Sch 38516 (4) de Hoveyda i col

La primera síntesi total descrita quan s'inicià aquest treball per l'Sch38516 (**4**) fou duta a terme per Hoveyda i col.⁷ Com es d'esperar, la desconexió en l'enllaç glicosídic proporciona dos fragments d'elevada complexitat sintètica, l'aglicona o fluvirucina B₁ (**10**), i l'aminosucre **12** (vegeu esquema 1.6). Hoveyda va descriure ambdues síntesis en diferents articles,^{7a,7c} amb la intenció de unir tots dos fragments a les darreres etapes de la síntesi. Malauradament, va realitzar successius assajos infructuosos. Hoveyda apunta que el problema no era la reacció de glicosidació, sinó la poca solubilitat de la fluvirucina (**10**) en els dissolvents orgànics apròtics que s'han d'emprar en aquesta reacció.^{7b,7d}



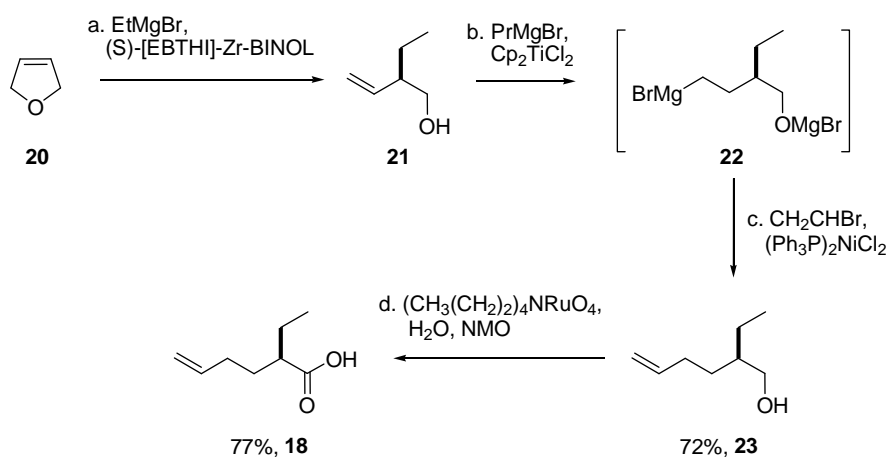
Esquema 1.6

És per això, que va haver de replantejar-se una nova ruta sintètica per tal d'aprofitar tot el treball realitzat *a priori*. L'anàlisi retrosintètica que va desenvolupar es resumeix a l'esquema 1.7 i, implicà dur a terme la reacció de glicosidació amb l'amida **17**, que provenia de l'àcid **18** i l'amina **19**.



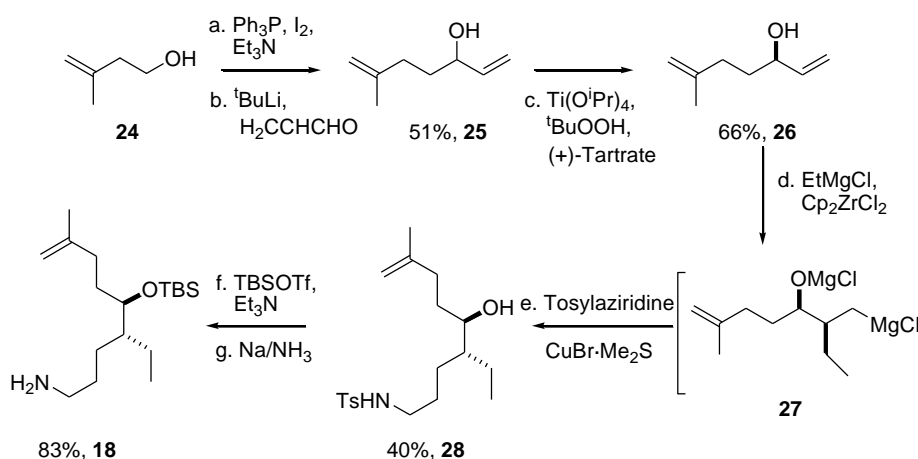
Esquema 1.7

Per a la síntesi de l'àcid **18** partiren del dihidrofurà **20** i realitzaren una reacció d'alquilació asimètrica catalitzada per un complex quiral de zirconi amb bromur d'etilmagnesi (EtMgBr), reacció que fou desenvolupada per Hoveyda.⁸ Així, assoliren l'alcohol homoal·lílic **21** amb bon rendiment i un e.e. del 99%. El posterior tractament de **21** amb bromur de propilmagnesi (PrMgBr) en presència de Cp₂TiCl₂ com a catalitzador forní el intermedi de reacció **22** que posteriorment tractaren amb bromur de vinil, en presència d'un catalitzador de níquel, per obtenir l'alcohol **23**. Finalment, l'oxidació de l'alcohol primari **23** amb catàlisi de ruteni (TPAP) els duqué a l'àcid **18** amb un rendiment global del 55% (vegeu esquema 1.8)



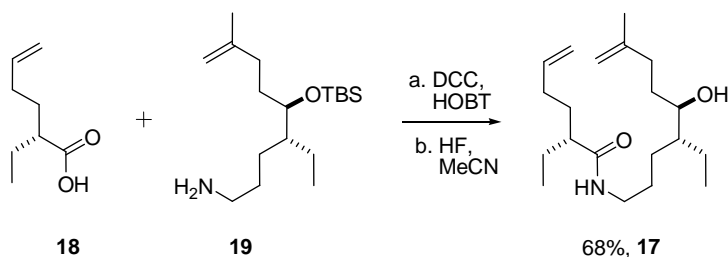
Esquema 1.8

Per a la síntesi de l'amina **19** utilitzaren com a material de partida l'alcohol homoal·lílic comercial **24**, que mitjançant 4 etapes sintètiques: 1) conversió de l'alcohol primari en un iodur primari, 2) posterior transformació en un alquil·liti, 3) addició sobre crotonaldehid per obtenir l'alcohol **25** i, 4) finalment una resolució cinètica, seguint el protocol de Sharpless, els va permetre assolir l'alcohol al·lílic **26** amb un rendiment del 66% i un e.e. del 99%. Tot seguit, aplicaren metodologia d'etilmagnesiació, abans esmentada,⁸ sobre el doble enllaç al·lílic de **26**, tot obtenint el intermedi **27**, que en fer-lo reaccionar amb tosiaziridina en presència de CuBr·Me₂S obteniren l'amina **28** amb uns rendiments moderats. La protecció del grup hidroxil com a èter de silici i el darrer tractament amb una barreja de Na/NH₃ els permeté assolir l'amina **19**, en 8 etapes i un rendiment global del 11% (vegeu esquema 1.9).



Esquema 1.9

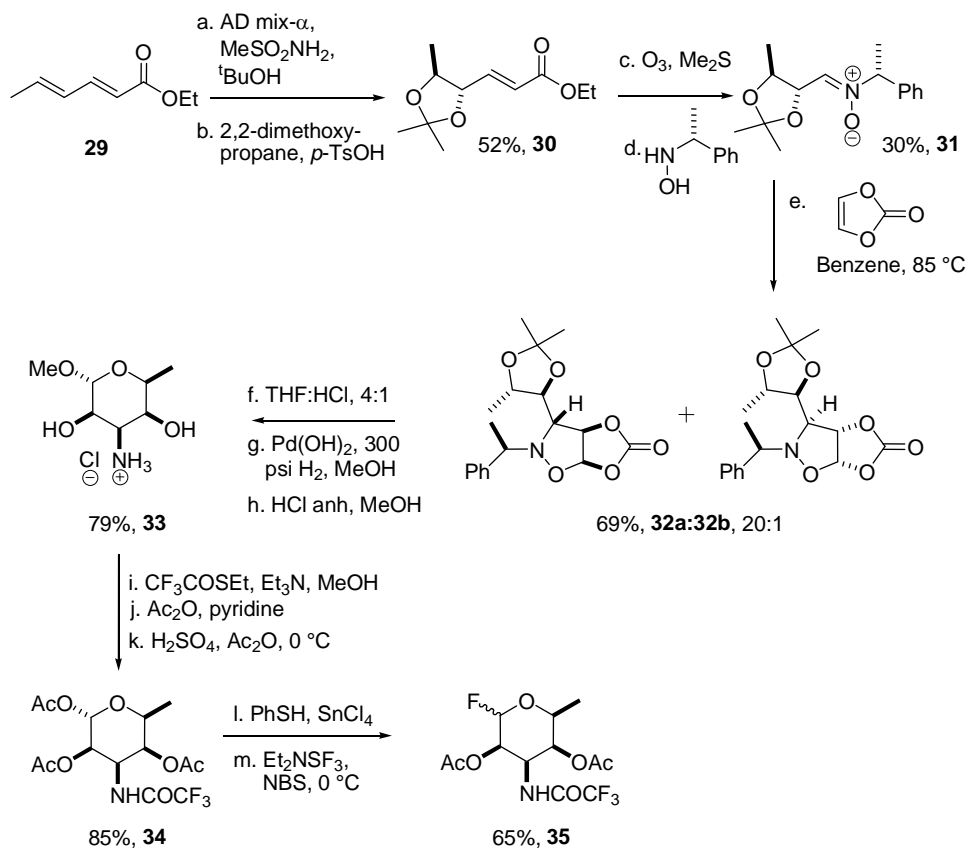
Un cop obtinguts l'àcid **18** i l'amina **19**, Hoveyda va dur a terme la unió dels dos sintons mitjançant metodologia estàndard, emprant diciclohexilcarbodiimida (DCC) i 1-hidroxibenzotriazole (HOBT). La posterior desprotecció de l'èter de silici els va permetre obtenir l'amida **17** sobre la que calia realitzar la reacció de glicosilació (vegeu esquema 1.10).



Esquema 1.10

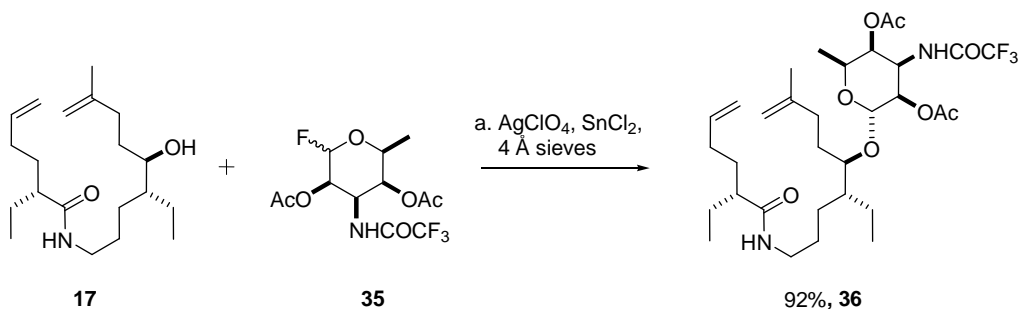
Prèviament a la glicosilació, va dur a terme la síntesi del fluoroderivat^{7c} **16** (vegeu esquema 1.7). La síntesi s'inicià partint del sorbat d'etil **29** que es va sotmetre a una dihidroxilació asimètrica regioselectiva i la posterior protecció com acetònid forní l'ester **30**. Una reacció d'ozonòlisi i la posterior aminació amb (*R*)-*N*-hidroxi- α -metilbenzilamina els va permetre obtenir la nitrona **31**, amb un rendiment global del 30%. La següent etapa, que va esdevenir clau per a l'obtenció del fluoroderivat **16**, implicava una cicloaddició [3+2] de la nitrona 31 i carbonat de vinilè, va fornir **32a** amb una diastereoselectivitat de 20:1 i una relació endo:exo superior a 98%. La desprotecció de l'acetònid, la reducció de l'enllaç N-O amb $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en atmosfera d'hidrogen i el posterior tractament amb HCl en MeOH conduí a l'obtenció de l'hidroclorur **33**. Les posteriors proteccions i desproteccions conduïren a **34**, que en tractar-ho amb tiofenol (PhSH), en presència de tetraclorur d'estany (SnCl_4) com a àcid de Lewis, i

posteriorment amb dietilaminotrifluorsulfur (DAST) els va permetre obtenir el fluoroderivat **35** com a precursor de la reacció de glicosidació, en un total de 13 etapes i un rendiment global del 4% (vegeu esquema 1.11).



Esquema 1.11

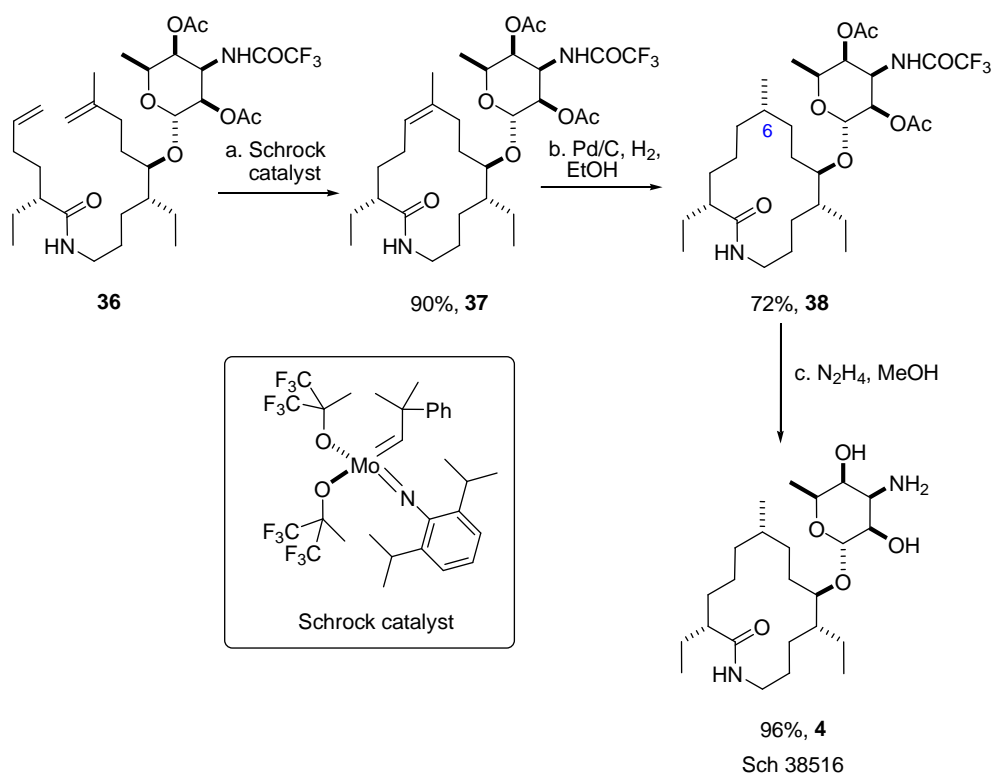
Un cop obtingut el fluoroderivat **35** i l'amida **17**, Hoveyda i col. procediren a dur a terme la reacció de glicosidació emprant clorur d'estany (II) en presència de perclorat de plata (AgClO₄) i tamís molecular, tot obtenint l'amida glicosilada **36** amb un excel·lent rendiment i una elevada diastereoselectivitat (>98%) cap a l'anòmer α desitjat.



Esquema 1.12

Posteriorment, Hoveyda i col. van assajar en l'amida **36** una reacció de *ring closing metathesis* (RCM), emprant el catalitzador de molibdè desenvolupat per Schrock.⁹ Sobre aquesta reacció cal comentar que fins aleshores no s'havien assajat gaire ciclacions sobre estructures per a la síntesi de productes naturals ni tampoc per estructures més enllà de 8 àtoms de carboni. A més a més, quasi sempre es realitzaven sobre compostos amb una estructura rígida i orientant adequadament els centres reactius. Finalment comentar que, Hoveyda i col. realitzaren la reacció de RCM per a l'obtenció d'un doble enllaç trisubstituit, fet que encara augmentava més la complexitat de la reacció, ja que en aquests casos l'impediment estèric juga un paper desfavorable en la reacció.

Tot i aquests hipotètics problemes, Hoveyda va obtenir la macrolactama **37** amb un excel·lent rendiment i una elevada diastereoselectivitat cap a l'alquè Z (>98%). La posterior hidrogenació del doble enllaç amb Pd/C en EtOH conduí al producte reduït **38** amb un elevada diastereoselectivitat cap al diastereòmer desitjat 6S (>98%). Aquest fet esdevingué clau per a la síntesi de la Fluvirucina B₁ (**4**) i fou argumentada per Hoveyda i col. apuntant que s'obtingué per preferències conformacionals de l'anell macrolactàmic. Finalment, les desproteccions dels hidroxils i del grup amino de l'aminosucre forniren la fluvirucina B₁ o Sch 38516 (**4**) en un total de 13 etapes i un rendiment global del 4%.

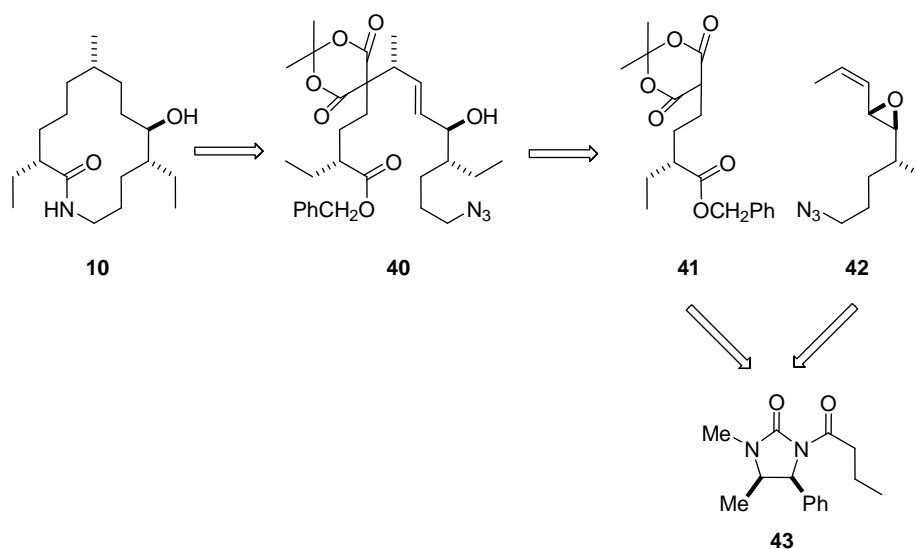


Esquema 1.13

1.2.2 Síntesi de les fluvirucines B₁ (10) i B₀ (57)

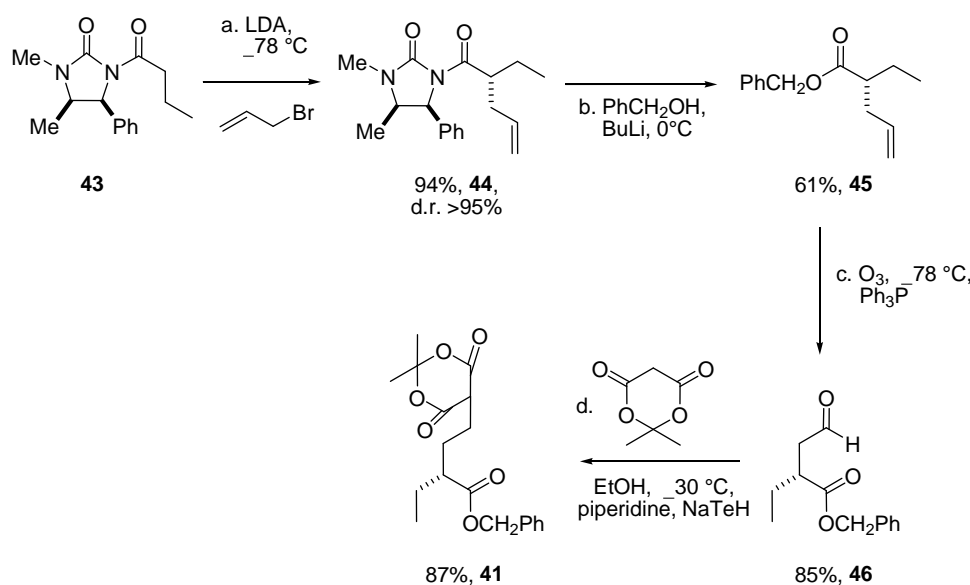
1.2.2.1 Síntesi de la fluvirucina B₁ (56) de Trost i col.

La síntesi de la fluvirucina B₁ o l'aglicona del Sch 38516 (**10**) del grup de Trost i col.¹⁰ apareix amb posterioritat a la síntesi total de Hoveyda.⁷ Trost i col. realitzaren la desconexió de la macrolactama **10** per l'enllaç amida i donada la seva ampla experiència en la química del pal·ladi,¹¹ l'etapa clau en la síntesi de la fluvirucina B₁ (**10**) escau en una addició estereoselectiva catalitzada per pal·ladi. Així per obtenir **40** realitza una addició estereoselectiva del nucleòfil derivat de **41** vers l'epòxid al·lílic **42** catalitzada per pal·ladi. Cal fer esment que els 2 compostos **41** i **42** provenen del mateix precursor, l'*N*-propanoïl-imidazolidinona quiral **43**, derivada de la efedrina.



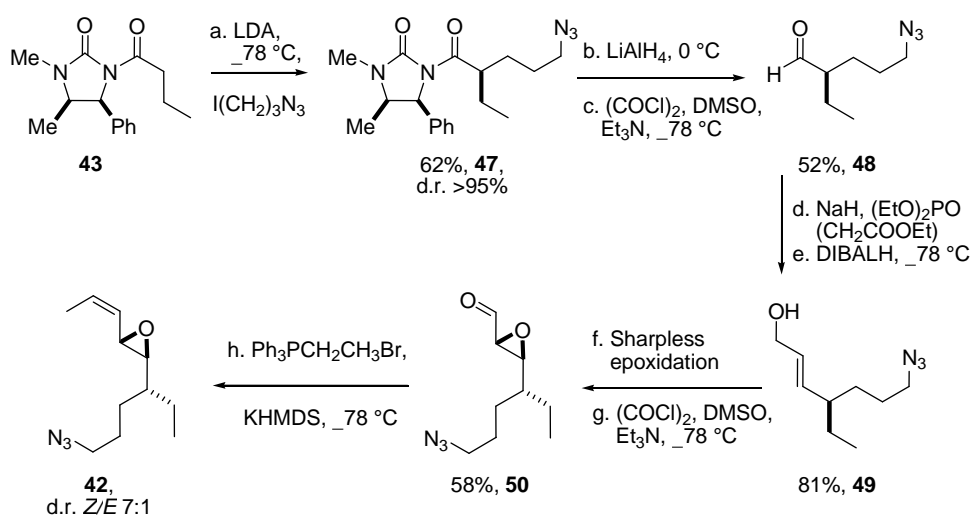
Esquema 1.14

Per a la síntesi de **41** parteixen de l'imidazolidinona **43** i mitjançant l'alquilació estereoselectiva del seu enolat de liti amb bromur l'al·lil dona lloc a **44** com a únic diastereòmer (>95%). Cal esmentar que Trost trià aquest auxiliar quiral degut a la seva facilitat d'obtenir-ho a partir de la efedrina i la possibilitat de dur a terme reaccions d'alquilació amb halurs d'alquil no activats, fet que no succeeix amb un ampli ventall d'altres auxiliars quirals descrits a la literatura. El posterior tractament de la imida **44** amb benzilòxid de liti els permet eliminar l'auxiliar quiral i obtenir l'ester benzílic **45**. El tractament d'aquest ester via una ozonòlisi condueix a l'aldehid **46**, que mitjançant una reacció de Knoevenagel, amb l'anió de l'àcid de Meldrum donà lloc al derivat **41**, després de l'addició conjugada de NaTeH preparat in situ (NaBH₄ + Te) amb un rendiment global del 42%.



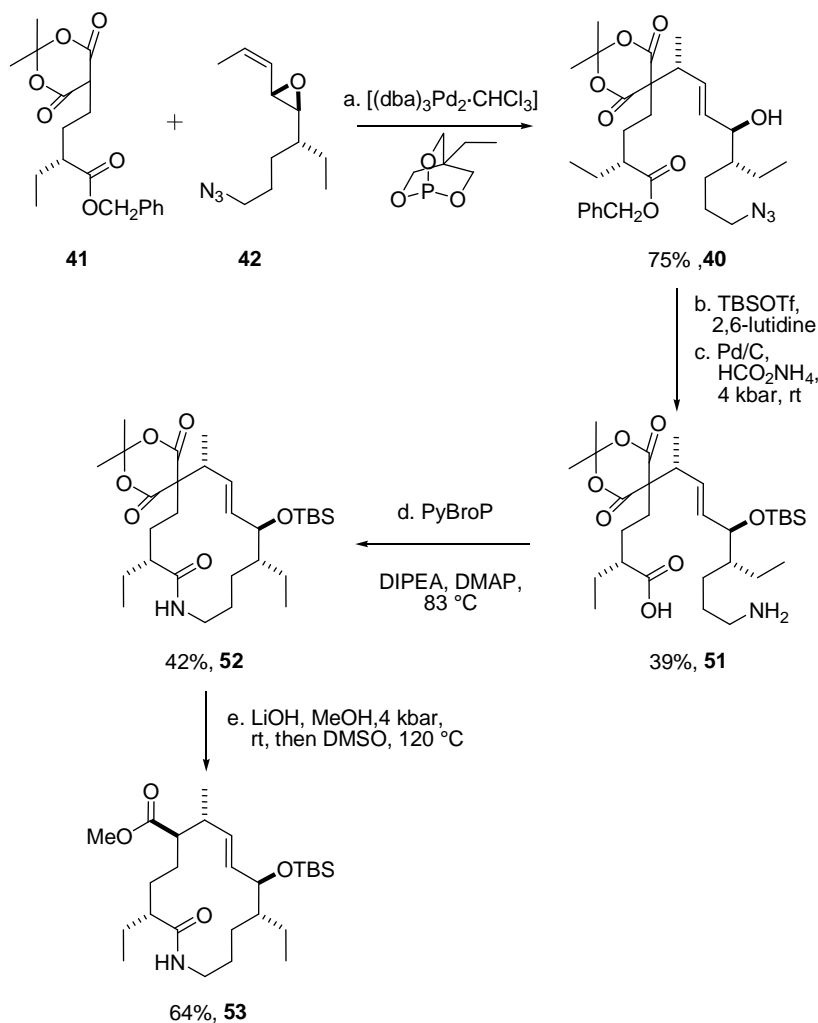
Esquema 1.15

Per l'obtenció de l'alquenilepòxid **42**, Trost i col. realitzaren novament una reacció d'alquilació de **43** amb iodur de 3-azidopropil i obtenir així l'imida **47**. L'eliminació de l'auxiliar quiral de **47** mitjançant una reducció amb LiAlH_4 i la posterior oxidació de Swern de l'alcohol primari els permeté obtenir l'aldehid **48**. L'olefinació de l'aldehid **48** via una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons i el posterior tractament amb DIBALH condueix a l'alcohol al·lílic **49**. L'epoxidació de **49** en les condicions de Sharpless seguida de l'oxidació de l'alcohol al·lílic conduïren a l'obtenció de l'aldehid **50**. La reacció d'olefinació de Wittig dóna lloc a l'alquè **42** amb una relació diastereomèrica Z/E de 7:1.



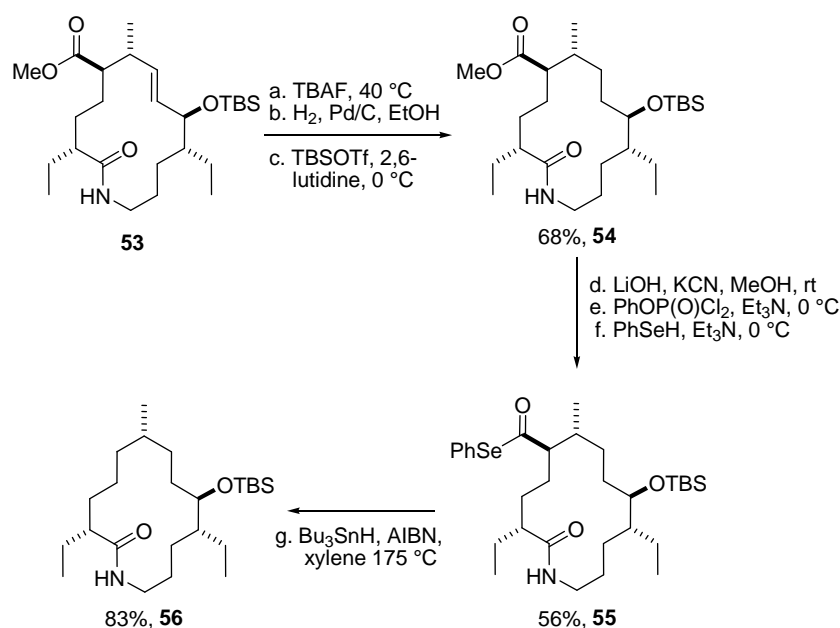
Esquema 1.16

Finalment la reacció d'alquilació de **41** amb el derivat **42** en presència d'un catalitzador de pal·ladi $[(dba)_3Pd_2CHCl_3]$ els va permetre assolir **40** amb un rendiment del 75% com a únic diastereòmer (vegeu esquema 1.17). Les intencions inicials de Trost eren hidrogenar el doble enllaç, reduir l'azida i realitzar la hidrogenòlisi de l'ester benzílic de **40** en un únic pas de reacció. Però després de diferents assajos infructuosos, optaren per realitzar la hidrogenòlisi i reducció de l'azida en un primer lloc. Així, després de protegir l'alcohol de **40** com a èter de silici, reduïren el grup azida i realitzaren la hidrogenòlisi del grup benzil emprant formiat d'amoni en presència de Pd/C per obtenir el ω -aminoàcid **51**, el precursor de la reacció de macrolactamització. Trost i col. varen tenir greus problemes en dur a terme la macrociclació de **51**. Després d'assajar nombrosos protocols varen trobar que emprant hexafluorofosfat de bromotripirrolidínfosfoni (PyBroP), per activar l'àcid carboxílic, els va permetre obtenir la lactama **52** amb un rendiment del 42%. La posterior descarboxilació de **52** forní la lactama **53** com a únic diastereòmer.



Esquema 1.17

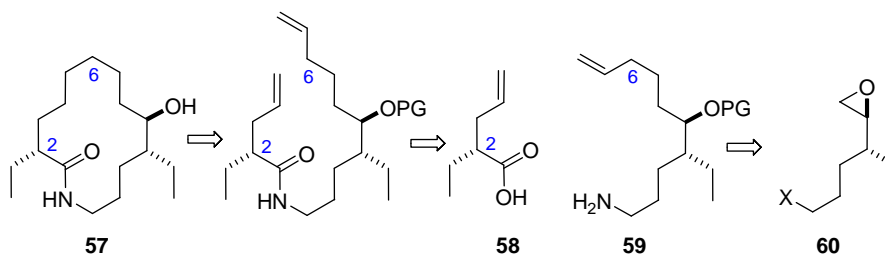
En aquest punt, Trost i col. intentaren d'hidrogenar el doble enllaç de la lactama **53**, però no se'n sortiren. Aleshores, triaren desprotegir l'èter de silici de **53** i assajar la hidrogenació. Aquesta nova estratègia els funcionà, però van haver de tornar a protegir l'alcohol com a l'èter de silici per obtenir així **54**. La transformació de **54** en l'ester de selenifenil **55** i la posterior descarboxilació radicalària, emprant Bu_3SnH , conduí a l'obtenció del èter de silici de la fluvirucinina B₁ (**56**), producte que ja estava descrit per el grup de Hoveyda i col.



Esquema 1.18

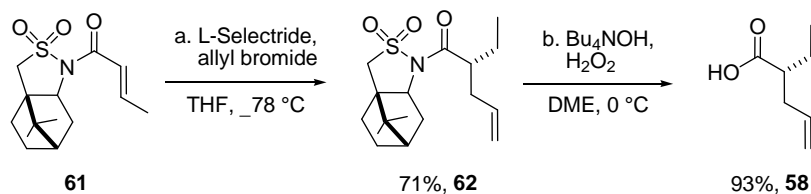
1.2.2.2 Síntesi de la fluvirucinina B₀ **57** de Baltrusch i col.

La síntesi de la fluvirucinina B₀ **57** es publica abans de la seva descoberta i/o aïllament a la Natura.¹² Els autors d'aquesta síntesi tenint en compte l'activitat antivírica que presenta la fluvirucinina B₁ (**10**) proposaren la síntesi de la 6-nor-fluvirucinina B₁ (**57**), eliminant el grup metil de la posició C6 de l'anell lactàmic, per facilitar així la seva preparació sintètica. L'anàlisi retrosintètica proposada, resumida a l'esquema 1.19, implica la desconexió de **57** als carbonis C4-C5, per generar una amida, que al seu torn, prové de 2 fragments: l'àcid carboxílic **58** i l'amina **59**, que provindria per obertura de l'epòxid **60** amb un alquenil-metall.



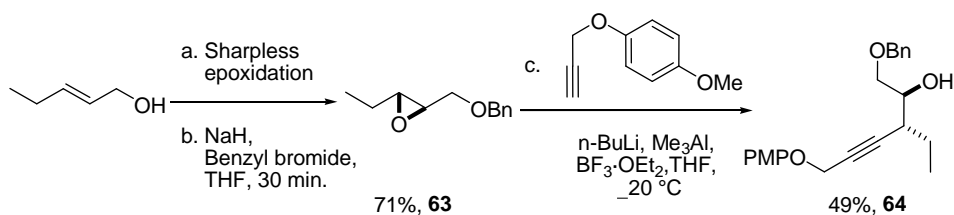
Esquema 1.19

Per la síntesi de l'àcid **58** parteixen de la sultama d'Oppolzer **61** acilada amb clorur de crotonil. El tractament posterior de **61** amb L-selectride i subsegüent reacció d'alquilació estereoselectiva de bromur d'al·lil condueix a **62** amb un 71% de rendiment. La posterior eliminació de l'auxiliar quiral forní l'àcid **58** amb un 93% de rendiment.



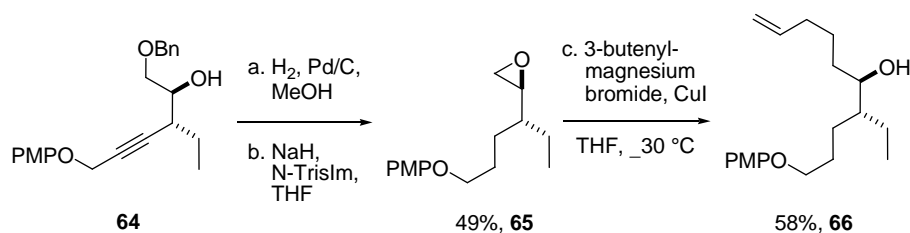
Esquema 1.20

Per a la preparació de l'amina **59**, els autors parteixen de l'(E)-2-penten-1-ol que transformen en l'epòxid **63** via una epoxidació de Sharpless i protecció de l'alcohol com a èter de benzil. L'obertura de l'epòxid de **63** amb l'alquilnil-metal·l obtingut a partir de l'alcohol propargílic protegit com a èter de PMP, *n*-BuLi i Me₃Al en presència de BF₃·OEt₂, conduí a l'obtenció de **64** amb un 49% de rendiment.



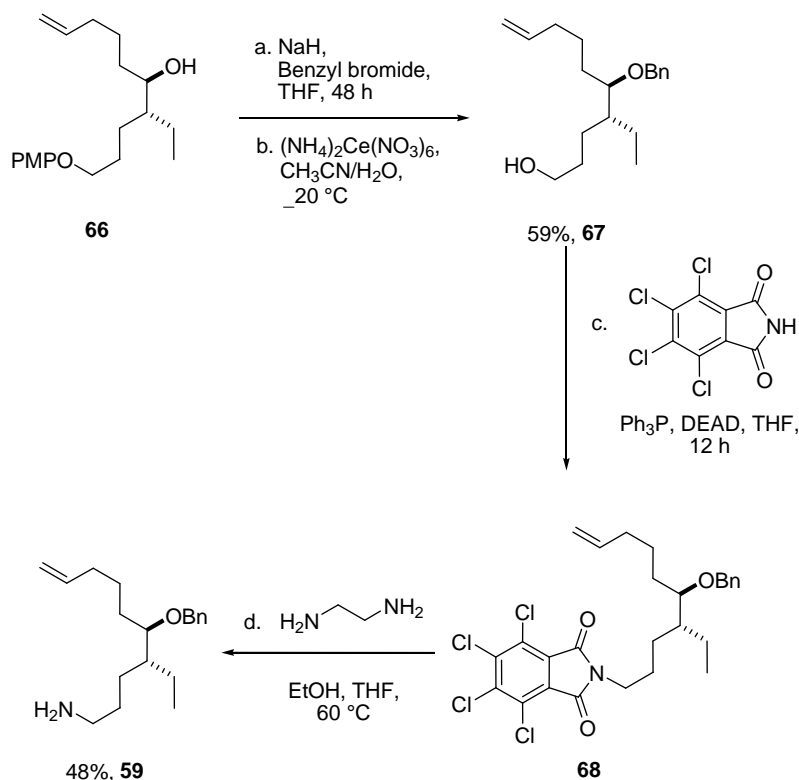
Esquema 1.21

La següent reacció consisteix en la hidrogenació catalítica de **64** i la formació de l'epòxid **65**, amb retenció de la configuració, en un sol pas de síntesi emprant *N*-Trism i NaH. L'obertura de **65** de forma regioselectiva utilitzant bromur de 3-butenil-magnesi amb catàlisi de coure condueix a l'adducte **66** amb un 58% de rendiment.



Esquema 1.22

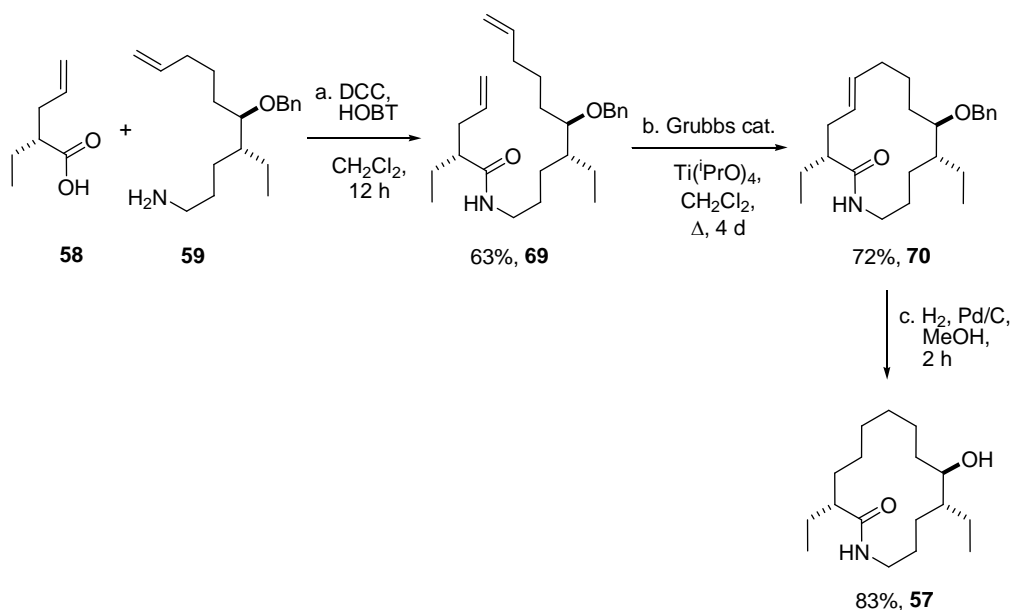
La protecció de l'alcohol secundari de l'adducte **66** com a èter de benzil, els va permetre la desprotecció regioselectiva de l'èter de PMP amb CAN i obtenir així l'alcohol primari **67**. La posterior transformació de **67** en l'amina **59** l'assoliren tot convertint l'alcohol **67** en ftalimida **68**, sota condicions de Mitsunobu, i posteriorment eliminant el grup ftalimida amb un rendiment del 48% en les dues etapes.



Esquema 1.23

La unió de l'àcid **58** i de l'amina **59** la realitzen amb DCC i HOBT per tal d'obtenir **69** amb un 63% de rendiment. La posterior reacció de RCM, emprant el catalitzador de Grubbs I i un 30% en mols de tetraisopropòxid de titani, forní la lactama **70** amb un excel·lent rendiment, com a barreja d'isòmers *E/Z* en relació 1:1. Finalment, la hidrogenació del doble enllaç de **70**, en catàlisi heterogènia de Pd/C, al mateix

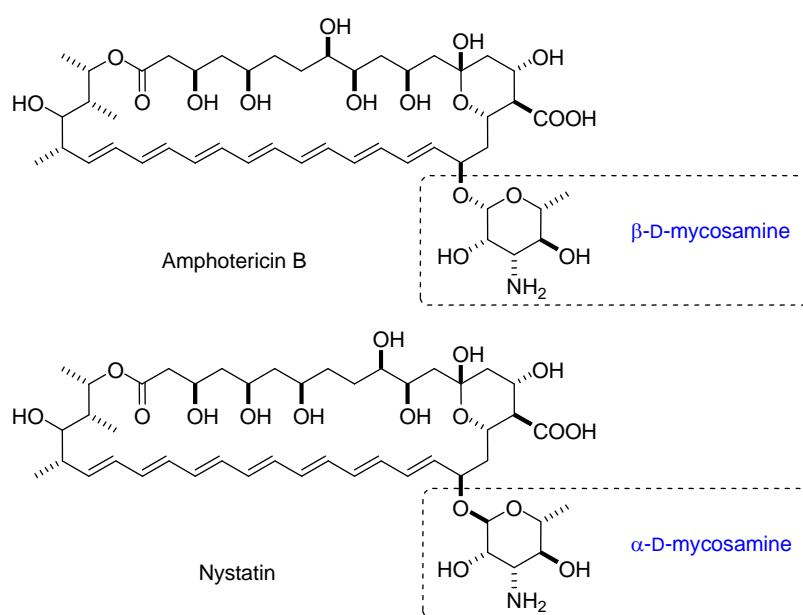
temps que la hidrogenòlisi de l'èter benzílic conduí a la fluvirucina B₀ **57** amb un 83% de rendiment.



Esquema 1.24

1.2.3 Precedents sintètics de l'aminosucres micosamina (13).

La micosamina (**13**) és present en molts compostos naturals d'elevada activitat farmacològica (vegeu l'esquema 1.25).^{3,4,13} La forma més habitual d'obtenir-la és per degradació d'alguns productes naturals que la contenen,¹⁴ però com la majoria de sucres i aminosucres de la natura, d'aquesta manera només tenim accés a l'enantiòmer de configuració D (**ent-13**).

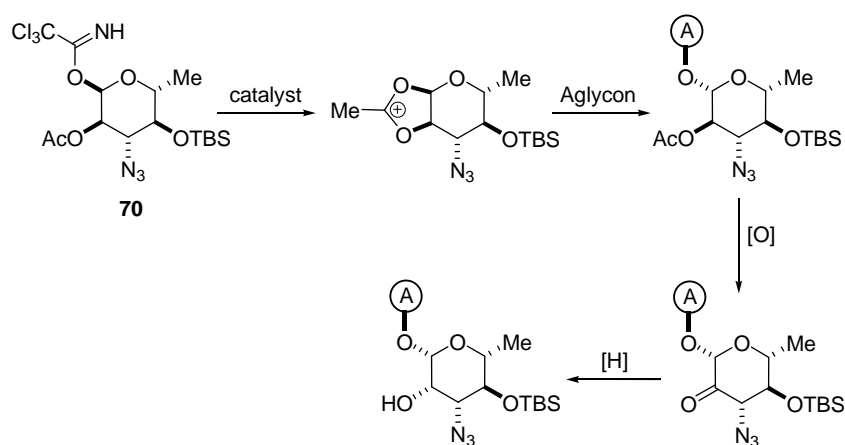


Esquema 1.25

Per l'obtenció de la micosamina de la sèrie L (**13**) només existeix una síntesi estereoselectiva duta a terme al nostre grup de recerca,¹⁵ en la Tesi doctoral de Joaquim Nebot¹⁶ amb el que varem coincidir temporalment durant el desenvolupament del present treball de Tesi. A la literatura trobarem un altre síntesi estereoselectiva, però en aquest cas de la micosamina de la sèrie D (**entf-13**),¹⁷ i d'altres aproximacions a precursors de la D-micosamina a partir de modificacions de derivats de la glucosa.^{18,19} A continuació, detallem cadascuna d'aquestes síntesis.

1.2.3.1 Aproximació sintètica a la D-micosamina 70 de Nicolaou i col.

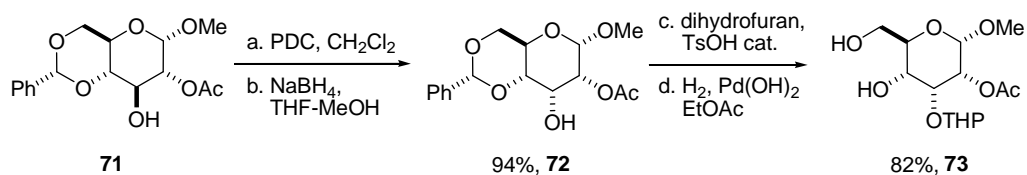
Nicolaou i col., en la síntesi de la Amfotericina B,¹⁸ varen dur a terme una aproximació al precursor de la D-micosamina **70**. Aquest precursor **70** estava dissenyat per realitzar una β -O-glicosidació, en lloc de l' α -O-glicosidació que realitza preferentment la micosamina. Inicialment, això va comportar molts mals de caps a Nicolaou i col. ja que en totes les proves realitzades únicament obtenien productes de α -O-glicosidació.¹⁸ Es per això que desenvoluparen una nova estratègia de glicosidació basada en l'ajut anquimèric que proporciona el grup funcional situat en C2 de l'anell pirànic de l'aminosucre **70**. Això va comportar haver de sacrificar l'estereocentre en la posició C2 i dur a terme la posterior inversió de l'estereocentre un cop s'havia realitzat la reacció de glicosidació.



Esquema 1.26

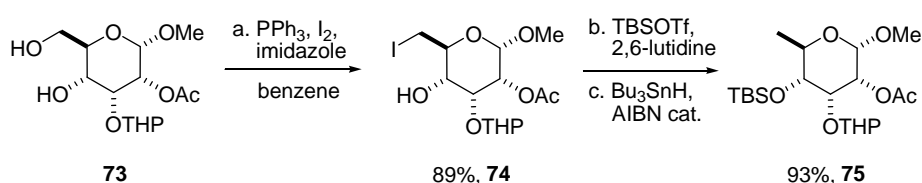
Per la síntesi del precursor de la D-micosamina **70**, Nicolaou i col. partiren de la 2-O-metil-4,6-O-benziliden- α -D-glucopiranososa **71** i realitzaren una inversió del grup hidroxil de C3 mitjançant 2 passos sintètics. El primer d'ells consisteix en una oxidació emprant PDC i el segon en la reducció del grup carbonil amb NaBH_4 per tal d'obtenir l'alopiranososa **72**. La protecció de **72** com a èter de tetrahidropirani els va permetre dur

a terme una hidrogenòlisi del grup benziliden i aconseguir l'adducte **73** amb un rendiment del 82% per ambdues etapes.



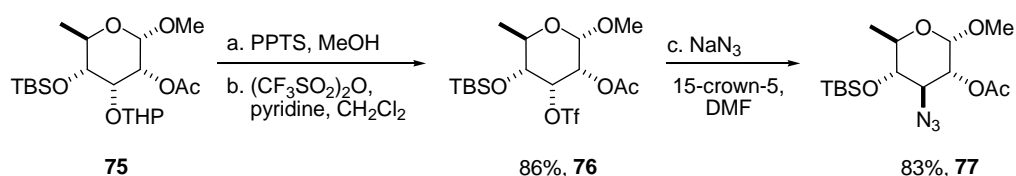
Esquema 1.27

La diferenciació, en quant a reactivitat, de cadascun dels hidroxils de **73** els permet dur a terme una iodació quimiosselectiva en la posició C6, i obtenir el compost **74**, en les condicions descrites per Appel.²⁰ La posterior protecció del hidroxil de C4 de **74**, com a èter de silici, i una reducció radicalària en la posició C6 de l'anell pirànic, emprant Bu₃SnH i AIBN cat., forní l'estructura carbonada **75**.



Esquema 1.27

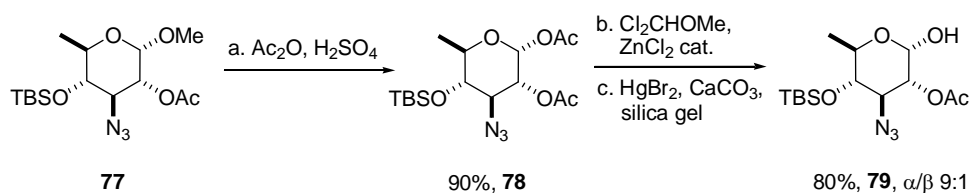
Per assolir el precursor de la D-micosamina **70** es necessari una inversió de l'estereocentre en C3 i introduir el grup amino a l'anell pirànic de **75**. Per aconseguir-ho, Nicolaou i col. desprotegeixen el hidroxil de C3, l'activen com a trifluorometansulfonat (triflat **76**) i el desplacen via una reacció tipus S_N2, amb NaN₃ tot obtenint l'adducte **77**.



Esquema 1.28

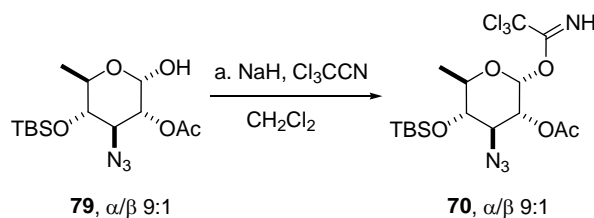
Finalment, Nicolaou i col. activen la posició C1 de **77** via una acidòlisi catalítica amb H₂SO₄ i anhídrid acètic per fornir l'acetoxi derivat **78**. La conversió de **78** en el lactol **79** l'assoliren emprant el ZnCl₂ i clorur de metoximetil, que en condicions d'hidròlisi amb HgBr₂ en MeCN/H₂O (9:1), aconseguen el lactol **79** com a barreja anomèrica α/β en una relació 1:3. L'anòmer α és el producte desitjat per dur a terme la

O-glicosidació de **70**, Nicolaou i col. realitzen un enriquiment d'aquest en sotmetre la barreja 1:3 de **79** en condicions de cromatografia en columna flash amb sílica gel i obtenen una nova relació anomèrica del lactol **79** de 9:1.



Esquema 1.29

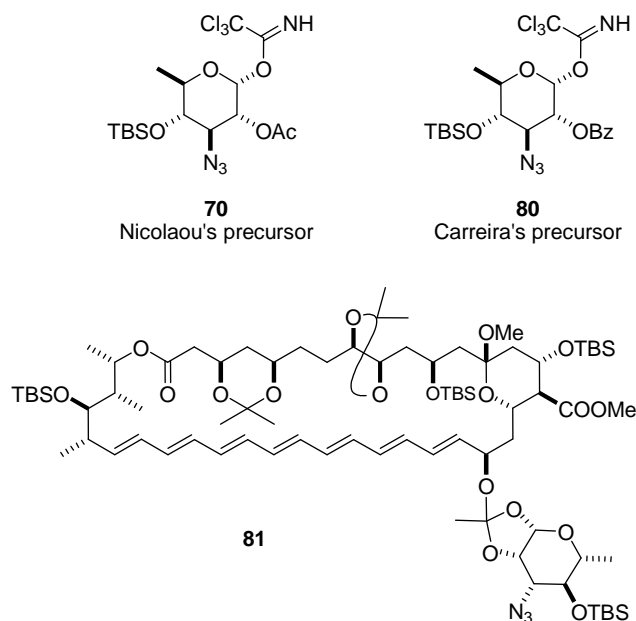
L'activació del hidroxil de **79** com a tricloroacetimidat els va permetre obtenir finalment **70** com a precursor de la D-micosamina.



Esquema 1.30

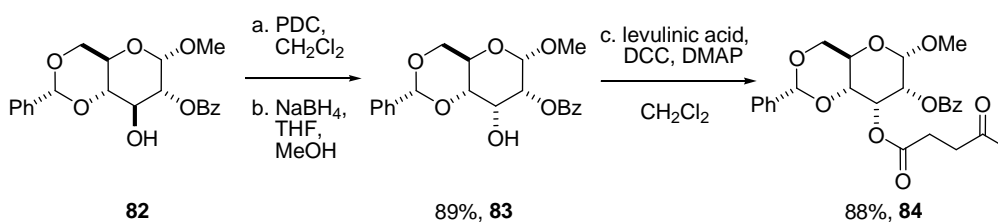
1.2.3.2 Aproximació sintètica a la D-micosamina **80** de Carreira i col.

Carreira i col., anys més tard, optimitzaren la síntesi del precursor **70** duta a terme per Nicolaou i col. La intenció principal de Carreira i col.¹⁹ era escurçar la síntesi d'en Nicolaou i reduir el nombre de purificacions per cromatografia en columna per obtenir d'una manera ràpida i senzilla la major quantitat de precursor de la D-micosamina **80** i poder sintetitzar la amfotericina B i realitzar diferents proves d'activitat biològica.²¹ Tot i així, la síntesi del precursor de la D-micosamina de Carreira **80** difereix de la de Nicolaou en el grup protector en C2 i en la variació de les condicions de protecció dels hidroxils en C3 i C4. La tria del nou grup protector en C2 de **80** ve argumentada per la possible disminució, per raons estèriques, del ortoester **81**, originat durant la reacció de glicosidació del precursor **70** en la síntesi de la amfotericina B descrita per Nicolaou i col¹⁸ (vegeu l'esquema 1.31).



Esquema 1.31

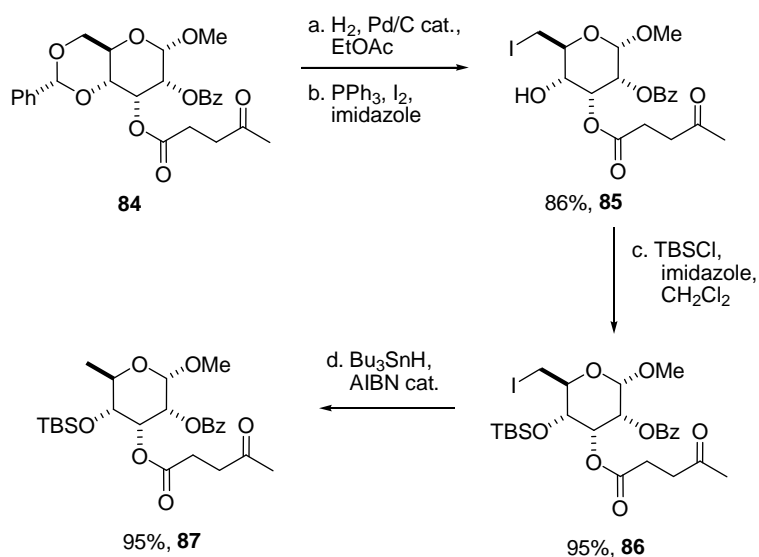
Així doncs, Carreira i col. iniciaren la síntesi del precursor **80** a partir del mateix compost **82** que en Nicolaou, però aquest cop protegit en la posició C2 com a ester de benzoïl emprant les condicions de Matsumura²² (vegeu l'esquema 1.32). La posterior inversió de l'estereocentre en C3 de **82** emprant el mateix protocol que Nicolaou els va permetre obtenir **83** amb un 89% de rendiment. Per protegir el hidroxil de la posició C3 triaren un grup protector diferent del de Nicolaou. En aquest cas, protegiren el hidroxil de C3 de **83** com a levulinat, emprant condicions estàndard d'esterificació (DCC i DMAP cat.), assolint **84** amb un 88% de rendiment.



Esquema 1.32

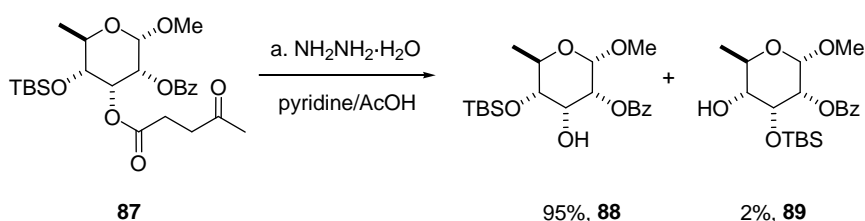
La hidrogenòlisi de **84** i la posterior iodació del hidroxil en C6' els va permetre d'aïllar **85** amb un 86% de rendiment en 2 passos de síntesi. La protecció del hidroxil de C4 com a èter de silici amb TBSOTf va provocar també la desprotecció del hidroxil en C3. Aleshores, assajaren unes condicions molt més suaus (TBSCl i imidazole) tot obtenint l'adducte **86** en un 95% de rendiment. No obstant, varem haver de realitzar la reacció en una concentració bastant elevada per tal de precipitar tot l'hidroclorur de

imidazole i així evitar un intercanvi de clor per iode en la posició C6. La reducció radicalària de **86** amb Bu_3SnH i AIBN cat. forní l'adducte **87** amb un 95% de rendiment.



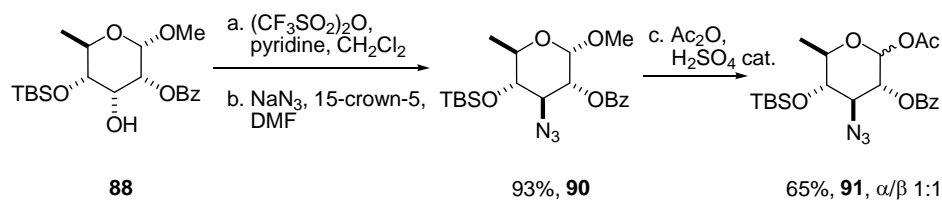
Esquema 1.33

Aribats aquest punt, Carreira i col. varen tenir molts problemes en la desprotecció del grup levulinat de la posició C3 de l'anell pirànic de **87**. Finalment, aconseguiren obtenir **88** emprant 20 eq. d'hidrazina en una barreja de piridina-àcid acètic 3:1 com a dissolvent. No obstant, no varen poder evitar la formació de **89** en petites quantitats, degut a la migració de l'èter de silici de la posició C4 a la posició C3.



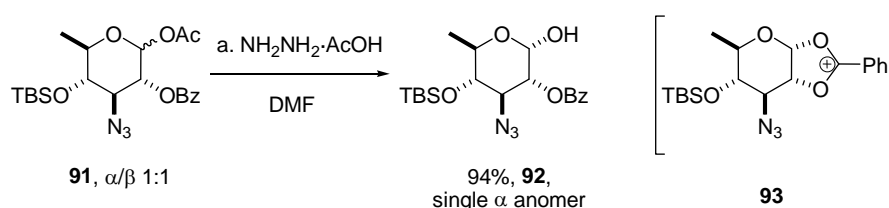
Esquema 1.34

Per la inversió de l'estereocentre de C3 i la introducció del grup amino enmascarat com azida, següen les condicions descrites per Nicolaou¹⁸ i assoliren l'adducte **90** amb un bon rendiment. La conversió de l'acetal **90** en l'acilal **91** es va dur a terme, de nou seguint les condicions de Nicolaou, en catàlisi àcida i anhídrid acètic. Ara bé, l'obtenció de l'acilal **91** com a barreja α/β 1:1 difereix del resultat de Nicolaou, que únicament aïllar l'anòmer α **78** amb un 60% de rendiment (vegeu l'esquema 1.29).



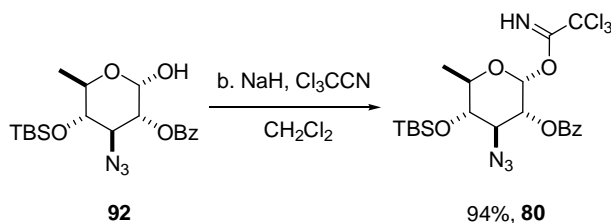
Esquema 1.35

Finalment, Carreira i col. accedeixen al lactol **92** hidrolitzant l'acetat anomèric **91** emprant acetat d'hidrazina. L'obtenció exclusiva del α lactol **92** amb un 96% de rendiment (basat en el cru de reacció), es fruit de la formació de l'intermedi **93** en la reacció d'hidròlisi.



Esquema 1.36

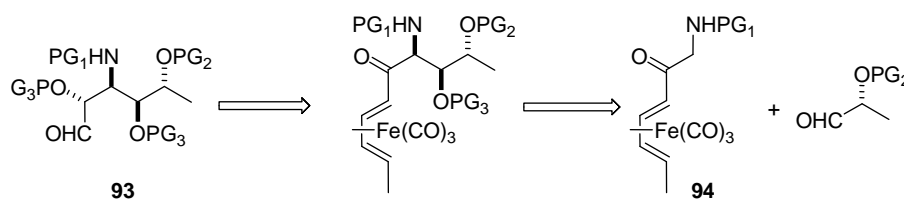
La posterior activació del α -lactol **92**, com a tricloroacetimidat, els va permetre obtenir el precursor de la D-micosamina **80** amb un 94% de rendiment.



Esquema 1.37

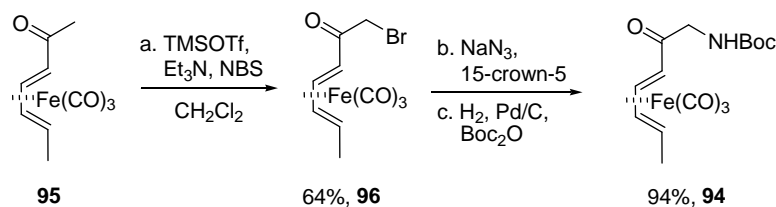
1.2.3.3 Aproximació sintètica a la D-micosamina **93** de Neumann i col.

Neumann i col. realitzaren la primera síntesi asimètrica de la D-micosamina tot preparant l'aldehid **93**, a partir del (R)- α -hidroxipropanal i l' α -amino dienona **94** tal i com es resumeix en la següent anàlisi retrosintètica.¹⁷



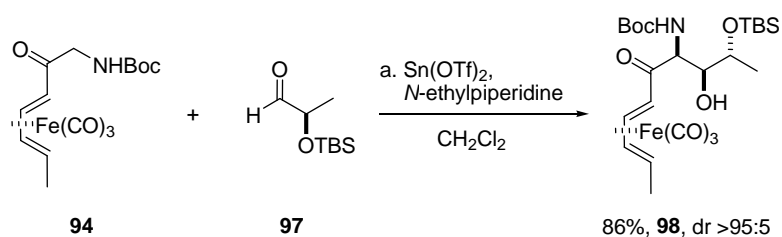
Esquema 1.38

Per la preparació de l' α -amino dienona **94** partiren de la (3*E*,5*E*)-3,5-heptadien-2-ona protegida com un complex de ferro **95**. Això, els va permetre preparar el bromo derivat **96**, que via una S_N2 amb NaN_3 , posterior reducció de l'azida i protecció amb Boc_2O aïllaren l' α -amino dienona **94** amb un rendiment global del 60%.



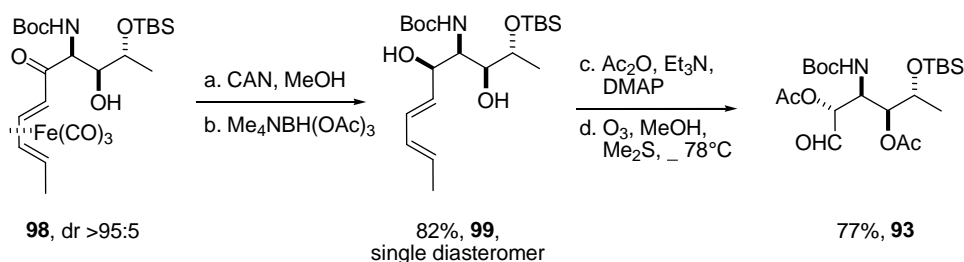
Esquema 1.39

La reacció aldòlica entre l' α -amino dienona **94** i el (R)- α -hidroxipropanal **97** forní l'aldol **98** amb una elevada diastereoselectivitat.



Esquema 1.40

La posterior desprotecció del complex de ferro **98** amb CAN i reducció dirigida del carbonil, en les condicions de Evans-Carreira-Chapman, conduí a la formació del diol **99** com a únic diastereòmer. La protecció dels hidroxils de **99** com acetats i la posterior ozonòlisi forní el derivat completament protegit de la D-micosamina **93**.



Esquema 1.41

1.3 Precedents al grup de recerca

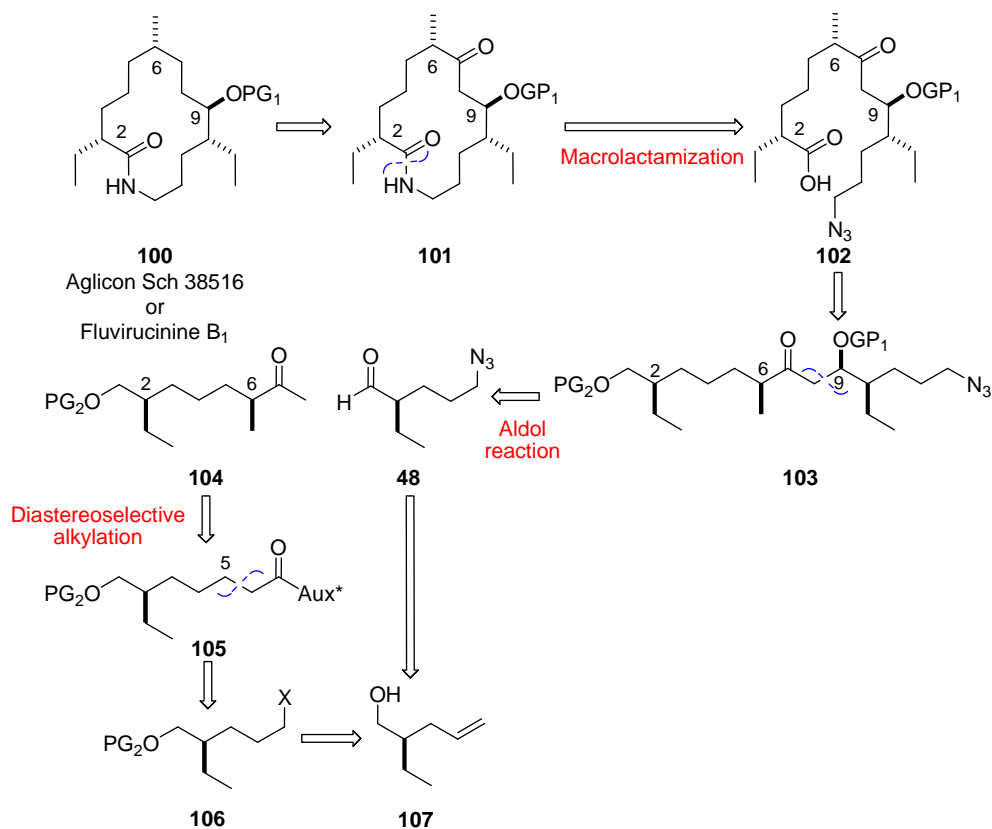
1.3.1 Síntesi de les Fluvirucinines B₁ (10) i B₂ (11)

En el nostre grup de recerca, Manuel Martín a la seva Tesi Doctoral²³ va dur a terme la síntesi de la fluvirucinina B₁²⁴ (10) protegida en l'hidroxil de la posició C9 en forma d'èter de MOM 100. Posteriorment Gemma Espasa, en el seu treball de Màster,²⁵ va realitzar una nova aproximació en una de les etapes de la síntesi desenvolupada per M. Martí, aplicable tant a la obtenció de la Fluvirucinina B₁ (10) com a la Fluvirucinina B₂ (11). Per últim, Glòria Freixas²⁶ va optimitzar alguns passos de la síntesi d'en M. Martín per tal d'escurçar el nombre d'etapes i aplicar-les a la síntesi de la fluvirucinina B₂ (11).

1.3.1.1 Síntesi de la Fluvirucinina B₁ 100 de Manuel Martín

1.3.1.1.1 Anàlisi retrosintètica de la fluvirucinina B₁ 100 de Manuel Martín

L'anàlisi retrosintètica proposada per M. Martín²³ (vegeu l'esquema 1.42) implica principalment 3 etapes clau: una alquilació diastereoselectiva, una reacció aldòlica estereoselectiva i una macrolactamització.



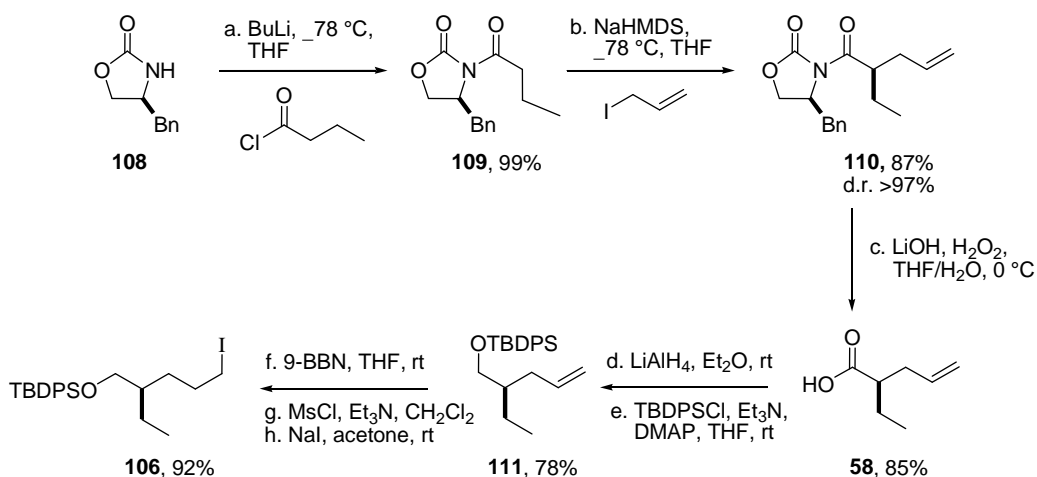
Esquema 1.42

Per dur a terme la macrolactamització i l'obtenció de **10** era necessari assolir el repte de sintetitzar l' ω -azidoàcid **102**. Aquesta última etapa, a priori, no hauria d'implicar molt d'esforç degut a la dilatada experiència en el grup en reaccions de macrolactonització i macrolactamització.²⁷ Al seu torn, la β -hidroxicetona **103** provenia de l'aldehid **48** i la metil cetona **104** via una reacció aldòlica estereoselectiva, un tipus de reacció sense gaire experiència prèvia en el grup. La metil cetona **104** s'obtidria mitjançant una reacció d'alquilació estereoselectiva d'un derivat obtingut a partir del iodur d'alquil **106** i que provindria de l'alcohol quiral **107**. Pel que fa a l'aldehid **48** prové, igual que el iodur d'alquil **106**, del mateix precursor sintètic **107**.

La síntesi d'entrada sembla molt convergent al iniciar-se a partir del mateix compost de partida **107**. Però tot i així, presenta un gran nombre d'etapes.

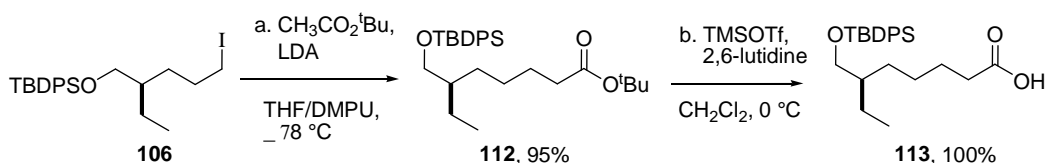
1.3.1.1.2 Síntesi de la metil cetona **104** i l'aldehid **48**

Per la síntesi de la metil cetona **104** es va emprar una de les oxazolidinones quirals desenvolupades per Evans,²⁸ la derivada de la fenilalanina **108**, que es va acilar amb clorur de butiril per obtenir l'*N*-acil imida **109**. Posteriorment, l'alquilació de l'enolat de sodi de **109** amb un iodur activat forní **110** amb bons rendiments i bona diastereoselectivitat (>97%). El posterior tractament de **110** amb hidroperòxid de liti²⁹ (LiOOH) desplaçà l'auxiliar quiral per donar lloc a l'àcid **58**. La reducció de **58**, utilitzant LiAlH₄, i la protecció de l'alcohol primari format com a èter de *tert*-butildifenilsilil forní **111** amb un 78% de rendiment en ambdues etapes. La hidroboració regioselectiva³⁰ de **111** forní un alcohol primari que fou convertit, via mesilat, en el iododerivat **106**.



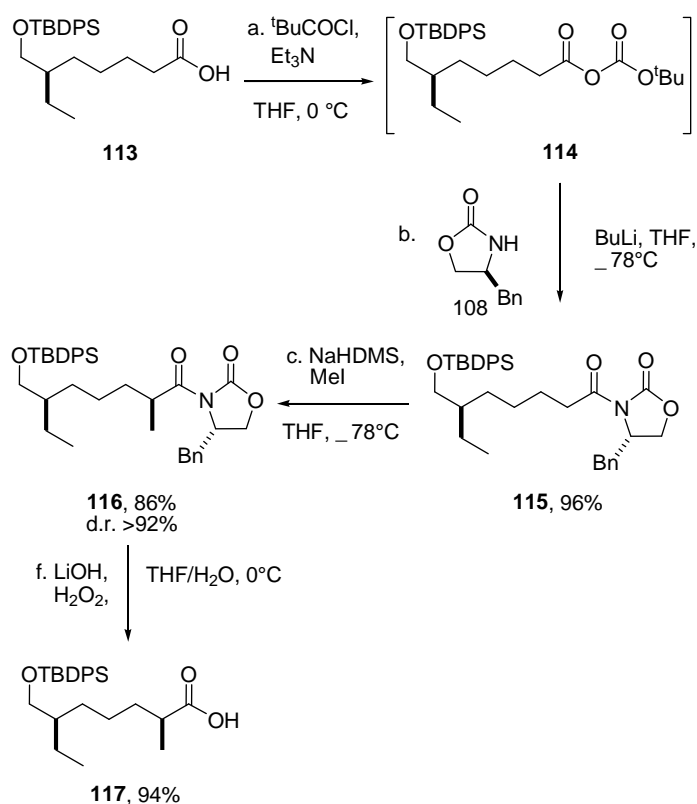
Esquema 1.43

El tractament del iododerivat **106** amb l'enolat de liti de acetat de *tert*-butil^{14,31} va permetre allargar la cadena carbonada i obtenir l'ester **112**, que per tractament amb triflat de trimetilsil (TMSOTf) va conduir a l'àcid **113**.



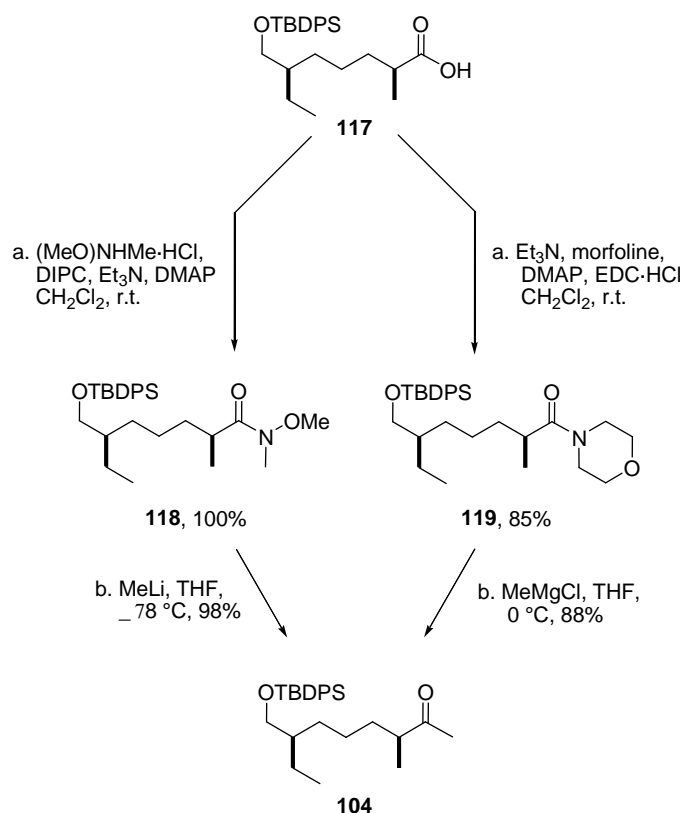
Esquema 1.44

El pas següent esdevingué clau per la síntesi desenvolupada per M. Martín. Aquesta etapa implicà la construcció d'un nou centre estereogènic emprant de nou l'oxazolidinona quiral d'Evans **108**. La transformació de l'àcid **113** en l'anhidrid mixte **114** i la posterior acilació^{28,32} amb l'anió de **108** va permetre d'obtenir l'*N*-acil imida **115** sense gaires problemes i bons rendiments. L'alquilació de l'enolat de sodi^{28,33} de **115** i el tractament amb iodur de metil va permetre assolir **116** amb bon rendiment (86%) i diastereoselectivitat (>92%). L'eliminació de l'auxiliar quiral amb hidroperòxid de liti (LiOOH) forní l'àcid **117** (vegeu l'esquema 1.45).



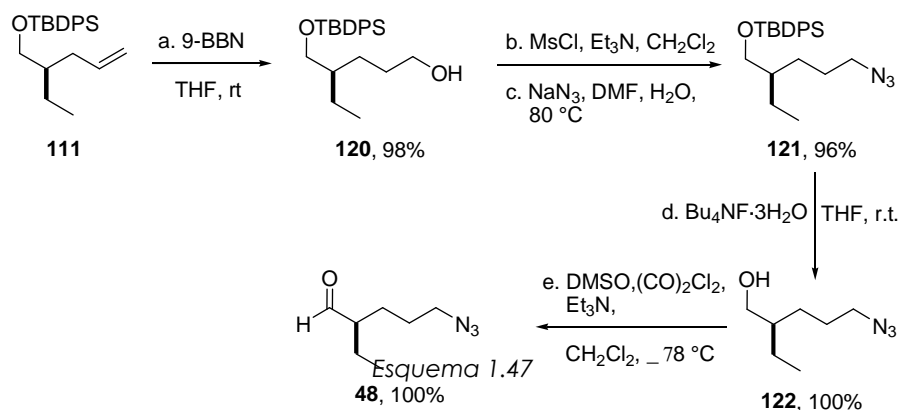
Esquema 1.45

Finalment, per l'obtenció de la metil cetona **104**, M. Martín transformà l'àcid **117** en l'amida de Weinreb³⁴ **118** o l'amida de morfolina³⁵ **119**. La posterior introducció del grup metil, emprant MeLi per l'amida de Weinreb **118** i MeMgCl per l'amida de morfolina **119**, van permetre d'obtenir la metil cetona **104** amb bons rendiments sense observar epimeritzacions del centre en α al grup carbonil.



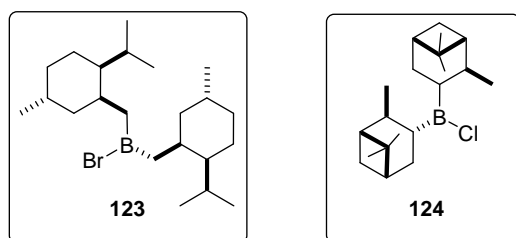
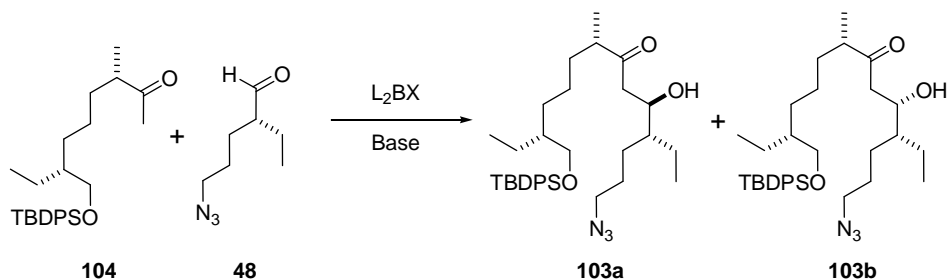
Esquema 1.46

Per la síntesi de l'aldehyd **48**, M. Martín partí de l'ester **111** que sotmeté a una hidroboració regioselectiva amb 9-BBN per obtenir l'alcohol primari **120**.³⁰ L'activació de l'hidroxil primari de **120** com a mesil i posterior desplaçament amb NaN₃, va permetre d'obtenir l'ester **121** amb un 96% de rendiment en les etapes. La desprotecció de l'èter de silici **121** a l'alcohol primari **122** i oxidació d'aquest, via reacció de Swern³⁶, conduí a l'aldehyd **48** desitjat.



1.3.1.1.3 Reacció aldòlica diastereoselectiva

Un cop sintetitzats l'aldehid **48** i la metil cetona **104**, M. Martín va realitzar, per tal d'unir tots dos fragments, una reacció aldòlica. Després de molts assajos (vegeu la taula 1.1) emprà l'àcid de Lewis quiral **123**, desenvolupat per Gennari,³⁷ per assolir la β -hidroxicetona **103a**, amb un rendiment moderat (44%). La utilització d'altres àcids de Lewis quirals derivats de l'isopinocanfeïl **124**, desenvolupats per Paterson,³⁸ no van suposar cap canvi significatiu en quant a rendiment i si una menor diastereoselectivitat de la reacció. La utilització d'enolats metàl·lics,^{32,39} molts més nucleòfils que els enolats de bor,⁴⁰ no li van permetre d'aconseguir una millora en la relació diastereomèrica, tot i que en aquests casos els rendiments varen ser més elevats que en els casos anteriors.



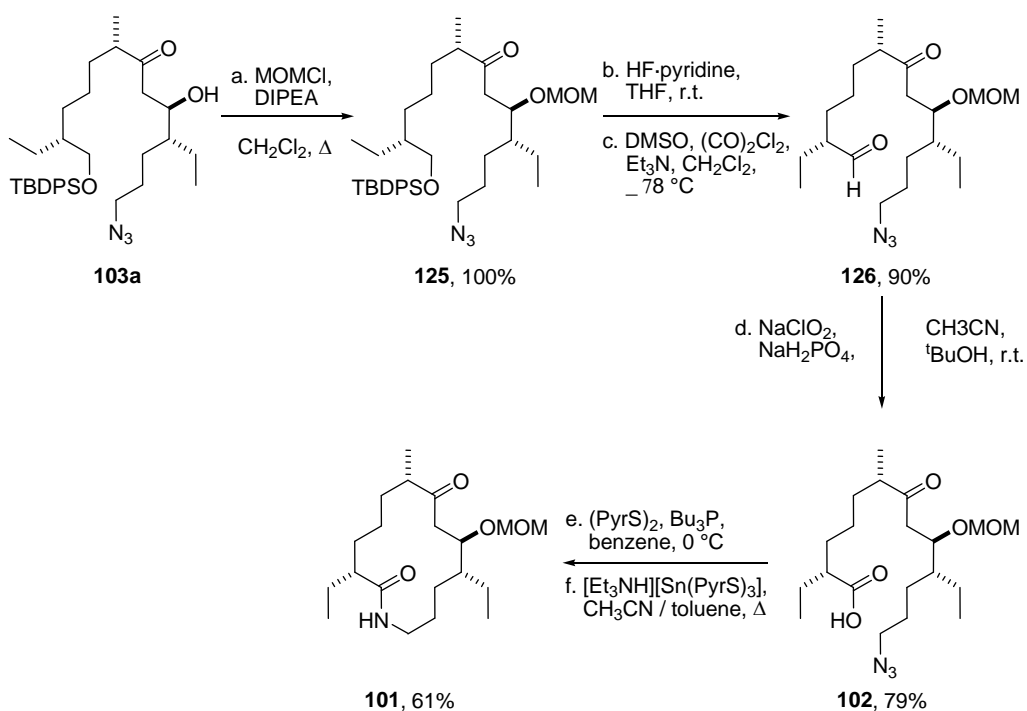
Esquema 1.48

| lewis acid | base | solvent | yield (%) | d.r (103a : 103b) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| 123 | <i>i</i> Pr ₂ EtN | Et ₂ O | 44% | 20:1 |
| 124 | Et ₃ N | Et ₂ O | 42% | 6.6:1 |
| — | NaHDMS | THF | 95% | 1:1.8 |
| TiCl ₄ | <i>i</i> Pr ₂ EtN | CH ₂ Cl ₂ | 95% | 1.3:1 |

Taula 1.1

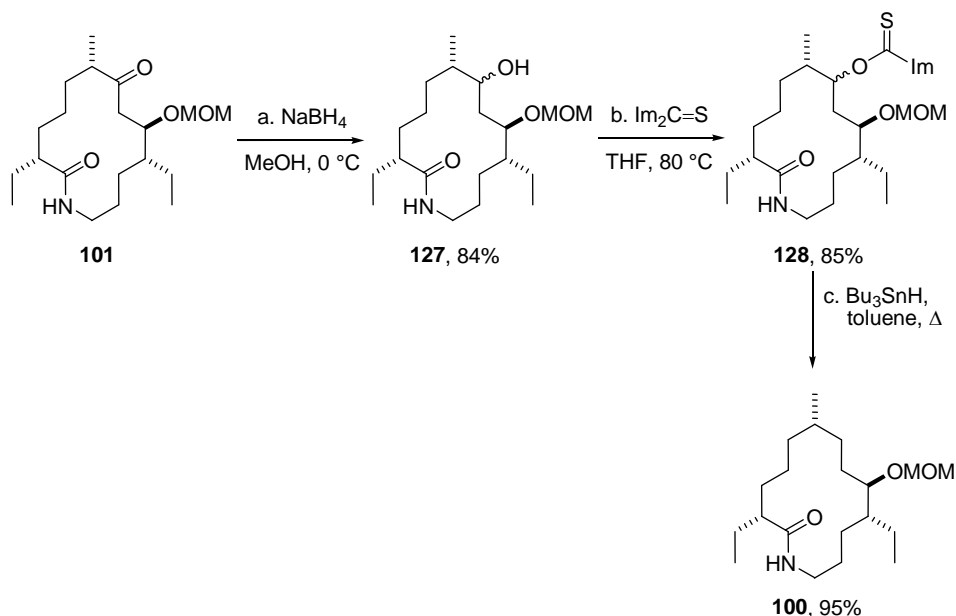
1.3.1.1.4 Macrolactanització i darreres etapes de la síntesi

L'etapa clau de l'acabament de la síntesi de M. Martín, era una reacció de macrociclació de la β -hidroxicetona **103a**. Per poder dur-la a terme, en primer lloc, va protegir el grup alcohol de **103a** com a èter de metoximetil (OMOM) tot obtenint **125**. La desprotecció de l'èter de silici i la posterior oxidació de Swern conduïren a l'aldehid **126**,³⁶ que en tractar-ho amb clorit de sodi (NaClO₂) s'oxidà a l'àcid **102**. La transformació de l'àcid **102** en el tioester d'*S*-2-piridil, com agent activador del grup carbonil, i la reducció del grup azida amb un complex d'estany, desenvolupat al nostre grup^{27, 41} en condicions de gran dilució, li va permetre aconseguir la macrolactama **101** amb un rendiment notable.



Esquema 1.49

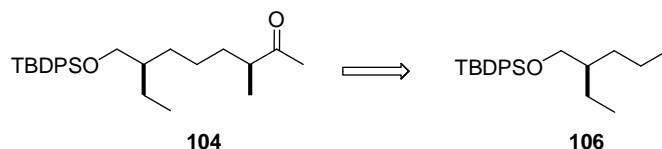
Finalment, per la síntesi la fluvirucina B₁ **100** va haver de reduir el carbonil de C7 de la lactama **101** amb NaBH₄ i obtenir així la lactama **127**. La posterior desoxigenació, seguint el protocol de Barton-McCombi,⁴² va transformar **127** en la corresponent carbodiimida **128**, que en tractar-la amb Bu₃SnH va permetre obtenir la macrolactama **100** com la fluvirucina B₁ **10** protegida com a èter de metoximetil.



Esquema 1.50

1.3.1.2 Aproximació a la síntesi de les Fluvirucines B₁ (**10**) i B₂ (**11**) de Gemma Espasa

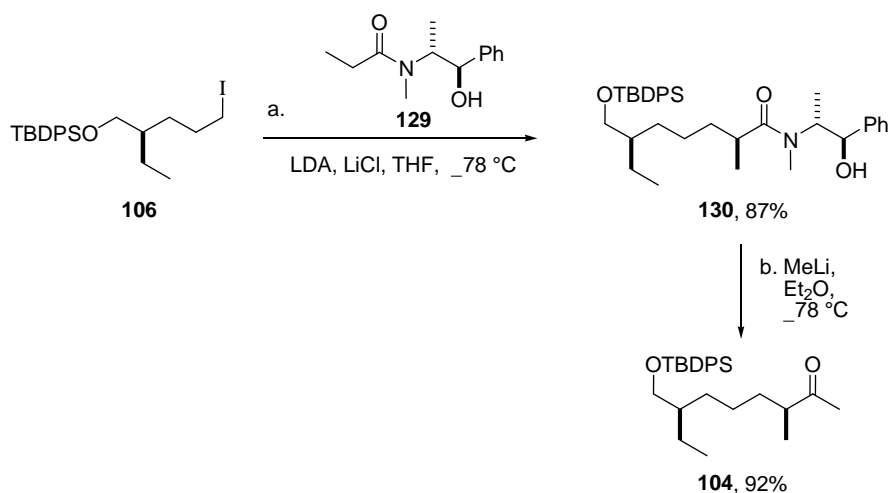
Gemma Espasa en el seu treball de Màster²⁵ optimitzà l'etapa d'obtenció de la metil cetona **104**, descrita per M. Martín al seu treball de Tesi. El protocol per la síntesi de la metil cetona **104** va ser quasi el mateix que va descriure M. Martín en el seu treball (vegeu l'esquema 1.42), però G. Espasa va utilitzar l'auxiliar quiral de Myers⁴³ que, permet utilitzar halurs primaris poc activats, que no donen tan bons resultats amb els auxiliars d'Evans.³³



Esquema 1.51

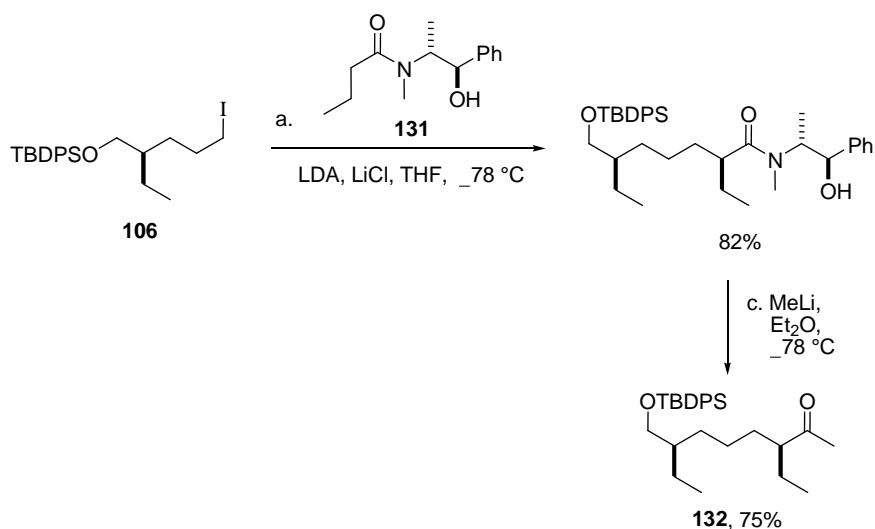
Així doncs, partint de l'amida **129** dugué a terme una reacció d'alquilació amb el iodederivat **106**, seguint el protocol de Myers,⁴³ que conduí a l'obtenció de l'amida

130. El tractament de **130** amb MeLi va permetre eliminar l'auxiliar quiral i obtenir la metil cetona **104** amb un rendiment notable, com a únic diastereòmer.



Esquema 1.52

El fet de poder dur a terme la reacció d'alquilació amb el iodur **106** i aquest auxiliar quiral **129** va permetre a G. Espasa d'introduir un grup etil en C3 emprant **131**, i obtenir la etil cetona **132** seguint el mateix protocol descrit anteriorment. Això representava que en el cas de que es repetís l'aproximació sintètica descrita per M. Martín, però emprant la etil cetona **132**, es podria obtenir la fluviricinina B₂ (**11**), que no havia estat sintetitzada fins aleshores.

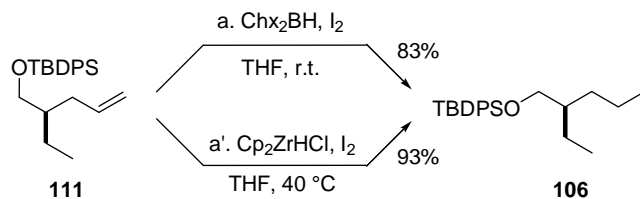


Esquema 1.53

1.3.1.3 Aproximació a la síntesi de la Fluviricinina B₂ (**11**) per Glòria Freixas

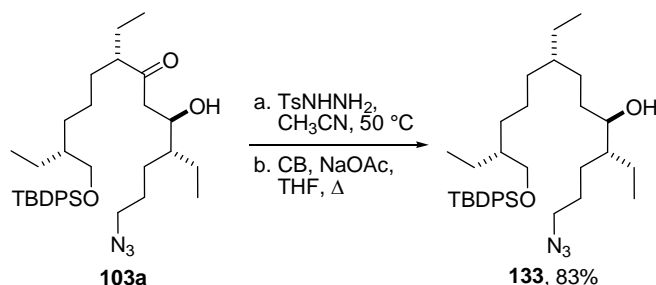
Glòria Freixas en el seu treball de Tesi²⁶ optimitzà 3 etapes de la síntesi de la fluviricinina B₁ **100** de M. Martín i aplicà aquestes optimitzacions per tal d'obtenir la fluviricinina B₂ (**11**).

La primera de les millores consistí en la hidroboració o hidrozirconació de l'èter **111** i posterior generació del iodo derivat **106** en un únic pas de síntesi.



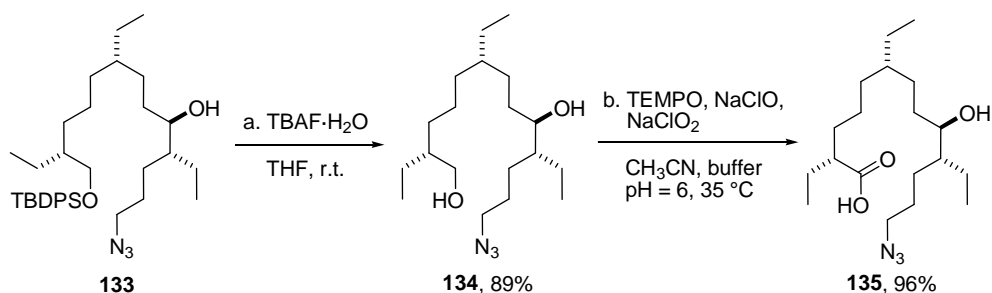
Esquema 1.54

La segona millora que realitzà va ser la desoxigenació del grup carbonil de la β -hidroxicetona **103a**. El tractament **103a** amb tosilhidrazina i posteriorment amb catecolborà li va permetre obtenir **133** amb un bon rendiment.



Esquema 1.55

Per últim, la tercera millora consistí en l'oxidació selectiva d'un alcohol primari a àcid carboxílic en presència d'un alcohol secundari a la mateixa estructura carbonada. El tractament de **134** amb TEMPO i una barreja de NaClO/NaClO₂, tot controlant acuradament el pH de la reacció, li va permetre d'aconseguir l'àcid **135** amb un rendiment quasi quantitatiu.

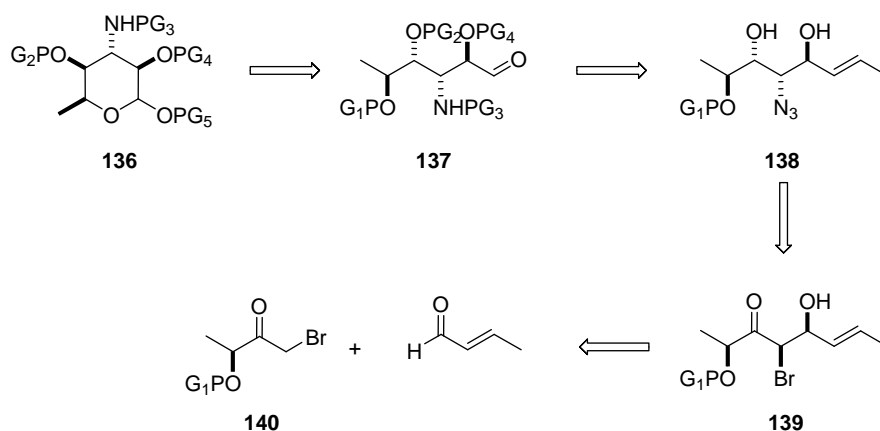


Esquema 1.56

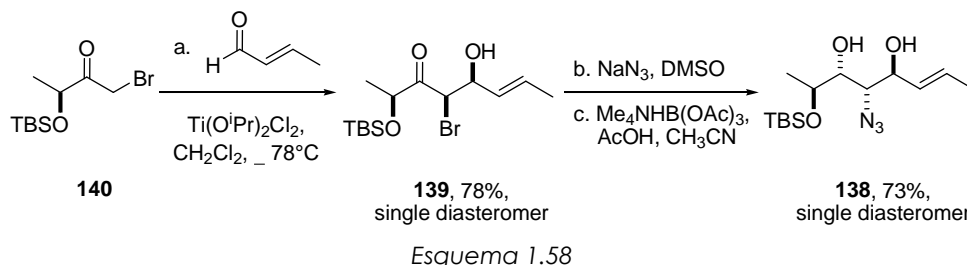
1.3.2 Síntesi de la L-micosamina **136** de Joaquim Nebot

Joaquim Nebot en el seu treball de Tesi¹⁶ va dur a terme la síntesi de la L-micosamina¹⁵ **136**, i d'altres aminosucres, tot demostrant l'utilitat sintètica de les

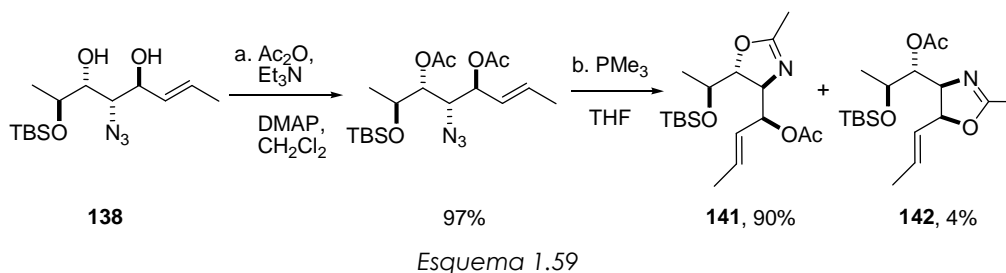
reaccions aldòliques d'enolats de titani d' α -sillixi cetones quirals. Així doncs és d'esperar que a l'anàlisi retrosintètica aparegui aquesta reacció com a pas clau per a la síntesi de **136** (vegeu l'esquema 1.57).



En sentit sintètic, J. Nebot partí de la bromocetona quiral **140** i realitzà una reacció aldòlica amb l'enolat de titani derivat de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ i crotonaldehyd per obtenir l'aldol **139** amb un bon rendiment i diastereoselectivitat. El posterior bescanvi de brom per azida i reducció del grup carbonil en les condicions de Evans-Carreira-Chapman^{39b} forní el diol *anti* **138** amb un 73% de rendiment ambdues etapes.

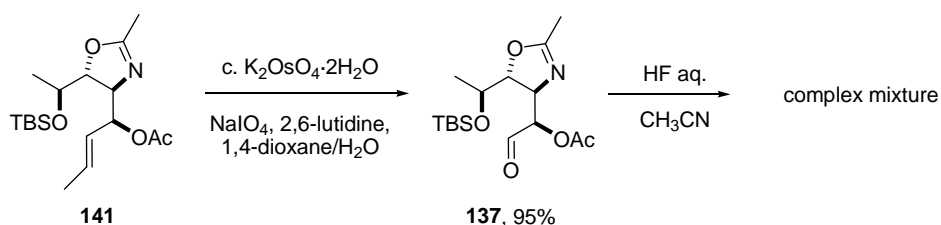


Tot seguit, J. Nebot va acetilar el diol **138** i sobre aquest formar una 2-oxazolina per reacció PMe_3 . L'obtenció de l'oxazolina **141** i del seu isòmer **142** en una relació 13:1 va permetre assajar la següent reacció.



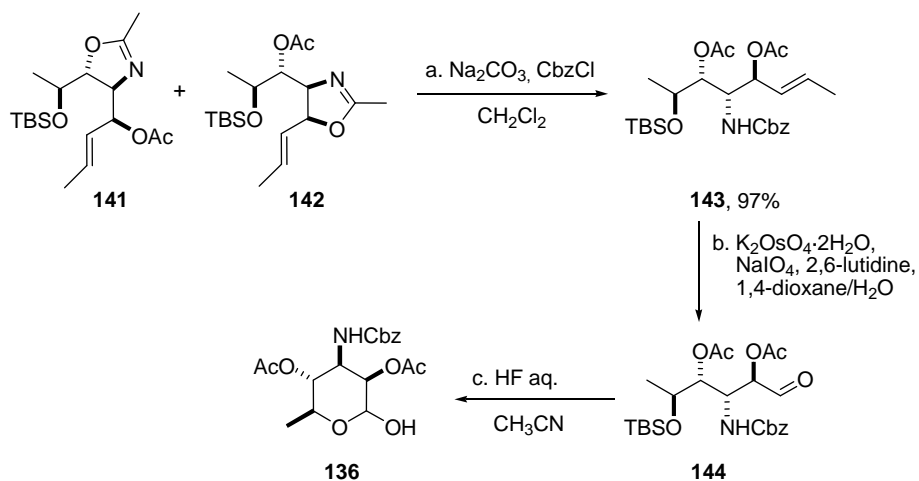
Per la formació de l'aldehyd **137** optà per dur a terme en *one-pot reaction* una dihidroxilació-oxidació del doble enllaç de **141** emprant quantitats catalítiques de

K_2OsO_4 i un excés de $NaIO_4$. Així doncs, al sotmetre **141** a aquestes condicions s'obtingué l'aldehid **137** amb un 95% de rendiment, que emprà en la següent etapa sense cap purificació. Els posteriors assajos per a la desprotecció el grup OTBS de **137** foren infructuosos, obtenint en tots els casos mesclades complexes de productes.



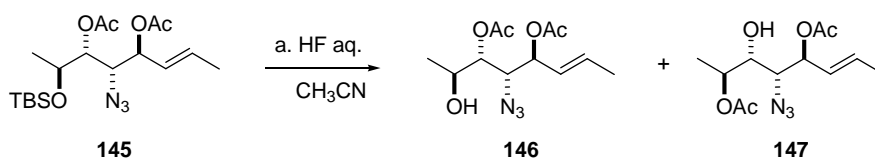
Esquema 1.60

Atès aquests resultats, J. Nebot va replantejar una nova ruta sintètica a partir de la barreja 13:1 de les 2-oxazolines **141** i **142**, que va tractar amb Na_2CO_3 en presència de $CbzCl$ per tal d'obtenir el compost **143**. El posterior tractament amb K_2OsO_4 i $NaIO_4$ conduí a la formació de l'aldehid **144**, que sense prèvia purificació, es va intentar assajar la reacció de formació de l'hemiacetal **136**. En la mescla de reacció es detectà la formació de l'hemiacetal **136**, però tots els intents de purificar-lo varen ser infructuosos.



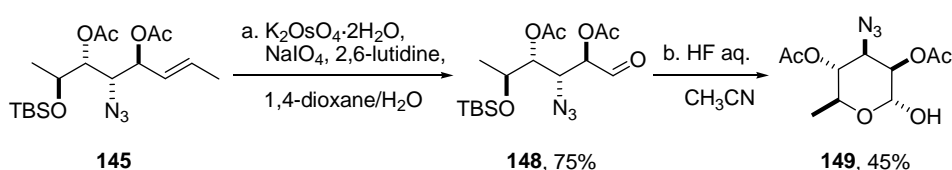
Esquema 1.61

Aleshores va decidí replantejar-se de nou l'estratègia sintètica tot partint del diol acetilat **145** sense dur a terme la reducció del grup azida. En un inici, va realitzar la desprotecció del grup OTBS de **145**, però l'obtenció d'una mescla de alcohols **146** i **147**, en una relació 66:34, que no es podien separar per cromatografia en columna, feren desestimar aquesta via.



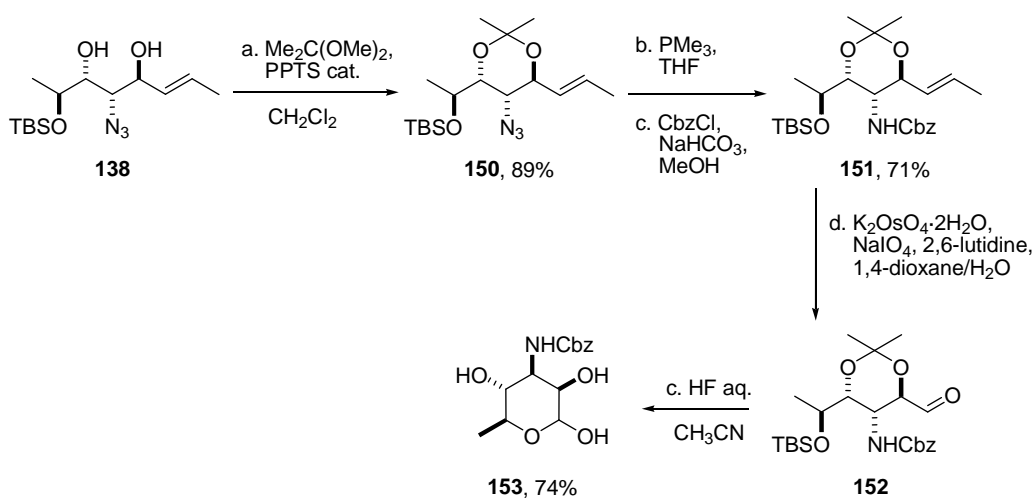
Esquema 1.62

Optà doncs per invertir l'ordre de les etapes i dur en primer terme la dihidroxilació-oxidació del doble enllaç de **145** en les condicions assajades anteriorment. Així obtingué l'aldehid **148** amb un 75% de rendiment i la posterior desprotecció del grup OTBS amb HF conduí a la formació de l' hemiacetal **149** amb un 45% de rendiment.



Esquema 1.63

Tot i obtenir un precursor de la L-micosamina **149** protegida, J. Nebot decidí realitzar una última aproximació aplicant totes les optimitzacions realitzades abans. Així doncs, la protecció del diol **138** com acetal isopropilidènic **150**, la reducció del grup azida, en les condicions de reacció de Staudinger,⁴⁴ i la protecció del grup amino com a carbamat conduïren a l'adducte **151** amb un 71% de rendiment. La dihidroxilació-oxidació del doble enllaç de **151** forní d'aldehid **152**, que no es purificà i s'emprà en la següent etapa de síntesi. El tractament de **152** amb HF aq. va permetre assolir l'*N*-benziloxicarbonil-L-micosamina **153** amb un 74% de rendiment.



Esquema 1.64

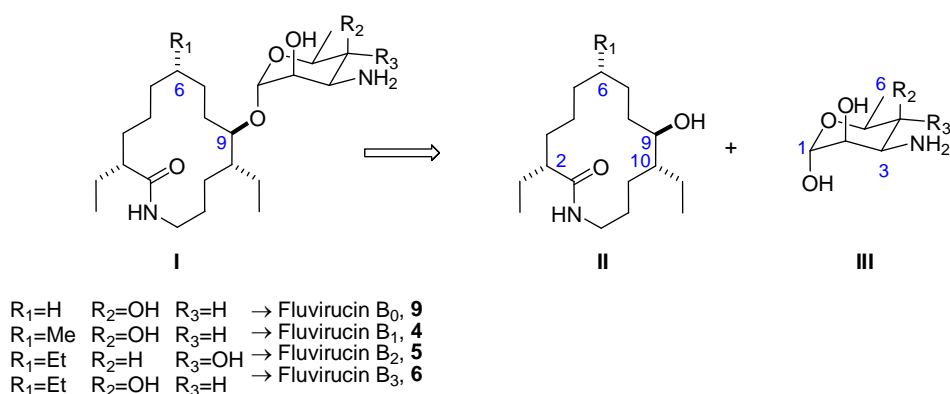
1.4 Objectius de la present memòria i anàlisi retrosintètica

Tenint en compte l'experiència del grup de recerca, en la síntesi de la fluvirucinina B₁ **100**, i veient els problemes que comportava tornar a repetir algunes de les etapes de l'aproximació sintètica d'en M. Martín^{23, 24} i de G. Freixes,²⁶ en aquest treball de Tesi triarem dur a terme la síntesi de les fluvirucinines B₁ (**10**) i B₂ (**11**) amb una anàlisi retrosintètica totalment diferent. La idea era fer una síntesi molt més fàcil i convergent i que apliques les metodologies desenvolupades i optimitzades en el grup de recerca. A més, aquesta nova anàlisi retrosintètica ens hauria de permetre d'obtenir tant la fluvirucinina B₁ (**10**) com la B₂ (**11**), sense que comportés un canvi significatiu en sentit sintètic.

Tot i això, el nostre repte era encara més important i ens varem proposar de sintetitzar també un precursor avançat per a la síntesi de les fluvirucines B₁ (**4**) i B₂ (**5**). Per això, ens proposarem de dur a terme la síntesi de la micosamina **13** i del seu enantiòmer **ent-13**, aplicant també el mateix principi d'una mateixa anàlisi retrosintètica per ambdues estructures.

1.4.1 Anàlisi retrosintètica de la fluvirucina I

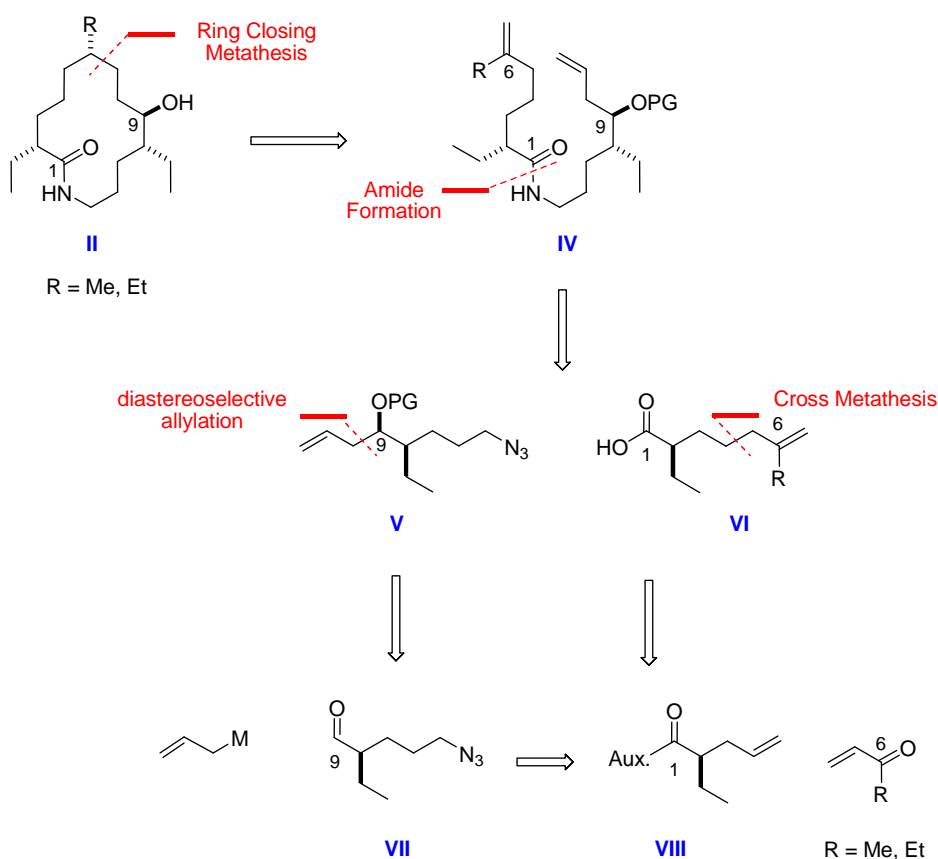
L'anàlisi retrosintètica proposada en aquesta Tesi doctoral contempla la possibilitat de sintetitzar de totes les Fluvirucines de tipus B I de l'esquema 1.65. S'inicia en la desconexió de l'enllaç glicosídic en C9 de l'anell macrolactàmic. D'aquesta forma, s'obtenen dos fragments de complexitat similar, la fluvirucinina **II** i l'aminosucre **III**, seguint la recomanació del principi de síntesi convergent.⁴⁵



Esquema 1.65

1.4.1.1 Anàlisi retrosintètica de la Fluvirucina II

L'anàlisi retrosintètica de la fluvirucina **II** és la mateixa per les fluvirucines B₁ (**10**) i B₂ (**11**), només difereixen en la presència d'un grup metil o etil del C6 de l'anell macrolactàmic. Així, ens proposem obtenir **II** per una reacció de tancament d'anell (Ring Closing Methathesis, RCM) de l'amida **IV** (vegeu l'esquema 1.66), que al seu torn s'obtidria a partir de l'àcid **VI** i l'azida **V** aplicant metodologia desenvolupada al nostre grup de recerca. L'àcid **VI** s'assoliria via una reacció de metàtesi creuada (Cross Methathesis, CM) entre el derivat d'àcid alquilat quiral **VIII** i la metil o etil vinil cetona, per tal d'assolir, segons el cas, la fluvirucina B₁ (**10**) o la fluvirucina B₂ (**11**). D'altra banda, l'azida **V** podria ser sintetitzada per una reacció d'al·lilació diastereoselectiva d'un derivat al·lilmetàl·lic amb l'al·lèhid **VII**, que provindria també del derivat d'àcid alquilat quiral **VIII**.

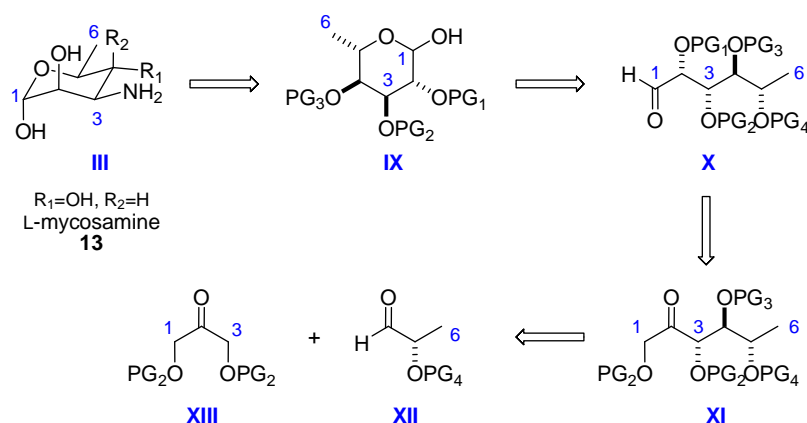


Esquema 1.66

Com es pot comprovar, l'anàlisi retrosintètica proposada és altament convergent, versàtil i adaptable a totes les fluvirucines B i aglicones dels Sch's descrits a la literatura. Només cal realitzar petits canvis en els materials de partida per dur a terme la síntesis de les aglicones dels productes naturals i dels seus enantiòmers.

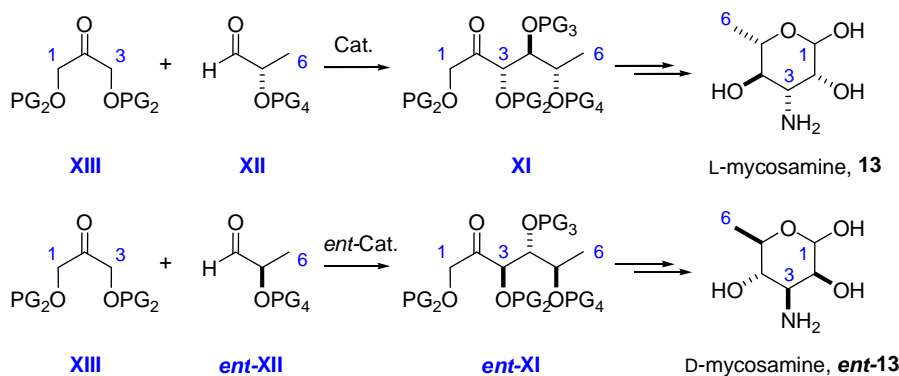
1.4.1.2 Anàlisi retrosintètica de l'animosucre III

Per l'anàlisi retrosintètica de l'aminosucre **III** es parteix de l'hemiacetal **IX**, que per inversió de l'esterocentre en C3' podria provenir de l'aldehid **X**. Aquest aldehid **X** s'obtidria per reducció del grup carbonil de l'aldol **XI** fruit de la reacció aldòlica de un aldehid quiral derivat del lactat **XII** amb la dihidroxicetona **XIII** convenientment protegida.



Esquema 1.67

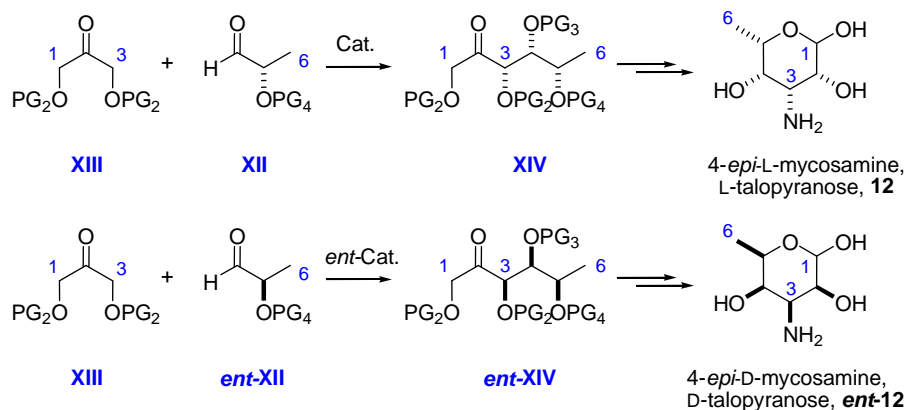
De fet, i seguint la mateixa filosofia que per les fluvirucinines B, l'anàlisi retrosintètica proposada per l'aminosucre **III** ens permet obtenir fàcilment els dos enantiòmers de la micosamina, **13** i **ent-13**. Un canvi de catalitzador quiral, emprant l'altre enantiòmer, i d'aldehid en la reacció aldòlica permet obtenir un o altre enantiòmer sense comportar cap alteració significativa en sentit sintètic.



Esquema 1.68

A més, aquesta anàlisi retrosintètica també permet assolir altres diastereòmers de la micosamina. En concret, estavem interessats en l'obtenció dels epímers de la micosamina en C4'. Aquests altres aminosucre també estan presents a les fluvirucines B i als Sch's 38516 i 39185. La 4-*epi*-L-micosamina **12** i la 4-*epi*-D-micosamina **ent-12** es

podrien obtenir per un canvi de catalitzador en la reacció aldòlica de l'aldehid quiral **XII** i la dihidroxicetona **XIII**, que ens conduiria als aldols de tipus 1,2-syn.



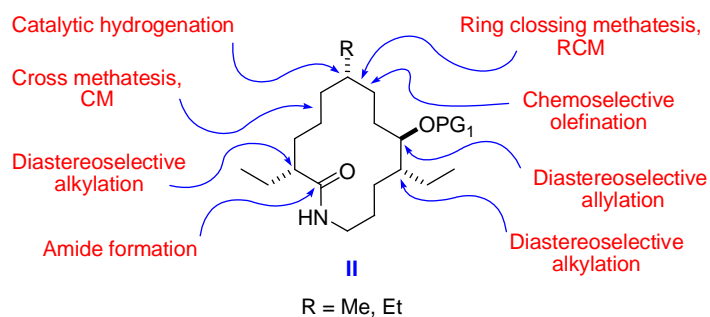
Esquema 1.69

Això significa, que amb una única anàlisi retrosintètica assoliríem els 2 enantiòmers de la micosamina **13** i *ent*-**13**, i els 2 diastereòmers de C4', la 4-*epi*-L-micosamina **12** i la 4-*epi*-D-micosamina *ent*-**12**. Aconseguiríem doncs sintetitzar tots els aminosucres presents en les fluvirucines i Sch's descrits fins aleshores a la literatura.

1.4.2 Objectius de la present memòria

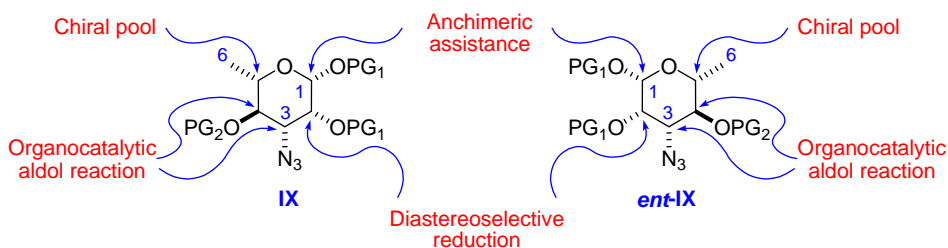
En aquest present treball de Tesi s'han sintetitzat les fluvirucinines B₁ (**10**) i B₂ (**11**) i els dos enantiòmers de la micosamina **13** i *ent*-**13**. Finalment s'han dut a terme diferents assaigs de glicosidació de la fluvirucinina B₂ **12** amb l'aminosucre L-micosamina (**13**).

En concret, al capítol 2 s'ha sintetitzat la fluvirucinina B₁ (**10**) i B₂ (**11**) emprant en algunes etapes metodologies desenvolupades al nostre grup de recerca. Dels 4 centres estereogènics presents en les macrolactames **10** i **11**, 2 d'ells s'han assolit via alquilació d'enolats de *N*-aciloxazolidinonas. Un tercer per mitjà d'una al·lilació diastereoselectiva i el quart per una hidrogenació catalítica. S'ha dut a terme una reacció de metàtesi creuada (cross methathesis, CM) amb diferents vinil cetones que ens han permès assolir, una o altre aglicona.



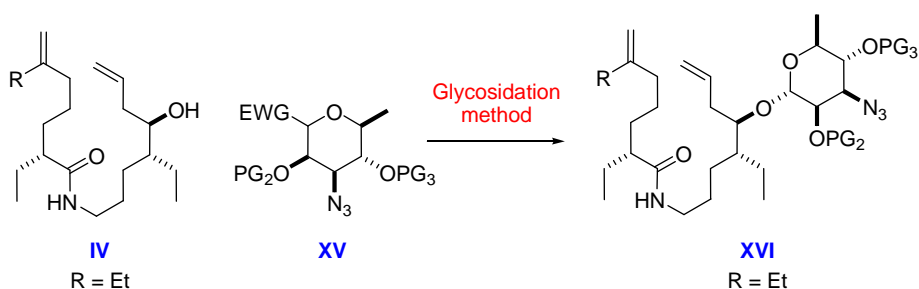
Esquema 1.70

Al capítol 3 s'han sintetitzat els 2 enantiòmers de la micosamina, tant per la sèrie L **IX** com per la sèrie D **ent-IX**. La transformació de grups funcionals i la tria ortogonal de grups protectors han conduït amb èxit a l'obtenció dels aminosucre en una primera síntesi asimètrica d'ambdós enantiòmers alhora. Dels 5 centres estereogènics presents als aminosucre, 2 d'ells s'han assolit per via d'una reacció d'organocatàlisi asimètrica. Un tercer s'ha aconseguit per una reducció diastereoselectiva. El quart s'ha aprofitat del "chiral pool" i el cinquè i últim s'ha assolit per ajut anquimèric.



Esquema 1.71

Finalment al capítol 4, s'activa la posició anomèrica de l'aminosucre **XV** i s'han realitzat proves de glicosidació amb un precursor de la fluvirucina B₂ **IV**, amb la finalitat d'obtenir un precursor avançat per la síntesi de la Fluvirucina B₂ (**5**).



Esquema 1.72

CAPÍTOL 2

SÍNTESI DE LES FLUVIRUCININES B₁ i B₂

CAPÍTOL 2. SÍNTESI DE LES FLUVIRUCININES B₁ i B₂

2.1 Síntesi de la fluvirucinina B₂ (11)

| | |
|--|----|
| 2.1.1 Introducció | 59 |
| 2.1.2 Síntesi de l'àcid 156 , el fragment C ₁ -C ₆ | 59 |
| 2.1.2.1 Reacció d'alquilació estereoselectiva: Síntesi de 110 | 59 |
| 2.1.2.1.1 Obtenció de 110 | 61 |
| 2.1.2.2 Síntesi de 160 | 62 |
| 2.1.2.2.1 Síntesi de l' <i>N</i> -acilimida 159 via reacció de CM | 64 |
| 2.1.2.2.2 Hidrogenació de l'aducte 159 : Obtenció de 160 | 65 |
| 2.1.2.3 Metilenciació de 160 : Síntesi de l' <i>N</i> -acilimida 162 | 66 |
| 2.1.2.3.1 Obtenció de 162 | 67 |
| 2.1.2.4 Obtenció de l'àcid (<i>R</i>)-2,6-etil-6-heptenòic (156) | 69 |
| 2.1.3 Síntesi de l'azidoderivat 164 , el fragment C ₇ -C ₁₃ | 69 |
| 2.1.3.1 Introducció | 69 |
| 2.1.3.2 Síntesi de l' <i>N</i> -acilimida 166 | 70 |
| 2.1.3.2.1 Preparació de Chx ₂ BH (165) | 72 |
| 2.1.3.2.2 Obtenció de 166 | 73 |
| 2.1.3.3 Síntesi de l' <i>N</i> -acilimida 168 | 73 |
| 2.1.3.4 Síntesi de l'(<i>R</i>)-5-azido-2-etilpentanal (48) | 74 |
| 2.1.3.5 Reacció d'al·lilació estereoselectiva: Síntesi de l'azidoalcohol | |
| 169a | 75 |
| 2.1.3.5.1 Síntesi dels al·lilsilans quirals de Leighton | 78 |
| 2.1.3.5.2 Al·lilació amb els reactius de Leighton: | |
| Obtenció de l'azidoalcohol 169a | 79 |
| 2.1.3.5.3 Determinació de la configuració de 169a i 169b | 83 |
| 2.1.3.6 Obtenció de l'azidoderivat 164 , el fragment | |
| C ₇ -C ₁₃ | 85 |
| 2.1.4 Síntesi de l'amida 175 | 85 |
| 2.1.5 Síntesi de la lactama 176 | 89 |
| 2.1.5.1 Reacció de RCM de l'amida 175 | 90 |
| 2.1.6 Reacció d'hidrogenació: Síntesi de 178a | 93 |
| 2.1.7 Síntesi de la fluvirucinina B ₂ (11). Correlació química | 95 |

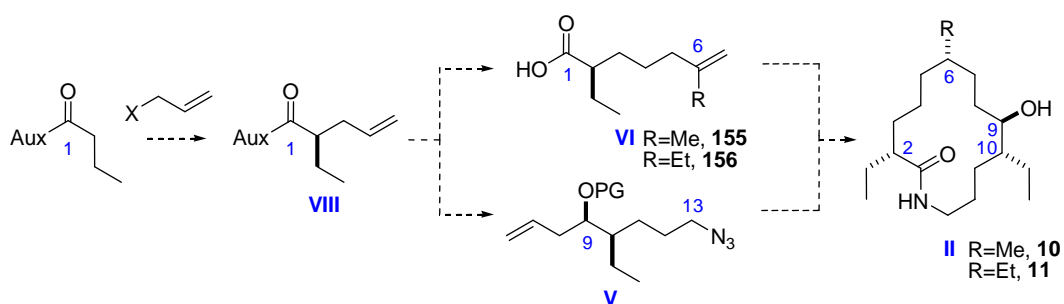
2.2 Síntesi de la fluvirucinina B₁ (10)

| | |
|--|-----|
| 2.2.1 Introducció | 98 |
| 2.2.2 Síntesi de l'àcid 155 | 98 |
| 2.2.3 Síntesi de l'amida 184 | 100 |
| 2.2.4 Síntesi de la lactama 185 | 101 |
| 2.2.5 Reacció d'hidrogenació: Síntesi de 56a | 102 |
| 2.2.6 Síntesi de la fluvirucinina B ₁ (10). Correlació química | 103 |

2.1 Síntesi de la Fluvirucinina B₂ (11)

2.1.1 Introducció

Segons l'anàlisi retrosintètica realitzada en el capítol 1 (vegeu l'esquema 1.66), per assolir la fluvirucinina B₂ (11) cal preparar l'àcid VI i l'azido-alcohol V on ambdós compostos es podrien obtenir a partir d'un intermedi comú, el derivat d'àcid alquilat quiral VIII (vegeu l'esquema 2.1). En la dilatada experiència del grup de recerca en la utilització d'auxiliars quirals interns es va triar un d'ells per dur a terme la síntesi de VIII via una reacció d'alquilació asimètrica estereoselectiva.



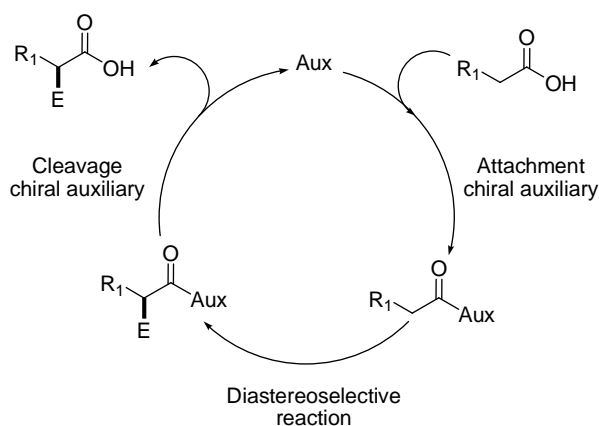
Esquema 2.1

2.1.2 Síntesi de l'àcid 156, el fragment C₁-C₆

2.1.2.1 Reacció d'alquilació estereoselectiva: Síntesi de 110

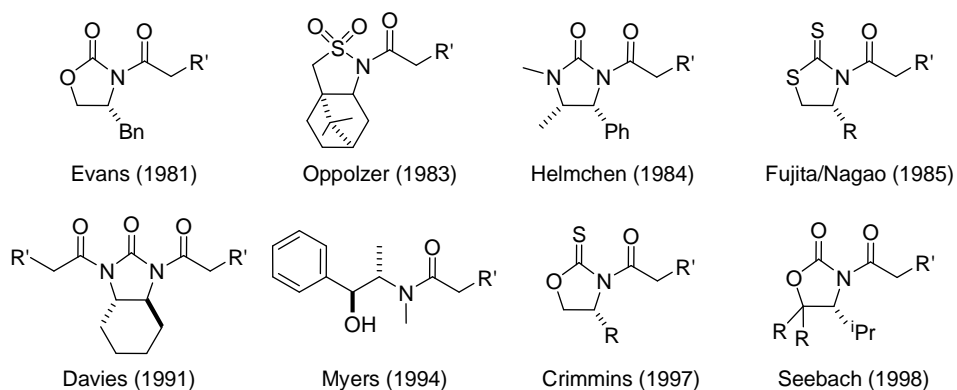
En una reacció asimètrica, es a dir, en la generació d'una determinada estereoisomeria en una cadena carbonada és necessari diferenciar un enantiòmer o un diastereòmer de l'altre. Per fer-ho cal partir d'una font de quiralitat que propiciï la inducció asimètrica. Aquesta quiralitat pot venir del substrat, el reactiu o el catalitzador.⁴⁶

Un auxiliar quiral es pot definir com aquella estructura amb quiralitat inherent que s'incorpora a una cadena carbonada (vegeu l'esquema 2.2) i que permet realitzar una determinada reacció de manera altament diastereoselectiva (una reacció aldòlica, una reacció d'alquilació, una addició de Michael, entre d'altres). Finalment, l'auxiliar quiral ha de ser fàcil d'eliminar de l'estructura carbonada en construcció.



Esquema 2.2

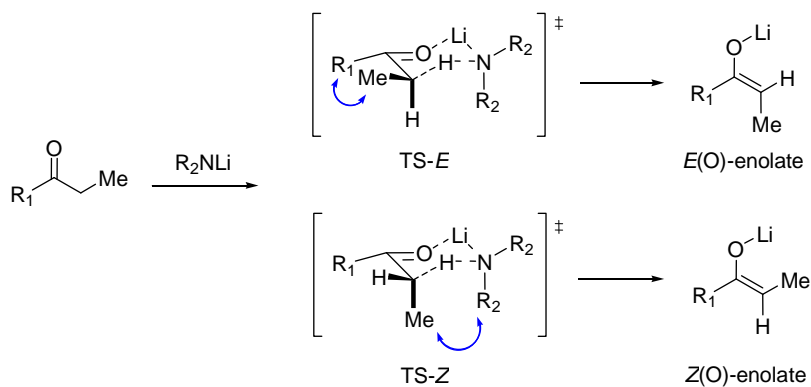
A les dècades dels 80 i 90 es van desenvolupar tot un seguit d'auxiliars quirals interns per a la generació d'una determinada estereoquímica. Aleshores aparegueren les oxazolidinones d'Evans i les sultames d'Oppolzer entre d'altres (vegeu l'esquema 2.3) i s'originà una potent eina sintètica en el camp de la síntesi orgànica que no ha deixat d'evolucionar fins als nostres dies.^{46c}



Esquema 2.3

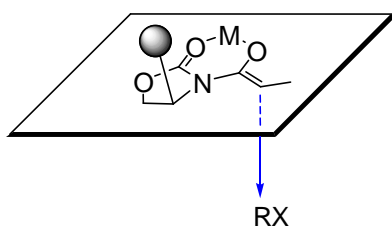
Per dur a terme satisfactòriament una reacció d'alquilació asimètrica emprant un auxiliar quiral intern, cal controlar principalment dos factors: la diastereoselectivitat en l'enolització i el control de la reacció d'alquilació. El primer es realitza per una enolització estereoselectiva del *Z*(O)-enolat o l'*E*(O)-enolat. En el nostre cas, ens decantarem per la utilització de les oxazolidinones d'Evans. Aquestes *N*-acilimides s'enolitzen preferentment en forma de *Z*(O)-enolat (*Z*:*E* >100), emprant condicions de control cinètic i bases fortes de tipus amidur. El model teòric més acceptat, per a la formació del *Z* o de l'*E*-enolat és el model d'Ireland.⁴⁷ Aquest model ens prediu quin dels enolats formats s'originarà de forma majoritària basant-se en factors estèrics i/o

electrònics. La transferència de protó en la formació de l'enolat té lloc de forma sincrònica en un estat de transició de 6 baules en forma de cadira de tipus Zimmerman-Traxler⁴⁸ (vegeu l'esquema 2.4). La utilització de bases fortes i poc impedides (R_2 petit) afavoreixen l'estat de transició que condueix a l'enolat *Z* tot minimitzant les interaccions 1,3-diaxials. Per contra, la utilització de bases molt impedides (R_2 gran) afavoriran l'enolat de tipus *E*.



Esquema 2.4

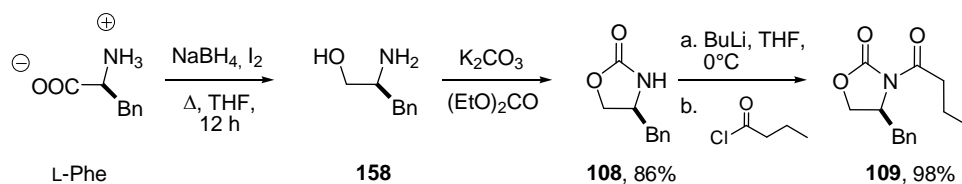
El segon factor important a controlar per dur a terme una alquilació asimètrica amb un auxiliar quiral és la diferenciació de les dues cares de l'enolat, es a dir, cal controlar la selectivitat facial. Això s'aconsegueix perquè les dues cares de l'enolat són diastereotòpiques. La diferenciació d'una o de l'altra cara diastereotòpica es deguda a factors estèrics i/o electrònics (vegeu l'esquema 2.5). En el cas de les oxazolidinones d'Evans⁴⁹ la configuració en C4 de l'auxiliar quiral determina la diastereoselectivitat facial del *Z*(O)-enolat tot induint a l'estereoquímica del producte d'alquilació.



Esquema 2.5

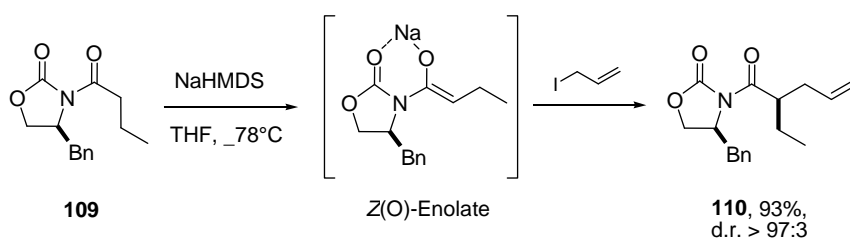
2.1.2.1.1 Obtenció de **110**

En el nostre cas, per dur a terme la reacció d'alquilació estereoselectiva triarem l'*N*-butiriloxazolidinona d'Evans derivada de la *L*-fenilalanina **109**. La seva obtenció es resumeix a la seqüència sintètica descrita a l'esquema 2.6.



Esquema 2.6

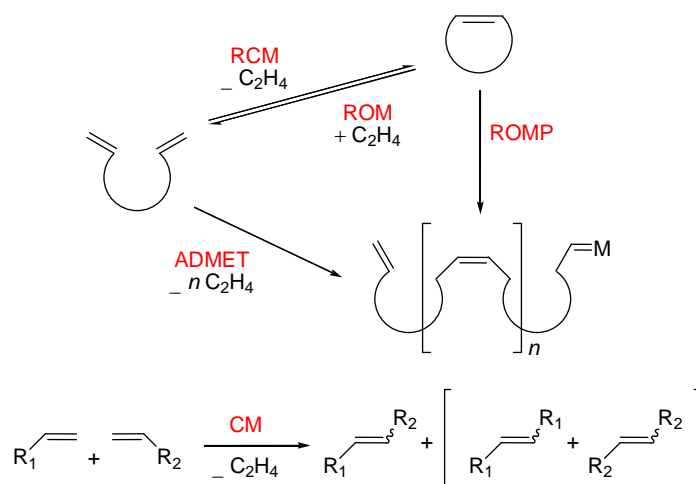
Aleshores, en condicions de control cinètic, emprant NaHMDS com a base forta, i en presència de iodur d'al·lil tingué lloc la reacció d'alquilació asimètrica de l'*N*-acilimida **109** tot obtenint-se l'*N*-butiriloxazolidinona alquilada **110** amb bon rendiment i una elevada diastereoselectivitat⁵⁰ (vegeu l'esquema 2.7).



Esquema 2.7

2.1.2.2 Síntesi de 160

El següent pas de síntesi per l'obtenció de l'àcid **156** que implicava el nostre anàlisi retrosintètica (vegeu l'esquema 1.66) era en una reacció de metàtesi creuada. Les reaccions de metàtesi es podem classificar principalment en 5 grans grups: les reaccions de metàtesi creuada (Cross Metathesis, CM), les reaccions de metàtesi de tancament d'anell (Ring Closing Metathesis, RCM), les reaccions d'obertura d'anell (Ring Opening Metathesis, ROM), les reaccions de metàtesi per polimerització d'obertura d'anell (Ring Opening Metathesis Polymerization, ROMP) i les reaccions de metàtesi per polimerització acíclica de diens (Acyclic Diene Metathesis Polymerization, ADMET).⁵¹



Esquema 2.8

Les reaccions de CM són intermoleculars i estan desafavorides en front d'altres reaccions de metàtesi, com la RCM o ROMP, per raons entròpiques i també donen problemes de químic i regioselectivitat (vegeu l'esquema 2.8). Grubbs i col. en un intent d'esbrinar la formació, o no, d'un producte via CM van establir un model empíric fonamentat en la capacitat que tenen les olefines per formar els seus homodimers i la capacitat que presenten aquests en experimentar una segona reacció de CM.⁵² Així va classificar les olefines segons aquesta capacitat i les va definir com olefines tipus I, II, III i IV, les característiques de les quals es resumeixen tot seguit.

| Olefin type | | |
|---------------------|--|--|
| olefin reactivity ↑ | Type I (fast homodimerization, homodimer consumable) | terminal olefins, 1ary allylic alcohols, esters, allyl boronate esters, allyl halides |
| | Type II (slow homodimerization, homodimers sparingly consumable) | styrenes, acrylates, acrolein, vinyl ketones, unprotected 3° allylic alcohols, vinyl epoxides, 2ary allylic alcohols |
| | Type III (no homodimerization) | 1,1-disubstituted olefins, non-bulky trisub. olefins, 3ary allylic alcohols, 4ary allylic carbons |
| | Type IV (olefins inert to CM, spectators to CM) | vinyl nitro olefins, trisubstituted allyl alcohols (protected) |

Esquema 2.9

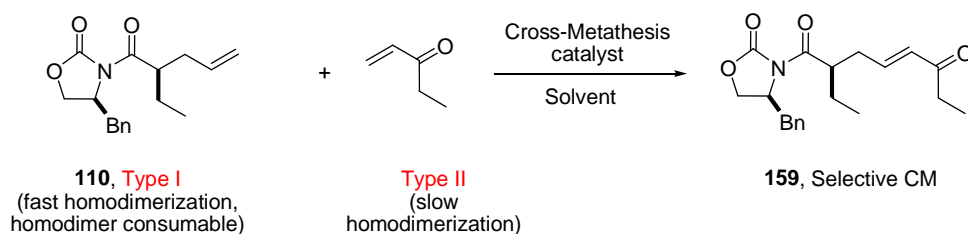
En funció d'aquest model, Grubbs i col. establiren unes regles, que es resumeixen a l'esquema 2.10, per predir si una reacció de CM tindrà lloc de manera satisfactòria.

Rules for selectivity in Cross Metathesis

| | |
|--|------------------|
| Reaction between two olefins type I | Statistical CM |
| Reaction between two olefins of the same type (non-type I) | Non-selective CM |
| Reaction between olefins of two different types | Selective CM |

Esquema 2.10

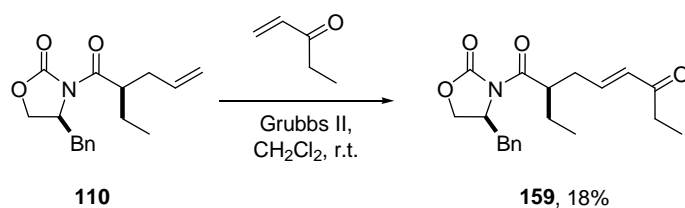
Segons el model teòric, per a la reacció de CM que volem realitzar podem classificar l'olefina **110**, com a tipus I i la etil vinil cetona com a tipus II. Per tant, seria d'esperar a priori una elevada selectivitat en la reacció de CM i d'esperar una bona selectivitat cap al producte desitjat **159** (vegeu l'esquema 2.11).



Esquema 2.11

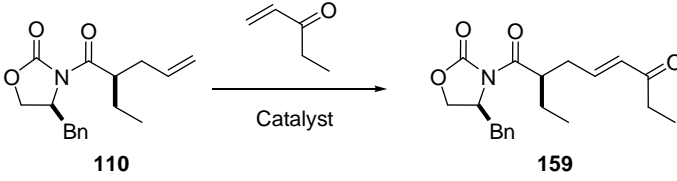
2.1.2.2.1 Síntesi de l'*N*-acilimida **159** via reacció de CM

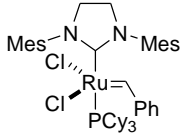
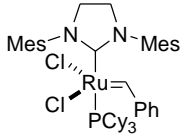
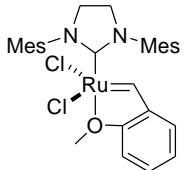
En assajar la reacció de **110** amb l'etil vinil cetona, en presència del catalitzador de Grubbs II, tot seguint el procediment experimental establert,⁵² vàrem obtenir l'adducte **159** desitjat amb un 18% de rendiment i una barreja de subproductes que no identificàrem (vegeu l'esquema 2.12). Aquests resultats no ens desanimàrem, ja que, com comenta Grubbs,⁵² petits canvis en els materials de partida poden ocasionar estralls en la reacció i/o afectar al catalitzador. És per això que realitzàrem una optimització de les condicions experimentals de la reacció amb l'objectiu d'augmentar el rendiment.



Esquema 2.12

La primera modificació consistí a barrejar inicialment el catalitzador de Grubbs II i l'olefina **110**, per afavorir la màxima formació d'homodimer de **110** i, posteriorment, afegir l'etil vinil cetona. Amb aquestes condicions assolírem rendiments del 50% de **159** (vegeu la taula 2.1). Unes posteriors optimitzacions en la càrrega del catalitzador i la temperatura de reacció, ens permeteren assolir ja rendiments del 70%. Finalment, amb el canvi de catalitzador de Grubbs II per el de Hoveyda–Grubbs II s'obtingueren rendiments quasi quantitativs de **159**, tal i com predeia el model teòric de Grubbs.⁵²

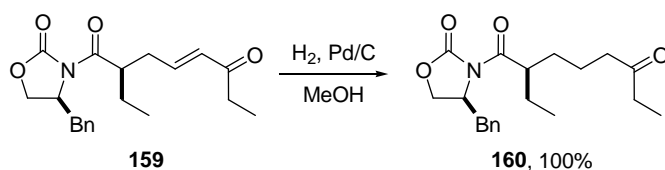


| | catalyst | solvent | T | time (h) | yield (%) 159 |
|--|---|---------------------------------|------|----------|----------------------|
| |  | CH ₂ Cl ₂ | r.t. | 5 | 50 |
| |  | CH ₂ Cl ₂ | Δ | 5 | 70 |
| |  | CH ₂ Cl ₂ | r.t. | 3 | 98 |

Taula 2.1

2.1.2.2.2 Hidrogenació de l'adducte **159**: Obtenció de **160**

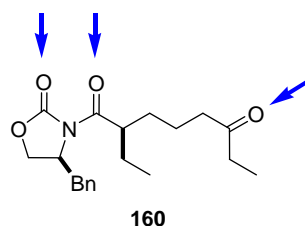
Un cop obtingut el producte de metàtesi **159** s'abordà el següent pas per a la obtenció de l'àcid **156**, el fragment C₁–C₆. Aquest consistí en la hidrogenació del doble enllaç conjugat de **159**, mitjançant catàlisi heterogènia de Pd/C sota atmosfera de hidrogen, tot obtenint el producte de reducció **160** amb un rendiment quantitatiu.⁵³



Esquema 2.13

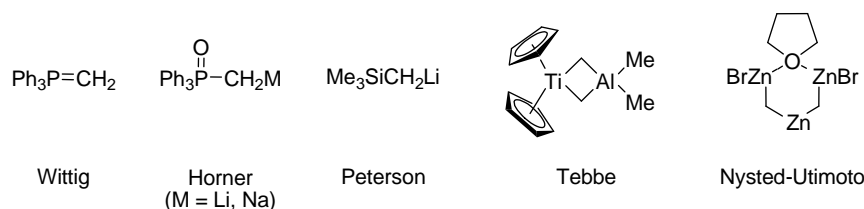
2.1.2.3 Metilenciació de 160: Síntesi de l'*N*-acilimida 162

Arribats en aquest punt abordarem la següent reacció, una olefinació o metilenciació del grup carbonil de tipus cetona de l'adducte **160**. Si ens fixem en aquesta estructura, veiem que presenta 3 grups carbonils: 2 de tipus imida i 1 de tipus cetona (vegeu l'esquema 2.14). Així doncs, cal diferenciar-los per dur a terme una metilenciació quimioselectiva sobre el carbonil de tipus cetona.



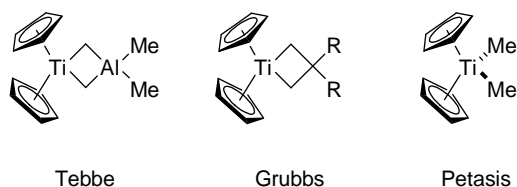
Esquema 2.14

La reacció de metilenciació d'un grup carbonil és una reacció àmpliament utilitzada en el camp de la química orgànica i a la indústria, com ho demostra la gran quantitat de mètodes i reactius diferents que existeixen per abordar-la.⁵⁴



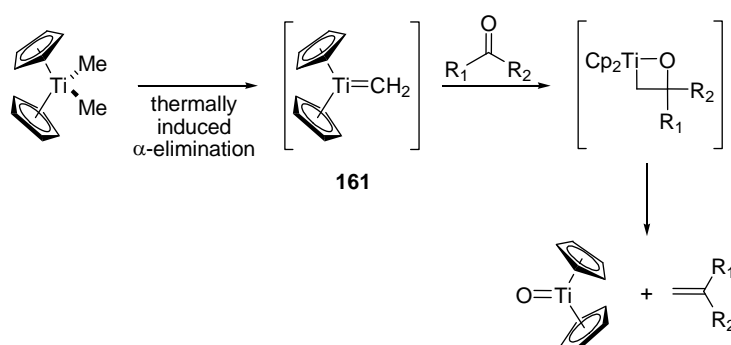
Esquema 2.15

Una cerca bibliogràfica sobre metilenciacions quimioselectives ens ajudà a desestimar emprar reactius de tipus Wittig o Peterson, degut principalment al seu caràcter fortament bàsic i que presenten poca quimioselectivitat a l'hora de diferenciar diferents carbonils en d'una mateixa estructura. En canvi, pel reactiu de Tebbe⁵⁵ existeixen força exemples de metilenciacions quimioselectives, emprant principalment el reactiu de Tebbe modificat per Grubbs⁵⁶ o Petasis⁵⁷.



Esquema 2.16

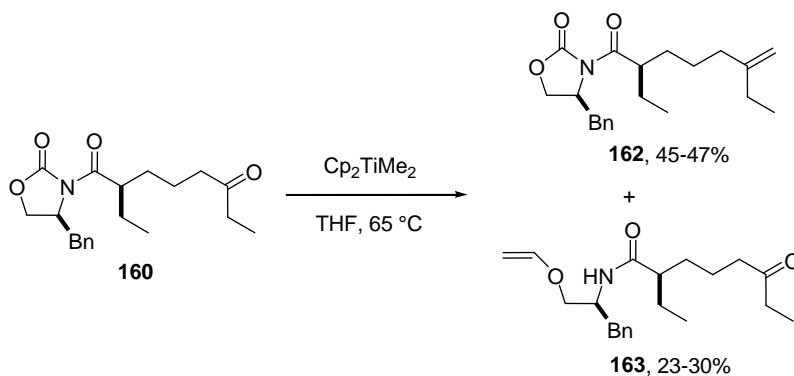
Com és ben conegut, la modificació de Petasis del reactiu de Tebbe radica principalment en la no presència d'alumini a la seva estructura i la seva fàcil preparació. Això li permet ser molt més versàtil i aplicable sobre substrats sensibles al medi àcid i, a més a més, la seva manipulació és molt més senzilla en no ser pirofòric. Tot i això, en estat sòlid descompon exotèrmicament. Per aquest motiu, s'ha de guardar al congelador en una dissolució de concentració coneguda de THF o toluè. El model més acceptat, per aquesta reacció, passa per la generació del carbè de tipus Schrock **161** a partir del titanocè de Petasis-Tebbe, via una α -eliminació induïda tèrmicament.⁵⁷ Aquest carbè **161** reacciona amb la cetona via una cicloaddició [2+2] tot formant un oxobutanocicle, que extrusiona el carbonil olefinat, com a producte desitjat, i l'òxid de titanocè, com a subproducte de la reacció.



Esquema 2.17

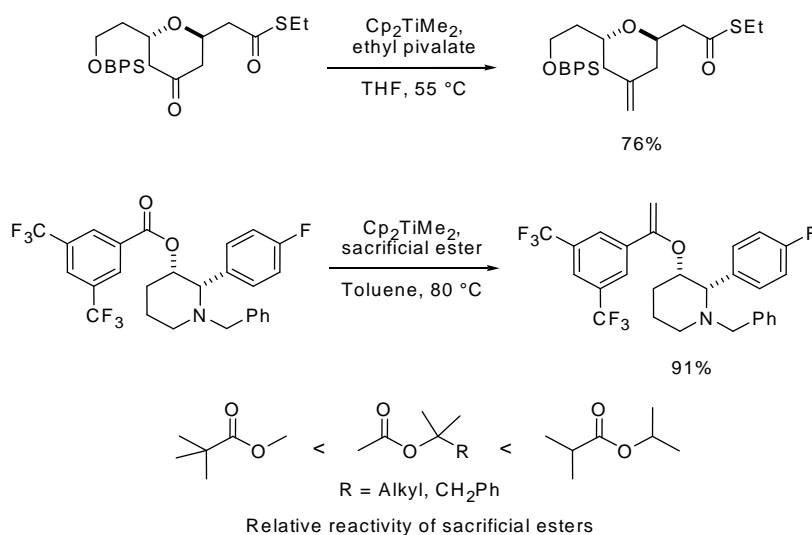
2.1.2.3.1 Obtenció de **162**

Els primers assajos de **160** amb el dimetiltitanocè de Petasis-Tebbe (DMT) van donar rendiments moderats (45-47%) de l'adducte desitjat **162**. La resta de material de la reacció es va obtenir com a **163**. Producte d'olefinació del carbonil endocíclic de la imida de l'oxazolidinona **160**.



Esquema 2.18

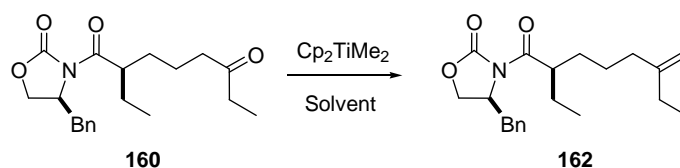
A la literatura, hi han descrites olefinacions quimiosselectives i reaccions d'olefinació amb el DMT en les que s'empren scavengers com agents modulants de la reactivitat del carbè **161**.⁵⁸ Ara bé, en cap cas trobarem cap exemple quimiosselectiu on aparegui una oxazolidinona d'Evans o es diferenciï entre un carbonil de tipus imida davant d'un altre de tipus cetona.



Esquema 2.19

Iniciarem doncs un estudi per modular la reactivitat del carbè del titanocè **161**, mitjançant la utilització de diferents scavengers, i intentar que l'olefinació majoritària tingués lloc sobre el carbonil de tipus cetona de **160**, tot deixant intactes la resta de grups carbonils de l'estructura.

El primer reactiu que vàrem assajar va ser l'acetat de *tert*-butil. Els resultats obtinguts foren millors (62% de rendiment de **162**), però no deixàvem d'obtenir també el producte d'olefinació **163**. La utilització de la *N*-butiriloxazolidinona **109**, el producte de partida de la nostre seqüència sintètica, com a scavenger va permetre assolir rendiments semblants als de l'acetat de *tert*-butil. Finalment, en emprar la *N,N*-dimetilformamida (DMF) va apropar-nos a uns rendiments del 69% del producte **162**, tot recuperant-se el reste de material de partida **160** inalterat. Una posterior optimització de la reacció modificant la quantitat d'equivalents de DMF i de DMT, així com també el temps de reacció, ens va permetre obtenir **162** amb un 75% de rendiment tot recuperant una 25% de **160** totalment inalterat.



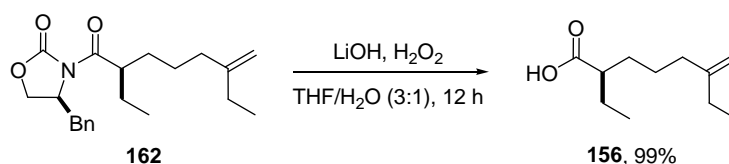
| solvent | T | scavenger | yield (%) 162 |
|---------|------|---------------------|----------------------|
| THF | 65°C | — | 45 |
| Toluene | 70°C | — | 47 |
| Toluene | 70°C | AcO ^t Bu | 63 |
| Toluene | 70°C | 109 | 63 |
| Toluene | 70°C | DMF | 75 |

Taula 2.2

No s'ha dut a terme cap estudi per esbrinar la capacitat de la DMF per eclipsar la reactivitat del carbonil de tipus imida de **160**. Tot i ser un tema força interessant, el desestimàrem per desviar-se massa dels objectius d'aquest treball.

2.1.2.4 Obtenció de l'àcid (*R*)-2,6-etil-6-heptenòic (**156**)

Per obtenir l'àcid **156** restava únicament eliminar l'auxiliar quiral de **162**. Aquesta etapa sintètica es realitzà emprant hidroperòxid de liti, tot aïllant l'àcid **156** desitjat amb un rendiment quasi quantitatiu.^{29,30}



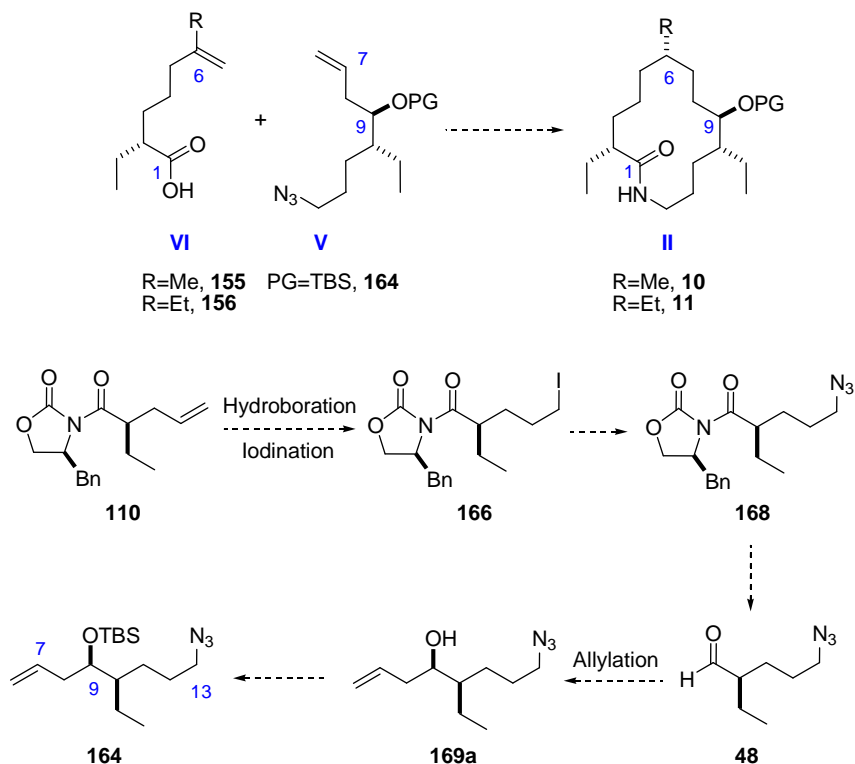
Esquema 2.20

2.1.3 Síntesi de l'azidoderivat **164**, el fragment C₇-C₁₃

2.1.3.1 Introducció

Havent realitzat la síntesi de l'àcid **156**, el fragment C₁-C₆, el següent pas implicava obtenir el sintó **V**, el fragment C₇-C₁₃, que segons l'anàlisi retrosintètica realitzada (vegeu l'esquema 1.66) era l'altre fragment clau per a l'obtenció de la fluvirucinina B₁ (**10**) i B₂ (**11**). Aquesta azida **164** representa un intermedi comú estratègic per ambdues síntesis (vegeu esquema 2.21). La seqüència sintètica que és resumeix tot seguit implica la transformació de **110** en l'azida **168**, via el iododerivat **166**,

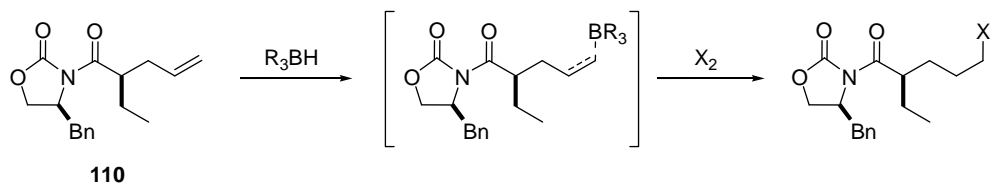
que es reduirà fins l'aldehid **48** en el que s'assajarà una reacció d'al·lilació per generar l'estereocentre en C₉ i tota la cadena carbonada del fragment C₇-C₁₃.



Esquema 2.21

2.1.3.2 Síntesi de l'*N*-acilimida **166**

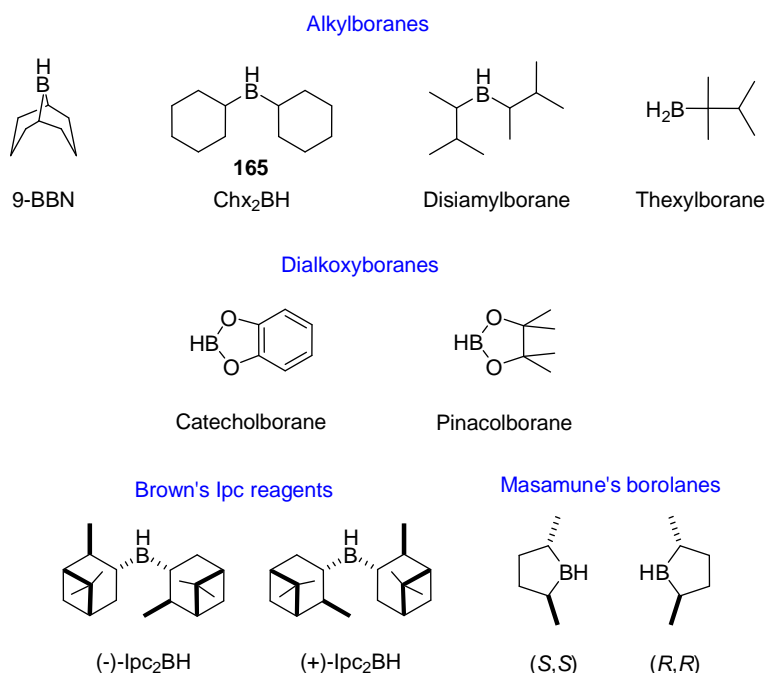
Per a les primeres etapes de síntesi de **164** decidírem seguir els precedents descrits al grup de recerca.^{23,26} Així doncs, per el primer pas sintètic, pensarem en assajar una reacció d'hidroboració regioselectiva de **110** i tot seguit la introducció de un bon grup sortint, en lloc de l'alquilborà originat, tot seguint els treballs realitzats prèviament per M. Martin²³ i G. Freixas²⁶.



Esquema 2.22

Existeix un ampli ventall d'agents hidroborants,⁵⁹ molt regioselectius (addició *syn* i/o de tipus anti-Markovnikov) com els alquilborans o dialcoxiborans, però també diastereoselectius, com els derivats de l'isopinocanfeilborans (Ipc) de Brown o els borolans de Masamune. Molts d'aquests reactius són comercials, en dissolucions de

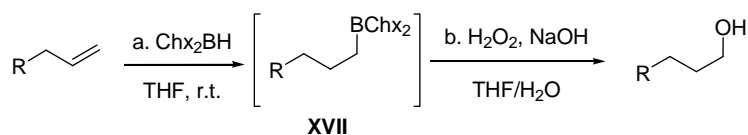
molaritat coneguda, el que els fa més estables en front de la humitat i l'exposició a l'aire, o es preparen a partir de complexos de borà estabilitzats ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, entre d'altres).



Esquema 2.23

Decidírem utilitzar el dicitclohexilborà (Chx_2BH , **165**), com agent hidroborant de l'*N*-butiriloxazolidinona alquilada **110**, tot seguint els precedents descrits al grup de recerca.^{23,26}

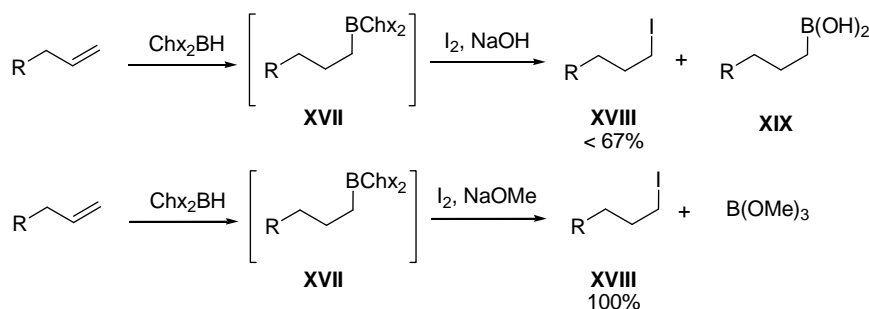
Quan es redueix un doble enllaç amb Chx_2BH s'obté el corresponent alquilborà **XVII** com a intermedi de reacció (vegeu l'esquema 2.24). Normalment aquest alquilborà es transforma en el corresponent alcohol primari per tractament oxidatiu amb H_2O_2 i medi bàsic.⁶⁰



Esquema 2.24

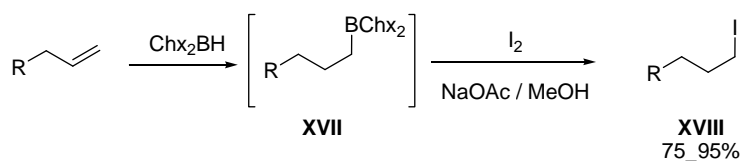
Brown i col. trobaren que en fer reaccionar els alquilborans **XVII** en presència de I_2 i NaOH obtenien els corresponents iododerivats **XVIII** (vegeu l'esquema 2.25) amb rendiments moderats^{60a} (< 67%). Aquests baixos rendiments els atribuïren a la possibilitat de no poder trencar l'últim enllaç C-B del dihidròxialquilborà **XIX** format. La posterior

optimització de la reacció per tractament dels trialquilborans **XVII** amb NaOMe^{60b} els va permetre assolir rendiments quasi quantitius dels corresponents iododerivats **XVIII**.



Esquema 2.25

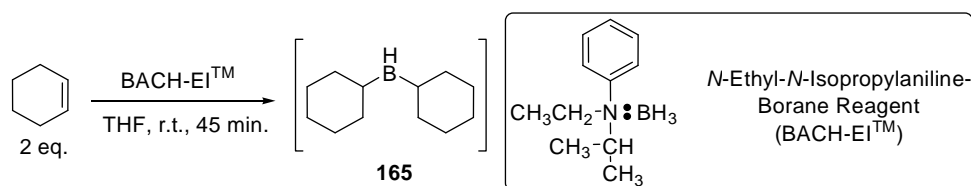
Ara bé, aquestes condicions de reacció no es poden aplicar a substrats sensibles al medi bàsic o susceptibles de patir algun tipus d'eliminació, com en el cas de l'*N*-butiriloxazolidinona alquilada **110**. Per evitar aquest inconvenient, Kabalka i col. desenvoluparen un procediment enfocat a aquest tipus de substrats ⁶¹. Aquest procediment implicava la utilització d'una base feble i poc nucleòfila, com ara AcONa, en dissolució metanòlica, per accelerar la reacció, i obtenir els corresponents iododerivats **XVIII** amb rendiments acceptables.



Esquema 2.26

2.1.3.2.1 Preparació de Chx₂BH (165)

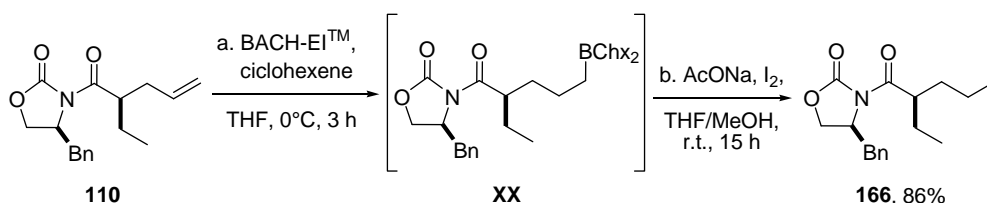
Per aplicar aquest procediment, en calia la preparació del Chx₂BH (**165**), que es va realitzar *in situ*, sota atmosfera inert de N₂, a partir d'un complex de borà estabilitzat amb l'*N*-etil-*N*-isopropilanilina (BACH-EITM),⁶² i ciclohexè en relacions 1:2. Aquest complexos de bor amb bases de Lewis derivades de les anilines són més reactius que els derivats d'amines alifàtiques BH₃·*t*BuNH₂, BH₃·Et₃N i no tant volàtils com el BH₃·THF o el BH₃·SMe₂.



Esquema 2.27

2.1.3.2 Obtenció de **166**

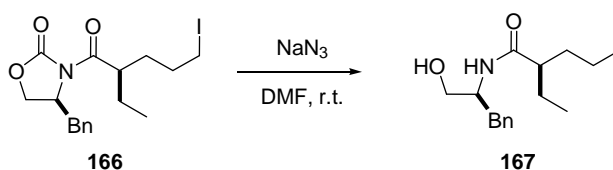
Realitzarem doncs la reacció d'hidroboració-iodació de **110** amb Chx_2BH (**165**), preparat *in situ* segons s'ha descrit a l'apartat anterior, tot seguint el procediment descrit per Kabalka i col.⁵⁹ i optimitzat per G. Freixàs.²⁶ Inicialment, es genera *in situ* el trialquilborà **XX** (vegeu l'esquema 2.28) com a intermedi de reacció, que no aïllem i que fem reaccionar en el mateix matràs de reacció (*one-pot*) amb I_2 , en presència de AcONa com a base feble en metanol, tot obtenint d'adducte **166** amb un rendiment notable.



Esquema 2.28

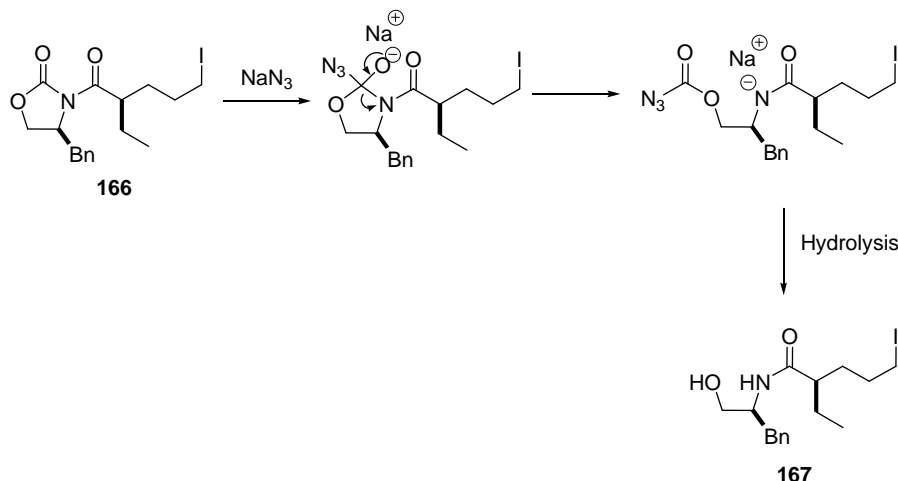
2.1.3.3 Síntesi de l'*N*-acilimida **168**

Per a l'obtenció de l'*N*-acilimida **168**, necessitàvem un intercanvi del iode de **166** pel grup azida en una reacció de substitució nucleòfila tipus $\text{S}_{\text{N}}2$. Aquest pas de reacció va requerir una petita optimització de les condicions inicials que vàrem assajar. En efecte, en fer reaccionar **166** amb NaN_3 en DMF anh. es va obtenir majoritàriament l'amida **167**, fruit de l'atac de l'anió azidur (N_3^-) al carbonil endocíclic de l'oxazolidinona **166** (vegeu l'esquema 2.29).



Esquema 2.29

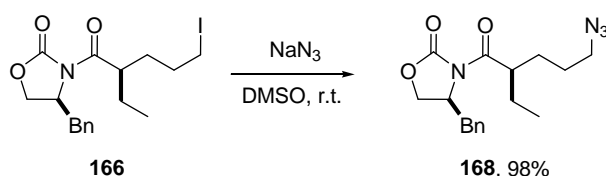
L'explicació d'aquest fet experimental la trobarem a la literatura.⁶³ La utilització de DMF com a dissolvent polar apròtic no permet disgregar el parell iònic Na^+ i N_3^- , fet que disminueix la capacitat nucleòfila de l'anió N_3^- . A més, el catió Na^+ pot coordinar-se amb els carbonils de la imida de l'oxazolidinona de **166**, tot augmentant la seva electrofilia i apropant encara més l'anió N_3^- al carbonil endocíclic. D'aquesta manera, l'acilimida **166** pot experimentar més fàcilment una reacció d'addició-eliminació que desencadena l'obtenció de l'amida **167**.



Esquema 2.30

Alvarez i col.⁶⁴ demostraren que per despullar totalment l'anió N_3^- del seu contraió i fer-lo més nucleòfil és necessari la utilització de DMSO com a dissolvent polar apròtic.

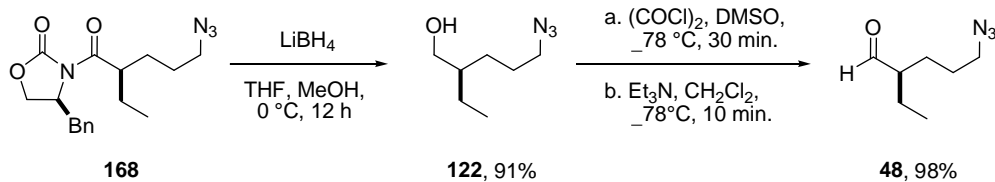
Al assajar la reacció de **166** amb NaN_3 , però aquest cop amb DMSO com a dissolvent polar apròtic, es va obtenir l'azidoderivat **168** desitjat amb un rendiment quasi quantitatiu sense que es detectés producte d'atac endocíclic **167**.



Esquema 2.31

2.1.3.4 Síntesi de l'(R)-5-azido-2-etilpentanal (**48**)

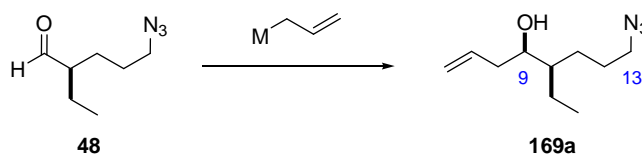
L'eliminació de l'auxiliar quiral de **168** amb borohidruir de liti⁶⁵ a 0°C conduí a l'obtenció de l'azidoalcohol **122** amb bons rendiments. La posterior oxidació de l'alcohol primari de **122**, emprant condicions de Swern,³⁶ va permetre accedir al S-azidoaldehid **48** amb un rendiment quasi quantitatiu (vegeu l'esquema 2.32).



Esquema 2.32

2.1.3.5 Reacció d'al·lilació estereoselectiva: Síntesi de l'azidoalcohol 169a

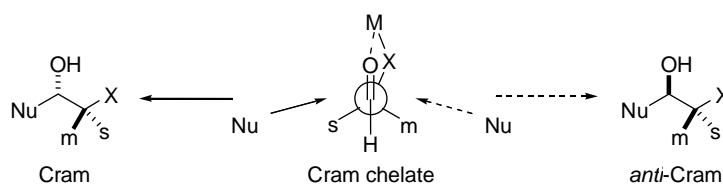
La següent etapa en la nostra seqüència sintètica era una reacció d'al·lilació diastereoselectiva de l'azidoaldehyd **48** per tal d'obtenir l'azidoalcohol quiral **169a**, amb l'esterereoquímica en C9.



Esquema 2.33

Com és conegut, els aldehids que presenten un centre estereogènic en α al grup carbonil, com ara **48**, propicien l'obtenció d'un diastereòmer o un altre de forma majoritària, davant l'atac d'un nucleòfil. Això es degut al fet que les dues cares del sistema π del grup carbonil de l'aldehyd no esdevenen equivalents energèticament. Els models més acceptats per racionalitzar aquest fet han estat els models de Cram⁶⁶ i el de Felkin-Ahn.⁶⁷

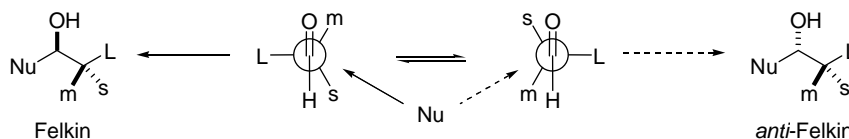
El model de Cram racionalitza els resultats en aquells casos en què l'aldehyd disposa d'un substituent que fa possible la formació d'un intermedi quelat (vegeu l'esquema 2.34). L'estructura rígida d'aquest quelat disposa els substituents ambdues cares del grup carbonil, fet que permet la diferenciació per qüestions estèriques ($s < m$) de la trajectòria d'atac del nucleòfil i, propicia l'obtenció majoritària de l'adducte anomenat Cram.⁶⁶



Esquema 2.34

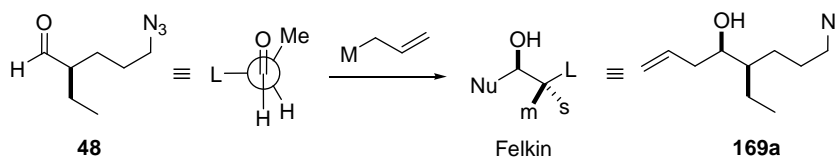
El model de Felkin-Ahn⁶⁷ s'aplica per explicar l'evolució estereoquímica de l'atac d'un nucleòfil sobre un aldehyd amb un centre estereogènic en α sempre que no hi hagi possibilitat de quelació. Aquest model però, no pren en consideració la conformació més estable, sinó la més reactiva, és a dir, aquella que condueix a l'estat de transició de més baixa energia. Per tant, aquest estat de transició ha d'adoptar una conformació que minimitzi les interaccions estèriques o electròniques dels diferents substituents en α al grup carbonil ($L > m > s$). Seguint aquesta ordenació, L, serà el substituent de major volum estèric o el que tingui l'orbital σ^* (C-L) de més baixa energia i, per contra, s, serà el substituent de característiques contràries (vegeu

l'esquema 2.35). La disposició del grup L perpendicular al grup carbonil, per criteris estèrics o estereoelectrònics, permet l'atac del nucleòfil seguint una trajectòria obliqua (anomenada la trajectòria de Burgi–Düinitz)⁶⁸ pel costat del substituent més petit, s, conduint al que es coneix com a producte de tipus Felkin.



Esquema 2.35

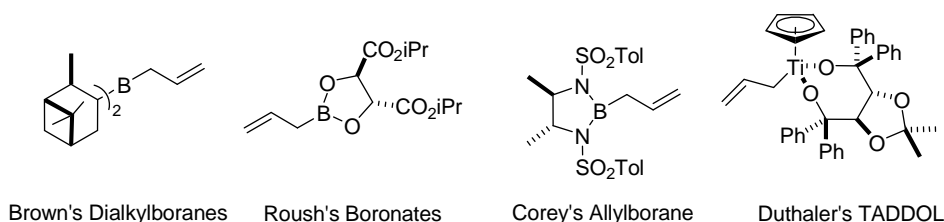
Ara bé, en el cas que ens ocupa de l'aldehid **48**, la diferència entre el grup gran ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$) i el grup mitjà (CH_2CH_3) és petita i el resultat seria un control pobre de l'addició nucleofílica segons el model de Felkin–Ahn.



Esquema 2.36

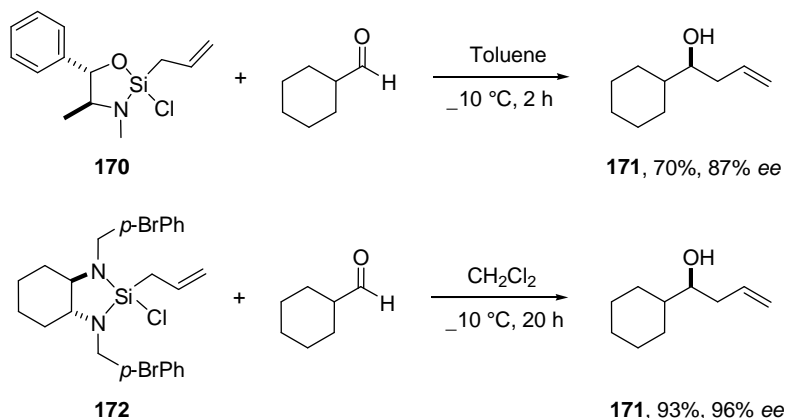
En general, el model de Felkin–Ahn descriu satisfactòriament les addicions que transcorren via un estat de transició obert, però quan l'addició transcorre via un estat cíclic de tipus Zimmerman–Traxler, les prediccions teòriques poden allunyar-se dels resultats experimentals obtinguts.⁶⁹ Això ens va plantejar la necessitat d'utilitzar un derivat al·lil metàl·lic quirals capaç de controlar l'estereoquímica del producte final i, per tant, que aquest control no recaigui en l'aldehid quiral **48**.

Existeix un ampli ventall de reactius que poden dur a terme una reacció d'al·lilació estereoselectiva,⁷⁰ com els al·lilborans quirals de Brown⁷¹ o el al·lilitanats derivats del TADDOL de Duthaler,⁷² entre d'altres (vegeu l'esquema 2.37). D'entrada però els desestimarem per les dràstiques condicions de reacció o per una preparació tediosa i complicada del reactiu d'al·lilació. També cal afegir que la majoria d'aquests reactius donen lloc a rendiments mediocres quan els carbonils no estan gaire activats, com és el cas de l'aldehid **48**.



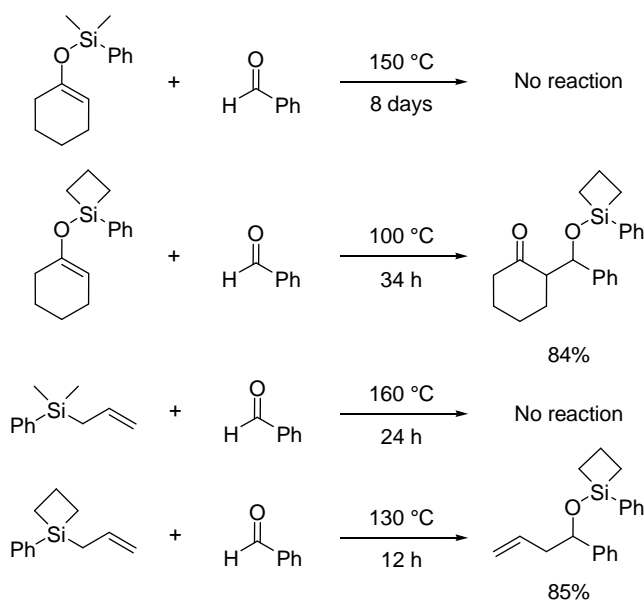
Esquema 2.37

Amb totes aquestes premisses, condicions suaus de reacció, alta reactivitat del al·lilmetal·lderivat i fàcil preparació, trobarem a la literatura els al·lilsilans de Leighton **170** i **172**.⁷³ Aquests reactius es preparen de forma molt senzilla a partir de 1,2-aminoalcohols o de diamines quirals i les condicions de reacció són senzilles i suaus. La seva reactivitat enfront d'aldehids poc activats és més que notòria com es pot comprovar en alguns dels exemples descrits pels autors.



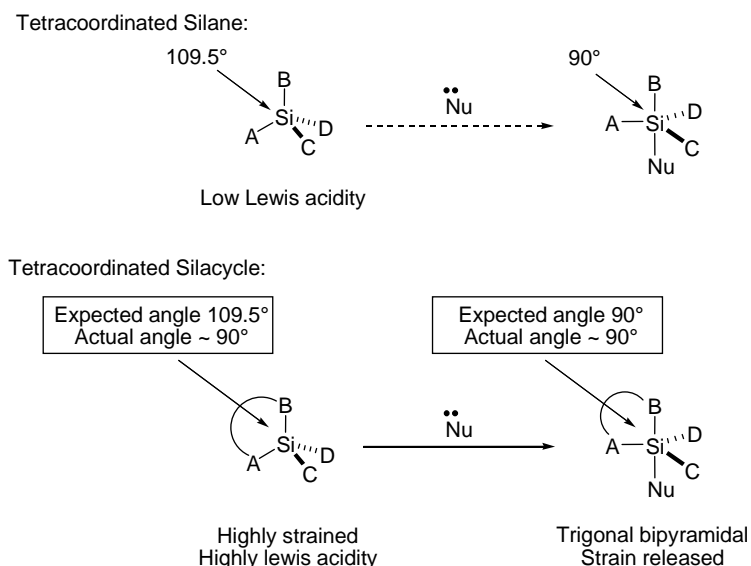
Esquema 2.38

En estructures cícliques, l'àtom de silici presenta una activitat inusual com a àcid de Lewis degut a l'alliberament de tensió d'anell (*strain released*),⁷⁴ fet que no es manifesta quan l'àtom de silici no es troba formant part d'una estructura tensionada (vegeu l'esquema 2.39).



Esquema 2.39

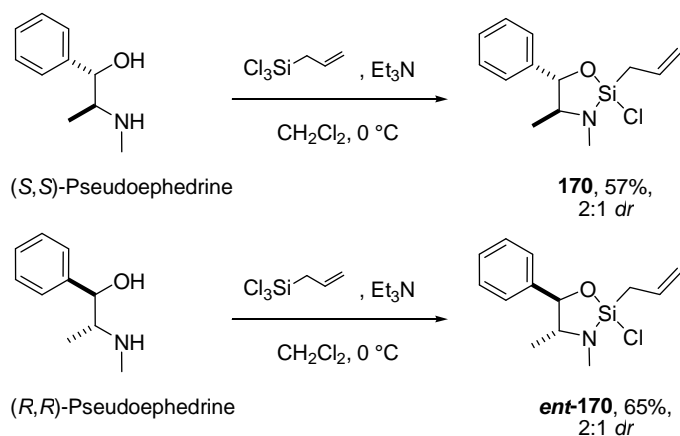
L'àtom de silici en una estructura tetraèdrica té un angle d'enllaç de 109.5° i és un àcid de Lewis molt feble. En canvi, en trobar-se en una estructura cíclica, aquest angle d'enllaç pot arribar a ser de 90° . Aleshores adoptar una disposició de bipiramide trigonal, pentavalent, molt menys tensionada que en una disposició tetraèdrica inicial (efecte relaxació de tensió).⁷⁵



Esquema 2.40

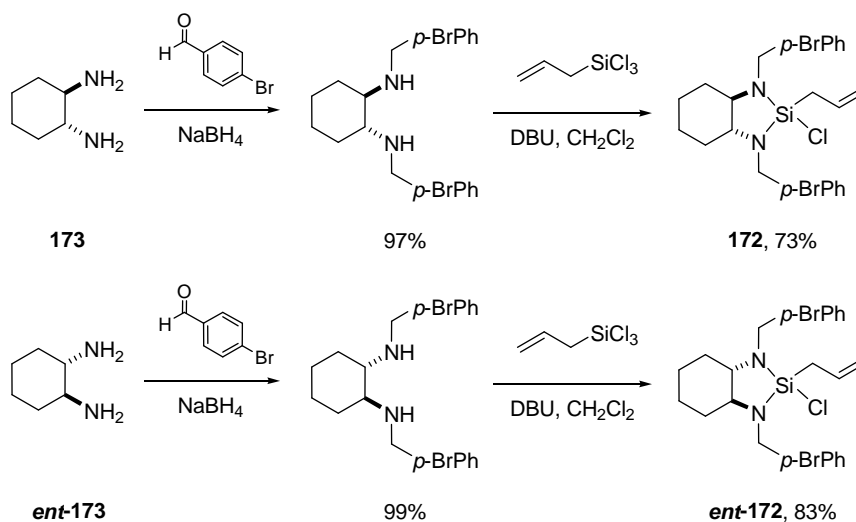
2.1.3.5.1 Síntesi dels al·lilsilans quirals de Leighton

Decidits ha emprar com a reactius d'al·lilació aquests al·lilsilans de Leighton varem passar a sintetitzar-los. Per a la síntesi del silacicle **170** partírem de l'(*S,S*)-(-)-pseudoefedrina que en fer-la reaccionar amb l'al·liltriclorosil·là en presència de Et_3N s'obtingué els corresponent silacicle de 5 baules **170** amb un rendiment moderat.^{73a} Per a la síntesi de **ent-170** es repetí la mateixa reacció tot utilitzant l'(*R,R*)-(+)-pseudoefedrina com a reactiu de partida.



Esquema 2.41

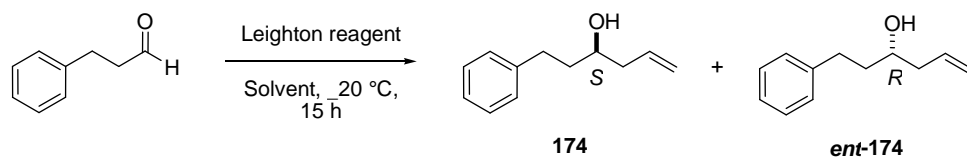
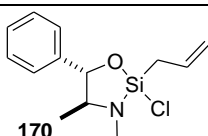
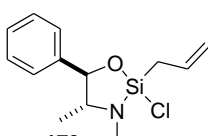
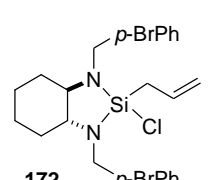
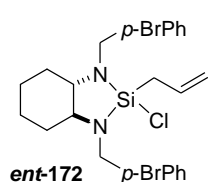
Per a l'obtenció dels diazasilacicles **172** i l'enantiòmer **ent-172** inicialment es realitzà una aminació reductiva del *p*-bromobenzaldehyd amb les diamines **173** i **ent-173** en presència de NaBH₄. Posteriorment, les amines obtingudes es tractaren amb al·liltriclorosil·là i DBU i, s'obtingueren els corresponents diazasilacicles **172** i **ent-172** amb bons rendiments acceptables.^{71b}



Esquema 2.42

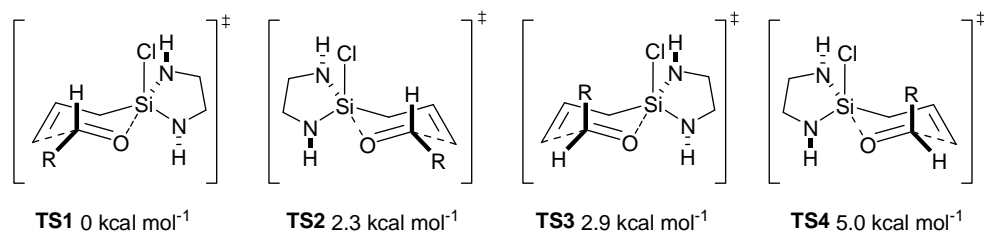
2.1.3.5.2 Al·lilació amb els reactius de Leighton: Obtenció de l'azidoalcohol **169a**

Inicialment assajarem la reacció d'al·lilació dels diferents reactius de Leighton **170** i **172** amb un aldehyd model, el hidrocinemaldehyd. Quan assajarem aquestes reaccions en les condicions descrites per Leighton i col.⁷¹ s'obtingueren els adductes **174** i **ent-174** amb uns bons rendiments i enantioselectivitats de bones a excel·lents (vegeu taula 2.3).

|  | | | |
|--|--|---------------|----------|
| solvent | reagent | ee % (config) | yield, % |
| Toluene |  170 | 88 (S) | 84 |
| Toluene |  ent-170 | 88 (R) | 86 |
| CH ₂ Cl ₂ |  172 | 98 (S) | 91 |
| CH ₂ Cl ₂ |  ent-172 | 98 (R) | 73 |

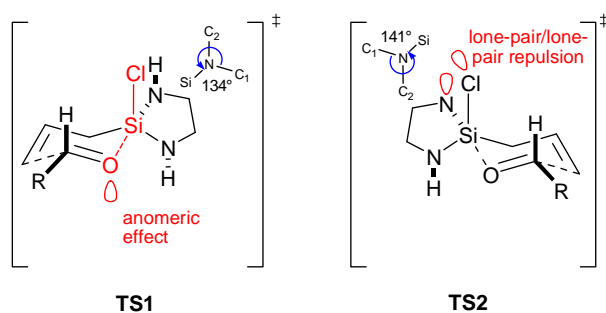
Taula 2.3

Leighton i col. proposen un mecanisme per a la reacció d'al·lilació basat en estudis teòrics sobre models simplificats del diazasilacicle **172**. Els autors postulen una aproximació a l'estat de transició concertat cíclic de 6 baules de tipus Zimmermann-Traxler (vegeu l'esquema 2.43). Dels 2 àtoms de nitrogen del silacicle, un es col·loca en disposició equatorial de la cadira i l'altre en disposició axial de l'estructura de bipiràmide trigonal. L'oxigen del grup carbonil de l'al·lèhid es col·loca en posició apical al nitrogen axial de l'estructura de bipiràmide trigonal, per minimitzar els moments dipolars i els efectes estereoelectrònics.^{71e}



Esquema 2.43

De les 4 possibles aproximacions als estats de transició, el TS1 de l'esquema 2.43 és el més baix en energia degut a efectes estereoelectrònics. El parell d'electrons no enllaçants de l'àtom d'oxigen del TS1 en antiperiplanar a l'enllaç Si–Cl estabilitzava l'estructura per efecte anomèric, un efecte que també té lloc en TS2. Ara bé, en aquest TS1 també es minimitza la repulsió del parell d'electrons no enllaçants de l'àtom de nitrogen en apical a l'àtom de oxigen amb el parell d'electrons no enllaçants de l'àtom de Cl, que si apareix en l'estat de transició TS2 (vegeu l'esquema 2.44). Això permet una millor piramidalització de l'àtom de nitrogen en apical de TS1 i per tant genera una estructura cíclica molt més estable.

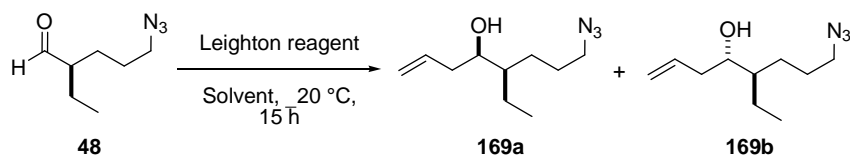


Esquema 2.44

Atés als nostres resultats i, correlacionant-los amb els estudis teòrics i experimentals de Leighton i col., vàrem determinar que en fer reaccionar **ent-170** i **ent-172** amb l'azidoaldehyd **48** obtindríem el diastereòmer **169a** (el diastereòmer *sin* desitjat) com a producte majoritari. Tot i això, vàrem considerar oportú assajar la reacció d'al·lilació amb cadascun dels reactius de Leighton sintetitzats per tal d'analitzar els diastereòmers formats i poder determinar la seva configuració absoluta.

Inicialment assajàrem la reacció d'al·lilació de l'aldehyd **48** amb els silacicles derivats de la pseudoefedrina **170** i **ent-170**. Seguint el protocol general descrit a la part experimental d'aquesta Tesi vàrem obtenir els corresponents adductes **169a** (*sin*) i **169b** (*anti*) amb bones diastereoselectivitats i rendiments. Cal fer esment que la diastereoselectivitat que s'aconseguí amb **ent-170** era de 88:12, es a dir, que l'adducte *sin* **169a** desitjat s'aconseguia amb bona selectivitat però pitjor que la que s'obtenia amb **170**, que permetia aïllar l'adducte *anti* **169b** amb una diastereoselectivitat de 92:8.

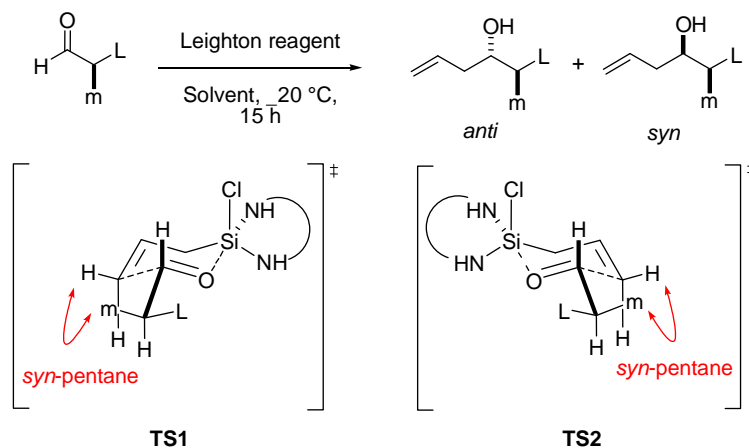
Tot seguit, assajàrem la reacció d'al·lilació de l'azidoaldehyd **48** amb els diazasilacicles **172** i **ent-172**. Es varen obtenir novament els corresponents adductes **169a** i **169b** amb unes relacions diastereomèriques excel·lents i uns rendiments semblants als silacicles derivats de les pseudoefedrines **170** i **ent-170**.



| solvent | reagent | 169a : 169b | yield, % |
|---------------------------------|---------|---------------------------|----------|
| Toluene | | 8 : 92 | 88 |
| Toluene | | 88 : 12 | 76 |
| CH ₂ Cl ₂ | | Single 169b | 77 |
| CH ₂ Cl ₂ | | 98 : 2 | 86 |

Taula 2.4

Amb el diazasilacicle **ent-172** va permetre aconseguir una diastereoselectivitat molt elevada (98:2) per l'adducte *sin* **169a**. Tot i que la inducció asimètrica de l'aldehid **48** i la propiciada pel reactiu de Leighton **ent-172** són idèntiques i, per tant estem en un cas *matched*, s'observa una disminució de les diastereoselectivitats de les reaccions en el casos *sin* (producte Felkin) davant les reaccions que generen els productes *anti* (producte *anti*-Felkin segons l'aldehid **48**). L'explicació d'aquest fet experimental segons Leighton i col. passa per què en l'aproximació al estat de transició cíclic de tipus Zimmermam–Traxler (vegeu els esquemes 2.43 i 2.44) apareixen interaccions de tipus 1-5 pentà,⁷¹ que apropen els estats TS1 i TS2, generant una pèrdua de la diastereoselectivitat de la reacció.

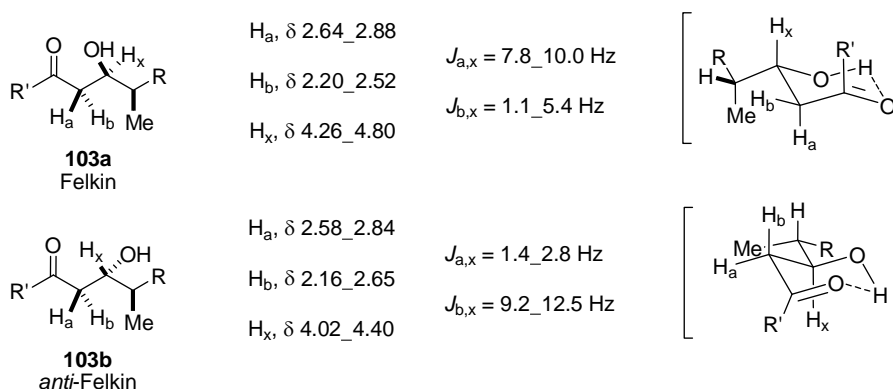


Esquema 2.47

2.1.3.5.3 Determinació de la configuració de 169a i 169b

Per a la determinació de la configuració dels nous estereocentres formats en els adductes de la reacció d'al·lilació **169a** i **169b**, seguirem els treballs realitzats prèviament al grup de recerca. En efecte, M. Martín²³ determinà la configuració absoluta dels aldols **103a** i **103b** (vegeu l'esquema 2.48 per un anàlisi detallat i l'esquema 2.49 per l'estructura completa), entre d'altres metodologies, per correlació de l'RMN de ¹H, tant amb els desplaçaments químics com en les constants d'acoblament, amb els resultats dels aldols derivats de metil cetones descrites per uns treballs de Roush i col.⁷⁶

Roush's Model



Esquema 2.48

G. Freixas²⁶ detectà una correlació de RMN ¹H entre els senyals corresponents als grups metilens units al grup azida dels aldols **133a** i **133b** i les assignades per M. Martín²³ als aldols **103a** i **103b**. Per als aldols de tipus *sin*, el senyal entre els protons

geminals i veïnals al grup azida presenten una multiplicitat de doblet de triplets, mentre que per als aldols de tipus *anti* una multiplicitat únicament de triplet.

| | | | |
|---|---|--|---|
| | | | |
| 103a <i>syn</i> | 103b <i>anti</i> | 133a <i>syn</i> | 133b <i>anti</i> |
| H _a , δ 2.51 ppm | H _a , δ 2.58 ppm | H _a , δ 2.47 ppm | H _a , δ 2.56 ppm |
| H _b , δ 2.51 ppm | H _b , δ 2.50 ppm | H _b , δ 2.54 ppm | H _b , δ 2.49 ppm |
| H _x , δ 4.04 ppm | H _x , δ 3.99 ppm | H _x , δ 4.02 ppm | H _x , δ 4.02 ppm |
| J _{a,x} = 5.5 Hz | J _{a,x} = 2.2 Hz | J _{a,x} = 9.0 Hz | J _{a,x} = 2.8 Hz |
| J _{b,x} = 5.5 Hz | J _{b,x} = 9.5 Hz | J _{b,x} = 3.0 Hz | J _{b,x} = 9.2 Hz |
| 2H, CHH'N ₃ , m 3.3_3.2 ppm | 2H, CHH'N ₃ , t 3.25 ppm, J = 7.0 Hz | 2H, CHH'N ₃ , dt 3.30 ppm J _H = 18.8 Hz, 6.6 Hz, dt 3.24 ppm J _{H'} = 18.8 Hz, 6.6 Hz | 2H, CHH'N ₃ , t 3.26 ppm, J = 6.8 Hz |

Esquema 2.49

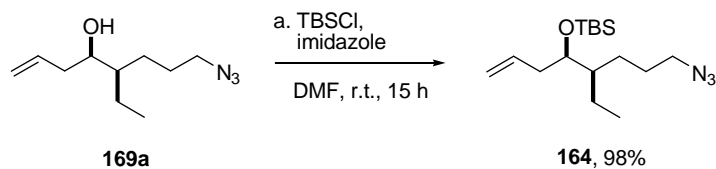
Amb aquests dades i, en consonància amb els models teòrics de Leighton i col,⁷¹ vàrem postular la configuració absoluta de **169a** com (4*R*,5*S*), així doncs, el producte d'al·lilació de tipus *syn*. Per **169b** es postulà la configuració absoluta (4*S*,5*S*), el producte d'al·lilació de tipus *anti*.

| | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--|--|
| | H _a , δ 2.13 ppm | J _{a,x} = 9.2 Hz J _{b,x} = 3.6 Hz | 2H, CHH'N ₃ , δ dt 3.30 ppm J _H = 12.0 Hz, 6.8 Hz, δ dt 3.26 ppm J _{H'} = 12.0 Hz, 6.8 Hz |
| 169a <i>syn</i> | H _b , δ 2.29 ppm | | |
| | H _x , δ 3.65 ppm | | |
| | H _a , δ 2.31 ppm | J _{a,x} = 4.2 Hz J _{b,x} = 8.8 Hz | 2H, CHH'N ₃ , δ t 3.28 ppm, J = 6.8 Hz |
| 169b <i>anti</i> | H _b , δ 2.16 ppm | | |
| | H _x , δ 3.63 ppm | | |

Esquema 2.50

2.1.3.6 Obtenció de l'azidoderivat **164**, el fragment C₇-C₁₃

La protecció de l'alcohol **169a** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole,⁷⁷ forní l'azidoderivat **164** amb un excel·lent rendiment.

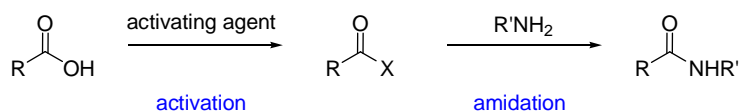


Esquema 2.51

2.1.4 Síntesi de l'amida **175**

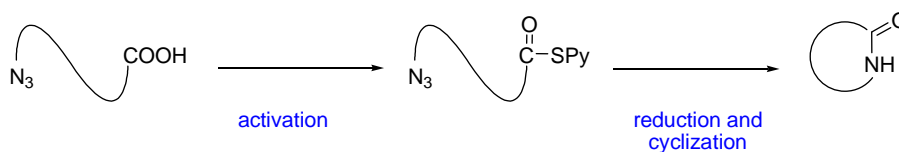
Un cop sintetitzats l'àcid carboxílic **156**, el fragment C₁-C₆ i, l'azidoderivat **164**, el fragment C₇-C₁₃, procedirem a la unió d'aquests dos fragments mitjançant la formació d'un enllaç amida per tal d'assolir l'amida **175** tot seguint la proposta de l'anàlisi retrosintètica (vegeu l'esquema 1.66).

Existeixen nombrosos mètodes per formar enllaços amida a partir d'un àcid i una amina.⁷⁸ En la majoria de casos s'activa l'àcid com halur d'àcid, acil azida, acil imida, entre d'altres, i posteriorment té lloc l'atac nucleòfil de l'anima sobre el carbonil activat (vegeu l'esquema 2.52)



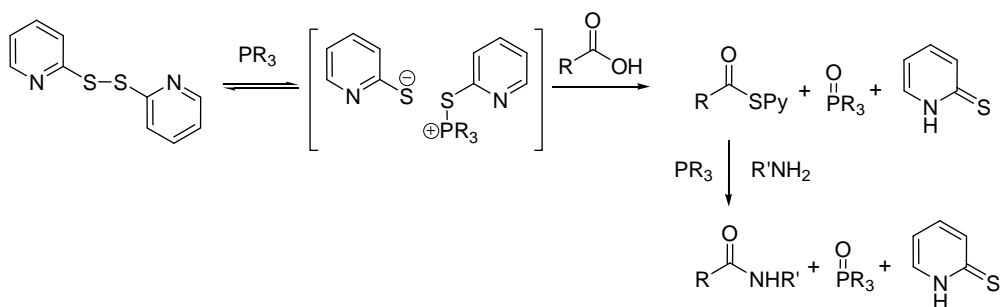
Esquema 2.52

En el nostre grup de recerca es va iniciar, fa ja molts anys, una línia d'estudi orientada a la reacció de formació d'enllaços amida, enfocada cap a les reaccions de macrolactamització.²⁷ Aquest mètode que es va desenvolupar implicà la reducció *in situ* del grup azida, amb complexos d'Sn(II), prèvia activació de l'àcid com a tioester d'S-2-piridil.



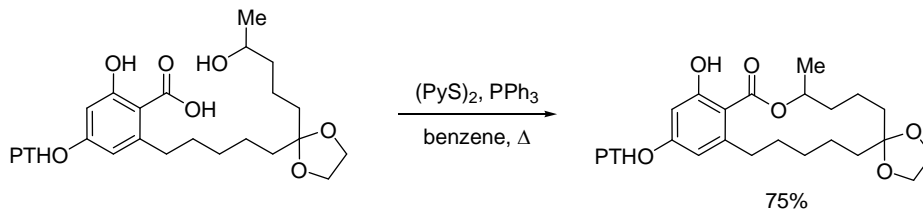
Esquema 2.53

L'activació de l'àcid en forma de tioester d'S-2-piridil va ser introduïda per Mukaiyama com a alternativa en la síntesi de pèptids.⁷⁹ Aquesta metòdica utilitza la 2,2'-ditiopiridina [(PyS)₂] que en presència d'una fosfina genera una espècie nucleòfila de tiopiridilfosfoni, que reacciona amb un àcid carboxílic per donar lloc al corresponent tioester d'S-2-piridil, l'òxid de fosfina i la 2-tiopiridona. L'atac de l'amina en el medi de reacció sobre el tioester de piridil genera la corresponent amida, de manera suau i en general amb bon rendiment.



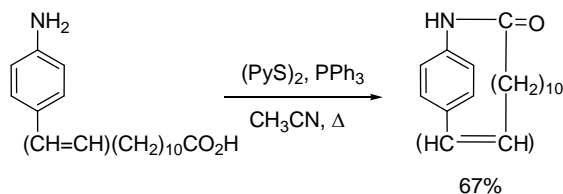
Esquema 2.54

Aprofitant aquest mateix protocol, Corey i Nicolaou realitzaren una reacció de macrolactonització d'un precursor avançat d'una macròlida activant l'àcid en forma de tioester d'S-2-piridil.⁸⁰



Esquema 2.55

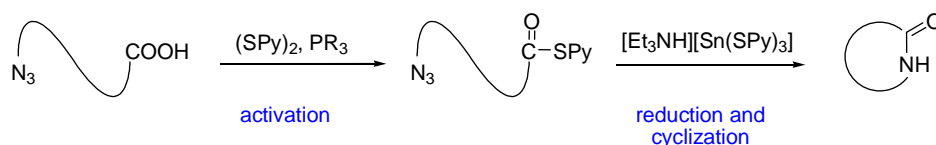
Mes tard, Bai i col. aplicaren aquesta metòdica a la macrolactamització de ω-(p-aminofenil)àcids emprant (PyS)₂ i PPh₃, per generar l'àcid activat, que en presència de l'amina a la mateixa estructura carbonada genera la macrolactama.⁸¹



Esquema 2.56

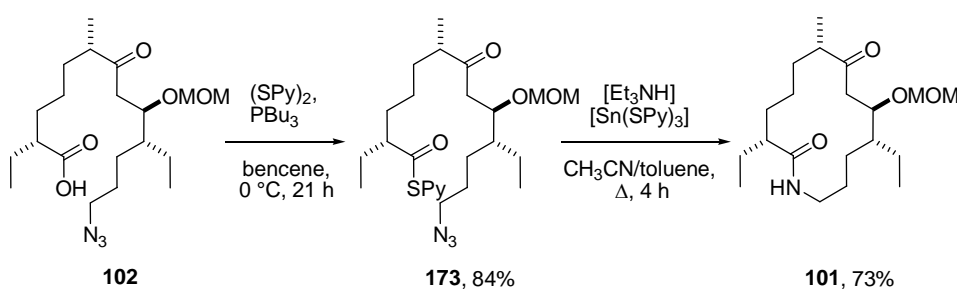
Interessats en aquests resultats, el grup de recerca va desenvolupar un mètode de macrolactamització selectiva i eficaç, enfront d'altres grups funcionals a la

molècula, amb la introducció d'un complex d'estany $[\text{Et}_3\text{N}][\text{Sn}(\text{SPy})_3]$ com agent específic reductor d'azides a amines, i l'activació de l'àcid com a tioester d'S-2-piridil.²⁷



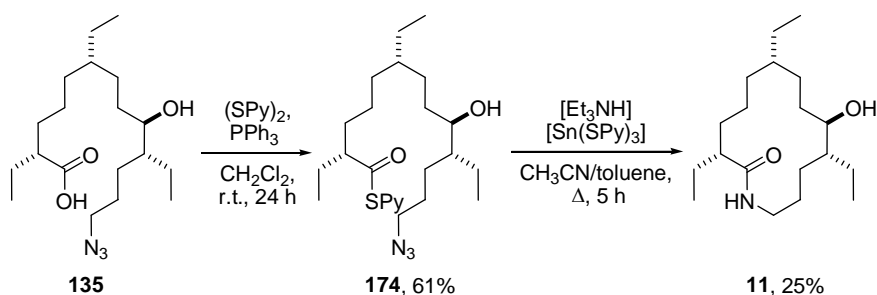
Esquema 2.57

M. Martín, en el seu treball de Tesi,²³ aplicà aquest mètode amb notable èxit a la macrolactamització del ω -azidoàcid **102** per obtenir el precursor avançat de l'Sch 38516 **101**.



Esquema 2.58

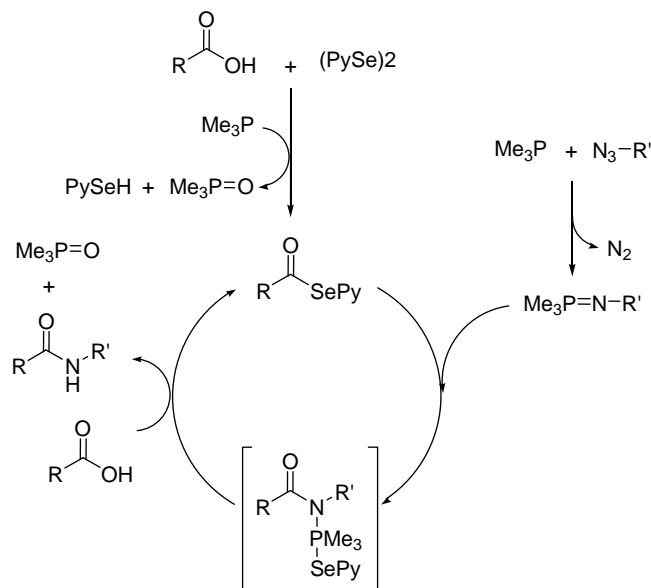
Posteriorment G. Freixas, en la seva Tesi,²⁶ tornar aplicar aquests procediment de macrolactamització en la síntesi de l'aglicona de l'Sch 38518 (vegeu l'esquema 2.59). En aquest cas, realitzà la macrolactamització de l' ω -azidoàcid **135**, sense tenir protegit el grup hidroxil en C9 i s'obtingué l'aglicona de l'Sch 38518 amb un 25% de rendiment.



Esquema 2.59

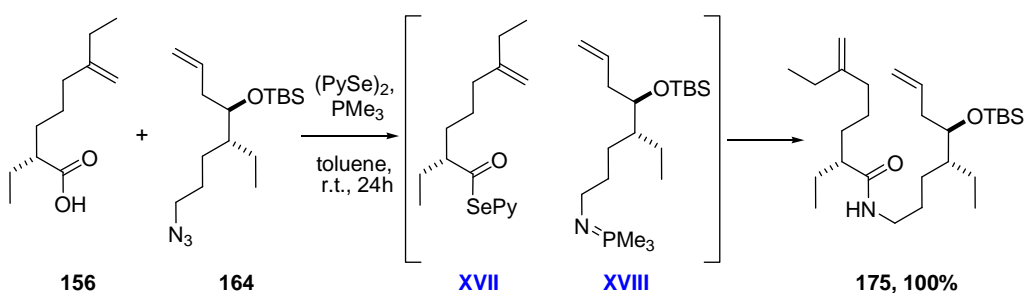
Fruit de l'interès del grup de recerca per millorar els protocols de reduccions del grup azida, tot minimitzant l'ús de metalls, i cercant l'activació del grup carboxil operant en condicions catalítiques, J. Burés en el seu treball de Tesi⁸² va desenvolupar una metòdica basada en la utilització del selenoester de Se-2-piridil com agent

activador del grup àcid. Aquesta nova metòdica li va permetre emprar quantitats catalítiques de $(\text{PySe})_2$ per generar *in situ* el selenoèster de Se-2-piridil que reacciona amb el fosfazè derivat de l'azida i la fosfina per furnir l'amida corresponent amb rendiments quasi quantitativs (vegeu esquema 2.60).⁸³



Esquema 2.60

Tenint en compte aquest últim precedent, aplicàrem aquesta metòdica per l'obtenció de l'amida **175**. Així doncs, activàrem l'àcid **156** en presència de $(\text{PySe})_2$ i PMe_3 tot generant el selenoèster d'Se-2-piridil **XVII** com a intermediari de reacció que no aïllàrem. Posteriorment transformàrem l'azida **163** en el fosfazè **XVIII**, que tampoc aïllàrem i tot seguit, els feren reaccionar en el mateix matràs de reacció on s'havia format el selenoèster **XVII** (vegeu l'esquema 2.61), per tal d'obtenir l'amida **175** amb rendiment quantitativ sense observar epimerització del centre estereogènic en α al grup carbonil.

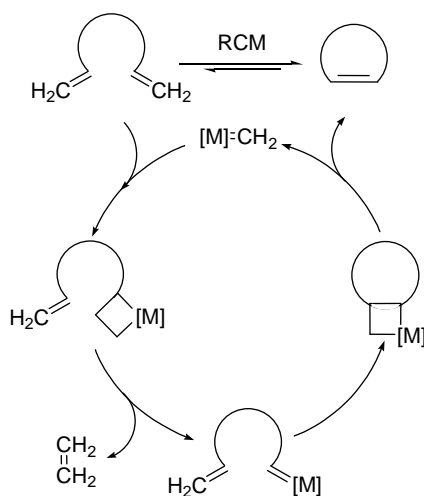


Esquema 2.61

2.1.5 Síntesi de la lactama 176

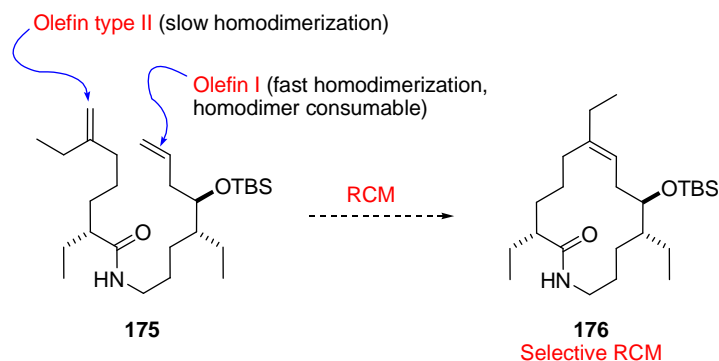
Un cop obtinguda l'amida **175** s'abordà la següent etapa de la síntesi de la fluvirucinina B₂ (**11**), una reacció de metàtesi de tancament d'anell (RCM), tot seguint l'anàlisi retrosintètica proposada (vegeu l'esquema 1.66)

Com s'ha comentat a l'apartat 2.1.2.2, les reaccions de metàtesis han esdevingut una revolució en el camp de la química orgànica en els darrers anys i és molt habitual trobar en moltes síntesis totals que les darreres etapes estiguin dissenyades per dur a terme una reacció de tancament d'anell (RCM).⁸⁴



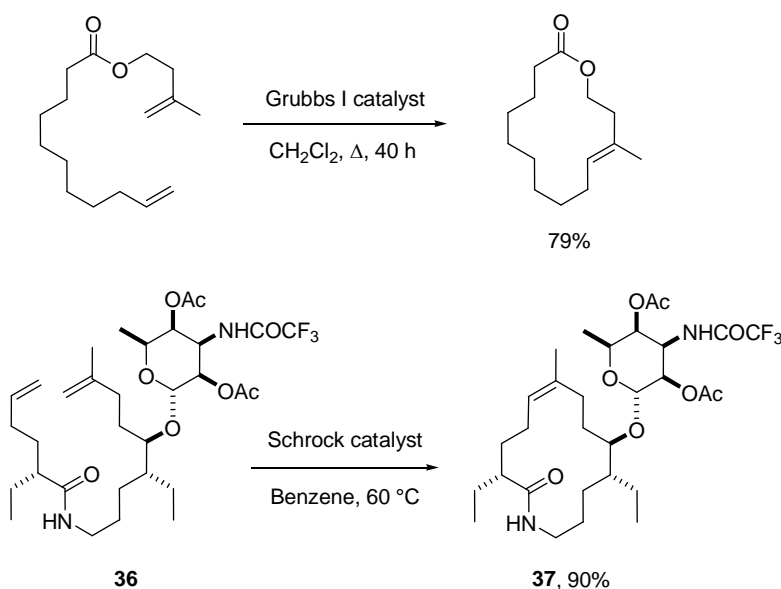
Esquema 2.62

Seguint els estudis de Grubbs i col.,⁵² segons el resum de l'esquema 2.9, es poden classificar les olefines terminals de l'amida **175** en una olefina de tipus I, pel que fa a l'olefina monosubstituida i una olefina de tipus II per a l'olefina disubstituida (vegeu l'esquema 2.63). Segons aquest model, cal esperar una elevada selectivitat en la reacció de tancament d'anell (RCM), en dur a terme una reacció de metàtesi entre olefines de tipus I i II (vegeu esquema 2.10). És per això, que per evitar la homodimerització de **175**, la RCM s'ha de dur a terme en condicions d'alta dilució per afavorir així la reacció de tancament d'anell.



Esquema 2.63

En la RCM s'hauria de formar la lactama **176** que té un anell macrolactàmic de 14 membres de mida intermèdia. Segons alguns precedents a la literatura,^{7,85} uns precursors avançats semblants a **175** han donat bons resultats en macrociclacions emprant la reacció de RCM, alguns exemples es mostren a continuació.

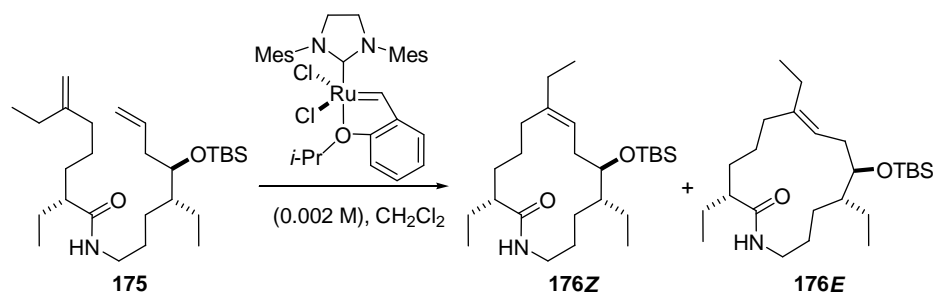


Esquema 2.64

2.1.5.1. Reacció de RCM de l'amida **175**

Animats per aquests resultats de la literatura, vàrem realitzar la RCM de l'amida **175** tot aplicant les condicions de reacció de CM utilitzades a l'apartat 2.1.2.2, en condicions d'alta dilució (0.002 M). Les condicions inicials de la reacció de RCM implicaren emprar com a dissolvent CH_2Cl_2 a 40 °C i un 20% en mols de catalitzador de HG II. En tots els assaigs realitzats es va obtenir una mescla de les lactames **176E** i **176Z** i, com una barreja d'isòmers en relació 1.4:1 (vegeu la taula 2.5). Inicialment atribuïrem el baix rendiment de **176** als pocs equivalents de catalitzador i a les condicions d'alta

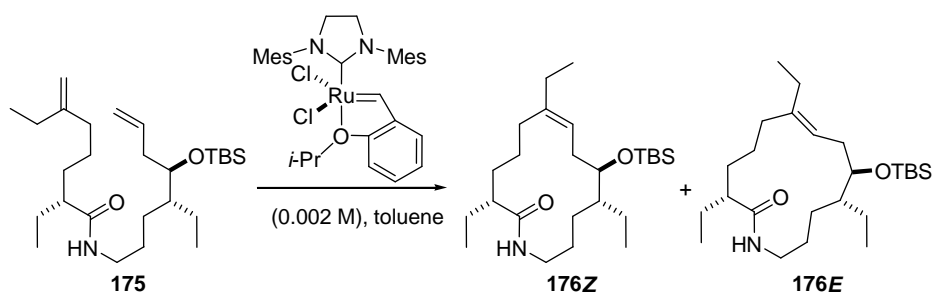
dilució. La utilització de quantitats equimolars, o de successives càrreges de catalitzador, així com també temps de reacció molt més llargs van donar rendiments de **176** propers al 60%.



| T (°C) | batch catalyst | eq. cat. (mol.) | time (h) | d.r. 176Z:176E | yield (%) |
|-----------|-------------------|--------------------|-------------|--------------------------|--------------|
| 40 | 1 | 0.2 | 18 | 1:1.2 | 26 |
| 40 | 1 | 1 | 48 | 1:1.4 | 52 |
| 40 | 2 | 2 | 72 | 1:1.2 | 56 |
| 40 | 3 | 3 | 72 | 1:1.2 | 54 |

Taula 2.5

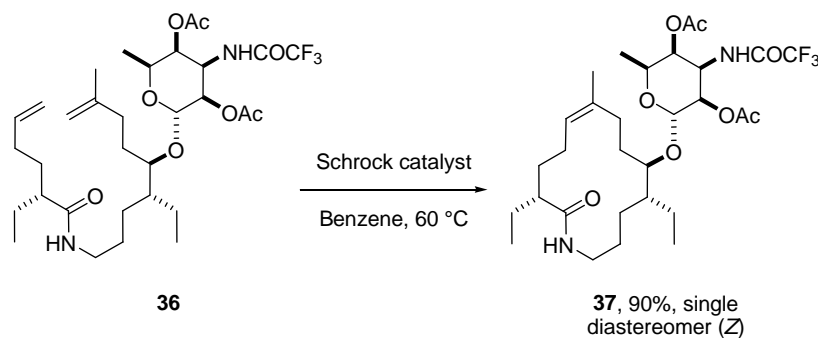
Tot i tenir uns rendiments acceptables en la RCM de **175**, assajàrem novament la reacció amb toluè com a dissolvent a 80 °C i amb quantitats equimolars de catalitzador de HG II. En aquest cas, es va aconseguir la macrolactama **176** amb un rendiment excel·lent (85%) com a barreja, novament, d'isomers *E/Z* en una relació 1:1.2. Posteriors optimitzacions, tant en la relació d'equivalents de catalitzador, com els temps de reacció, no vàrem suposar cap millora (vegeu la taula 2.6).



| T (°C) | batch catalyst | eq. cat. (mol.) | time (h) | d.r. 176Z:176E | yield (%) |
|-----------|-------------------|--------------------|-------------|--------------------------|--------------|
| 80 | 1 | 1 | 15 | 1:1.2 | 85 |
| 80 | 2 | 1 | 17 | 1:1.1 | 75 |
| 80 | 1 | 0.5 | 17 | 1:1.6 | 44 |
| 80 | 1 | 1 | 48 | 1:1.3 | 78 |

Taula 2.6

Tot i que els resultats eren força bons, un fet que ens va sorprendre va ser obtenir la macrolactama **176** com a barreja d'isòmers *E/Z* en relació quasi idèntica. Cal tenir present que en el cas de la síntesi de l'aglicona de l'Sch 38516 de Hoveyda i col.⁷ (vegeu l'esquema 2.65), la lactama **37** s'obté com a únic isòmer *Z* en la RCM, emprant el catalitzador d'Shrock.

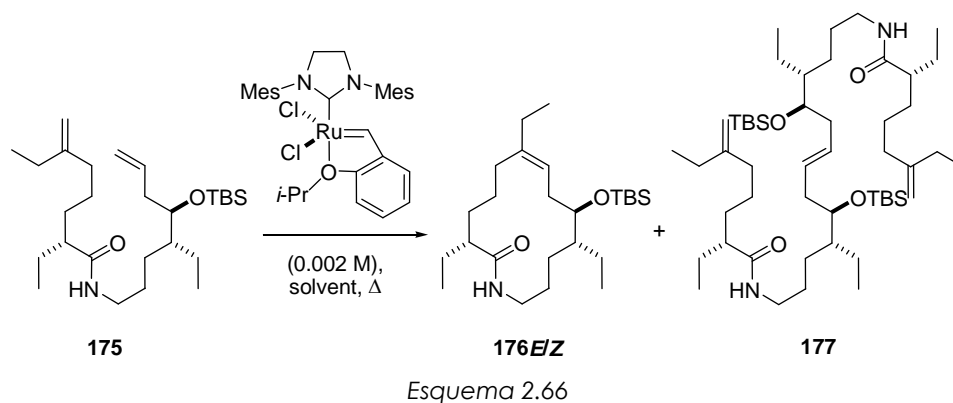


Esquema 2.65

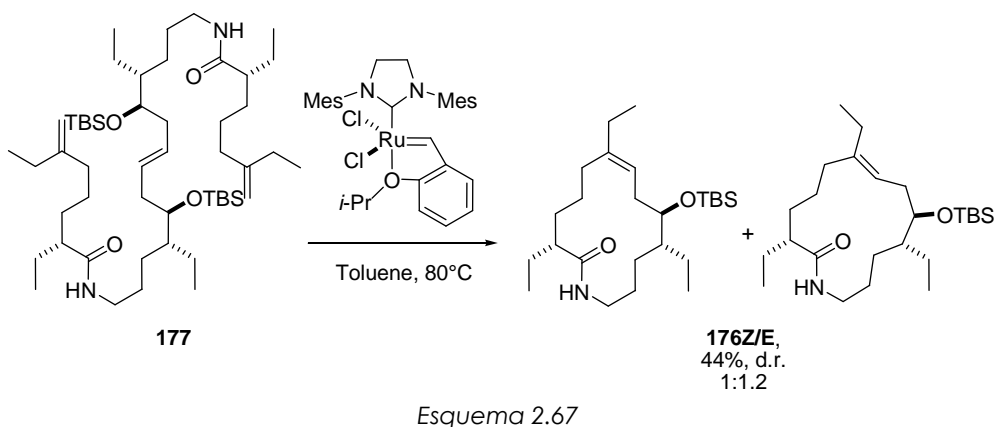
Cal fer esment que aquesta baixa selectivitat de **176** podria ser un problema en la nostra aproximació sintètica. Un punt al nostre favor era que les macrolactames **176Z** i **176E** es podien separar per cromatografia en columna. Per contra, la baixa selectivitat podria fer disminuir el rendiment de la nostra aproximació de manera notable, ja que per obtenir l'últim estereocentre (C6) ens calia reduir l'alquè de manera estereoselectiva.

El que és clar, és que segons Grubbs i col.,⁸⁶ els nostres resultats experimentals demostren que no hi ha estereoselectivitat en la RCM. El canvi de catalitzador o potser el canvi de grup protector en C9, podria conduir a l'obtenció majoritària d'un dels isòmers. Tot i això, no vàrem dur a terme cap estudi sobre aquesta proposta, però si que posteriors treballs han estat encaminats cap a aquesta línia.⁸⁷

En la majoria de reaccions assajades de RCM de l'amida **175**, tant amb CH₂Cl₂ com amb toluè, es va recuperar un petit percentatge, entre un 4-8 %, d'homodímer de condensació per l'olefina de tipus I **177** (vegeu l'esquema 2.66). Aquest fet no ens va sorprendre, donat que l'elevada reactivitat del doble enllaç de tipus I afavoreix la CM, enfront de la RCM,⁸³ tot i treballar en condicions d'alta dilució.

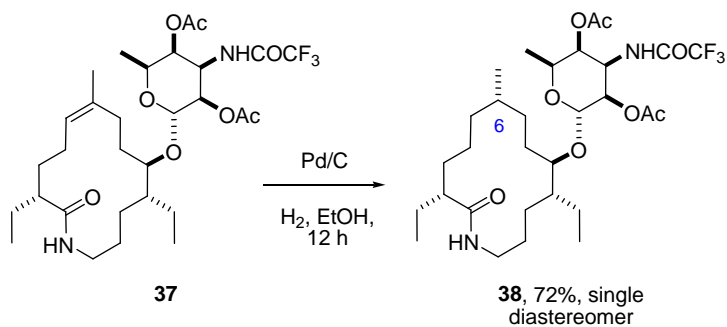


Aquest material, l'homodímer **177**, és va anar recollent i es va tornar a fer reaccionar en condicions de RCM, tot obtenint **176** amb un rendiment moderat (44%) i, de nou, com a barreja d'isòmers *E/Z* (1:1.2).

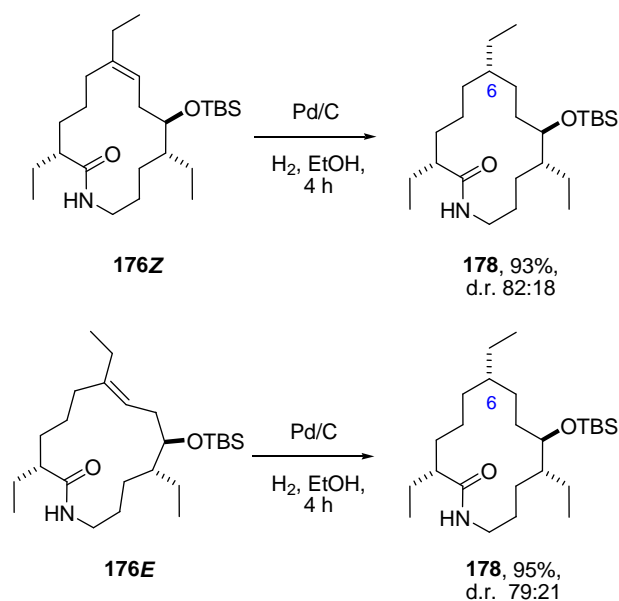


2.1.6 Reacció d'hidrogenació: Síntesi de **178a**

La posterior reacció que calia abordar era la hidrogenació del doble enllaç de **176Z** i **176E**. Hoveyda i col.⁷ hidrogenen el doble enllaç de l'isòmer *Z* **37** en condicions de catàlisi heterogènia de Pd/C, emprant EtOH com a dissolvent, tot obtenint **38** amb un excel·lent rendiment i com a únic diastereòmer.

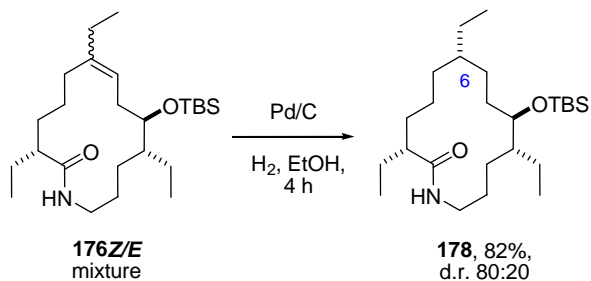


A l'estela d'aquesta aproximació, el següent pas seria fer aquesta hidrogenació catalítica. Com ja hem esmentat abans vàrem ser capaços d'aïllar per cromatografia en columna cadascun dels isòmers de **176** i, per això vàrem dur a terme la reacció de hidrogenació de cada estereoisòmer en les mateixes condicions descrites per Hoveyda i col.⁷ De manera sorprenent, en ambdós casos vàrem obtenir la mateixa lactama reduïda **178** amb excel·lents rendiments (93-95%) i diastereoselectivitats acceptables.



Esquema 2.69

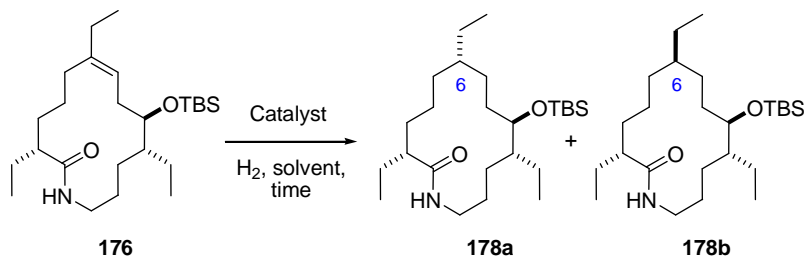
Així, ambdós isòmers, **176Z** i **176E**, aparentment interaccionen per la mateixa cara del catalitzador i condueixen al mateix producte reduït **178** de configuració $6S$.⁸⁸ A més a més, aquest fet fou de nou constatat en hidrogenar una barreja d'isòmers Z/E de **176** (1:1.2) per obtenir **178**, la lactama desitjada, amb un 82% de rendiment i unes relacions diastereomèriques (80:20) semblants als casos anteriors.



Esquema 2.70

Encoratjats per aquests resultats, realitzàrem una optimització de la reacció d'hidrogenació emprant altres dissolvents i catalitzadors. En tots els casos, les reaccions

es varen dur a terme sota atmosfera de H₂ (1 atm) i a temperatura ambient, essent les millors condicions que es trobaren, toluè com a dissolvent i Pd/C com a catalitzador (vegeu la taula 2.7), que va permetre arribar a rendiments superiors al 94% i diastereoselectivitats que fregaven el 90:10.



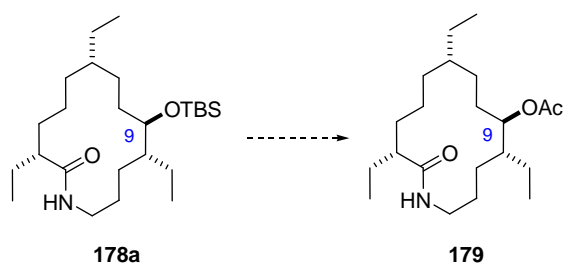
| substrate | catalyst | conditions | solvent | time (h) | d.r. 178a:178b | yield % |
|------------------|------------------|------------|---------|----------|-----------------------|---------|
| 176Z | PtO ₂ | 20% w/w | EtOH | 4 | 62:38 | 95 |
| 176E | PtO ₂ | 20% w/w | EtOH | 4 | 60:40 | 85 |
| 176Z | 10% Pd/C | 10% w/w | EtOH | 4 | 82:18 | 93 |
| 176E | 10% Pd/C | 10% w/w | EtOH | 4 | 79:21 | 95 |
| 176Z:176E | 10% Pd/C | 10% Pd/C | EtOH | 4 | 80:20 | 82 |
| 176Z | 10% Pd/C | 10% w/w | Toluene | 24 | 90:10 | 94 |
| 176E | 10% Pd/C | 10% w/w | Toluene | 24 | 88:12 | 96 |

Taula 2.7

Finalment, una purificació per recristal·lització, en AcOEt/toluè 1:9, de la barreja 90:10 de **178a:178b** ens conduí a la obtenció de **178a** pràcticament com a únic diastereòmer ($\geq 97:3$), amb un rendiment del 90%.

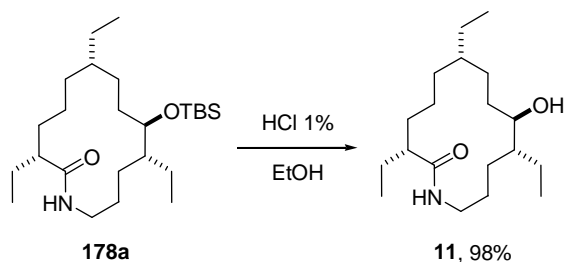
2.1.7 Síntesi de la fluvirucinina B₂ (11). Correlació química

Per a la correlació de la lactama **178a** amb el producte natural acetilat **179** calia un canvi de grup protector al hidroxil del centre estereogènic a C9.^{3,4,5}



Esquema 2.71

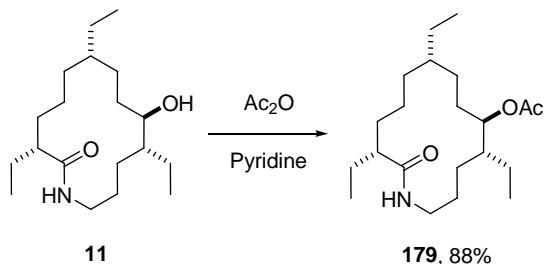
Per abordar-ho, es determinà dur a terme la desprotecció del hidroxil de **178a** amb una dissolució HCl 1% en etanol.⁸⁹ S'obtingué l'aglicona de l'Sch 38518 o fluvirucinina B₂ (**11**) amb un rendiment quasi quantitatiu.



Esquema 2.72

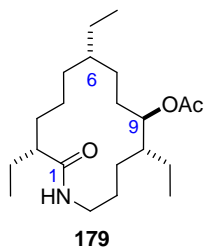
La determinació estructural de **11** no va ser possible, tal com va passar-li al grup de Hoveyda i col.⁷ L'elevada insolubilitat que presenta **11** en qualsevol dissolvent polar apròtic, o barreges amb dissolvents polars pròtics, dificulten la realització i interpretació dels espectres de ¹H i ¹³C.

La reacció de **11** amb una barreja d'anhidrid acètic i piridina^{78b} (1:10) va permetre d'obtenir **179** amb un rendiment força elevat.



Esquema 2.73

La correlació de **179** amb el producte natural acetilat^{3,4,5} va confirmar que l'estructura **179** era la (2*R*,6*S*,9*R*,10*R*)-9-acetoxi-2,6,10-trietil-13-tridecanlactama. Les dades de ¹³C de **179** juntament amb les del producte natural acetilat s'indiquen a la Taula 2.8 i, com es pot observar no hi ha cap diferència en els desplaçaments de ¹³C.



| ^{13}C Sch 38518 | ^{13}C 179 | $\Delta\delta$ Sch/ 179 |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 175.9 | 175.9 | 0 |
| 170.9 | 170.9 | 0 |
| 76.1 | 76.1 | 0 |
| 50.4 | 50.4 | 0 |
| 41.1 | 41.1 | 0 |
| 39.0 | 39.0 | 0 |
| 38.5 | 38.5 | 0 |
| 33.7 | 33.7 | 0 |
| 31.9 | 31.9 | 0 |
| 27.5 | 27.5 | 0 |
| 27.0 | 27.0 | 0 |
| 26.8 | 26.8 | 0 |
| 26.1 | 26.1 | 0 |
| 25.2 | 25.2 | 0 |
| 24.6 | 24.6 | 0 |
| 24.1 | 24.1 | 0 |
| 21.7 | 21.7 | 0 |
| 21.5 | 21.5 | 0 |
| 12.5 | 12.5 | 0 |
| 12.4 | 12.4 | 0 |
| 10.2 | 10.2 | 0 |

Taula 2.8

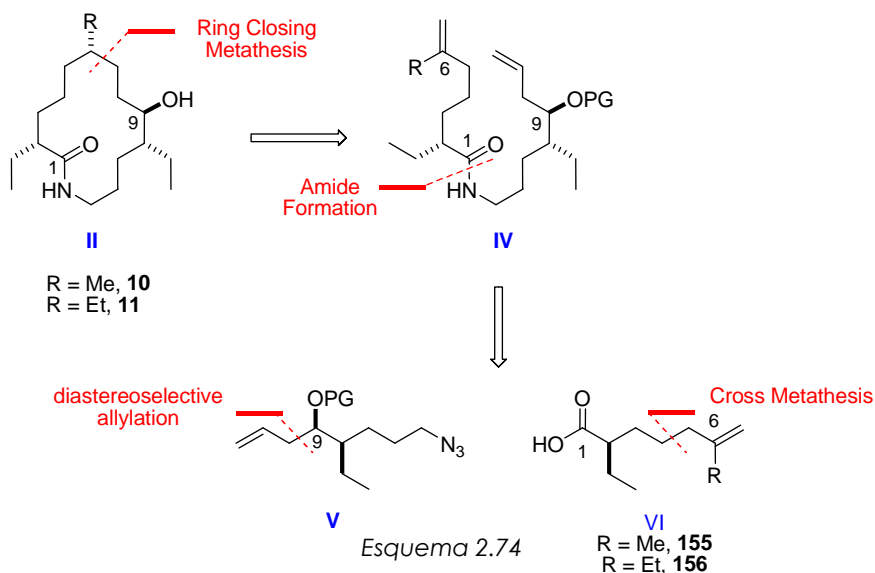
2.2 Síntesi de la fluvirucina B₁ (10)

2.2.1 Introducció

La síntesi de la fluvirucina B₁ (10) passa per obtenir aquest producte amb el grup hidroxil protegit com a èter de *tert*-butildimetilsilil, que ja abans havia estat preparat per Hoveyda i per Trost, tal i com s'ha comentat a l'apartat 1.2.2.1.

Per a la obtenció de la fluvirucina B₁ sililada **56** aplicarem la mateixa anàlisi retrosintètica proposada a l'apartat 1.4 d'aquest present treball i seguirem el mateixos passos sintètics de l'apartat 2.1, que han permès obtenir la fluvirucina B₂ (11), la fluvirucina B₂ sililada **178a** i la fluvirucina B₂ acetilada **179**.

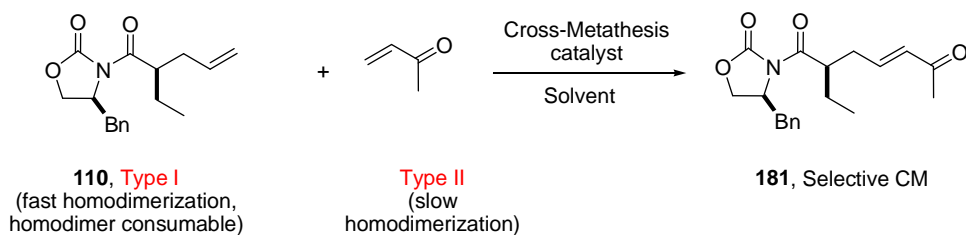
Com s'ha comentat a l'apartat 1.4, les fluvirucines B₁ i B₂ difereixen únicament en un grup metil o etil a la posició C6 de l'anell macrolactàmic.^{3,4,5} Així doncs, comparteixen el mateix sintó, l'azidoaldehyd **V** i difereixen únicament en el sintó de l'àcid **VI**. És per això, que per dur a terme la síntesi de la fluvirucina B₁ (10) ens calia obtenir l'àcid **155**.



2.2.2 Síntesi de l'àcid 155

Per a la síntesi de l'àcid **155**, emprarem la mateixa seqüència sintètica realitzada a l'apartat 2.1 i que va permetre obtenir l'àcid **156**.

Seguint en mateix raonament realitzat a l'apartat 2.1.2.2, per a reaccions d'entrecruament CM, ja havíem classificat l'olefina **110** com una olefina de tipus II i ara classifiquem la metil vinil cetona com una olefina de tipus I. Aleshores, de nou cal esperar una elevada selectivitat en la reacció de CM i una elevada especificitat basant-nos en els resultats precedents⁵² i per tant en la síntesi de **181** hauria de ser factible i donar bons rendiments (vegeu l'esquema 2.75).



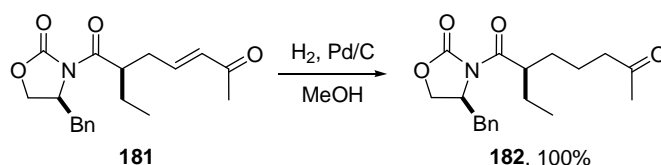
Esquema 2.75

En dur a terme la reacció CM de **110** amb la metil vinil cetona, emprant les condicions optimitzades a l'apartat 2.1.2.2, es a dir amb el catalitzador de HG II, vàrem obtenir **181** amb un 98% de rendiment i, una relació diastereomèrica de l'isòmer *E* en front del *Z* major de 20:1 (vegeu la taula 2.9). Tot i aquest excel·lent resultat també assajàrem la reacció de CM de **110** amb la metil vinil cetona utilitzant el catalitzador de Grubbs II per contrastar-ho amb els resultats obtinguts per a la síntesi de **159** (vegeu taula 2.1). De nou, amb el catalitzador de Grubbs II el rendiment és inferior tant a t.a. (50%) com a reflux de CH₂Cl₂ (70%).

| | catalyst | solvent | T | time (h) | yield (%) 181 |
|--|----------|---------------------------------|------|----------|----------------------|
| | | CH ₂ Cl ₂ | r.t. | 5 | 50 |
| | | CH ₂ Cl ₂ | Δ | 5 | 70 |
| | | CH ₂ Cl ₂ | r.t. | 3 | 98 |

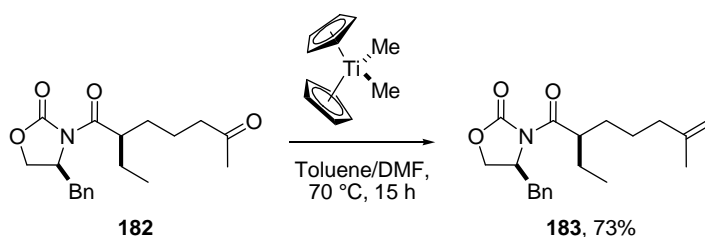
Taula 2.9

La hidrogenació del doble enllaç de **181** via catàlisi heterogènia de Pd/C en metanol a temperatura ambient forní els corresponent adducte **182** amb un rendiment quantitatiu.⁵³



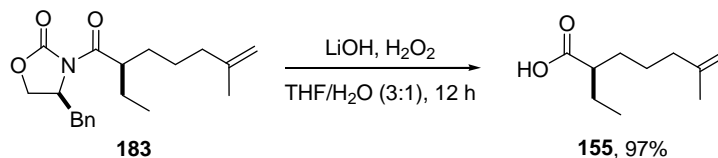
Esquema 2.76

Arribats en aquest punt, abordarem la reacció d'olefinació o metilenació del carbonil de la cetona de **182**. Directament assajarem la reacció de **182** amb el reactiu de Petasis-Tebbe,⁵⁷ emprant la DMF com a scavenger en quantitats subestequiomètriques. Vàrem obtenir el producte **183** amb un 73% de rendiment, tot recuperant la resta de material com a material de partida **182** inalterat.



Esquema 2.77

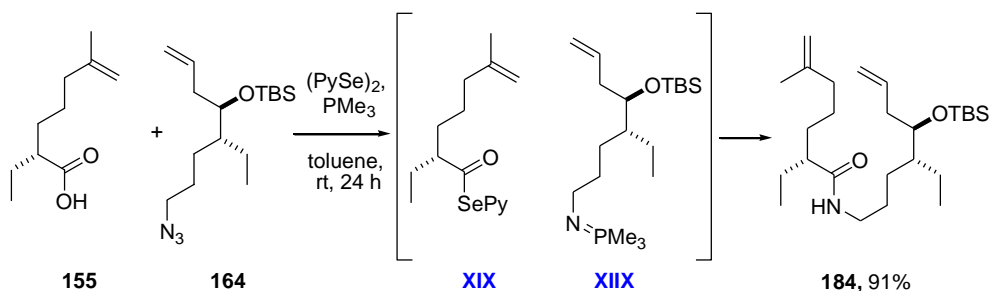
L'eliminació de l'auxiliar quiral de l'*N*-acilimida **183** amb hidròperòxid de liti va donar l'àcid **155** desitjat amb un rendiment excel·lent (97%).^{29,30}



Esquema 2.78

2.2.3 Síntesi de l'amida **184**

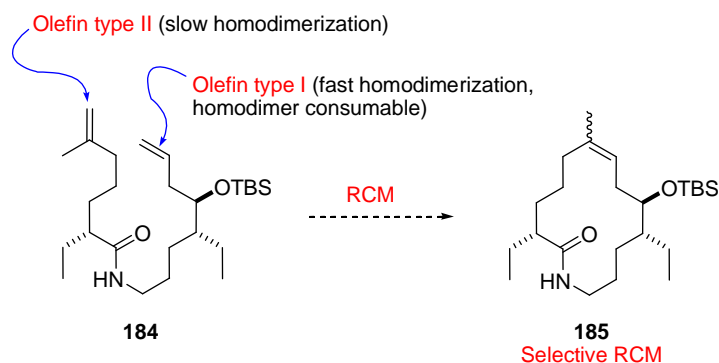
L'obtenció de l'amida **184** a partir de l'àcid carboxílic **155** i l'azida **164** es realitzà tot seguint la metodologia desenvolupada per a l'obtenció de l'amida **175** de la fluvirucina B₂ **178a**.⁸⁴ Així transformàrem l'àcid carboxílic **155** en l'ester de Se-2-piridil **XIX** per reacció amb (PySe)₂ i PMe₃, que no aïllàrem, i al mateix temps activàrem l'azida **164** en forma del fosfazè **XVIII**, que és un excel·lent nucleòfil i l'addicionàrem sense aïllar sobre el selenoester **XIX**. Així, obtinguérem l'amida **184** amb un rendiment del 91%, sense observar epimerització del centre estereogènic en α al grup carbonil.



Esquema 2.79

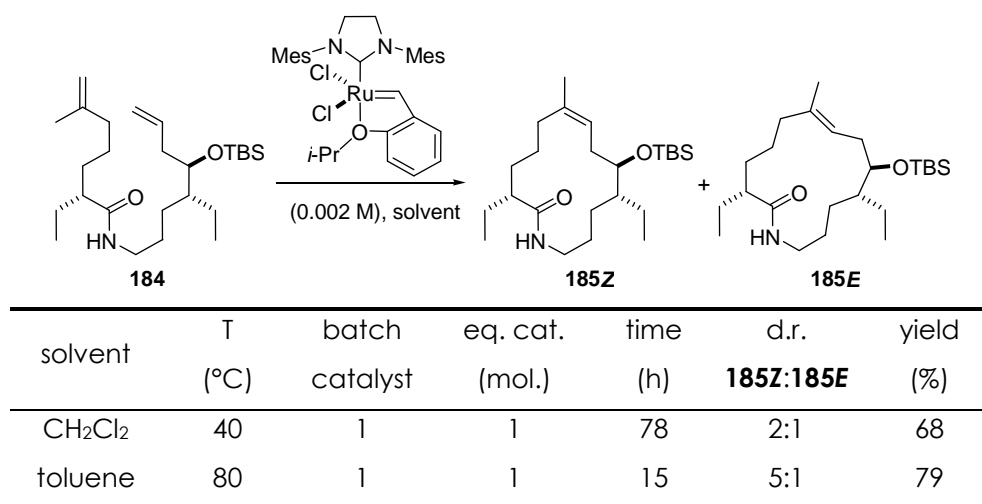
2.2.4 Síntesi de la lactama **185**

Un cop obtinguda l'amida **184**, es dugué a terme la reacció de metàtesi de tancament d'anell o RCM.⁸⁵ Tal i com vam presuposar per l'obtenció de la lactama **176** (vegeu l'apartat 2.1.5), esperàvem una selectivitat elevada en la reacció de RCM en fer reaccionar els 2 tipus de olefines presents a l'amida **184** i una baixa diastereoselectivitat basant-nos en els resultats precedents descrits a l'apartat 2.1.5.



Esquema 2.80

Atesos als precedents d'aquesta reacció de tancament d'anell en aquest treball de Tesi, aplicàrem directament les condicions optimitzades a les taules 2.5 i 2.6, que difereixen en la utilització de CH_2Cl_2 o toluè com a dissolvent de la reacció. En aquestes condicions de reacció, emprant toluè com a dissolvent i realitzant la reacció a 80°C , es va obtenir el producte **185** amb un rendiment del 79% i una relació Z/E de 5:1. Amb CH_2Cl_2 , el rendiment fou una mica inferior (68%) així com també la diastereoselectivitat (vegeu taula 2.10).

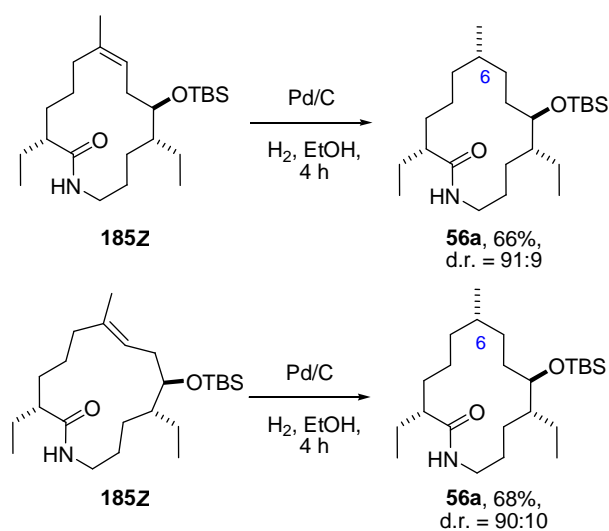


Taula 2.10

2.2.5 Reacció d'hidrogenació: Síntesi de 56a

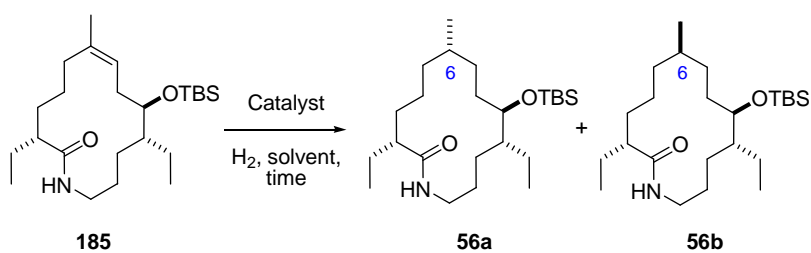
De cara a l'obtenció de la lactama **56** calia realitzar la hidrogenació del doble enllaç dels isòmers **185Z** i **185E** i comprovar si donarien els mateix producte, tal i com havia passat en la hidrogenació dels isòmers **176Z** i **176E** (vegeu l'apartat 2.1.6).

Novament vàrem poder separar per cromatografia en columna cadascun dels isòmers de **185** i van dur a terme les reaccions de hidrogenació per separat. En aquest cas, assajàrem les condicions optimitzades per Hoveyda i col.⁷ Així doncs, la hidrogenació del doble enllaç de **185Z**, amb Pd/C en etanol, forní la macrolactama **56a** amb un rendiment del 66% i una relació diastereomèrica de l'estereocentre de C6 de 91:9. De manera esperada, la hidrogenació de **185E** va donar de nou la lactama **56a** amb un rendiment del 68% i gairebé la mateixa relació diastereomèrica que el isòmer Z (vegeu l'esquema 2.81).



Esquema 2.81

L'aplicació de les condicions d'hidrogenació de la taula 2.7 a **185Z**, **185E** o millor, a una barreja d'isòmers de **185** va augmentar la selectivitat de la reacció d'hidrogenació per obtenir **56a** gairebé com a únic diastereòmer (>95:5).



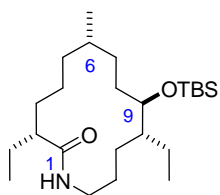
| substrate | catalyst | conditions | solvent | time (h) | d.r. 56a:56b | yield % |
|------------------|----------|------------|---------|-------------|------------------------|------------|
| 185Z | 10% Pd/C | 10% w/w | EtOH | 4 | 91:9 | 66 |
| 185E | 10% Pd/C | 10% w/w | EtOH | 4 | 90:10 | 68 |
| 185Z:185E | 10% Pd/C | 10% w/w | EtOH | 4 | 90:10 | 68 |
| 185Z:185E | 10% Pd/C | 10% w/w | Toluene | 24 | >95:5 | 79 |

Taula 2.11

2.2.6 Síntesi de la fluvirucina B₁ (10). Correlació química

La correlació de **56a** amb les altres aglicones de la Fluvirucina B₁ o Sch38516 descrites a la literatura^{3,4,5} va permetre determinar que l'estructura de **56a** era la (2*R*,6*S*,9*R*,10*R*)-9-*tert*-butildimetil-2,10-dietil-6-metil-sililoxi-13-tridecanlactama.³

Les dades de RMN de ¹³C que hem obtingut i les de Hoveyda i col.⁷ i de Trost i col.,¹⁰ així com el valor de [α]_D s'indiquen tot seguit:

**56a****56a** $[\alpha]_D +8.9$ (c 1.12, CHCl₃)Trost¹⁰ $[\alpha]_D +12.0$ (c 0.02, CH₂Cl₂)

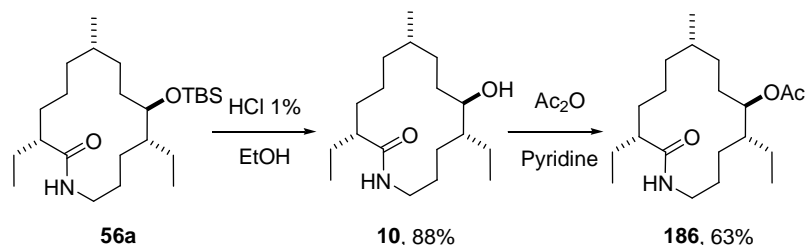
| δ Trost ^{10a} | δ Hoveyda ⁷ | δ 56a | $\Delta\delta$ Trost/ 56a | $\Delta\delta$ Hoveyda/ 56a |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 174.8 | 92.7 | 174.8 | 0 | 82.1 |
| 73.1 | 73.8 | 73.1 | 0 | 0.7 |
| 50.9 | 51.6 | 50.9 | 0 | 0.7 |
| 42.9 | 43.6 | 42.9 | 0 | 0.7 |
| 38.6 | 39.3 | 38.6 | 0 | 0.7 |
| 34.8 | 35.3 | 34.8 | 0 | 0.5 |
| 34.2 | 34.8 | 34.1 | 0.1 | 0.7 |
| 31.5 | 32.2 | 31.5 | 0 | 0.7 |
| 28.6 | 29.2 | 28.5 | 0.1 | 0.7 |
| 27.0 | 27.6 | 27.0 | 0 | 0.6 |
| — | 27.0 | 26.3 | — | 0.7 |
| 26.2 | 26.9 | 26.2 | 0 | 0.7 |
| 25.9 | 26.6 | 25.9 | 0 | 0.7 |
| 25.2 | 25.9 | 25.2 | 0 | 0.7 |
| 24.4 | 25.0 | 24.4 | 0 | 0.6 |
| 21.1 | 21.8 | 21.1 | 0 | 0.7 |
| 20.9 | 21.5 | 20.8 | 0.1 | 0.7 |
| 18.4 | — | 18.4 | 0 | — |
| 12.5 | 13.2 | 12.5 | 0 | 0.7 |
| 9.5 | 9.9 | 9.2 | 0.3 | 0.7 |
| 8.1 | — | — | — | — |
| 5.7 | — | -3.7 | 8.0 | — |
| 4.7 | -4.0 | -4.7 | 0 | 0.7 |

Taula 2.12

Com es pot observar en les dades de la taula 2.12, hi ha algunes discrepàncies notables i fins hi tot vàrem detectar diferents errades en els desplaçaments de ¹³C per part dels altres autors en la determinació estructural del producte **56a**.^{7,10} Per assegurar el nostre resultat, decidírem doncs, dur a terme la correlació de **56a** amb el producte natural acetilat.

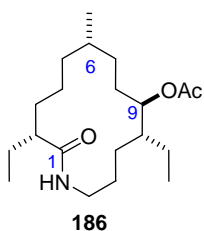
Per poder correlacionar **56** amb el producte natural acetilat **186** decidírem seguir el mateixos passos sintètics que a l'apartat 2.1.7 per la correlació de **178a**.

La desprotecció del grup hidroxil de C9 amb una dissolució de HCl 1% en etanol⁸⁹ conduí a l'obtenció de l'aglicona **10**, la fluvirucinina B₁, que no vàrem caracteritzar degut novament a la seva insolubilitat. L'acetilació del hidroxil de **10** es dugué a terme en una dissolució d'anhídrid acètic i piridina,^{78b} tot obtenint l'aglicona protegida **186** amb un rendiment acceptable.



Esquema 2.82

La correlació de **186** amb el producte natural^{3,4} acetilat va indicar que **186** era el compost (2*R*,6*S*,9*R*,10*R*)-9-acetoxi-2,10-dietil-6-metil-13-tridecanlactama. Les dades de ¹³C s'indiquen a la Taula 2.13.



| ¹³ C δ Sch 38516 | ¹³ C δ 186 | Δδ Sch/ 186 |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------|
| 175.8 | 175.9 | 0.1 |
| 170.8 | 170.9 | 0.1 |
| 76.6 | 76.6 | 0 |
| 49.8 | 50.0 | 0.2 |
| 41.1 | 41.1 | 0 |
| 38.8 | 39.0 | 0.2 |
| 33.7 | 33.7 | 0 |
| 33.3 | 33.3 | 0 |
| 31.1 | 31.3 | 0.2 |
| 27.3 | 27.3 | 0 |
| 26.8 | 27.0 | 0.2 |
| 26.3 | 26.3 | 0 |
| 26.2 | 26.1 | 0.1 |
| 25.0 | 25.0 | 0 |
| 23.3 | 23.3 | 0 |
| 21.5 | 21.5 | 0 |
| 21.2 | 21.3 | 0.1 |
| 20.8 | 20.8 | 0 |
| 12.3 | 12.3 | 0 |
| 10.2 | 10.2 | 0 |

Taula 2.13

CAPÍTOL 3

SÍNTESI DE LA L i LA D-MICOSAMINA

CAPÍTOL 3. SÍNTESI DE LA L i LA D-MICOSAMINA

3.1 Síntesi del precursor de la L-micosamina **222**

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.1.1 | Introducció general | 111 |
| 3.1.2 | Introducció a l'organocatàlisi | 112 |
| 3.1.3 | Primera aproximació | 119 |
| 3.1.4 | Segona aproximació | 127 |
| 3.1.5 | Obtenció del precursor de la L-micosamina 222 | 131 |
| 3.1.6 | Tercera aproximació | 134 |
| 3.1.7 | Correlació química del derivat de la L-micosamina 222 | 136 |

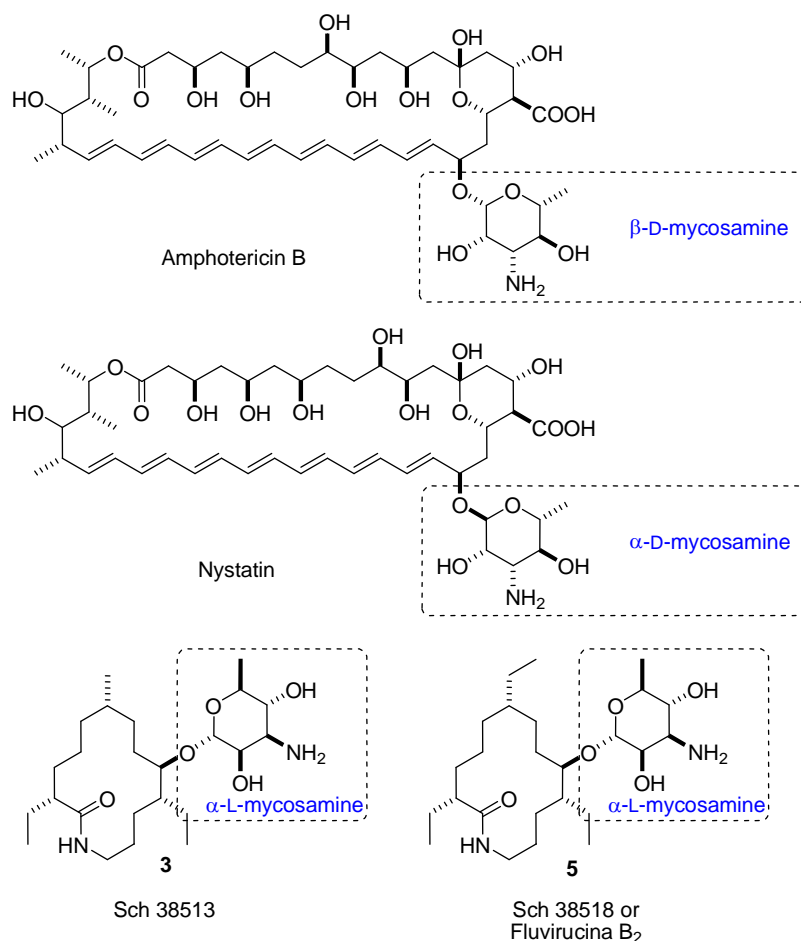
3.2 Síntesi del precursor de la D-micosamina **ent-222**

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.2.1 | Introducció | 137 |
| 3.2.2 | Obtenció del precursor de la D-micosamina ent-222 | 137 |
| 3.2.3 | Correlació química del derivat de la D-micosamina ent-222 | 140 |

3.1 Síntesi del precursor de la L-micosamina 222

3.1.1 Introducció General

La D-micosamina (**ent-13**) és present en molts productes naturals i la forma més habitual d'obtenir-la passa per la degradació d'algun d'aquests.⁹⁰ Contràriament a la configuració esperada per un aminosucre a la natura, tant a la fluvirucina⁴ B₂ (**5**) com als Sch's³ 38513 (**3**) i 38518 (**5**), la configuració de la micosamina **13** és de la sèrie L.



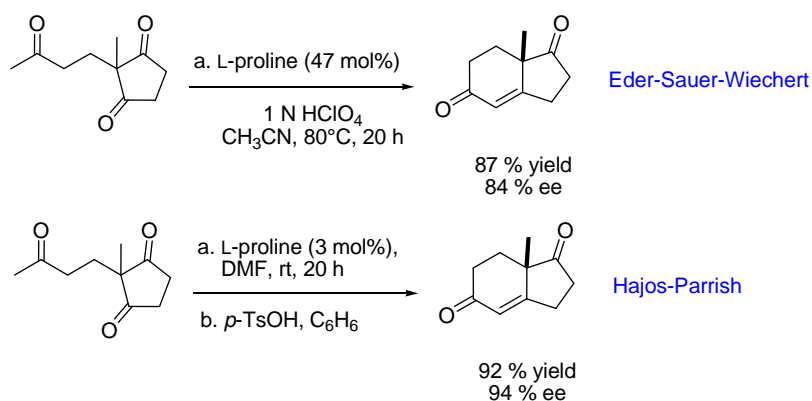
Esquema 3.1

Com ja hem comentat en el capítol 1, hi ha descrites a la literatura varies aproximacions sintètiques a diferents precursors de la D-micosamina^{18,19} **ent-13** i una síntesi estereoselectiva¹⁶ (vegeu capítol 1, apartats 1.2.3 i 1.3.2). Aquesta peculiaritat de no haver-hi cap síntesi estereoselectiva de la L-micosamina **13** va despertar el nostre interès per dur-la a terme. Com ja s'ha esmentat a l'apartat 1.4.1.2 de la introducció, l'anàlisi retrosintètica proposada per la síntesi dels enantiòmers de la micosamina **13** i **ent-13** (vegeu esquema introducció 1.67) és fruit d'una optimització de diverses aproximacions prèvies que varen ajudar-nos a assolir la seva preparació.

3.1.2 Introducció a l'organocatàlisi

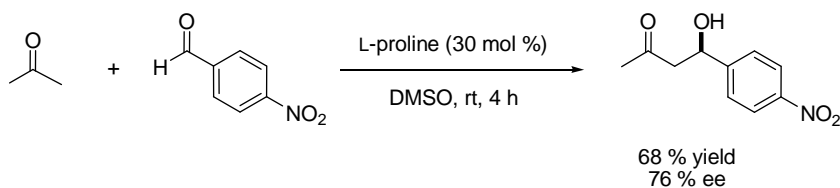
Tot i l'experiència del grup en reaccions de tipus aldòliques,^{23,25,27,41,49,50} emprant auxiliars quirals interns o cetones quirals, dissenyarem una ruta sintètica per l'obtenció de la L-micosamina (**13**), basada en l'organocatàlisi,⁹¹ per generar la esterequímica desitjada i per a la introducció dels grups funcionals presents al aminosucre **13**.

El terme "catàlisi orgànica" va ser introduït a principis del segle XX per Wolfgang Langenbeck intentant reproduir les reaccions enzimàtiques per reaccions catalitzades per substàncies orgàniques de baix pes molecular.⁹² Posteriorment, el terme evolucionaria cap al que es coneix actualment com a "organocatàlisi asimètrica". Unes publicacions destacables, que han contribuït al desenvolupament de l'organocatàlisi, foren les aportacions de Eder-Sauer-Wiechert⁹³ i Hajos-Parrish⁹⁴ l'any 1971, que varen descriure algunes reaccions aldòliques intramoleculares asimètriques catalitzades per L-prolina que tingueren posteriors aplicacions industrials en la síntesi d'esteroides.



Esquema 3.2

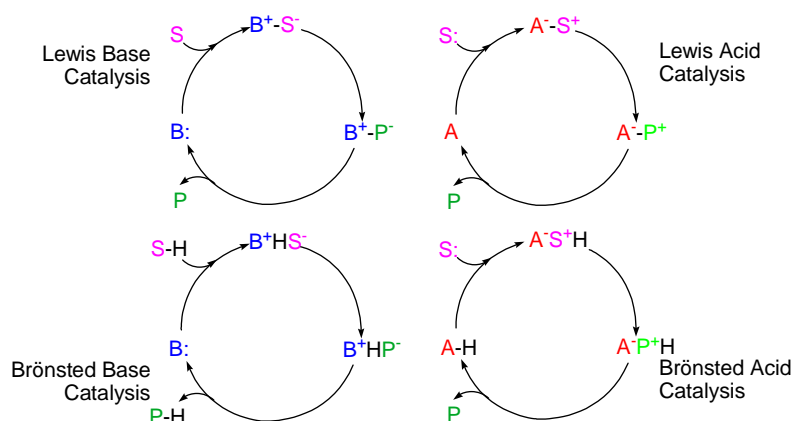
Posteriorment, no es tornaria a parlar de l'organocatàlisi fins l'any 2000 en el que List, Lerner i Barbas en un estudi pioner que van descriure la reacció aldòlica intermolecular enantioselectiva entre l'acetona i diferents aldehids emprant novament la prolina com a catalitzador.⁹⁵



Esquema 3.3

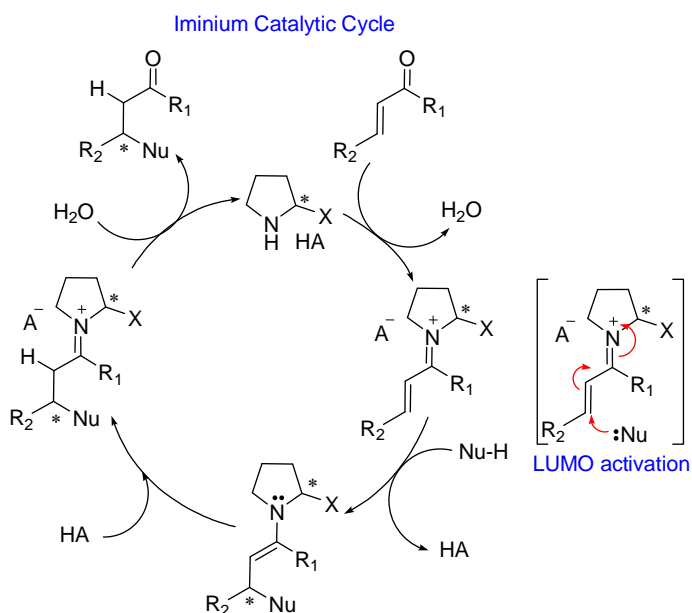
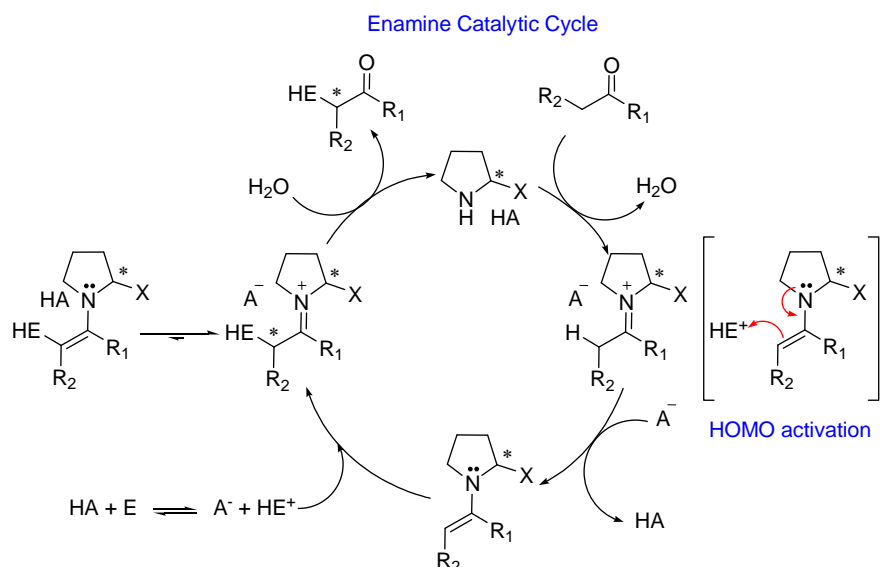
Aquesta publicació va esdevenir un referent en l'estudi massiu de l'activitat de la prolina com a catalitzador i ha estat extrapolada a reaccions tant diverses com reaccions aldòliques,⁹⁶ reaccions de Mannich,⁹⁷ addicions de Michael,⁹⁸ epoxidacions, α -halogenacions i reaccions de Diels–Alder, entre d'altres.

En aquest breu resum del món de l'organocatàlisi asimètrica ens fixarem únicament en les reaccions dels compostos carbonílics activats mitjançant catàlisi d'amines, més concretament en l'aminocatàlisi mitjançant la prolina i els seus derivats. Atès aquest tipus de catalitzador (prolina i derivats) es poden diferenciar els cicles catalítics del catalitzador en funció si actua com a base de Lewis, àcid de Lewis, base de Brönsted o àcid de Brönsted,⁹⁹ tal i com s'esquematitza tot seguit.



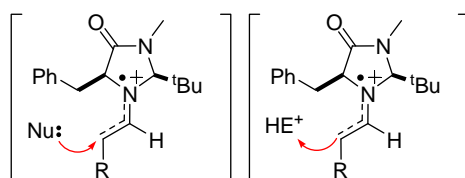
Esquema 3.4

El cicle de catàlisi àcida (de Lewis o Brönsted) ha estat el més estudiat en estar directament relacionat amb l'aplicació de l'aminocatàlisi de la prolina i els seus derivats.¹⁰⁰ Aquest cicle catalític respon a les dues maneres d'activació principals que hi ha en l'aminocatàlisi: l'activació via enamina i l'activació via imina o ió imini. Segons aquesta activació es poden accedir a reaccions via HOMO (nucleòfil) o via LUMO (electròfil) que determina l'espècie reactiva i el tipus de reacció, tal i com es resumeix a l'esquema següent.



Esquema 3.5

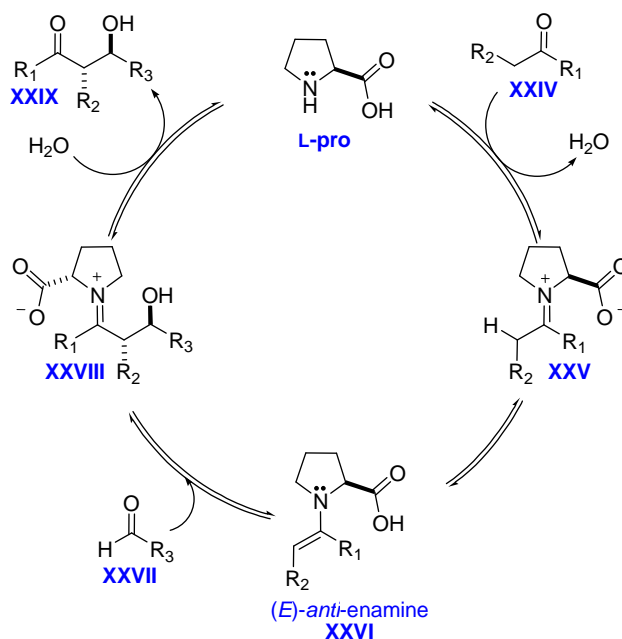
Existeix encara un tercer tipus d'activació en l'aminocatàlisi, que esmentarem però no entrarem en detalls en del cycle catalític. Es tracta de les reaccions via SOMO, desenvolupades per MacMillan i col.¹⁰¹ Aquestes reaccions tenen lloc per transferències monoelectròniques i han esdevingut clau per les anomenades reaccions tipus tandem.¹⁰²



SOMO activation

Esquema 3.6

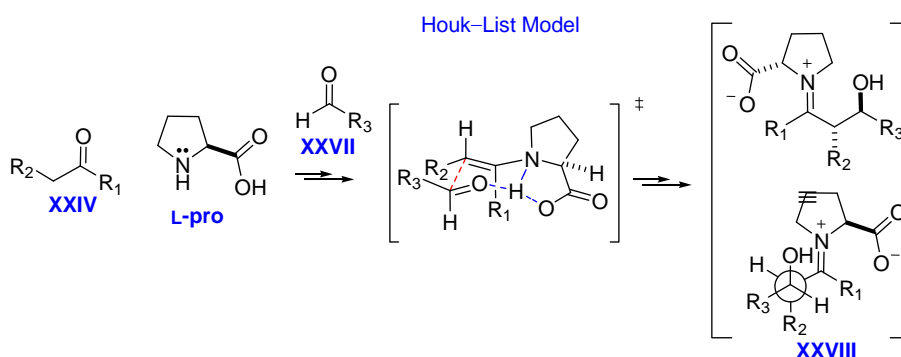
Per tal d'explicitar sobre el tipus de reacció que s'empra en aquesta Tesi, ens centrarem en les reaccions d'aminocatàlisi asimètrica via enamina o activació via HOMO dutes a terme amb la L i D-prolina. Més concretament, en la reacció aldòlica intermolecular catalitzada per la prolina entre una cetona (nucleòfil) i un aldehyd (electròfil).⁹⁷ El cicle catalític general més acceptat s'ha resumit a l'esquema 3.7. La condensació de la L-prolina (L-pro) amb el carbonil de la cetona **XXIV** genera l'espècie reactiva imina o ió imini **XXV**. Aquest ió imini pot experimentar una ràpida desprotonació en α per generar l'espècie nucleòfila enamina **XXVI** que construeix un nou enllaç C-C en presència d'un electròfil **XXVII** en el medi de reacció, tot originant-se una segona imina **XXVIII**, que en hidrolitzar-se regenera el catalitzador (L-Pro) i forneix el producte final **XXIX**.



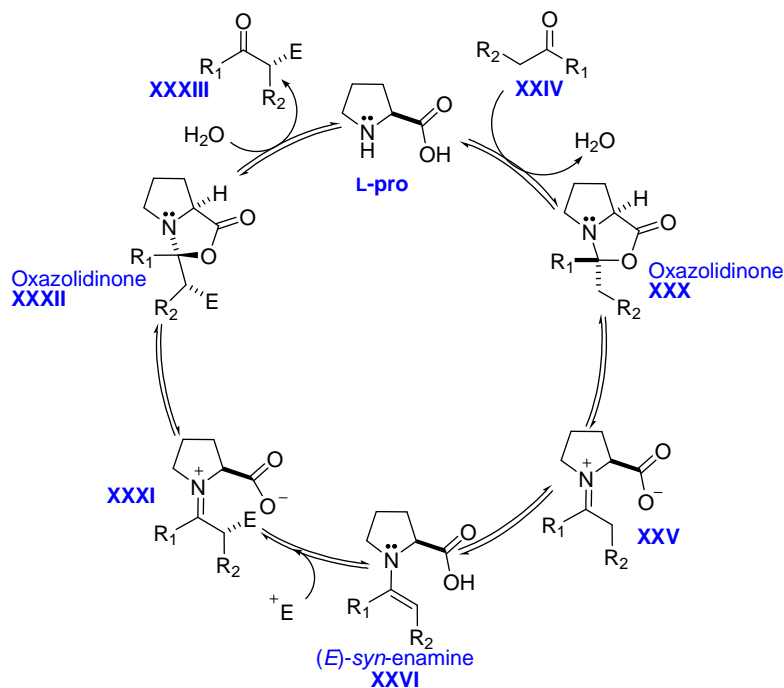
Esquema 3.7

Per dur amb èxit una reacció aldòlica intermolecular d'aminocatàlisi asimètrica emprant L-prolina, com a catalitzador i font de quiralitat, s'han de controlar diferents factors. Els més importants són el control estereoquímic i la discriminació facial de les cares diastereotòpiques de l'enamina. Existeixen diferents models per a racionalitzar

aquest control, essent però el més acceptat el model de Houk–List (vegeu esquema 3.8).¹⁰³ Aquest model proposa un estat de transició de 6 baules (tipus Zimmerman–Traxler⁴⁸), on la *E*-enamina **XXVI** adopta preferentment una configuració *anti*, allunyant el grup voluminós (R_2) del grup quiral àcid de la posició 2 de l'anell de la pirrolidina (control estereoquímic). El control diastereotòpic de les 2 cares de l'*E-anti*-enamina **XXVI** ve donat per un efecte electrònic originat per l'enllaç d'hidrogen entre l'oxigen de l'aldehid **XXVII** i el grup carboxil de l'anell de pirrolidina. S'ha de tenir en compte però, que en aquest model el substituent més voluminós de l'aldehid **XXVII** es col·locarà sempre en la disposició equatorial de la cadira (cara *Re* de l'aldehid). Això determina que en el cas d'una reacció aldòlica la configuració obtinguda sigui preferentment *anti* (vegeu l'esquema 3.8).



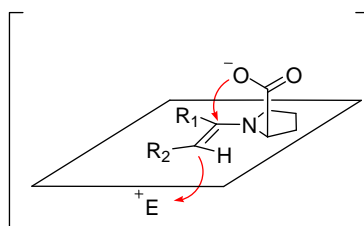
L'altre factor a considerar per a l'eficiència del cycle catalític de l'aminocatàlisi de la L-prolina és la ràpida formació de la imina **XXV** versus la condensació del catalitzador amb l'electròfil, en el nostre exemple l'aldehid **XXVII**. Aquest factor arriba a tenir tant de pes en el cycle catalític que va impulsar a Seebach i Eschenmoser a proposar un model de cycle alternatiu al de Houk–List per racionalitzar l'evolució de les reaccions de la funcionalització en α de compostos carbonílics.^{103,104} Aquest cycle catalític alternatiu es basa principalment en l'observació experimental (bàsicament espectroscòpica) de la formació d'oxazolidinones entre la prolina i els diferents compostos carbonílics presents en el medi de reacció.



Esquema 3.9

En aquest cicle catalític de Seebach i Eschenmoser es planteja un control de l'estereoselectivitat de la reacció via una (*E*)-*syn*-enamina **XXVI** i la discriminació de les cares diastereotòmiques (addició de l'electròfil per la cara *Re* de l'enamina) té lloc fruit de l'impediment estèric del grup carboxil de la posició 2 de la pirrolidina (vegeu esquema 3.10)

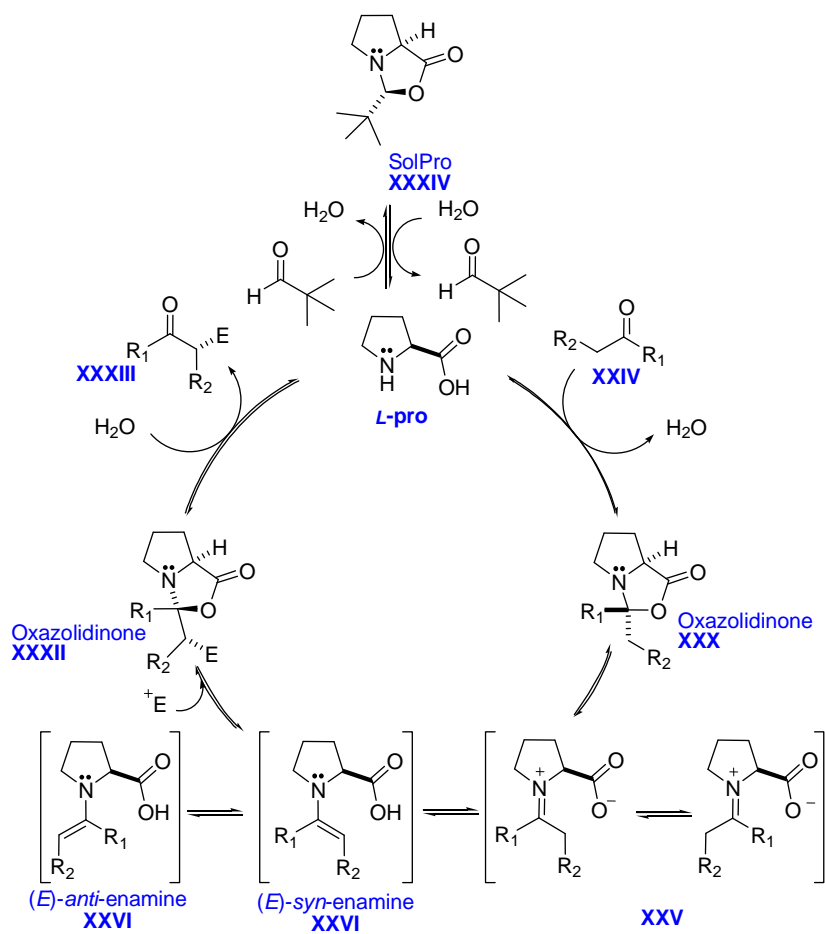
Seebach–Eschenmoser Model



Esquema 3.10

Tot i considerar-se inicialment que les oxazolidinones eren productes parasitaris de la reacció d'aminocatàlisi de la prolina,¹⁰⁵ va quedar palès després dels treballs de Seebach i Eschenmoser la importància d'aquests sistemes bicíclics en el transcurs del cicle d'aminocatàlisi asimètrica. En aquest sentit, el nostre grup de recerca aportà el seu granet de sorra tot demostrant la utilitat sintètica de l'oxazolidinona **XXXIV** (solpro) com a precursora (molt més soluble) de la L-prolina en reaccions de tipus aldòlic¹⁰⁶ (vegeu esquema 3.11), tornant a posar de manifest l'importància d'aquestes espècies

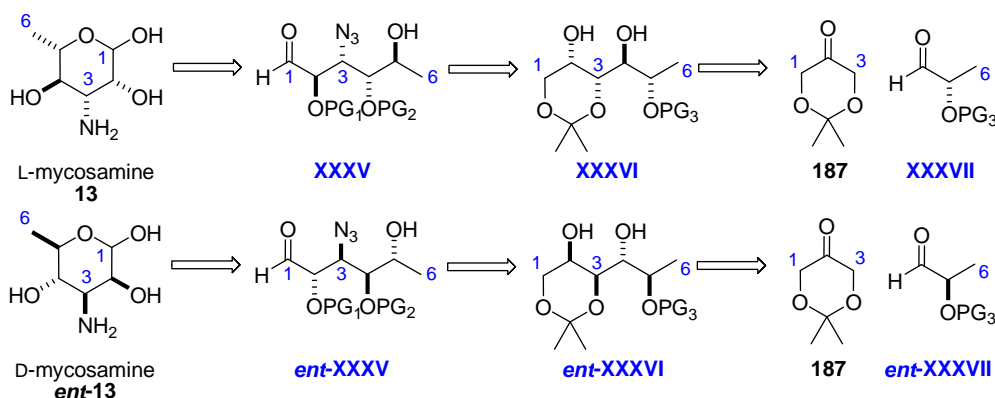
en el cicle d'aminocatàlisi de la prolina. Posteriors estudis han estat encaminats a detectar altres espècies intermèdies que participen en la reacció de la prolina (i derivats) amb diferents aldehids i cetones.¹⁰⁷



Esquema 3.11

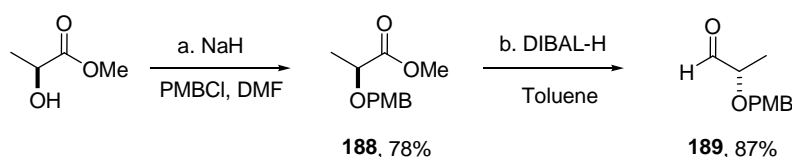
3.1.3 Primera aproximació

Inspirats en treballs de MacMillan i col.,¹⁰⁸ i d'Enders i col.,¹⁰⁹ proposarem la primera anàlisi retrosintètica per a la síntesi del precursor de la L i D-micosamina (**13**) i (*ent*-**13**) com s'il·lustra a l'esquema 3.12. Aquesta anàlisi retrosintètica contemplava la introducció del grup amino abans que de dur a terme la formació de l'hemiacetal piranòsic (vegeu esquema 3.12). La L-micosamina (**13**) s'obtindria per ciclació del polihidroxialdehid **XXXV** convenientment protegit que al seu torn podria provenir del polioli **XXXVI**. La síntesi de **XXXVI** s'assoliria a partir d'una reacció d'organocatàlisi asimètrica entre la cetona **187** i l'(*S*)-propanal **XXXVII**. Un canvi en l'aldehid de partida ((*R*)-propanaldehyd *ent*-**XXXVII**) i catalitzador en la reacció d'organocatàlisi asimètrica (D-prolina) ens hauria de permetre d'obtenir la D-micosamina *ent*-**13**, sense cap altre tipus de modificació en l'anàlisi retrosintètica inicial proposada.



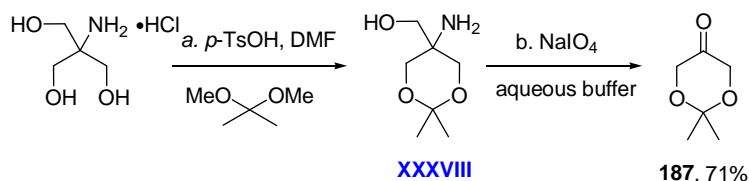
Esquema 3.12

Atès a aquesta aproximació, per a l'obtenció de l' α -hidroxialdehid **XXXVII** decidírem utilitzar l'(*S*)-lactat de metil que varem protegir-lo com a èter de PMB.¹¹⁰ Així, emprant les condicions estàndards de NaH i clorur de *p*-metoxibenzil es va obtenir l'ester **188** amb uns rendiments acceptables i sense observar l'epimerització del centre en α . La reducció de l'ester de metil **188** amb DIBAL-H ens va permetre obtenir el corresponent aldehid **189** amb un bon rendiment.^{110,111}



Esquema 3.13

Per a la preparació de la cetona **187** seguirem el protocol establert per Enders i col.¹¹² Així iniciarem la síntesi de **187** a partir del reactiu comercial TRIZMA®, que sota condicions de catàlisi àcida de *p*-TSOH en DMF i 2,2-dimetoxipropà va generar l'aminoalcohol **XXXVIII** que sense aïllar-lo vàrem fer reaccionar amb NaIO₄, en tampó fosfat de pH 7, i va conduir a la cetona **187** amb un 71% de rendiment global.



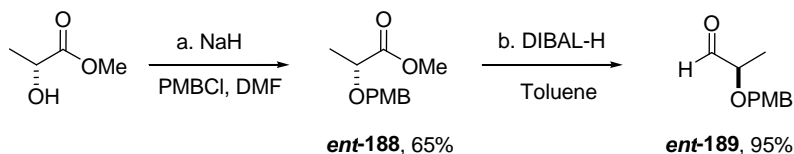
Esquema 3.14

Un cop obtinguda la cetona **187** i l'aldehid **189**, vàrem dur a terme una reacció aldòlica organocatalítica, emprant L-prolina com a catalitzador, tot seguint el protocol establert per Enders i col.¹¹³ (vegeu GP3 part experimental).^{96a,113} Després de la corresponent purificació, es va obtenir l'aldol **190** amb un 91% de rendiment i una relació diastereomèrica d'1.5:1.



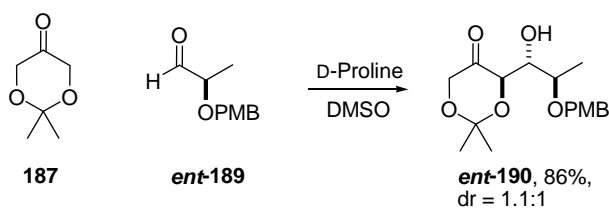
Esquema 3.15

La baixa diastereoselectivitat obtinguda ens va empènyer a repetir la reacció, però amb l'enantiòmer de l'aldehid **189** i del catalitzador. Així doncs, per l'obtenció de l'aldehid **ent-189** partírem aquest cop del (*R*)-lactat de metil que protegirem com a èter de PMB i assolírem l'ester **ent-188**.¹¹⁰ La posterior reducció amb DIBAL-H^{110,111} ens va permetre d'obtenir **ent-189** amb un rendiment excel·lent.



Esquema 3.16

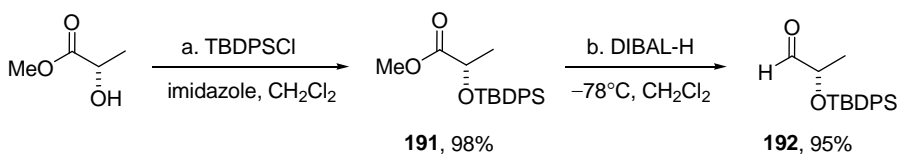
La reacció d'organocatàlisi de la cetona **187** i l'aldehid **ent-189** en les condicions establertes per Enders abans esmentades,^{96a,113} ens conduïren a l'obtenció de l'aldol **ent-190** amb un 86% de rendiment i una relació diastereomèrica d'1.1:1.



Esquema 3.17

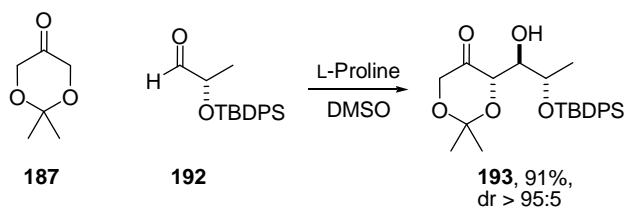
Tot i aquests resultats inicials tan poc encoratjadors de les reaccions aldòliques de la cetona **187** amb els aldehids **189** i **ent-189** decidírem continuar endavant la síntesi del precursor de la L-micosamina (**13**) emprant l'aminocatàlisi asimètrica com a reacció clau per a la generació de l'estereoquímica a la cadena carbonada en construcció. No realitzàrem cap estudi encaminat a elucidar els resultats experimentals obtinguts en les dues reaccions aldòliques descrites i els atribuïrem a la inducció asimètrica de l'aldehid enfront a la proporcionada per la reacció d'organocatàlisi.

Així ens replantejàrem un canvi de grup protector de l'aldehid **XXXVII**. Aquest cop triàrem com a grup protector un èter de silici, concretament el *tert*-butildifenilsilil èter (OTBDPS). Per tant, preparem l'aldehid **192** a partir de l'(*S*)-lactat de metil que en presència de clorur de *tert*-butildifenilsilil i imidazole en THF forní l'ester **191** amb un rendiment del 98%. La posterior reducció amb DiBAL-H de **191** conduí a l'aldehid **192** amb un 95% de rendiment sense observar epimerització de l'esterocentre en α .¹¹¹



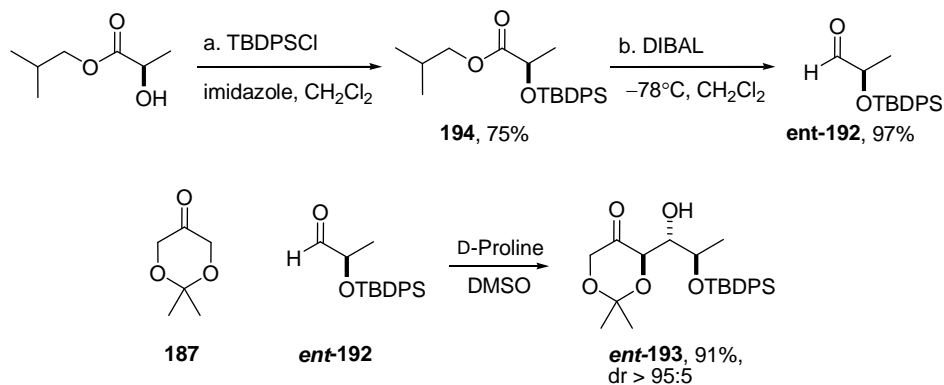
Esquema 3.18

Quan es va assajar la reacció de la cetona **187** i l'aldehid **192** en presència de L-prolina s'aconseguí obtenir l'aldol **193** amb un 91% de rendiment i una relació diastereomèrica superior a 95:5. Aquest cop, la inducció quiral que proporciona la L-prolina eclipsa per complet la induïda per l'aldehid i s'obté el producte de configuració *anti*, segons l'estat de transició resumit en la introducció d'aquest capítol, per a reaccions d'aminocatàlisi asimètrica de la prolina (vegeu punt 3.1.2).⁹⁷



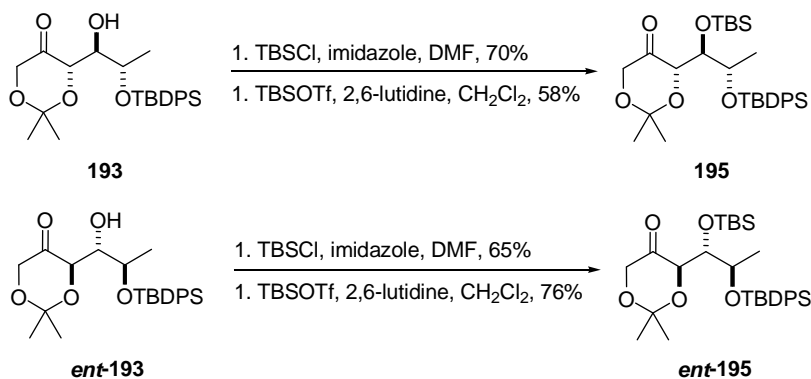
Esquema 3.19

Amb aquest bon resultat, decidírem assajar la reacció de la cetona **187** amb l'aldehid **ent-192** en presència de D-prolina, com a catalitzador. En aquest cas, de nou es va obtenir l'aldol **ent-193** amb un 91% de rendiment i una relació diastereomèrica superior a 95:5.



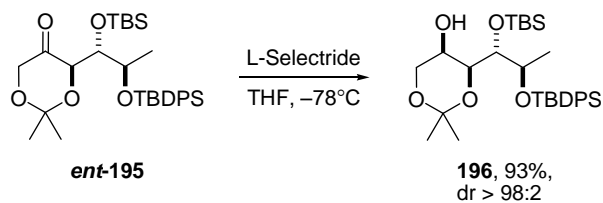
Esquema 3.20

La següent reacció va ser la protecció de l'hidroxil dels aldols **193** i **ent-193** com a èter de *tert*-butildimetilsilil (OTBS). La tria d'aquest grup protector fou deguda a que ens hauria de permetre desprotegir selectivament els grups hidroxils en etapes posteriors. La protecció de **193** i **ent-193** es realitzà tant amb TBSOTf¹¹⁴ com amb TBSCl,¹⁰⁹ tot obtenint-se els productes **195** i **ent-195** amb rendiments molts semblants.



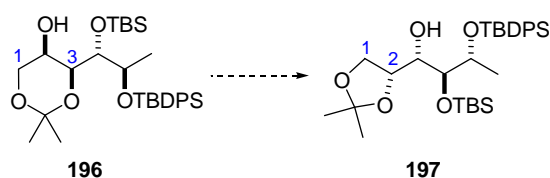
Esquema 3.21

La posterior reducció del grup carbonil de l'aldol protegit **ent-195** emprant L-selectride^{115,109} conduí a l'obtenció de l'adducte 1,3-*anti* **196** amb un bon rendiment i una relació diastereomèrica superior a 98:2.



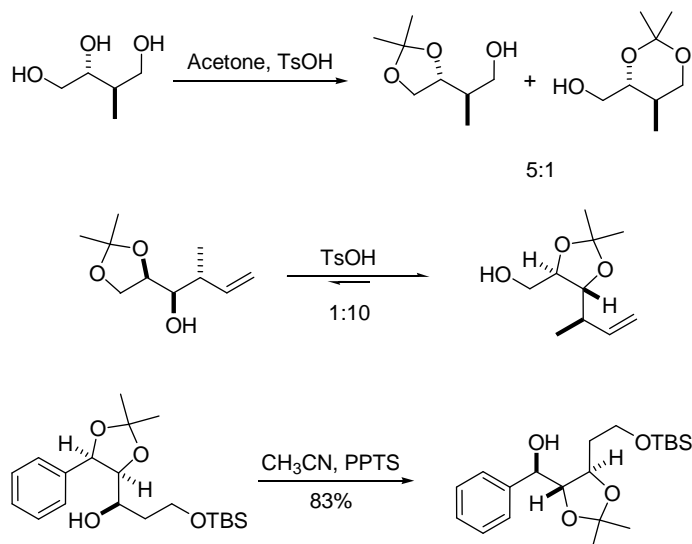
Esquema 3.22

En aquest punt, i amb la idea de poder introduir un grup nitrogenat en C3, decidirem dur a terme un bescanvi del grup isopropilidè cetal de l'anell de 6 baules entre la posició C1-C3 de **196**, a un anell de 5 baules entre la posició C1-C2 **197** (vegeu esquema 3.23).



Esquema 3.23

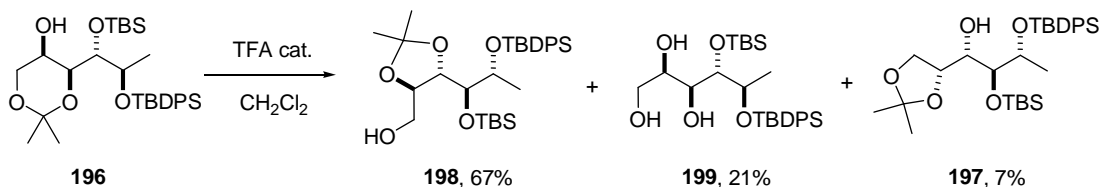
Segons la literatura,^{78b,116} els acetals o cetal isopropilidètics són més estables quan formen anells de 5 baules que en el cas dels de 6 baules (vegeu esquema 3.24). D'altre banda, en casos de 1,2,3-triols^{78b,117} la formació del cetal isopropilidètic més substituït està afavorida, sobretot si els substituents de l'anell de 5 baules estan en *trans*.



Esquema 3.24

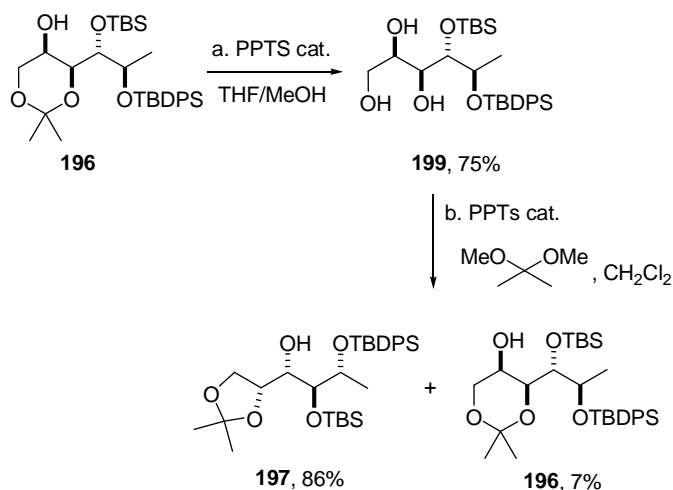
Atesos els precedents de la literatura descrits anteriorment, el nostre intent de bescanviar el grup isopropilidè de les posicions C1-C3 de **196** a les posicions C1-C2 **197** estava predestinat al fracàs. Tot i així, decidírem assajar la reacció emprant àcid

trifluoroacètic (TFA) en CH_2Cl_2 a temperatura ambient.¹¹⁸ Vàrem obtenir l'adducte **197** desitjat només amb un 7% de rendiment i essent el compost majoritari el producte amb les posicions C2-C3 protegides com a cetal isopropilidènic **198** (67% de rendiment) i, en segon lloc, el triol **199** amb un 21% de rendiment.



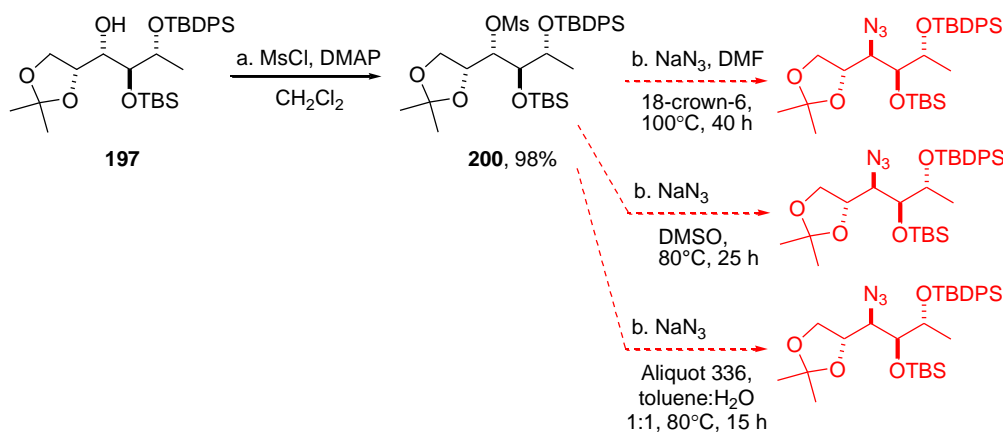
Esquema 3.25

Així doncs, desestimàrem aquesta transformació i optàrem per la desprotecció del grup isopropilidè^{98b,119} de **196**, per tal d'obtenir el triol **199** (75% de rendiment). La posterior protecció de les posicions C1-C2 com a cetal isopropilidènic forní **197** amb un rendiment del 86%.^{98b}



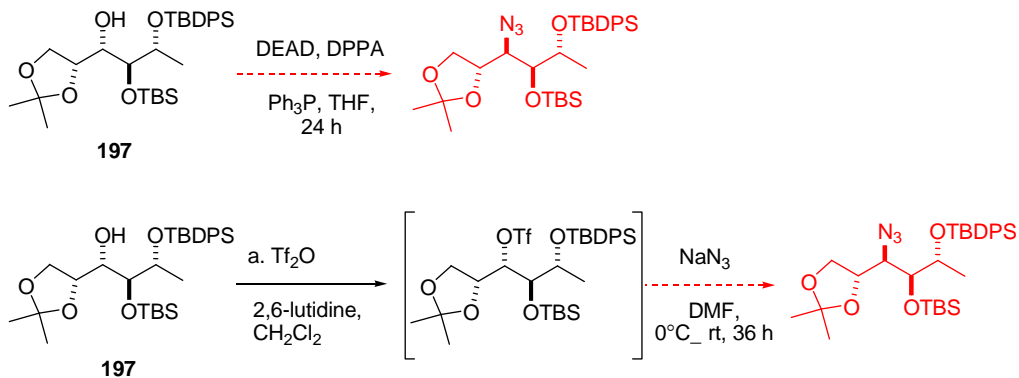
Esquema 3.26

Un cop obtingut l'alcohol **197**, ja podíem dur a terme la introducció del grup nitrogenat a la cadena carbonada en construcció i vàrem decidir utilitzar un grup azida.^{109b,120} És per això que activàrem l'hidroxil en C3 com a grup de sortida (LG), en forma del mesilat **200** que obtinguérem amb un rendiment quantitatiu. Tot seguit, intentàrem desplaçar el mesilat, via una reacció tipus $\text{S}_{\text{N}}2$, per reacció amb NaN_3 . En cap de les proves realitzades, (vegeu esquema 3.27) vàrem ser capaços d'introduir el grup azida en la cadena carbonada, ja que en tots els casos s'obtenien mescles complexes, o barreges amb producte de partida inalterat.



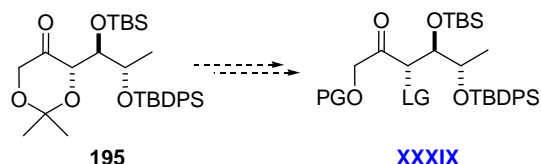
Esquema 3.27

A la vista d'aquests resultats, desestimarem la introducció del grup azida sobre el mesilat **200** i intentarem assajar una reacció de tipus Mitsunobu¹²¹ sobre l'alcohol **197** per introduir el grup azida. Un altre cop, tots els intents varen ser infructuosos i únicament s'observaren mescleres complexes de degradació del material de partida. A més a més, intentarem activar el grup hidroxil en C3 de **197** amb un altre LG, aquest cas OTf, i desplaçar-ho amb NaN_3 . Els resultats varen ser altre cop decebedors tot obtenint mescleres complexes fruit de la degradació del material de partida.



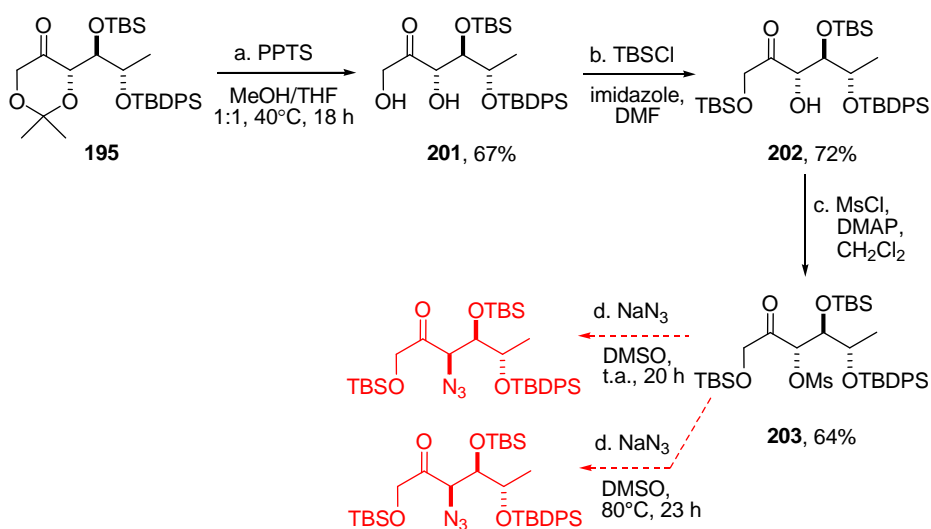
Esquema 3.28

A la vista dels resultats obtinguts en intentar introduir una azida sobre l'alcohol **197** o un derivat activat, com el mesilat **200** o el corresponent triflat, decidirem introduir l'azida sobre un derivat de la cetona **195** convenientment protegida, activada en la posició C3 amb un bon grup de sortida (LG) (vegeu l'esquema 3.29). En conseqüència, ens plantejarem transformar la cetona **195** en una cetona com ara **XXXIX**.



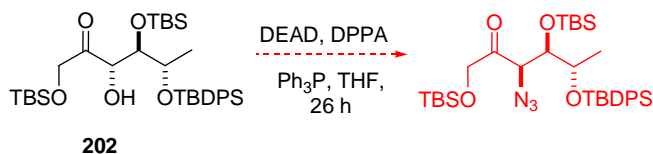
Esquema 3.29

La desprotecció de l'acetal isopropilidènic de **195** en presència de PPTS en una barreja de MeOH/THF 1:1 forní la cetona **201**, del que protegírem selectivament l'hidroxil de la posició C1 com a èter de *tert*-butildimetilsilil **202**. El posterior tractament de **202**, amb MsCl, i catàlisi de DMAP, conduí a l'obtenció de la cetona **203**, un producte preparat per dur a terme una reacció tipus S_N2 en la posició C3. Quan es va fer reaccionar la cetona **203** amb NaN₃ no aconseguírem obtenir el producte desitjat en cap dels assajos realitzats i en tots els casos aïllàrem mesclades complexes de productes de degradació del material de partida.



Esquema 3.30

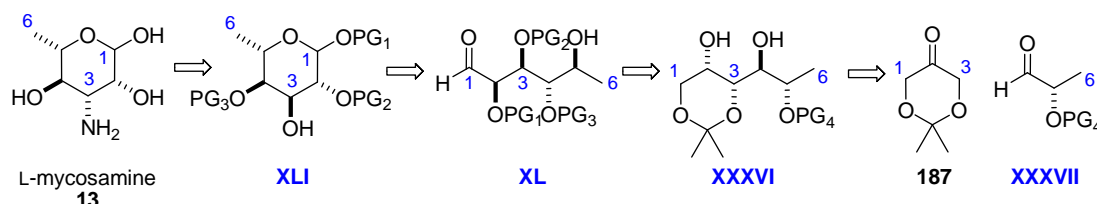
Com a última alternativa, intentàrem introduir el grup azido sobre la cetona **202** assajant una reacció de tipus Mitsunobu.¹²¹ En cap cas detectàrem el producte desitjat i només obteníem mesclades complexes o recuperàvem parcialment el material de partida.



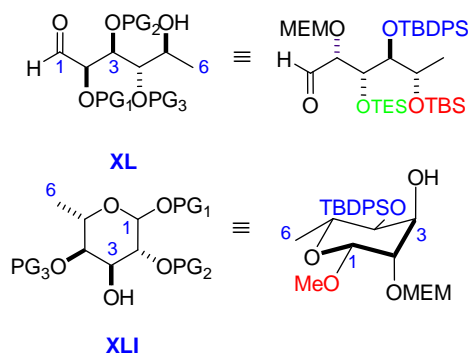
Esquema 3.31

3.1.4 Segona aproximació

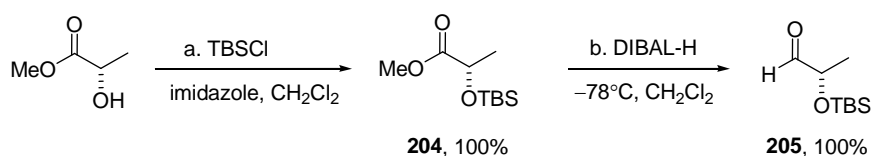
Davant de la impossibilitat d'introduir el grup azido sobre la cadena carbònica dels compostos **197**, **200**, **202** i **203** ens plantejarem una nova anàlisi retrosintètica que contemplés la introducció del grup azido un cop format l'hemiacetal piranòsic **XLI**, tot seguint alguns dels precedents a la literatura.^{16,18,19}



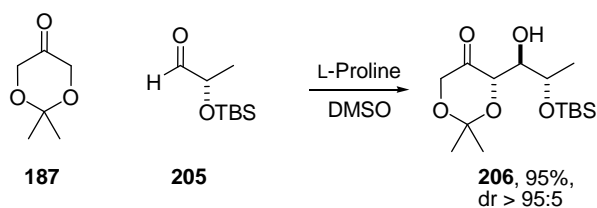
La nova anàlisi retrosintètica implica 4 grups protectors pels diferents hidroxils de l'aldehid **XL**. La tria acurada d'aquests grups protectors ens hauria de permetre obtenir amb èxit el producte desitjat **XLI**. És per això que decidírem emprar els següents grups protectors per els hidroxils de les estructures **XL** i **XLI** com es resumeix tot seguit.



Així doncs, iniciarem la síntesi preparant l'aldehid **205** a partir de l'(*S*)-lactat de metil en presència de clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en THF, tot obtenint l'ester **204** amb un rendiment quantitatiu. La posterior reducció amb DIBAL-H de **204** conduí a l'aldehid **205** amb un excel·lent rendiment sense observar epimerització de l'estereocentre en α , de manera similar als casos anteriorment descrits en l'apartat 3.1.3.

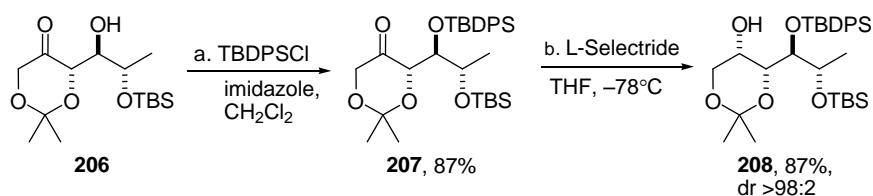


La posterior reacció d'aminocatàlisi asimètrica amb la L-prolina entre la cetona **187** i l'aldehid **205**, seguint els mateix protocol de l'apartat anterior forní l'aldol *anti* **206** amb un 95% de rendiment i una relació diastereomèrica superior al 95:5.



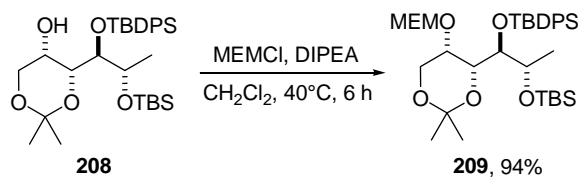
Esquema 3.35

La protecció de l'hidroxil de **206** com a èter de *tert*-butildifenilsilil¹¹⁴ forní la cetona **207** amb un 87% de rendiment i el posterior tractament de **207** amb L-selectride¹¹⁵ forní l'alcohol **208** amb un rendiment del 87% i una relació diastereomèrica superior al 98:2.



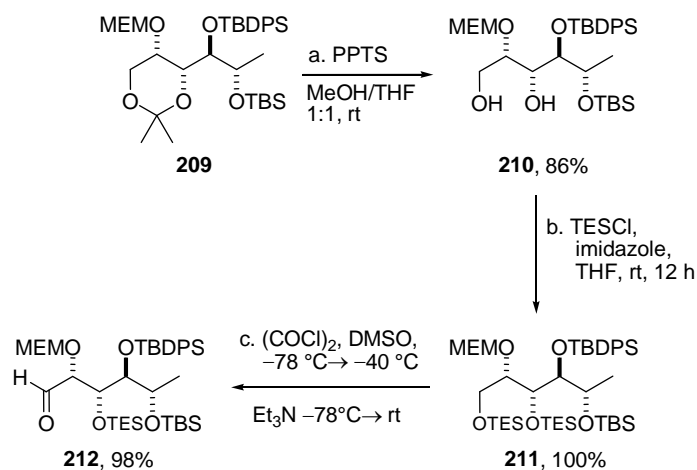
Esquema 3.36

Per a la protecció de l'hidroxil de la posició C2 de l'alcohol **208** triarem el èter de metoxietoximetil¹²² (OMEM), tenint en compte les etapes posteriors i l'estabilitat d'aquest grup protector en les restants reaccions proposades. Així es va obtenir **209** amb un rendiment quasi quantitatiu.

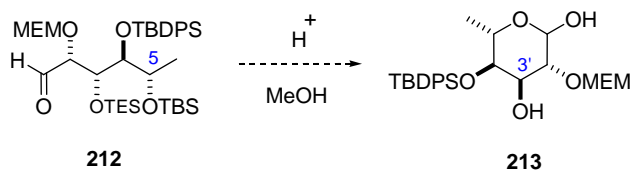


Esquema 3.37

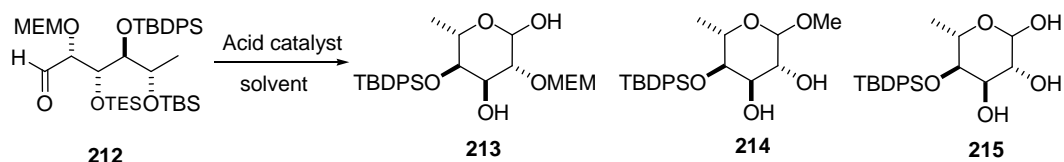
L'eliminació del cetal isopropelidènic de **209**, en les condicions optimitzades a la primera aproximació, conduí al diol **210** amb bon rendiment.¹¹⁹ La protecció d'aquest diol **210** com a èter de trietilsilil¹²³ forní l'aducte **211**, que en sotmetre'l a les condicions d'oxidació de Swern, només s'oxidà l'hidroxil primari,¹²⁴ tot obtenint-se l'aldehid **212**, amb excel·lent rendiment, sense observar cap efecte en els altres grups protectors de l'estructura.



Aribats a aquest punt hem de afrontar la reacció de formació de l'hemiacetal piranòsic, l'anell de 6 baules, tal i com hem proposat a l'anàlisi retrosintètica. D'entrada, ens vam proposar dur la ciclació del sucre en un sol pas de síntesi, per desprotecció del grup hidroxil de la posició C5 de **212** i al mateix temps la desprotecció selectiva de l'hidroxil de la posició C3', protegit com a èter de trietilsilil.



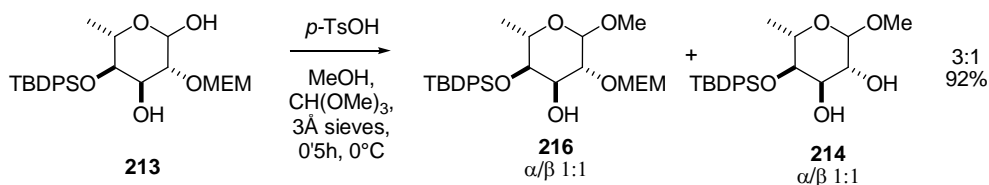
En aquest sentit, assajarem la reacció de ciclació de **212** emprant catàlisi àcida i en les condicions de reacció que s'adjunten a la taula 3.1. En tots els casos, es varen obtenir barreges dels isòmers α/β en relacions 1:1 aprox., però només amb PPTS s'obtingué un 94% de l'hemiacetal piranòsic desitjat **213**.



| catalyst | solvent | T | time (h) | yield (%) | | |
|----------------|----------------------------|------|----------|------------|------------|------------|
| | | | | 213 | 214 | 215 |
| <i>p</i> -TSOH | THF/H ₂ O (6:1) | 40°C | 12 | — | — | 95 |
| <i>p</i> -TSOH | MeOH | r.t. | 12 | — | 67 | — |
| PPTS | THF/MeOH (10:1) | r.t. | 12 | 94 | — | — |

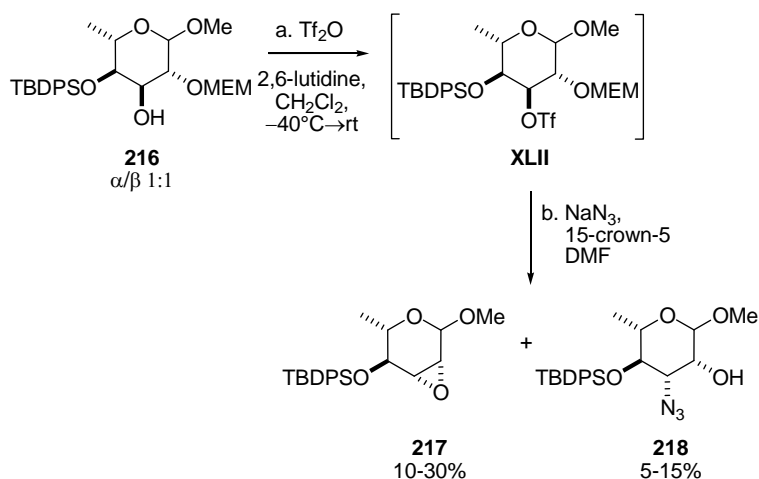
Taula 3.1

Un cop obtingut l'hemiacetal **213**, com una barreja d'anòmers α/β , procedírem a la formació del glicòsid de metil. Assajàrem la reacció en les condicions descrites a l'esquema 3.40 i s'obtingueren els glicòsids **216** i **214**, ambdós com una barreja d'anòmers α/β , amb un 92% de rendiment i una relació de 3:1.



Esquema 3.40

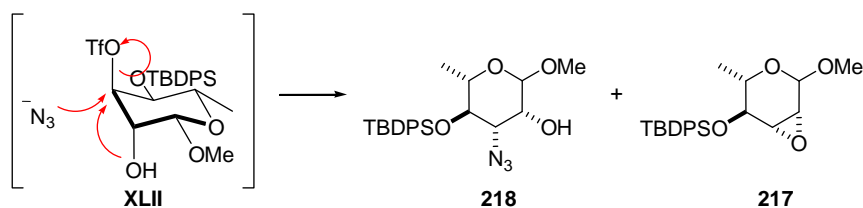
Mentre que el glicòsid **216** era el desitjat, **217** implica la desprotecció del grup MEM en les condicions de reacció. Constatàrem doncs, que l'elecció del grup protector de l'hidroxil de C2' (el grup MEM) no havia estat del tot encertada. En efecte, ja havia calgut optimitzar la formació de l'hemiacetal **212** per minimitzar la seva eliminació i, de nou, en la formació del glicòsid de metil **216** tornàvem a tenir eliminació d'aquest grup protector. Tot i aquest problema, decidírem seguir endavant amb la síntesi i abordàrem la següent reacció: la introducció del grup amino emmascarat com a azida. Per fer-ho seguïrem els precedents descrits a la literatura per Nicolaou i col.¹⁸ i per Carreira i col.¹⁹ En tractar **216**, amb anhídrid triflic i 2,6-lutidina en CH_2Cl_2 vàrem obtenir el triflat **XLII** que no aïllàrem i que es feu reaccionar amb NaN_3 en DMF. S'obtingueren els adductes **217** i **218** amb uns rendiments que oscil·laven entre el 5-15% i 10-30% respectivament.



Esquema 3.41

Semblava doncs, altre cop, que l'elecció del grup protector de l'hidroxil en C2' (MEM) no era encertada i tornàvem a tenir desprotecció d'aquest grup en les

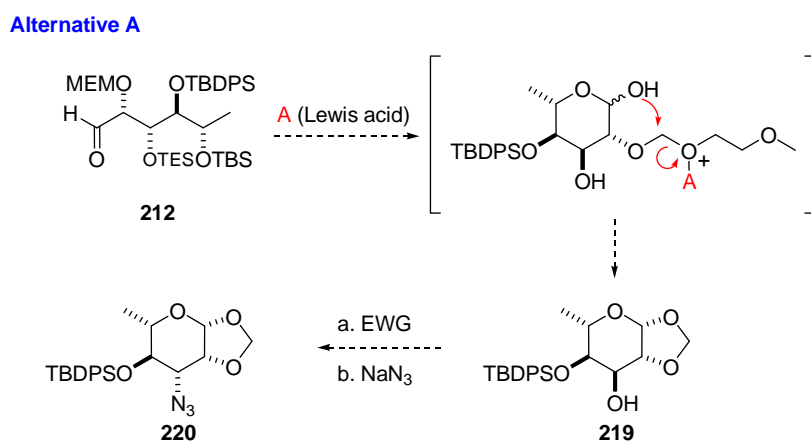
condicions de reacció. La formació de **218** la vàrem atribuir a la desprotecció prematura del grup MEM en C2' de l'intermedi **XLII** i la posterior reacció de S_N2 de l'hidroxil en C2' en competència amb NaN₃ pot explicar la generació de l'epòxid **217**.



Esquema 3.42

3.1.5 Obtenció del precursor de la L-micosamina **222**

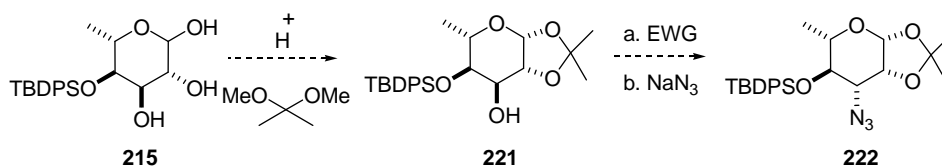
Aribats a aquest punt, ens plantejarem accedir a la síntesi d'un precursor de la L-micosamina **222** aprofitant algun dels intermedis obtinguts anteriorment. Plantejarem inicialment dues alternatives (vegeu els esquemes 3.43 i 3.44). La primera d'elles implicava la generació de l'hemiacetal a partir de **212** en unes noves condicions que haurien de conduir a l'obtenció de **219**, en el que el grup MEM s'hagués utilitzat per generar un grup protector cetàlic entre els hidroxils en C1' i C2'. Posteriors transformacions ens haurien de permetre obtenir el producte **220** amb la funcionalització nitrogenada incorporada en C3'.



Esquema 3.43

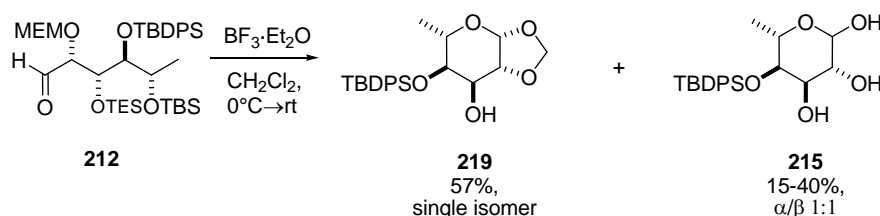
La segona opció plantejada era menys arriscada i passava per l'aprofitament del glicòsid **215** que havíem obtingut amb bons rediments (vegeu taula 3.1) i realitzant una protecció dels grups hidroxils de les posicions C1' i C2' com a l'acetal isopropilidènic **221** i introducció posterior de la funcionalització nitrogenada per fornir el sucre **222**.

Alternative B



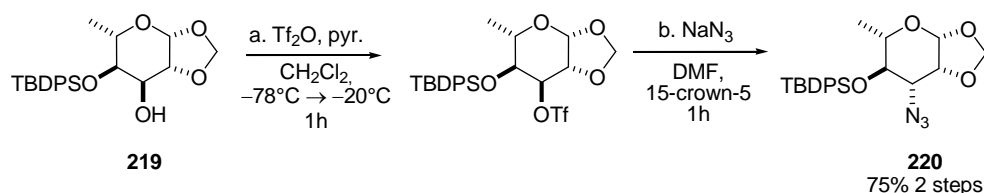
Esquema 3.44

Així doncs, segons la primera opció plantejada, al tractar l'aldehid **212** amb $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹²⁵ vàrem obtenir l'adductes **219**, com a únic isòmer β amb un 57% de rendiment en el millor del casos, i el glicòsid **215** amb rendiments variables que es movien entre el 15 i el 40%.



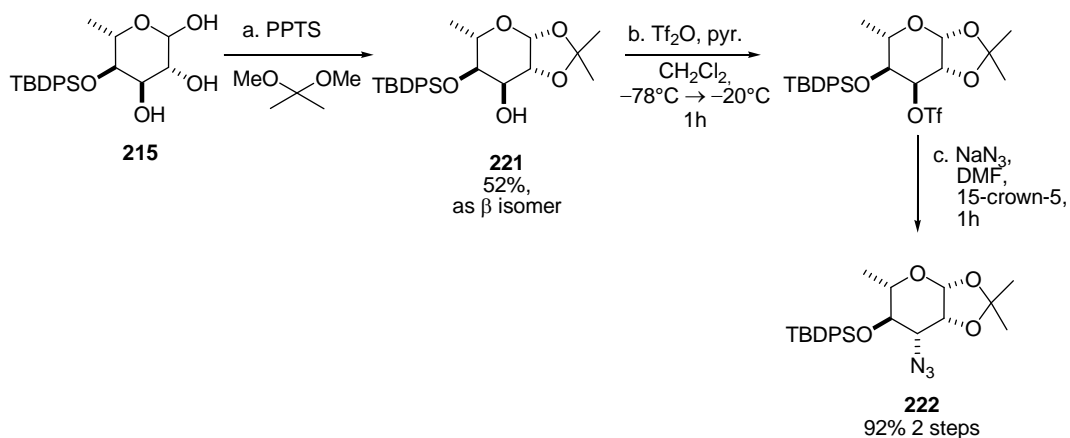
Esquema 3.45

Tot i que el rendiment era variable i moderat, transformàrem l'hidroxil en C3' de **219** amb el corresponent triflat que feren reaccionar amb NaN_3 ^{18,19} per obtenir el glicòsid **220** amb un 75% de rendiment global (vegeu l'esquema 3.46).



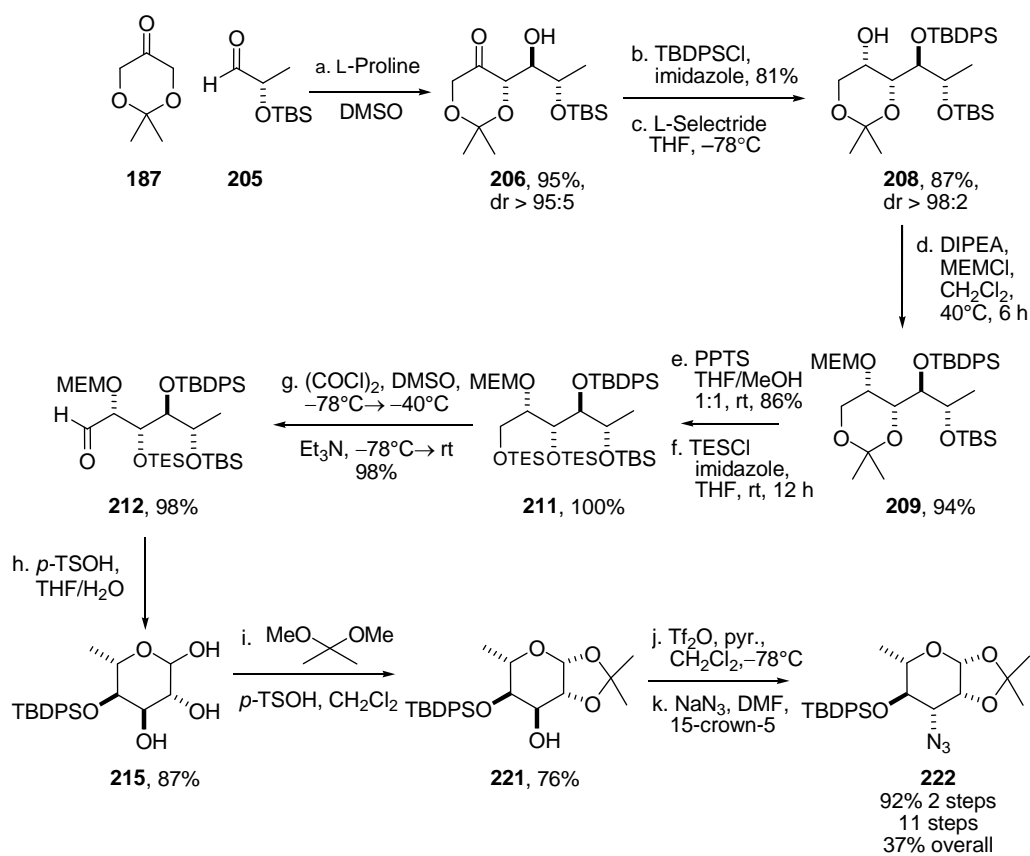
Esquema 3.46

Tot i haver obtingut el precursor de la L-micosamina **220** decidírem explorar la segona opció proposada. Al realitzar la protecció dels grups hidroxils de les posicions C1' i C2' de **215**, en condicions de catàlisi àcida i l'acetal dimetilic de la cetona es va obtenir el producte **221** amb un rendiment del 52% com a únic isòmer β . El posterior tractament d'aquest amb TfO_2 i piridina i bescanvi amb NaN_3 ^{18,19} forní el producte **222** amb un 92% de rendiment per ambdues etapes.



Esquema 3.47

Amb aquests bon resultats per a l'obtenció de **220** i **222**, ambdós precursors de la L-micosamina (**13**), decidírem repetir la seqüència sintètica per a l'obtenció de **222** (en donar aquesta aproximació un major rendiment i menys problemes en la generació del glicòsid **212**) optimitzant alguns passos de la síntesi (l'etapa de ciclació de **212** i protecció de **215**). Finalment, es va obtenir el precursor de la L-micosamina **222** en un total de 11 etapes i un rendiment global del 37% (vegeu esquema 3.48).

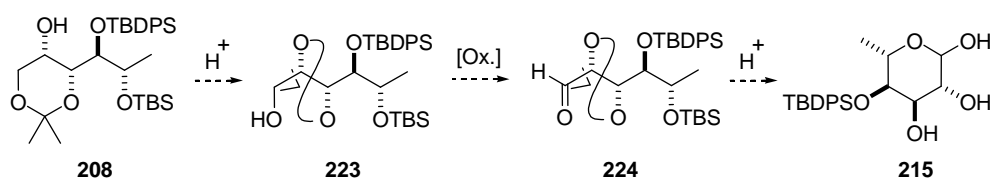


Esquema 3.48

3.1.6 Tercera aproximació

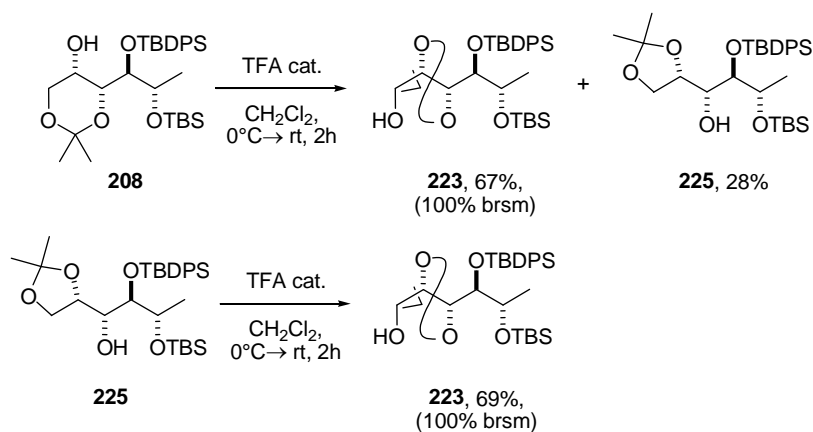
Malgrat l'èxit assolit en la nostra segona aproximació, ens proposarem portar a terme una tercera aproximació en la que partint de l'experiència i l'optimització realitzades en les anteriors aproximacions ens permetés escurçar i fer més eficient la síntesi del precursor de la L-micosamina **222**.

Partint de la segona aproximació i en sentit sintètic, els canvis que volíem fer eren realitzar una reacció de bescanvi de l'acetal isopropilidènic de **208** per obtenir **223**, assajar la reacció d'oxidació d'aquest per obtenir l'aldehid **224** i, tot seguit, desprotegir selectivament **224** per obtenir, amb bons rendiments, el glicòsid **215** (vegeu esquema 3.49).



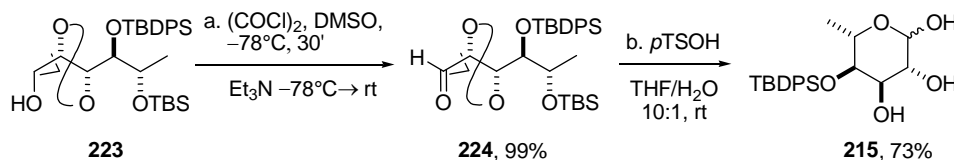
Esquema 3.49

Així doncs, iniciarem aquesta tercera aproximació a la síntesi del precursor de la L-micosamina **222**, realitzant l'intercanvi del grup isopropilidènic^{116,117} de **208** de les posicions C1-C3 a les posicions C2-C3, tal i com vàrem realitzar a la primera aproximació, és a dir emprant TFA en quantitats catalítiques a temperatura ambient (vegeu l'apartat 3.1.3 i l'esquema 3.25). Com era d'esperar, es va obtenir l'alcohol **223** amb un 67% de rendiment i l'alcohol **225**, el producte de migració del grup isopropilidènic a les posicions C1-C2. Cal dir que al tornar a sotmetre l'alcohol **225** en les condicions de reacció del bescanvi del grup isopropilidènic, s'obté novament **223** com a producte de la reacció (vegeu esquema 3.50). En resum, el rendiment del bescanvi del grup isopropilidènic de **208** en l'alcohol primari **223** es pot considerar quasi com a quantitatiu.



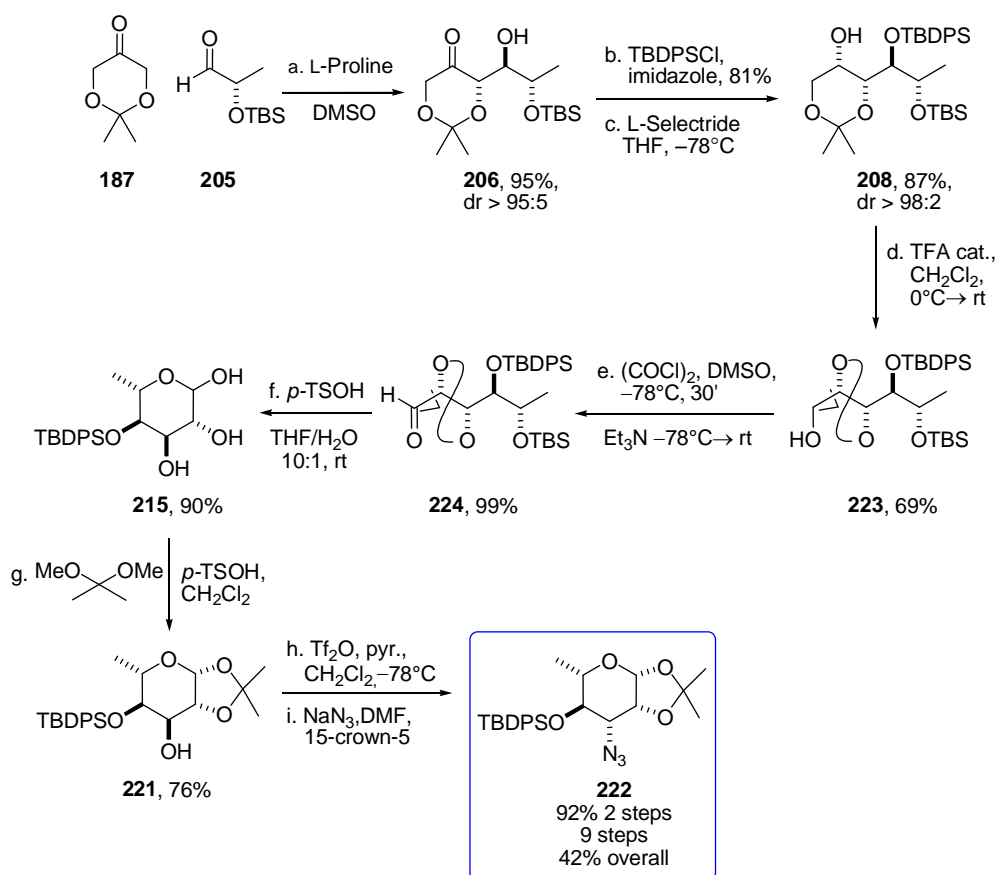
Esquema 3.50

La posterior oxidació de l'alcohol **223**, via oxidació de Swern,³⁶ va permetre d'obtenir l'aldehid **224** amb rendiment quasi quantitatiu. El tractament de l'aldehid **224** en condicions àcides de *p*-TSOH, en una barreja de THF/H₂O (10:1), va furnir el glicòsid **215** amb un rendiment del 90%.



Esquema 3.51

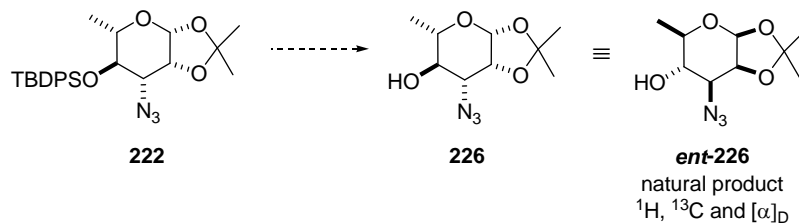
Així, en la tercera aproximació, havíem aconseguit sintetitzar el precursor de la L-micosamina **222** en un total de 9 etapes i un rendiment global del 42% (vegeu l'esquema 3.52).



Esquema 3.52

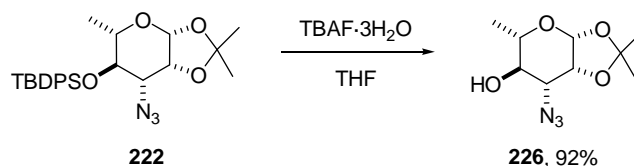
3.1.7 Correlació química del derivat de la L-micosamina **222**

Per a la correlació de **222** amb l'enantiòmer natural convenientment protegit¹²⁶ **ent-226**, havíem de dur a terme la desprotecció de l'hidroxil de la posició C4'.



Esquema 3.53

Quan **222** es fer reaccionar TBAF·3H₂O en THF, varem obtenir l'adducte **226** amb un 92% de rendiment.



Esquema 3.54

La comparació de ¹H, ¹³C i [α]_D de l'estructura **226** amb el producte natural¹²⁶ protegit **ent-226**, com s'indica en la taula 3.2, ens va permetre corroborar l'estructura **226** com la 3-azido-1,2-dioxolan-4-desoxi-L-micosamina.

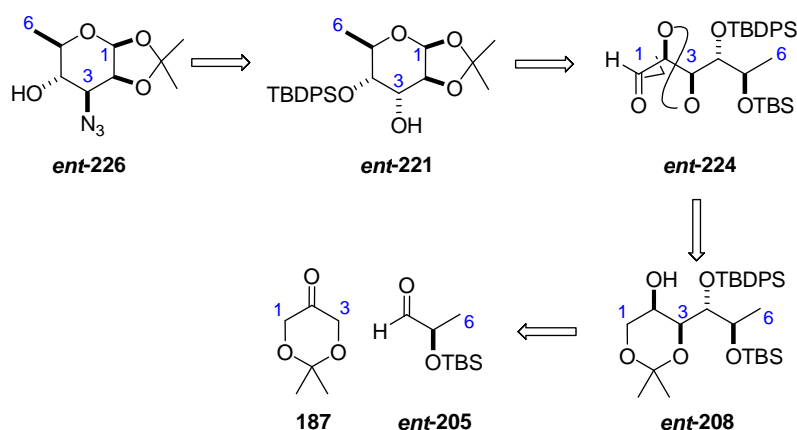
| | δ ¹³ C ent-226 ¹²⁶ | δ ¹³ C 226 | $\Delta\delta$ ent-226/226 |
|--|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| | 112.4 | 112.4 | 0 |
| ent-226 [α] _D = -51.2 (c 1.00) | 96.6 | 96.6 | 0 |
| | 77.0 | 76.9 | 0.1 |
| | 71.2 | 71.2 | 0 |
| | 71.1 | 71.1 | 0 |
| 226 [α] _D = +47.1 (c 0.66) | 62.8 | 63.1 | 0.3 |
| | 27.7 | 27.7 | 0 |
| | 25.8 | 25.8 | 0 |
| | 17.3 | 17.3 | 0 |

Taula 3.2

3.2 Síntesi del precursor de la D-micosamina *ent*-222

3.2.1 Introducció

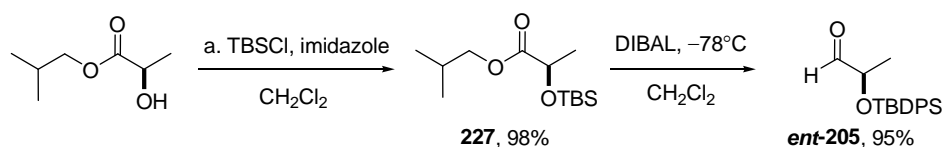
Per l'obtenció del precursor de la D-micosamina ***ent*-226** aplicarem la seqüència sintètica de la tercera aproximació proposada a l'apartat 3.3. Així doncs, l'anàlisi retrosintètica que vàrem realitzar per ***ent*-226** es mostra a l'esquema 3.55. Tal com s'ha comentat a la introducció del present treball (vegeu l'apartat 1.4.1.2), un canvi de catalitzador en la reacció d'aminocatàlisi asimètrica i d'aldehid ***ent*-205**, haurien de conduir amb èxit a l'obtenció del precursor de la D-micosamina ***ent*-226**.



Esquema 3.55

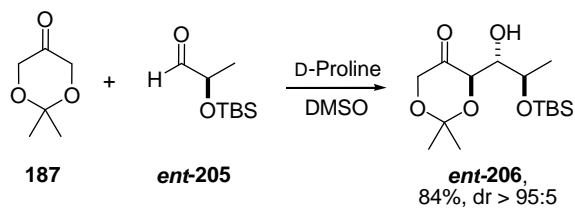
3.2.2 Obtenció del precursor de la D-micosamina *ent*-222

Iniciarem la síntesi del precursor de la D-micosamina, ***ent*-226**, preparant l'aldehid ***ent*-205**. Per fer-ho protegirem l'(*R*)-lactat d'isobutil amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole en THF,¹¹⁰ tot obtenint **227** amb un rendiment quasi quantitatiu. La posterior reducció de **227** amb DIBAL-H¹¹¹ conduí a l'aldehid ***ent*-205** amb un excel·lent rendiment sense observar epimerització de l'esterocentre en α .



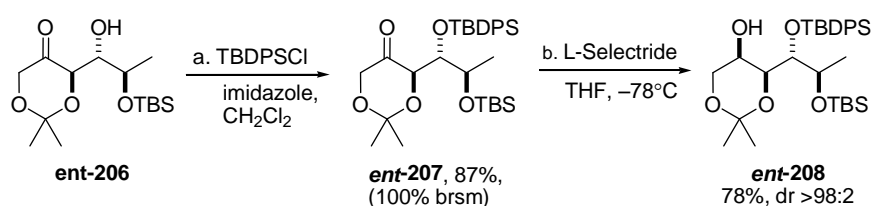
Esquema 3.56

La posterior reacció d'aminocatàlisi asimètrica amb la D-prolina, la cetona **187** i l'aldehid ***ent*-205**, en les condicions descrites anteriorment,¹¹³ forní l'aldol ***ent*-206** amb un 84% de rendiment i una relació diastereomèrica superior al 95:5.



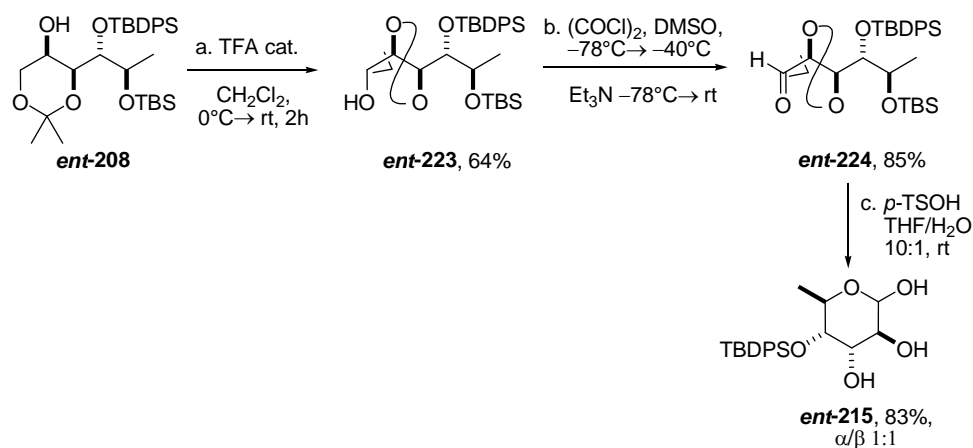
Esquema 3.57

La protecció de l'hidroxil de l'aldol **ent-206** com a èter de *tert*-butildifenilsilil¹⁰⁹ conduí a la cetona **ent-207** amb un rendiment del 82%. El posterior tractament de **ent-207** amb L-selectride¹¹⁴ forní **ent-208** amb un rendiment del 78% com a únic diastereòmer.



Esquema 3.58

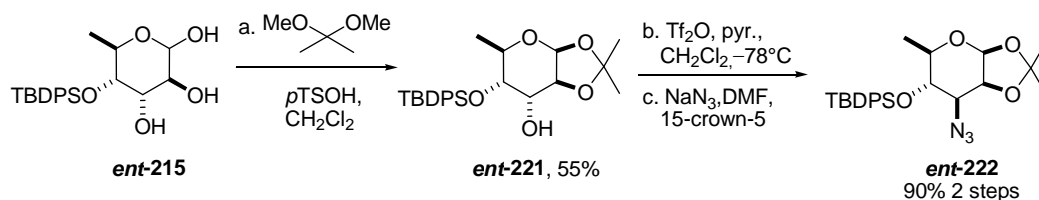
El tractament de l'alcohol **ent-208** en condicions de catàlisi àcida de TFA^{116,117} conduí a l'alcohol primari **ent-223** amb un 64% de rendiment. La posterior oxidació de l'alcohol primari de **ent-223**, emprant les condicions de Swern,³⁶ forní l'aldehid **ent-224** amb un rendiment del 85%. La desprotecció selectiva de l'hidroxil en C5 de l'aldehid **ent-224**, en condicions de catàlisi àcida de *p*-TSOH va permetre d'obtenir l'hemiacetal piranòsic **ent-215** amb un 83% de rendiment com a barreja d'anòmers α/β 1:1.



Esquema 3.59

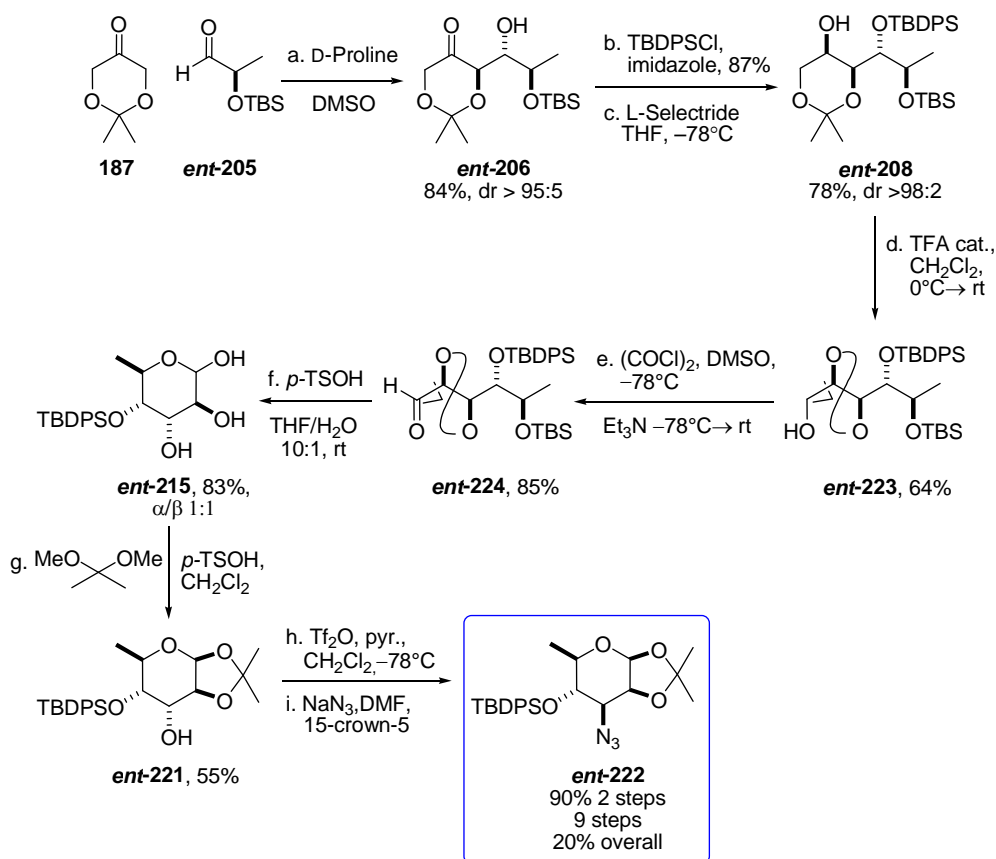
Per a la introducció del grup azida, a l'anell pirànic de **ent-215**, seguirem les condicions optimitzades a l'apartat 3.3. Aquestes impliquen la protecció selectiva dels

hidroxils de C1' i C2' com a cetal isopropilidènic, en presència d'ortoformiat de metil i catàlisi de *p*-TSOH, per donar lloc únicament l'anòmer β **ent-221**. La posterior activació de l'hidroxil en C3' de **ent-221** emprant Tf₂O i bescanvi amb NaN₃,^{18,19} va permetre aïllar **ent-222** amb un 90% de rendiment en ambdues etapes.



Esquema 3.60

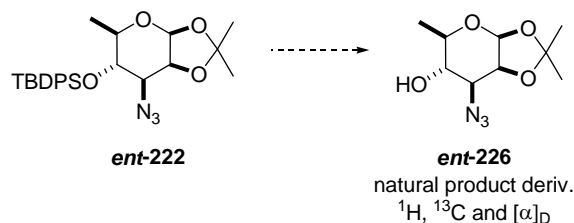
La seqüència sintètica per a l'obtenció del precursor de la D-micosamina **ent-222** s'il·lustra a l'esquema 3.61. S'ha dut a terme la síntesi de l'enantiòmer de **222**, **ent-222**, reproduint la mateixa ruta sintètica com s'havia previst, en un total de 9 etapes i un rendiment global del 20%.



Esquema 3.61

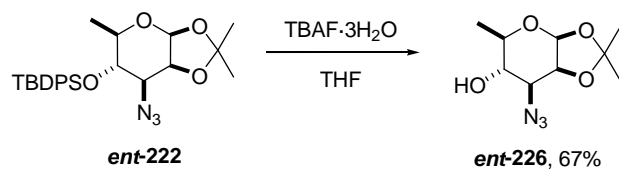
3.2.3 Correlació química del derivat de la D-micosamina *ent*-222

Per a la correlació de ***ent*-222** amb l'enantiòmer natural convenientment protegit¹²⁶ ***ent*-226**, hem de dur a terme la desprotecció de l'hidroxil de la posició C4'.



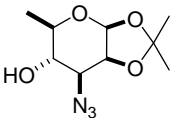
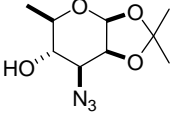
Esquema 3.62

En fer reaccionar ***ent*-222** amb TBAF·3H₂O en THF, es va obtenir l'adducte ***ent*-226** amb un 67% de rendiment.



Esquema 3.63

La correlació de ¹H, ¹³C i [α]_D de l'estructura ***ent*-226** amb el producte natural protegit,¹²⁶ com s'indica en la taula 3.3, ens va permetre corroborar l'estructura ***ent*-226** com la 3-azido-1,2-dioxolan-4-desoxi-D-micosamina.

| | δ ¹³ C | δ ¹³ C | Δδ <i>ent</i>-226 |
|---|--|-----------------------|---|
| | <i>ent</i>-226 (lit. ¹²⁶) | <i>ent</i>-226 | (lit. ¹²⁶)/ <i>ent</i>-226 |
|  | 112.4 | 112.4 | 0 |
| <i>ent</i>-226 (lit.) | 96.6 | 96.6 | 0 |
| [α] _D = -51.2 (c 1.00) | 77.0 | 77.0 | 0 |
| | 71.2 | 71.2 | 0 |
|  | 71.1 | 71.1 | 0 |
| | 62.8 | 63.0 | 0.2 |
| <i>ent</i>-226 | 27.7 | 27.7 | 0 |
| [α] _D = -50.6 (c 0.47) | 25.8 | 25.8 | 0 |
| | 17.3 | 17.3 | 0 |

Taula 3.3

CAPÍTOL 4

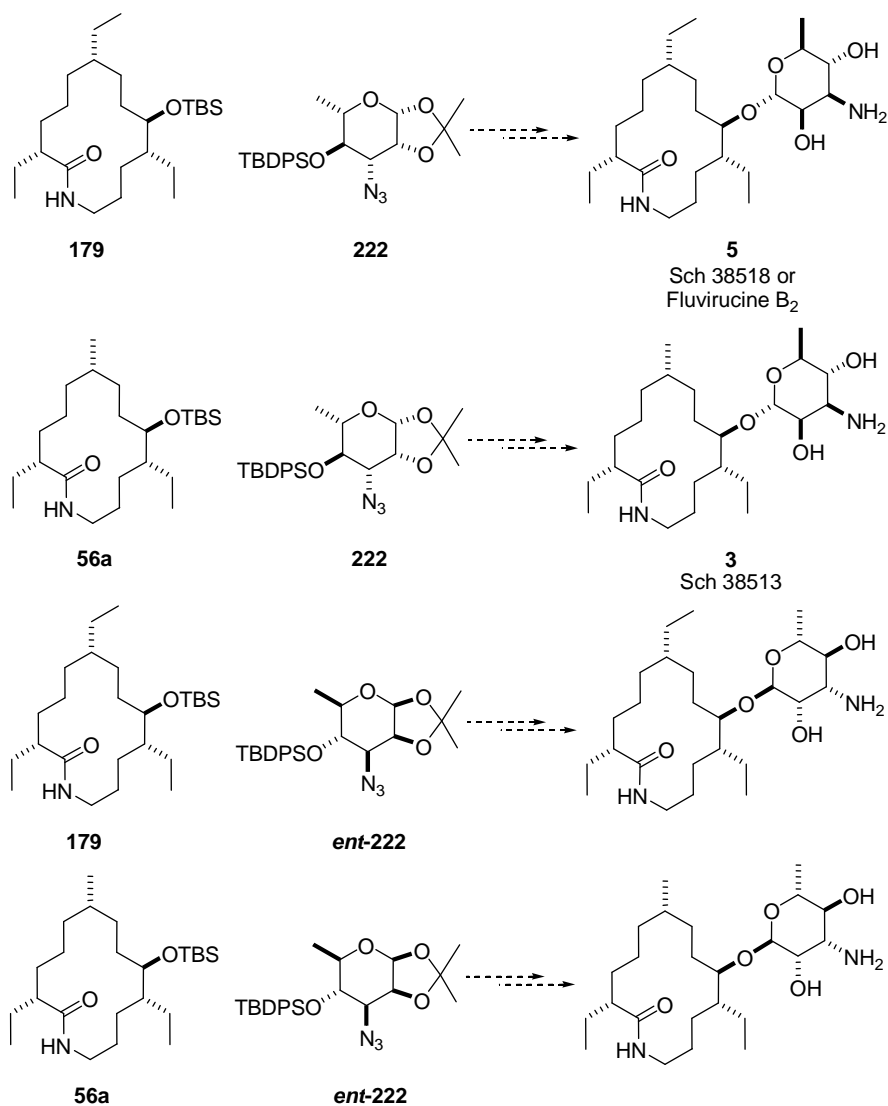
GLICOSILACIÓ DE LA FLUVIRUCININA B₂
AMB LA L-MICOSAMINA

CAPÍTOL 4. GLICOSILACIÓ DE LA FLUVIRUCININA B₂ AMB LA L-MICOSAMINA

| | |
|---|-----|
| 4.1 Introducció general | 145 |
| 4.1.1 Introducció a les reaccions de glicosilació | 147 |
| 4.2 Obtenció del fluorur de glicosil 231 | 151 |
| 4.3 Proves de glicosilació amb el glicòsid-donador 231 | 152 |
| 4.4 Optimització de els etapes finals | 154 |
| 4.5 Correlació química del precursor triacetilat 239 amb l'Sch 38513 (3) | 156 |

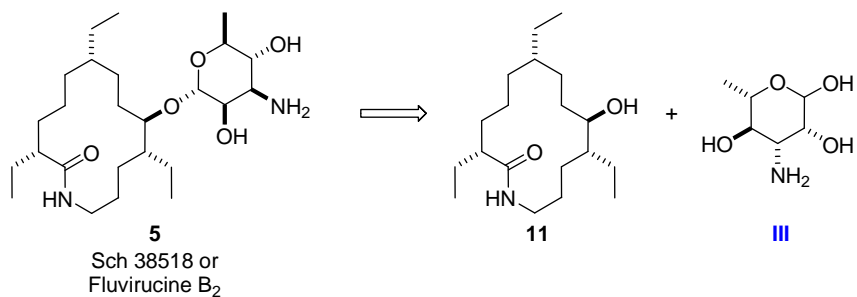
4.1 Introducció general

Un cop sintetitzats els productes **56a**, **179**, **222** i **ent-222** teníem la possibilitat de dur a terme una reacció de glicosilació que ens podria permetre obtenir tot un seguit de fluvirucines o Sch's^{3,4} o, fins hi tot, diferents anàlegs, alguns dels quals hem resumit tot seguit.



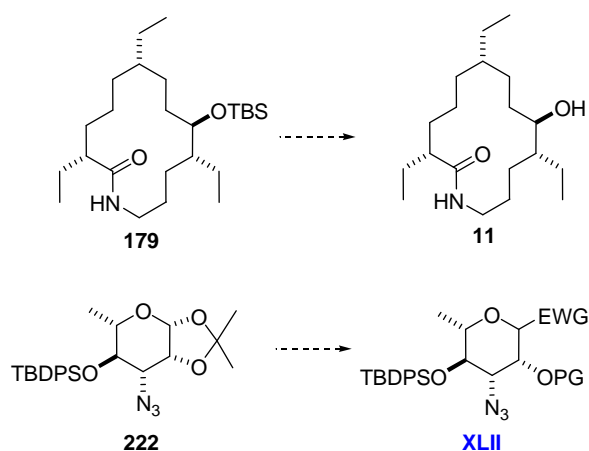
Esquema 4.1

Plantejarem inicialment dur a terme la reacció de glicosilació entre la fluvirucina **179** i l'aminosucre **222**, en tractar-se d'un dels objectius d'aquest present treball de Tesi, tot seguint l'anàlisi retrosintètica proposada al capítol 1 (vegeu l'apartat 1.4.1, i l'esquema 4.2)



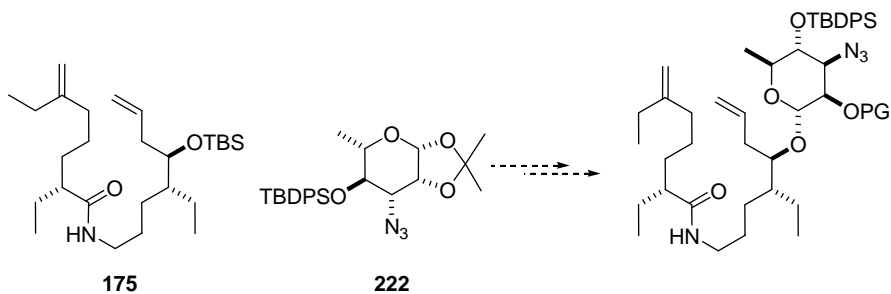
Esquema 4.2

Per aconseguir-ho, hem de desprotegir l'hidroxil de C9 de **179**, per tal d'obtenir **11** (vegeu l'apartat 2.1.7) i activar la posició anomèrica de **222**.



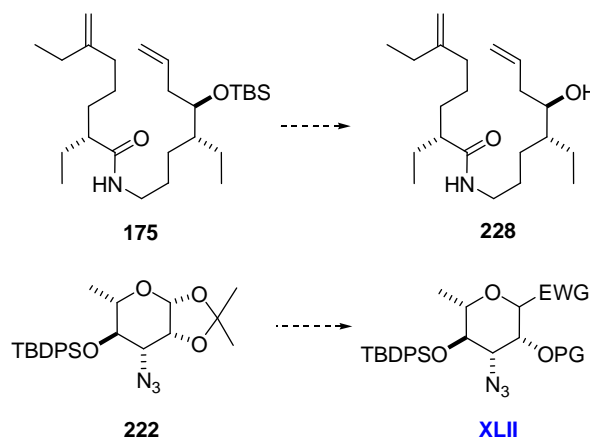
Esquema 4.3

Tot i així, tenint en compte els problemes de solubilitat d'11 (vegeu apartat 2.1.7), la lactama desprotegida, i seguint rigorosament els precedents de la literatura⁷ (vegeu l'apartat 1.2.1), decidírem unir el fragment del precursor de la fluvirucina B₂ **175** i l'aminosucre **222** abans de dur a terme la reacció de tancament d'anell.



Esquema 4.4

Així doncs, per aconseguir-ho s'havia de desprotegir l'hidroxil de la posició C9 de **175** i obtenir **228**, per posteriorment dur a terme la reacció de glicosilació amb l'aminosucre **222**, prèvia activació de la posició anomèrica.

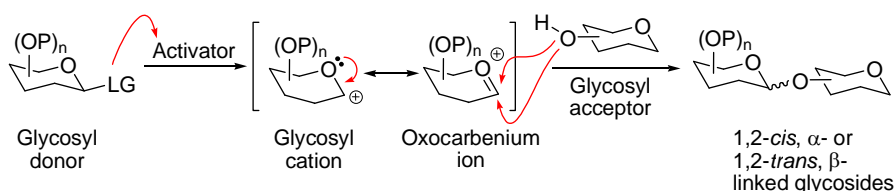


Esquema 4.5

4.1.1 Introducció a les reaccions de glicosilació

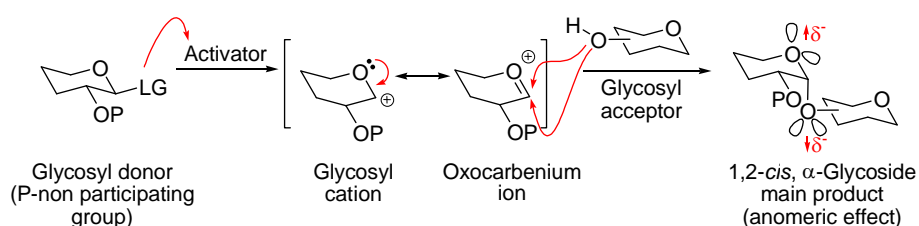
Les reaccions de glicosilació, i en general tot el relacionat amb carbohidrats, aminosucre, glicals, entre d'altres, esdevenen un apartat molt específic de la química orgànica, fins al punt d'existir fonts bibliogràfiques i revistes científiques, entre especialitzades en aquest camp concret.

Com a introducció a les reaccions de glicosidació,¹²⁷ podem esmentar que per què la reacció esdevingui regioselectiva, davant dels 5 hidroxils presents normalment al carbohidrat, s'activa o es diferencia la posició anomèrica introduint un grup de sortida o LG, tot transformant el sucre en un glicòsid-donador.¹²⁸ La presència d'un promotor/activador, anomenat habitualment catalitzador, facilita l'intercanvi del LG per un nucleòfil o un glicòsid-acceptor present en el medi, via un mecanisme tipus S_N1 (en la majoria dels casos). A continuació, a l'esquema 4.6 s'il·lustra un el mecanisme de glicosilació més acceptat.

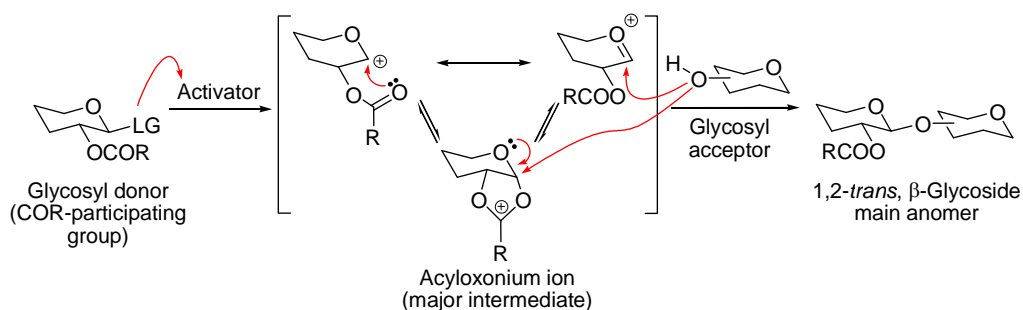


Esquema 4.6

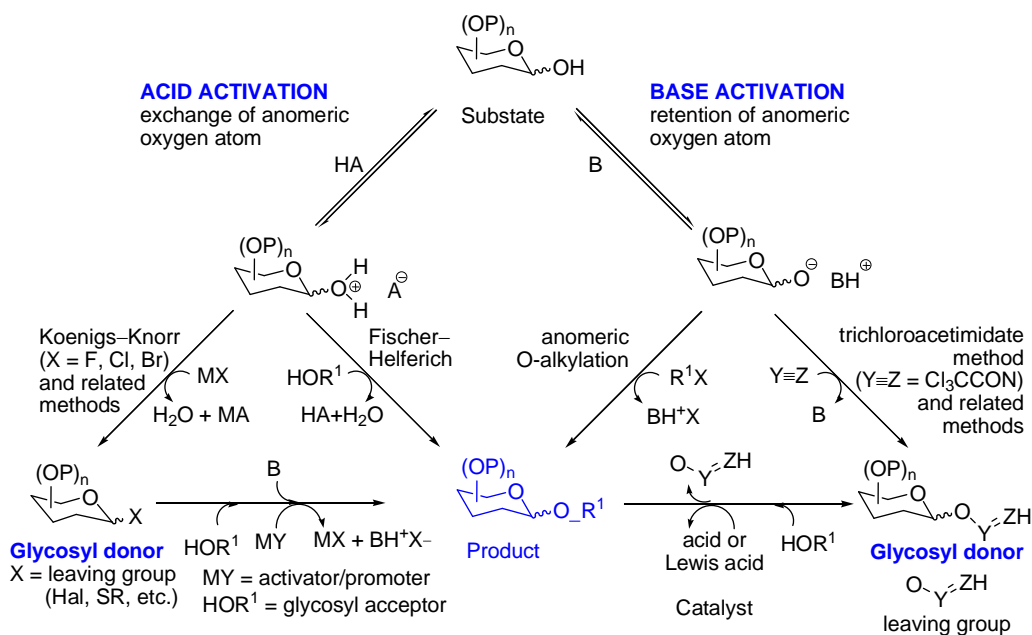
Tal i com es pot observar a l'esquema 4.6, la formació del catió oxocarbeni (hibridació Sp^2 en el carboni anomèric) implica que ambdues cares poden ser equivalents en front de un nucleòfil (estereoespecificitat de la reacció de glicosilació). Tot i així, el producte de glicosilació α o 1,2-cis és termodinàmicament més favorable, degut al anomenat efecte anomèric.¹²⁹ Ara bé, en aquells casos on no hi participació d'ajut anquimèric de cap dels grups protectors presents a l'anell del sucre, s'obté una proporció de producte cinètic, β o 1,2-trans, degut al caràcter irreversible de la pròpia reacció de glicosilació (vegeu l'esquema 4.7).



Per tenir un control més exhaustiu de l'estereoespecificitat de la reacció de glicosilació, s'introdueixen grups protectors a l'anell del sucre, que per ajut anquimèric afavoreixen la formació d'un o altre isòmer. El cas més conegut són els grups protectors de tipus acil en l'hidroxil de la posició C2' (vegeu esquema 4.8).¹³⁰

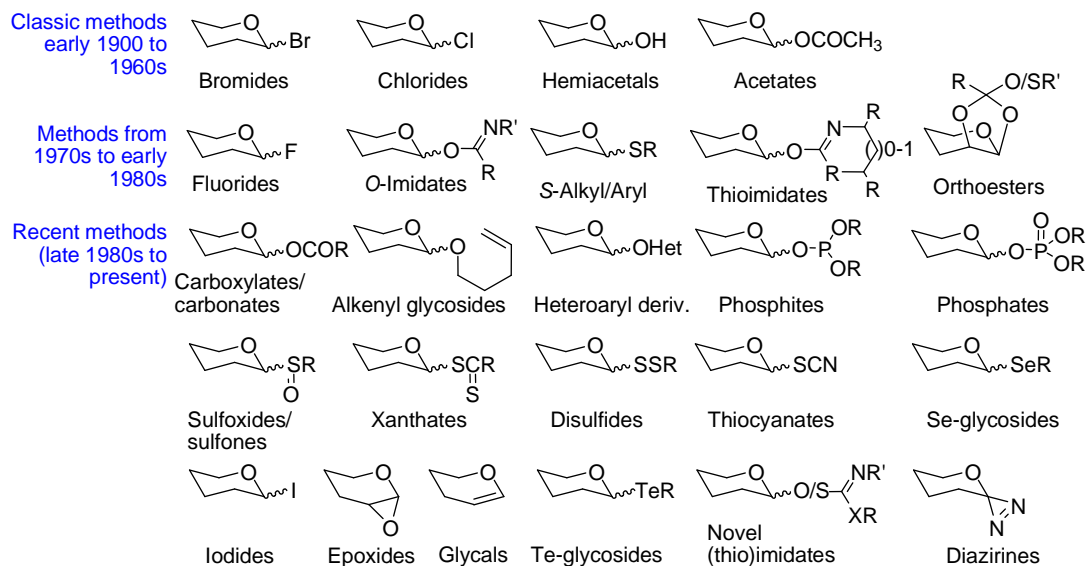


Existeixen principalment dos modes d'activació per a l'obtenció de glicòsid-donadors: via catàlisi àcida i via catàlisi bàsica.¹³¹ En funció del tipus d'activació s'accedeix a uns o altres glicòsid-donadors que, en presència d'activadors/promotors, donaran lloc a la reacció de glicosilació amb el nucleòfil o glicòsid-acceptor present al medi (vegeu l'esquema 4.9).



Esquema 4.9

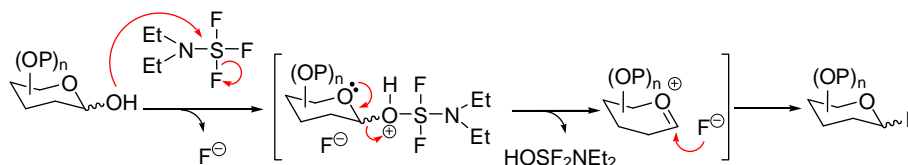
De l'ampli ventall de mètodes de generació de glicòsid-donadors (vegeu l'esquema 4.10), i donada la naturalesa del nostre precursor **222**, ens centrarem en els glicòsid-donadors activats via catàlisi àcida. Més concretament en els tioglicòsids i els halurs de glicòsid.^{128,129}



Esquema 4.10

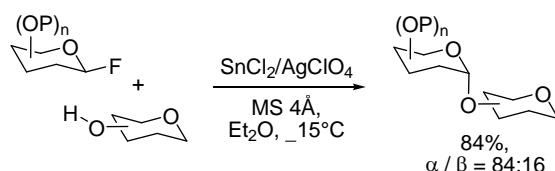
Els halurs de glicòsid varen ser introduïts al 1901 per Koenigs and Knorr¹³² (més concretament els bromurs i clorurs de glicòsid) essent emprats al llarg de més 50 anys com el millor mètode d'obtenció de glicòsid-donadors. Tot i així, anys després l'halur de glicòsid més emprat ha estat el fluorur i per això triarem el fluorur de glicòsid com a

candidat per formar el glicòsid-donador de **222**. Aquest glicòsid-donador s'obté fàcilment a partir del hemiacetal en fer-lo reaccionar amb diferents agents generadors d'ions fluor.¹³³ A continuació, es detalla el mecanisme de formació d'un glicòsid de fluor emprant DAST com agent fluorant.¹³⁴



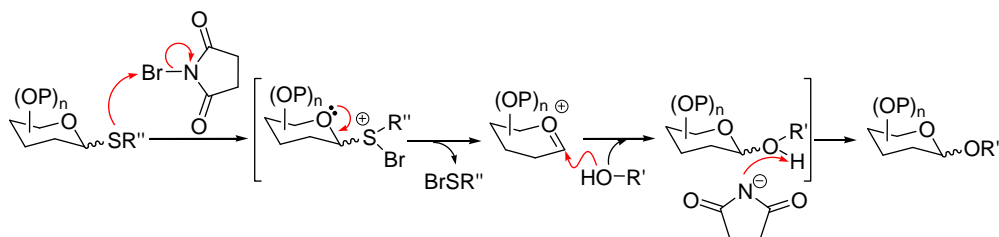
Esquema 4.11

Al 1981, Mukaiyama i col. desenvoluparen les condicions de reacció per emprar els fluorurs de glicosil com a glicòsid-donadors.¹³⁵ Els principals avantatges respecte als altres halurs de glicosil són la seva facilitat de preparació i l'estabilitat en moltes condicions de reacció i purificació. Aquesta estabilitat ve donada principalment per l'elevada energia d'enllaç C–F (552 kJ mol⁻¹) en front dels altres halurs de glicòsids (C–Cl: 397±29 kJ mol⁻¹, C–Br: 280±21 kJ mol⁻¹). Aquest fet també origina que la reacció de glicosilació tingui lloc preferentment via una reacció tipus S_N2 en lloc de S_N1, com acostuma a ser habitual per aquests tipus de reaccions. Un altre factor a destacar dels glicòsids de fluor és l'activació amb àcids de Lewis febles, a diferència dels altres halurs de glicosil que necessiten àcids de Lewis molt més forts, fet que els fa incompatibles amb molts grups protectors habituals en química de sucres.^{136,136} Aquests fets han esdevingut clau en les reaccions de glicosidació i han generat que aquest mètode de formació de glicòsid-donadors esdevingui el més emprat fins a l'actualitat.



Esquema 4.12

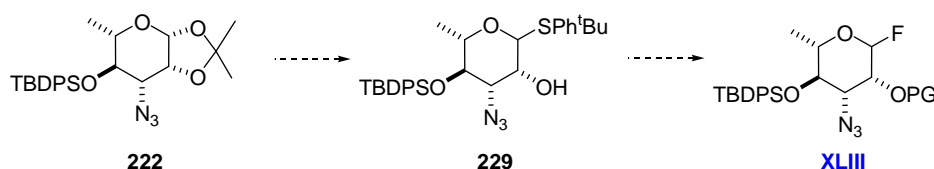
La formació de tioglicòsids va ser introduïda a l'any 1909,¹³⁷ però la seva utilització com a glicòsid-donadors no es va aplicar fins a finals de la dècada dels 70.¹³⁸ Els tioglicòsids tenien avantatges enfront dels altres glicòsid-donadors més emprats fins aleshores (els bromurs o clorurs de glicosil), com per exemple una gran estabilitat enfront a reaccions de manipulació del glicòsid-acceptor o de grups protectors. També hi ha un gran nombre d'activadors,¹³⁹ entre ells cal destacar la utilització de NBS o NIS.¹⁴⁰ El mecanisme més acceptat utilitzant com a promotor/coactivador *N*-bromosuccinimida (NBS) s'indica a l'esquema 4.13.



Esquema 4.13

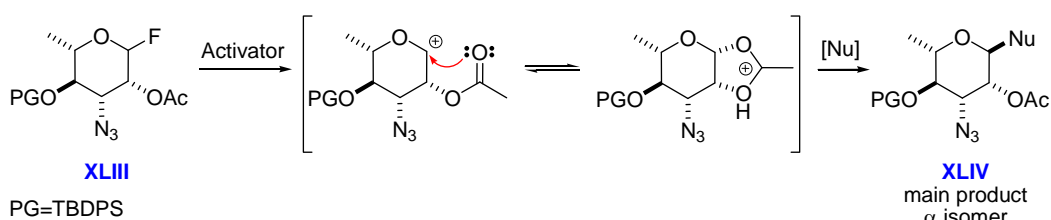
4.2 Obtenció del fluorur de glicosil **XLIII**

A la vista dels precedents descrits a la literatura,^{7,18,19} i donada la naturalesa del precursor **222**, decidírem formar inicialment el tioglicòsid **229** i posteriorment transformar-lo en el fluorur de glicosil **XLIII**.



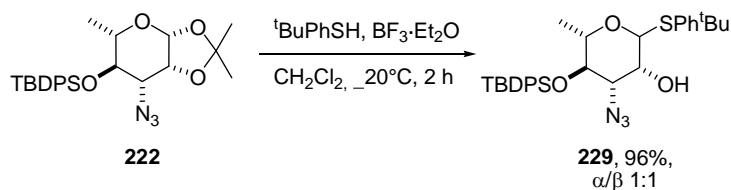
Esquema 4.14

Com a grup protector de l'hidroxil en C3' de **XLIII**, decidírem utilitzar un grup acetil, per així aprofitar l'ajut anquimèric d'aquest grup en la reacció de glicosidació i obtenir majoritàriament el producte **XLIV** únicament com a l'anòmer α .^{7,18,19,129}



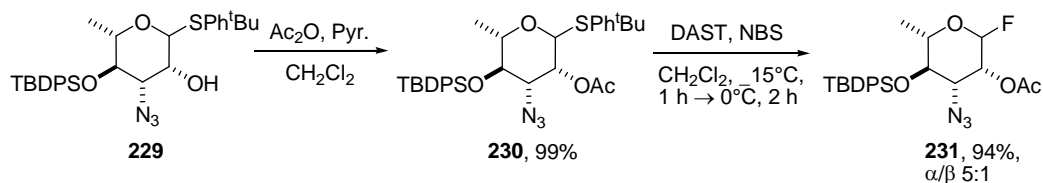
Esquema 4.15

Així doncs, en tractar **222** amb *p*-*tert*-butiltiofenol i BF₃·Et₂O vàrem obtenir **229** amb un 96% de rendiment com a barreja d'anòmers α/β 1:1.^{126,140a}



Esquema 4.16

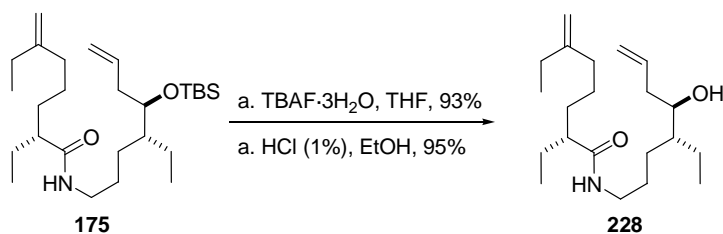
La protecció de l'hidroxil de la posició C3' del tioglicòsid **229** es va dur a terme en condicions estàndards, amb anhídrid acètic i piridina, amb que vàrem obtenir el producte **230** amb un 99% de rendiment. L'intercanvi del grup tiol per fluor a la posició anomèrica de **230** es realitzà amb DAST. Així s'obtingué el fluorur de glicòsid **231** amb un rendiment excel·lent i una relació d'anòmers α/β 5:1.¹⁴¹



Esquema 4.17

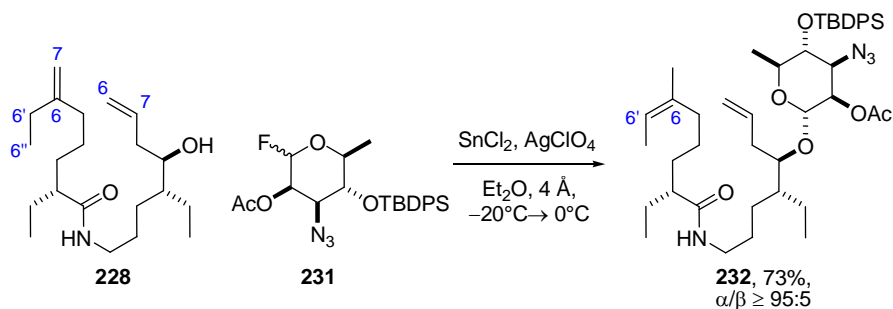
4.3 Proves de glicosilació amb el glicòsid-donador **231**

Com s'ha comentat a l'apartat de la introducció (vegeu l'apartat 4.1), el nucleòfil en la reacció de glicosilació, amb el glicòsid-donador **231**, havia de ser el producte de desprotecció de l'hidroxil de la posició C9 de **175**. Per obtenir-lo es va tractar l'amida **175**, amb una dissolució HCl 1% en etanol⁸⁹ o amb TBAF·3H₂O. Es va aïllar la hidroxiamida **228** amb rendiments notables.



Esquema 4.18

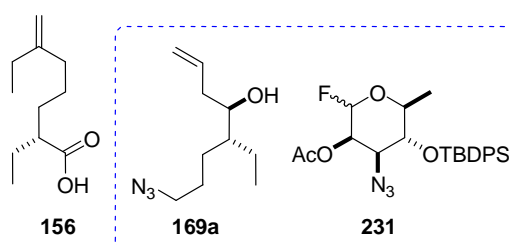
Un cop obtinguts el nucleòfil **228** i el glicòsid-donador **231** vàrem assajar la reacció de glicosilació emprant SnCl₂ i AgClO₄.^{136,137} Un estudi exhaustiu de les dades espectroscòpiques del producte obtingut ens confirmà que s'havia obtingut, amb un 73% de rendiment i com a únic isòmer (anòmer α , r.d. $\geq 95:5$).



Esquema 4.19

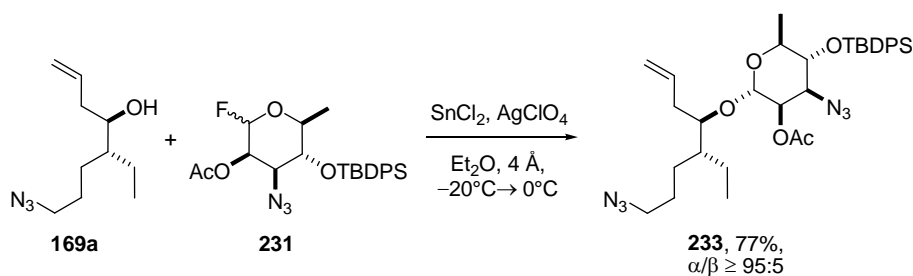
L'explicació d'aquests fets experimentals és que en condicions de catàlisi àcida té lloc una migració del doble enllaç de la posició C6-C7 a la posició C6-C6' més substituïda. Tot i l'esforç realitzat assajant la reacció modificant les condicions experimentals no aconseguírem evitar la migració del doble enllaç, de forma total o parcial, ni tampoc la separació per cromatografia en columna del possible producte desitjat, tot obtenint majoritàriament l'amida **232**.

Per evitar aquest problema, ens calia portar a terme la reacció de glicosidació sense la presència d'aquest doble enllaç. Això implicà anar força enrere de la seqüència sintètica, fins la formació de l'enllaç amida entre l'àcid **156** i l'alcohol **169a** (vegeu l'apartat 2.1.4). Així doncs, determinàrem dur a terme la reacció de glicosilació de **231** amb l'alcohol **169a**.



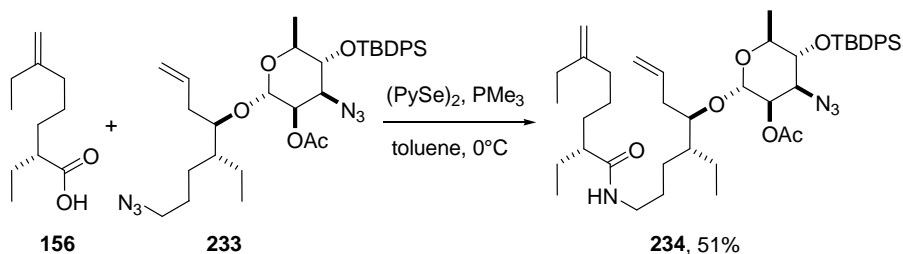
Esquema 4.20

En assajar la reacció entre **231** i **169a** es va obtenir el producte de glicosidació **233** en un 77% de rendiment i, com a únic anòmer α .



Esquema 4.21

Per continuar endavant amb la síntesi vàrem dur a terme la reacció de formació de l'enllaç amida entre l'azidoglicòsid **233** i l'àcid **156**, en les condicions optimitzades al capítol 2 (vegeu l'apartat 2.1.4). Així, s'obtingué la lactama **234** amb un rendiment del 51%.

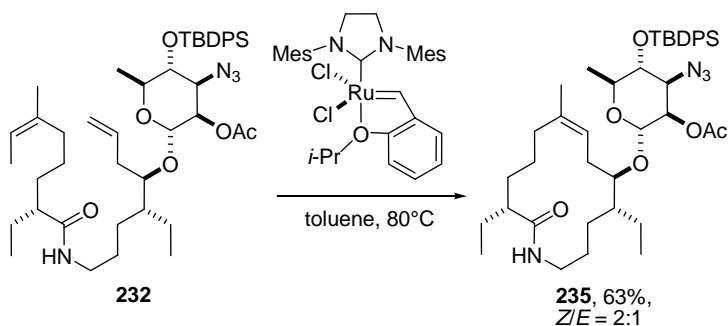


Esquema 4.22

4.4 Optimització de les etapes finals

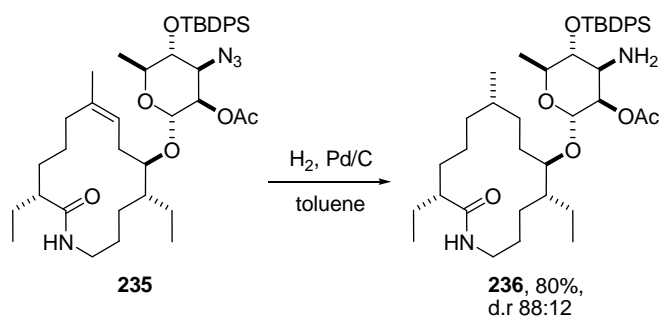
Un cop obtinguda la lactama **234** decidírem assajar les darreres etapes de la ruta sintètica dissenyada per a l'obtenció de la fluvirucina B₂ (**5**),^{4b} emprant la lactama obtinguda en els primers assajos de glicosilació **232**.

En fer reaccionar **232** en les condicions de tancament d'anell, amb el catalitzador de HG II i seguint les condicions optimitzades al capítol 2 (vegeu l'apartat 2.1.5.1), vàrem obtenir la macrolactama glicosilada **235** amb un 63% de rendiment i una relació Z/E de 2:1



Esquema 4.23

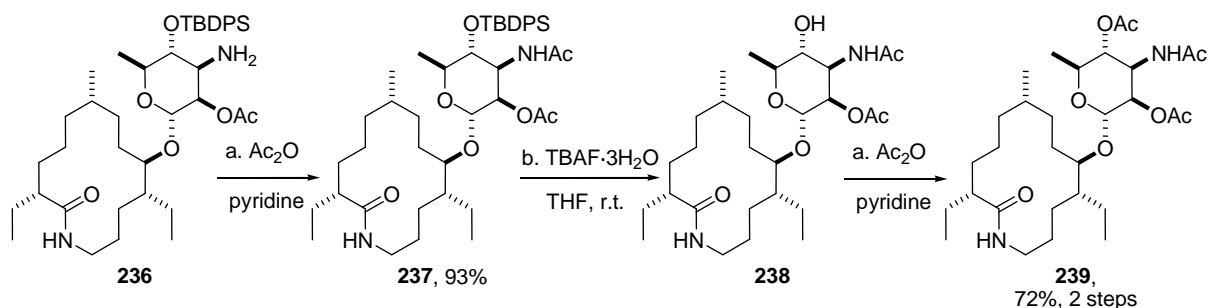
El següent pas de síntesi va ser la hidrogenació de la barreja d'isòmers Z/E **235** amb Pd/C i sota atmosfera de hidrogen. En assajar la reacció s'aconseguí obtenir la lactama **236** amb un 80% de rendiment i una relació diastereomèrica de 88:12.



Esquema 4.24

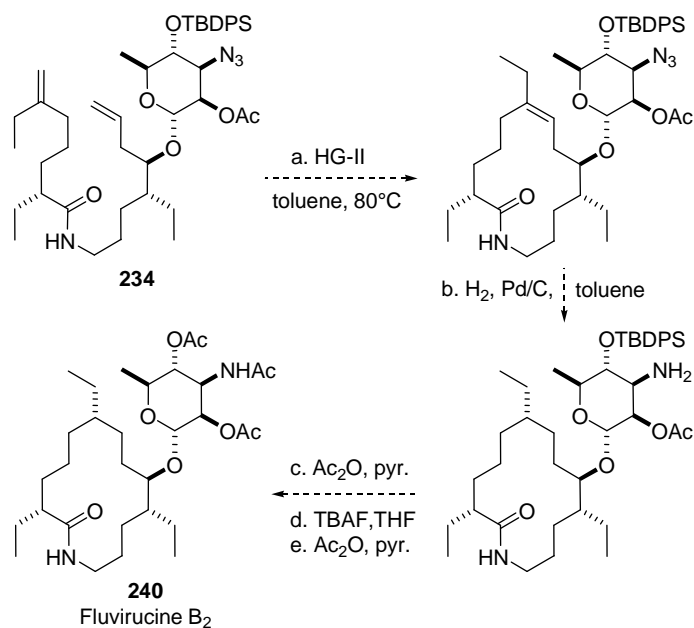
Així doncs, s'havia aconseguit arribar a l'estructura del Sch 38513 amb els dos grups hidroxils protegits. Tot seguit decidirem realitzar successives manipulacions dels grups protectors de l'aminosucre de **236** amb l'objectiu d'optimitzar aquest passos de síntesi per tal d'obtenir un precursor que presentés totes les posicions protegides en forma d'acetil, per poder correlacionar-los amb els productes naturals descrits a la literatura.^{3d,4b}

La protecció de l'amina en C3' de l'aminosucre de **236** es realitzà amb Ac_2O i piridina, amb que vàrem obtenir el producte **237** amb un 93% de rendiment. La posterior desprotecció de l'hidroxil en C4' de **237**, amb $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, forní **238** que no es purificà i s'utilitzà directament en la següent etapa. Finalment, la protecció de l'hidroxil en C4' de **238**, com acetil, generà el producte **239** amb un rendiment global per a les dues etapes del 72%.



Esquema 4.25

Un cop optimitzats aquests darrers passos, per dur a terme síntesi de la fluvirucina B₂ **240**,^{4b} només caldria reproduir la seqüència sintètica proposada (vegeu l'esquema 4.26) a partir de l'amida **234**.

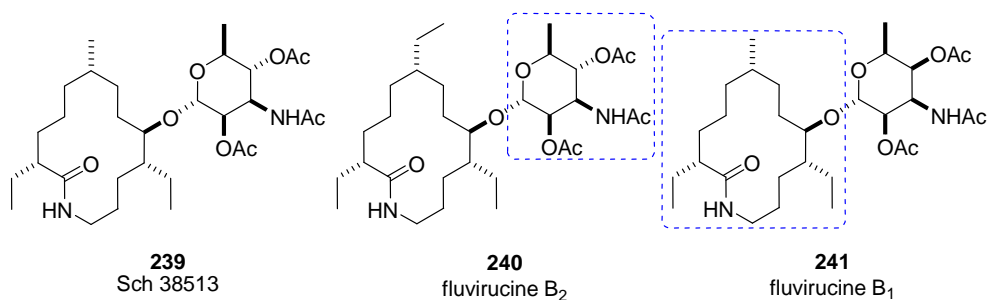


Esquema 4.26

Ara bé, per manca de temps, el present treball de Tesi finalitzà en aquest punt. Reportem, doncs, una aproximació a la síntesi de la fluvirucina B₂ **240**, quasi be del tot finalitzada, resten 5 etapes per aconseguir el producte final acetilat **240**.

4.5 Correlació química del precursor triacetilat **239** amb l'Sch 38513 (**3**)

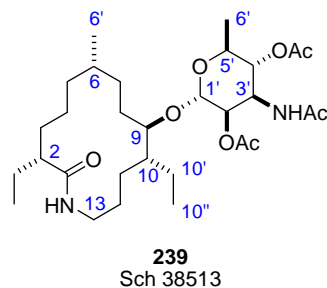
Com hem esmentat abans, el producte **239** és el producte natural Sch 38513 (**3**).^{3d} Tant mateix aquest producte, **239**, no està descrit a la literatura amb 3 grups acetils a les posicions C2', C3' i C4'. Per determinar la configuració absoluta de **239**, es pot comparar amb els productes naturals protegits amb acetils, la fluvirucina B₂ **240** i la fluvirucina B₁ **241**.^{4b} Per un costat es pot correlacionar l'aminosucre de **239** amb el de la fluvirucina B₂ **240**, i per l'altre es pot correlacionar l'aglicona de **239** amb la de la fluvirucina B₁ **241** (vegeu esquema 4.27)



Esquema 4.27

Com es pot comprovar a la taula 4.1, la correlació dels valors de desplaçament de C^{13} de **239** amb els productes naturals acetilats **240** i **241**^{4b} ens va permetre determinar que **239**, el producte que havíem sintetitzat, era la (2*R*,6*S*,9*R*,10*R*)-2,10-dietil-6-metil-9-(2',4'-bi-O-acetil-3'-*N*-acetil-3',6'-didesoxi- α -L-glucopiranosil)oxi-13-tridecanlactama (Sch 38513).

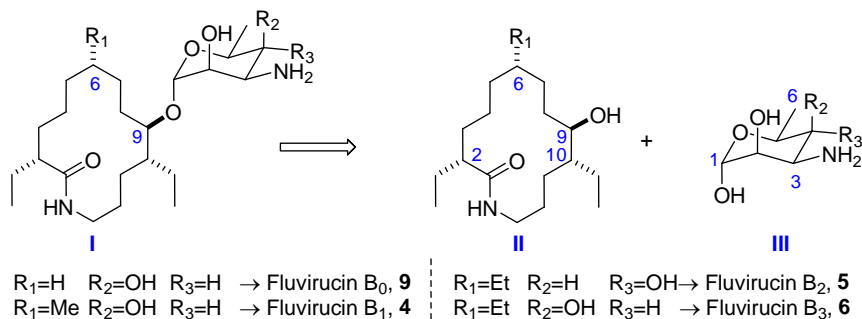
| | $\delta^{13}C$ | $\delta^{13}C$ | $\Delta\delta$ 241 (lit. ^{4b})/ | $\delta^{13}C$ | $\delta^{13}C$ | $\Delta\delta$ 240 (lit. ^{4b})/ | |
|------|----------------------------------|----------------|--|----------------------------------|----------------|--|-----|
| | 241 (lit. ^{4b}) | 239 | 239 | 240 (lit. ^{4b}) | 239 | 239 | |
| 1 | 176.0 | 176.0 | 0 | 1' | 94.0 | 94.0 | 0 |
| 2 | 50.7 | 50.8 | 0.1 | 2' | 72.1 | 72.2 | 0.1 |
| 2' | 26.4 | 26.4 | 0 | 3' | 48.3 | 48.4 | 0.1 |
| 2'' | 12.2 | 12.2 | 0 | 4' | 72.9 | 73.0 | 0.1 |
| 3 | 33.4 | 33.4 | 0 | 5' | 66.5 | 66.5 | 0 |
| 4 | 24.5 | 24.6 | 0.1 | 6' | 17.3 | 17.4 | 0.1 |
| 5 | 34.1 | 34.0 | 0.1 | | | | |
| 6 | 30.9 | 30.9 | 0 | | | | |
| 6' | 20.8 | 20.8 | 0 | | | | |
| 7 | 24.9 | 24.9 | 0 | | | | |
| 8 | 21.4 | 21.3 | 0.1 | | | | |
| 9 | 77.9 | 78.3 | 0.4 | | | | |
| 10 | 40.5 | 40.6 | 0.1 | | | | |
| 10' | 21.1 | 21.0 | 0.1 | | | | |
| 10'' | 8.6 | 8.6 | 0 | | | | |
| 11 | 25.2 | 25.1 | 0.1 | | | | |
| 12 | 28.1 | 28.2 | 0.1 | | | | |
| 13 | 38.6 | 38.6 | 0 | | | | |



Taula 4.1

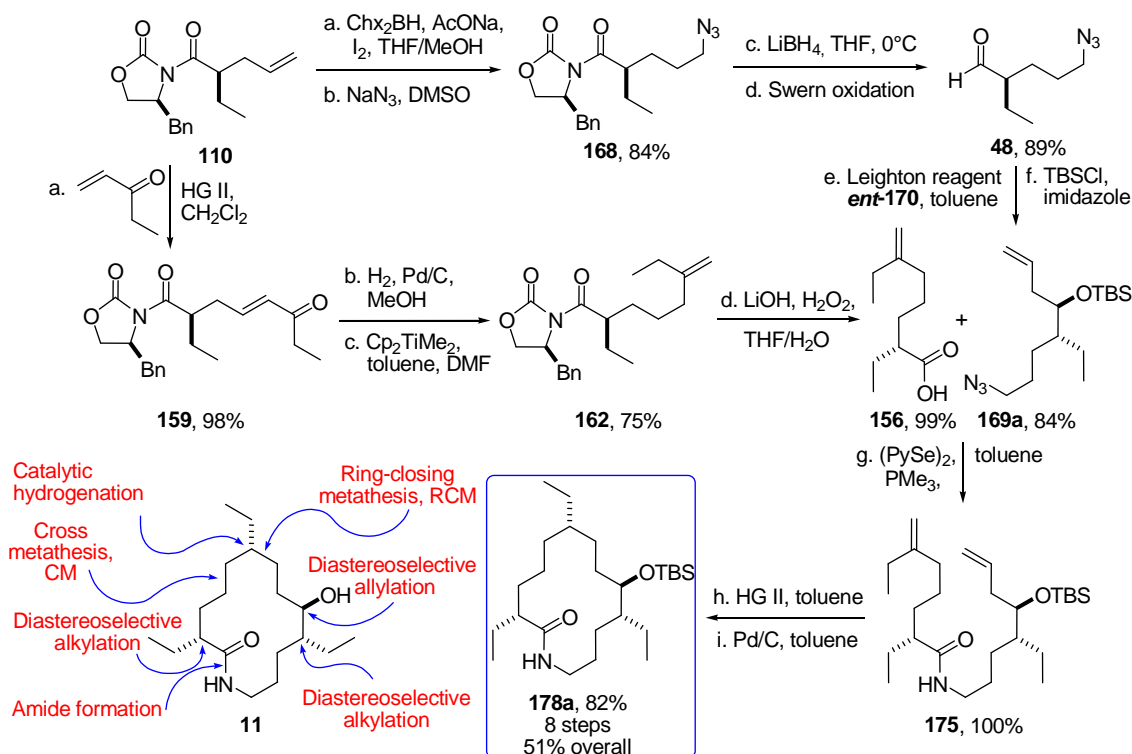
RESUM i CONCLUSIONS

En el present treball de Tesi Doctoral s'ha desenvolupat una ruta sintètica per a l'obtenció de gairebé totes les fluvirucines o Schs descrits a la literatura, realitzant petits canvis en cadascuna de les rutes convergents que la constitueixen (vegeu l'esquema 1).



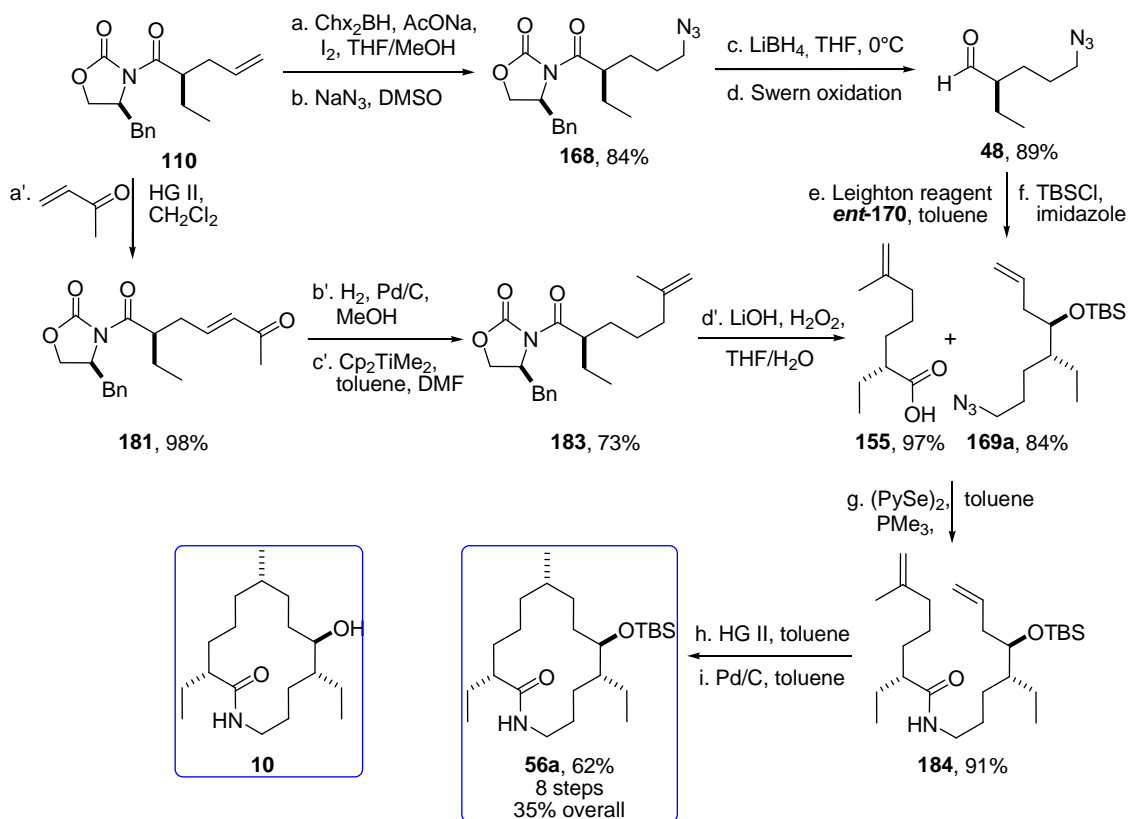
Esquema 1

Al capítol 2 s'ha sintetitzat la fluvirucinina B₂₋₃ o les aglicones dels Schs 38518 i 39185 (**11**). Dels 4 centres estereogènics presents a la macrolactama **11**, dos d'ells s'han assolit via alquilació d'enolats de *N*-aciloxazolidinonas. Un tercer estereocentre s'ha aconseguit per mitjà d'una al·lilació diastereoselectiva i el quart per una reducció catalítica estereoespecífica. S'ha dut a terme una reacció de metàtesi creuada (cross metathesis, CM) i una reacció de tancament d'anell (ring-closing metathesis, RCM) (vegeu l'esquema 2).



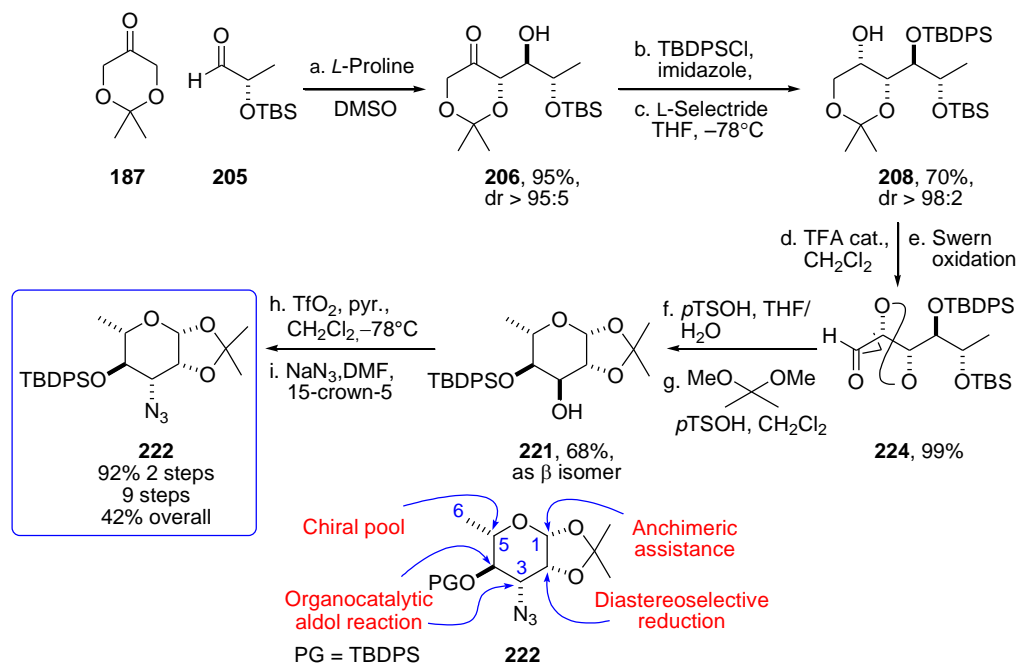
Esquema 2

Al capítol 2 també s'ha sintetitzat la fluvirucina B₁ o l'aglicona dels Schs 38513 i 38516 (**10**), com a exemple de la versatilitat de la potent ruta sintètica desenvolupada. Un canvi, de material de partida, en la reacció de metàtesi creuada (cross metathesis, CM) ens permet obtenir la fluvirucina B₁ (**10**) seguint la mateixa ruta sintètica proposada (vegeu l'esquema 3)



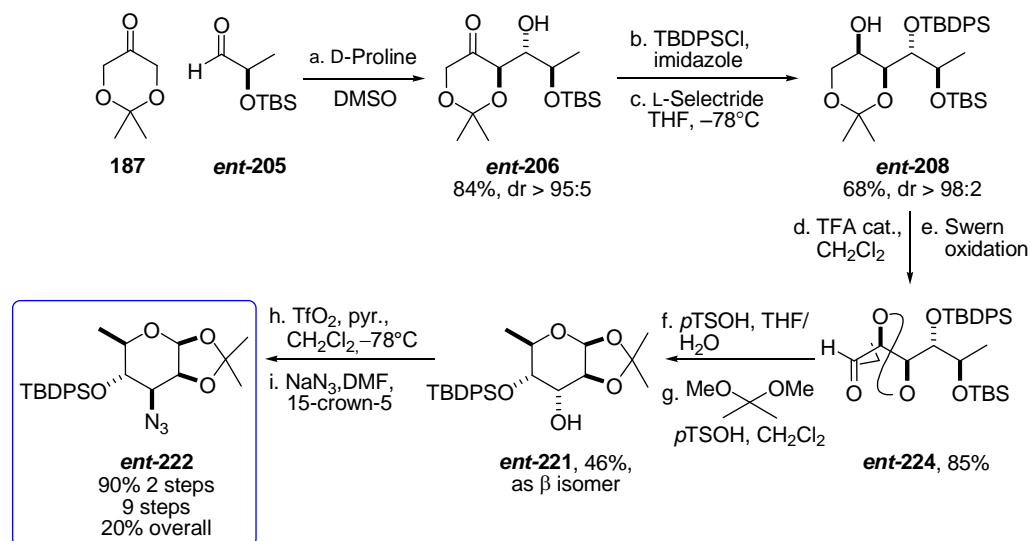
Esquema 3

Al capítol 3 s'ha dut a terme la síntesi d'un precursor de l'aminosucre L-micosamina **222** emprant una ruta sintètica molt versàtil. Dels 5 centres estereogènics presents a l'estructura de l'aminosucre **222**, els estereocentres en C2' i C3' s'han assolit via una reacció aldòlica enantioselectiva via organocatàlisi. L'estereocentre en C4' s'ha obtingut per una reducció diastereoselectiva, mentre que l'estereocentre C5' s'ha aprofitat del "chiral pool". Finalment, l'estereocentre en C1' (carboni anomèric) s'ha assolit per ajut anquimèric.



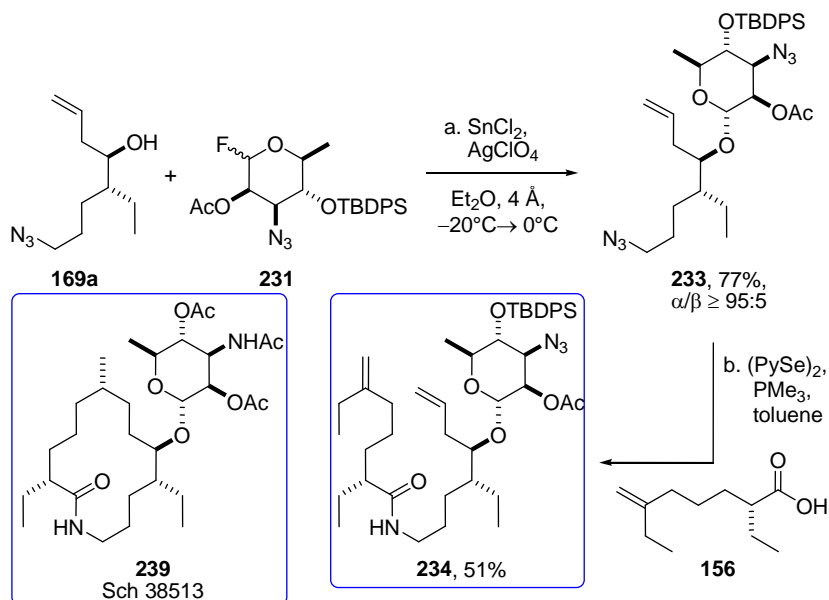
Esquema 4

Al capítol 3 també s'ha dut a terme la síntesi del aminosucre D-micosamina **ent-222**, com l'enantiòmer de **222**, deixant demostrat l'alta versatilitat d'aquesta ruta sintètica per a l'obtenció de tots els possibles aminosucre presents a les fluvirucines i Schs. Un petit canvi, de material de partida i catalitzador, en la reacció d'aminocatàlisi asimètrica, ens permet arribar amb èxit a l'aminosucre **ent-222** tot repetint la mateixa seqüència sintètica que el seu enantiòmer **222** (vegeu l'esquema 5).



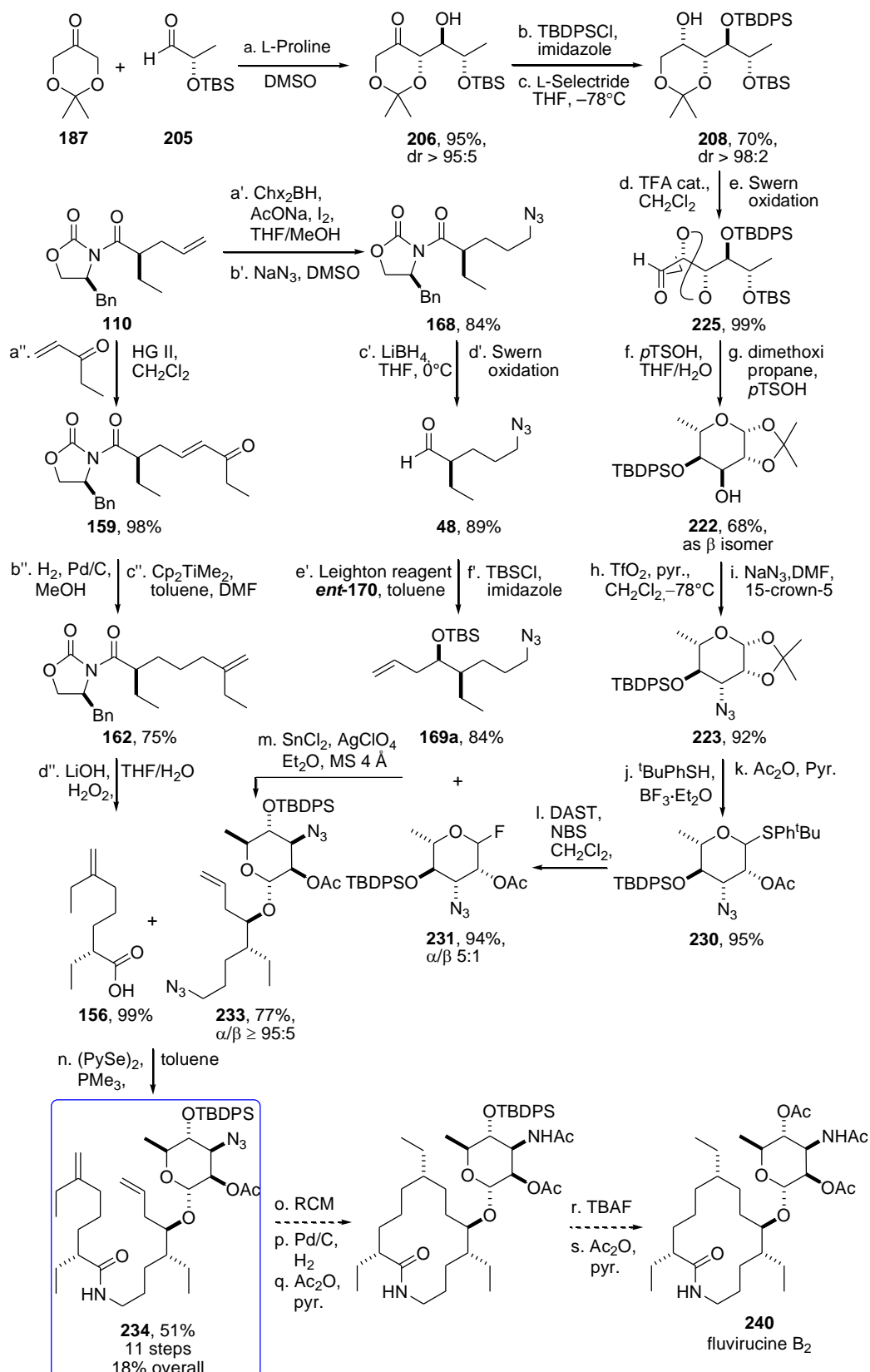
Esquema 5

Al capítol 4 s'han dut a terme diferents reaccions entre el glicòsid-donador **231**, i diferents nucleòfils. Hem aconseguit arribar a la síntesi d'un precursor molt avançat de la fluvirucina B₂ o Sch 38518 **234**. De retruc, i optimitzant les darreres etapes de la síntesi de la fluvirucina B₂, s'ha sintetitzat el precursor triacetilat **239** del Sch 38513 triacetilat **3** (vegeu esquema 6).



Esquema 6

Finalment, a l'esquema 7, s'ha resumit tota la ruta sintètica de l'aproximació a la síntesi de la fluvirucina B₂ **240**, amb les darreres etapes pendents de realitzar-se.



Esquema 7

PART EXPERIMENTAL

GENERAL INDEX FOR THE EXPERIMENTAL SECTION

| | |
|---|-----|
| 1. General Experimental Methods | 171 |
| 2. Experimental Section of Chapter 2 | 177 |
| 3. Experimental Section of Chapter 3 | 207 |
| 4. Experimental Section of Chapter 4 | 247 |

1. General Experimental Methods

All reactions were conducted in oven-dried glassware under inert atmosphere of nitrogen with anhydrous solvents. The solvents and reagents were purified and dried according to standard procedures.

Thin-layer chromatography analyses (TLC) were carried out on analytical silica gel plates (0.25 mm, F254, Merck). The eluent is indicated in parentheses. The TLCs were analyzed by UV (254 nm) and stained with *p*-anisaldehyde or KMnO₄ solutions. R_f values described are approximate.

Melting points (mp) were determined with a Gallenkamp apparatus and are uncorrected.

Specific rotations ($[\alpha]_D$) were determined at rt with a Perkin-Elmer 241-C polarimeter using the D line of sodium (589 nm) unless otherwise noted. The concentration (% w/v) and solvents used are indicated for each case.

Infrared spectra (IR) were recorded with a Nicolet 510 Fourier transform spectrophotometer on NaCl support. Representative frequencies are given in cm⁻¹.

NMR spectra were recorded with a Varian 300 Unity Plus (¹H at 300 MHz, ¹³C at 75.4 MHz) or a Mercury 400 (¹H at 400 MHz, ¹³C at 100.6 MHz) apparatus. Chemical shifts are given in δ (ppm) using tetramethylsilane (¹H NMR) or CDCl₃ (¹³C NMR, 77.0 ppm) as internal standards. Coupling constant values (*J*) are given in Hz. Where necessary, 2D experiments (NOESY, ROESY, COSY, HSQC) were used. The following abbreviations are employed for the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, m = multiplet (and their corresponding combinations).

Column chromatographies were carried under low pressure (*flash*) conditions, using silica gel 60 (0.040–0.063 mm particle size) (Merck) with the indicated eluent.

High-pressure liquid chromatography (HPLC) analyses were performed under isocratic conditions with a 0.9 mL/min flow at rt, with a Shimadzu LC-6A pump, a Rheodyne manual injector (20 μ L loop), a Shimadzu SPD-6A detector (UV, 254 nm), a Shimadzu C-R6A integrator and a BGY 126 column (250 \times 4 mm) with a silica gel Spherisorb S3W stationary phase. The eluent and the retention time are specified for each case.

The low (CI) and high resolution (ESI+) mass spectra have been recorded by the Serveis Científic-Tècnics de la Universitat de Barcelona.

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 2

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 2

| | |
|---|-----|
| 2.1. Synthesis of fluvirucinine B₂ (11) | 177 |
| 2.1.1. Synthesis of acid 156 | 177 |
| 2.1.2. Synthesis of azido alcohol 169a | 183 |
| 2.1.3. Synthesis of macrolactam 178a | 191 |
| 2.2. Synthesis of fluvirucinine B₁ (10) | 197 |
| 2.2.1. Synthesis of acid 155 | 197 |
| 2.2.2. Synthesis of macrolactam 56a | 199 |

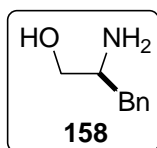
EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 2

2.1. SYNTHESIS OF FLUVIRUCININE B₂ (11)

2.1.1. Synthesis of acid 156

L-Phenylalaninol (158)

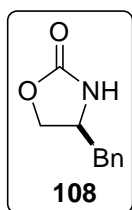
L-Phenylalanine (25.0 g, 151.4 mmol) was added portionwise to a suspension of NaBH₄ (13.73 g, 363.3 mmol) in 150 mL of THF under N₂, cooled to 0°C. A solution of I₂ (38.42 g, 151.4 mmol) in 100 mL of THF was then added dropwise. When the addition was finished the reaction mixture was heated at reflux for 13 h (gas was produced when heating). The mixture was allowed to reach rt and MeOH was carefully added until a colourless solution was obtained and gas evolution stopped. After removing the solvents *in vacuo*, 350 mL of aqueous KOH (20%) were added and the solution was stirred at rt for 3.5 h. It was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated to afford the aminodiol **158** in 98% yield (22.53 g, 149.0 mmol).



white solid. **mp** 89-91°C. **[α]_D** -22.2 (c 0.98, EtOH). **IR** (KBr) ν 3360, 2950, 1585, 1070 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.0 (5H, m, ArH), 3.61 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.8 Hz, CH_aH_bOH), 3.4 (1H, dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, CH_aH_bOH), 3.2-3.0 (1H, m, CHNH₂), 2.75 (1H, dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, CH_cH_bPh), 2.72 (3H, br s, NH₂ + OH), 2.55 (1H, dd, *J* = 13.4, 8.6 Hz, CH_cH_bPh). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 129.7, 128.9, 126.2, 66.7, 54.1, 41.0.

(S)-4-Benzylloxazolidin-2-one (108)

A solution containing amino alcohol **158** (22.53 g, 149.0 mmol), K₂CO₃ (3.14 g, 22.7 mmol) and diethyl carbonate (37 mL, 302.8 mmol) was fitted with a distillation apparatus and heated at 135°C. One hour later EtOH was distilled and heating was maintained until the temperature of the distillate was higher than 100°C. Afterwards, the reaction mixture was allowed to reach rt, diluted with 200 mL of water and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to afford a white solid, which was recrystallized from hexanes/EtOAc (2:1). The desired oxazolidinone **108** was obtained in 86% yield (22.70 g, 128.1 mmol).

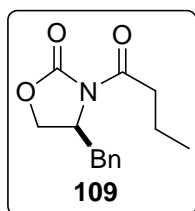


white solid. **mp** 85-87°C. **Rf** 0.27 (hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +4.1 (c 1.10, EtOH). **IR** (KBr) ν 3250, 1755, 1710, 1020, 710 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.1 (5H, m, ArH), 6.6-6.5 (1H, br s, NH), 4.6-4.0 (3H, m, OCH_2CHN), 2.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, CH_2Ph). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 136.4, 129.6, 129.5, 127.7, 70.0, 54.3, 41.8.

(S)-4-Benzyl-N-butyryl-1,3-oxazolidin-2-one (109)

Oxazolidinone **108** (3 g, 16.93 mmol) and 15 mg of Ph_3CH (used as an indicator) were dissolved in THF (34 mL) under N_2 and the solution was cooled to -78°C . Butyllithium (1.6 M in hexanes, 12 mL, 18.96 mmol) was added dropwise, and 10 min later butyryl chloride (2 mL, 18.96 mmol) was syringed. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min and at rt for further 30 min.

The reaction was quenched with 30 mL of saturated aqueous NH_4Cl , diluted with water (50 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL). The combined organic extracts were washed with 1 M NaOH (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 90:10 to 70:30) afforded the desired *N*-acyloxazolidinone, **109**, as a white solid in 98% yield (4.11 g, 16.59 mmol).

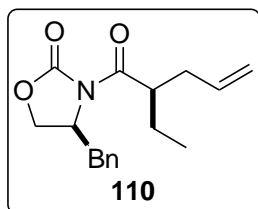


Colourless oil. **Rf** 0.59 (hexanes/EtOAc, 70:30). **[α]_D** +58.3 (c 1.11, CHCl_3). **IR** (film) ν 3100-2900, 1790, 1710, 1220 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.5-7.0 (5H, m, ArH), 4.8-4.5 (1H, m, NCH), 4.3-4.0 (2H, m, CH_2O), 3.30 (1H, dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3.0-2.8 (2H, m, COCH_2), 2.75 (1H, dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 1.73 (2H, sext, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 1.01 (3H, t, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 153.4, 135.2, 129.4, 128.9, 127.1, 66.0, 54.9, 37.7, 37.3, 17.5, 13.5.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-1-oxo-4-penten-1-yl]-2-oxazolidinone (110)

A solution of NaHMDS (1 M in THF, 6.18 mL, 6.18 mmol) under N_2 was cooled to -78°C . *N*-Acylloxazolidinone **109** (1.39 g, 5.63 mmol) dissolved in THF (14 mL) was added via cannula. The brown solution obtained was stirred for 30 min at -78°C before freshly distilled allyl iodide (1.47 mL, 1.84 mmol) was added. After stirring for 3.5 h at -78°C the reaction was quenched by the addition of 20 mL of NH_4Cl . Stirring was maintained for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a separation funnel, diluted with NaHSO_3 (100 mL) and Et_2O (3 \times 25 mL). The organic layers were combined and washed

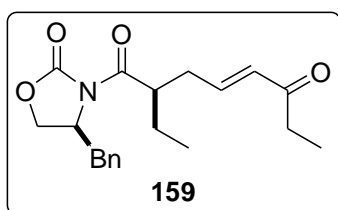
with NaHCO₃ (50 mL) and then with brine (50 mL). The organic extract was dried over MgSO₄ and filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. Flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 80:20 to 70:30) to afford the *N*-allyloxazolidinone **110** (1.51 mg, 5.21 mmol, 93% yield) as a single diastereomer determined by ¹H NMR (400 MHz).



Colourless oil. **R_f** 0.45 (hexanes/EtOAc, 80:20). [**α**]_D +55.3 (c 1.14, CHCl₃). **IR** (film) ν 3100-2800, 1780, 1690, 1380, 1220 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.1 (5H, m, ArH), 5.84 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.0, CH=CH₂), 5.2-5.1 (1H, m, CH_aH_b=CH), 5.1-5.0 (1H, m, CH_aH_b=CH), 4.8-4.6 (1H, m, NCH), 4.2-4.0 (2H, m, CH₂O), 3.86 (1H, tt, *J* = 7.7, 5.8, COCH), 3.30 (1H, dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, CH_aH_bPh), 2.67 (1H, dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, CH_aH_bPh), 1.8-1.6 (1H, m, CH_aCH_bCH₃), 1.6-1.5 (1H, m, CH_aCH_bCH₃), 0.92 (3H, t, *J* = 7.4, CH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 153.2, 135.4, 135.2, 129.4, 128.9, 127.3, 117.1, 66.0, 55.5, 43.7, 38.1, 36.3, 24.6, 11.6.

(*S*)-4-Benzyl-3-[(*R*)-2-ethyl-1,6-dioxo-4-octen-1-yl]-2-oxazolidinone (**159**)

(*S*)-4-Benzyl-3-[(*R*)-2-ethyl-1-oxo-4-penten-1-yl]-2-oxazolidinone **110** (745 mg, 2.59 mmol) and ethyl vinyl ketone (1.03 mL, 10.37 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) under N₂. Then, a solution of Hoveyda–Grubbs II catalyst (HG II) (81 mg, 0.13 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ was added via cannula. The reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. Then, it was filtered on Celite® with CH₂Cl₂ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 80:20 to 70:30) afforded **159** (871 mg, 2.54 mmol, 98% yield) as a colourless oil.

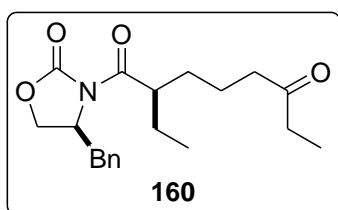


Colourless oil. **R_f**: 0.33 (hexanes/EtOAc, 70:30). [**α**]_D +46.6 (c 1.07, CHCl₃). **IR** (film) ν 1778, 1697, 1671, 1388, 1211 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.23 (4H, m, ArH), 7.21-7.18 (1H, m, ArH), 6.82 (1H, dt, *J* = 16.0, *J* = 7.2, CH₂CH=CH), 6.16 (1H, dt, *J* = 16.0, *J* = 1.2, CH=CHCO), 4.68 (1H, dddd, *J* = 10.0, *J* = 6.8, *J* = 3.6, *J* = 3.2, CHBn), 4.20 (1H, dd, *J* = 9.0, *J* = 6.8, OCH_aH_bCHN), 4.16 (1H, dd, *J* = 9.0, *J* = 3.2, OCH_aH_bCHN), 3.90 (1H, tt, *J* = 8.0, *J* = 5.8, COCH(CH₂)₂), 3.27 (1H, dd, 1H, *J* = 13.2, *J* = 3.6, CH_aH_bPh), 2.68 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 10.0, CH_aH_bPh), 2.64 (1H, dddd, 1H, *J* = 14.4, *J* = 7.2, *J* = 6.0, *J* = 1.2, CH_aH_bCH=CH), 2.56 (2H, q, *J* = 7.2, COCH₂CH₃), 2.44 (1H, dddd, *J* = 14.4, *J* = 7.2, *J* = 6.0, *J* = 1.2, CH_aH_bCH=CH), 1.77 (1H, ddt, *J* = 8.0, *J* = 7.2, *J* = 5.8, CHCH_aH_bCH₃), 1.58 (1H, ddt, *J* = 8.0, *J* = 7.2, *J* = 5.8, CHCH_aH_bCH₃), 1.08 (3H, t, *J* = 7.2, COCH₂CH₃), 0.94 (3H, t, *J* = 7.2, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 200.7,

175.1, 153.2, 143.1, 135.1, 132.0, 129.4, 129.0, 127.4, 66.1, 55.5, 43.4, 38.0, 34.5, 33.3, 24.8, 11.4, 8.1. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $C_{20}H_{25}NO_4$ $[M+H]^+$: 344.1862; found: 344.1849.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-1,6-dioxo-1-octyl]-2-oxazolidinone (160)

To a solution of **159** (800 mg, 2.33 mmol) in 10 mL of MeOH at rt was added Pd/C (80 mg, 10% w/w). The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 3 h under 1 atm of hydrogen. The reaction mixture was filtered through Celite®, washed with CH_2Cl_2 , concentrated, and purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 80:20 to 70:30) to afford **160** (804 mg, 2.33 mmol, 100% yield) as a colourless oil.



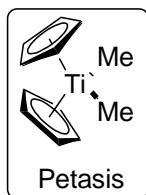
Colourless oil. **R_f**: 0.40 (hexanes/EtOAc, 70:30). **[α]_D** +23.3 (c 0.95, $CHCl_3$). **IR** (film) ν 1778, 1696, 1455, 1387, 1210 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.21 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, dddd, $J = 10.0$, $J = 3.8$, $J = 3.3$, $J = 1.2$, CHBn), 4.19 (1H, dd, $J = 9.2$, $J = 1.2$, OCH_2H_bCHN), 4.16 (1H, dd, $J = 9.2$, $J = 3.8$,

OCH_2H_bCHN), 3.72 (1H, tt, $J = 7.6$, $J = 5.6$, $COCH(CH_2)_2$), 3.35 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 3.3$, CH_aH_bPh), 2.74 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 10.0$, CH_aH_bPh), 2.44 (2H, t, $J = 6.8$, $CH_2COCH_2CH_3$), 2.42 (2H, q, $J = 7.2$, $CH_2COCH_2CH_3$), 1.78–1.47 (6H, m), 1.05 (3H, t, $J = 7.2$, $COCH_2CH_3$), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, $CHCH_2CH_3$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 211.1, 176.4, 153.2, 135.4, 129.4, 128.9, 127.3, 66.0, 55.5, 43.9, 42.1, 38.1, 35.9, 31.3, 24.8, 21.2, 11.6, 7.8. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $C_{20}H_{27}NO_4$ $[M+H]^+$: 346.2013; found: 346.2013.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2,6-ethyl-1-oxo-6-hepten-1-yl]-2-oxazolidinone (162)

Preparation of Petasis-Tebbe reagent

A solution of Cp_2TiCl_2 (3.320 g, 13.33 mmol) in 50 mL of Et_2O under N_2 was cooled to 0°C and MeLi (1.6 M solution in Et_2O , 18.25 mL, 29.25 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C and then it was poured into a mixture of crushed ice and water. The layers were separated and the organic phase was dried over $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo* to furnish the desired dimethyltitanocene as a light-sensitive bright orange solid in 94% yield (2.54 g, 12.2 mmol). The product thus obtained was dissolved in 24 mL of dry toluene and the resulting solution (~0.5 M) was stored in the freezer.

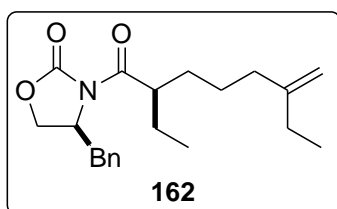


Bright orange solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.06 (10H, s, ArH), -0.15 (6H, s, $\text{Ti}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 113.1, 45.4.

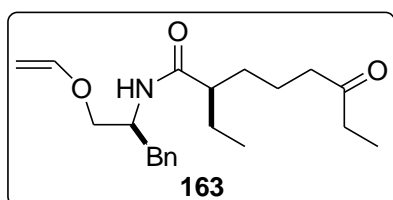
Without additive

Test 1: Using THF as the solvent

A 0.5 M solution of Cp_2TiMe_2 in THF (800 μL , 0.4 mmol) was added under N_2 to a solution of the methyl ketone **160** (126 mg, 0.36 mmol) in THF (0.5 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 65 $^\circ\text{C}$ for 15 h. Then, it was filtered on Celite[®] with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /hexanes from 80:20 to CH_2Cl_2) afforded **162** (55 mg, 0.16 mmol, 45% yield) and **163** (28 mg, 0.08 mmol, 23% yield).



Pale yellow oil. **R_f**: 0.44 (CH_2Cl_2 /hexanes, 80:30). **[α]_D** +33.1 (c 1.17, CHCl_3). **IR** (film) ν 1780, 1697, 1455, 1387, 1209 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.21 (5H, m, ArH), 4.74–4.67 (3H, m, CH_2Bn + $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.18 (1H, dd, $J = 10.0$, $J = 9.0$, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CHN}$), 4.14 (1H, dd, $J = 9.0$, $J = 3.5$, $\text{OCH}_2\text{H}_a\text{CHN}$), 3.76 (1H, tt, $J = 7.9$, $J = 5.4$, $\text{COCH}(\text{CH}_2)_2$), 3.31 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 3.3$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.72 (1H, dd, $J = 13.2$, $J = 9.8$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 2.05 (2H, t, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 2.01 (2H, q, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$), 1.79–1.66 (2H, m), 1.61–1.44 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.2$, COCH_2CH_3), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, CHCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 153.2, 151.0, 135.4, 129.4, 128.9, 127.3, 107.8, 65.9, 55.4, 44.0, 38.1, 36.2, 31.6, 28.6, 25.2, 25.0, 12.3, 11.6. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 344.2226; found: 344.2213.



Pale yellow oil. **R_f**: 0.19 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 95:5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.19 (5H, m), 5.59 (1H, br d, $J = 8.0$), 4.69 (1H, br s), 4.64 (1H, br s), 4.51 (1H, m), 4.07 (2H, dq, $J = 8.0$, $J = 6.0$), 2.85 (2H, dq, $J = 8.0$, $J = 6.8$), 2.07 (3H, s), 2.00–1.94 (4H, m), 1.86 (1H, m), 1.60–1.22 (8H, m), 1.01 (3H, t, $J = 7.2$), 0.83 (3H, t, $J = 7.2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 171.0, 150.9, 136.9, 129.1, 128.6, 126.7, 107.7, 65.0, 49.7, 49.1, 37.7, 36.1, 32.3, 28.6, 26.0, 25.5, 20.8, 12.3, 11.9.

Test 2: Using toluene as the solvent

A 0.5 M solution of Cp₂TiMe₂ in toluene (3.04 mL, 1.52 mmol) was added under N₂ to a solution of the methyl ketone **160** (350 mg, 1.01 mmol) in toluene (0.5 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 70 °C for 15 h. Then, it was filtered on Celite® with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/hexanes from 50:50 to 70:30) afforded **162** (155 mg, 0.45 mmol, 45% yield) and **163** (73 mg, 0.21 mmol, 21% yield).

Test 3: With *tert*-Butyl acetate additive

A 0.5 M solution of Cp₂TiMe₂ in toluene (396 µL, 0.198 mmol) was added under N₂ to a solution of the ethyl ketone **160** (70 mg, 0.20 mmol) and *tert*-butyl acetate (2.8 µL, 0.02 mmol) in toluene (0.5 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 70 °C for 15 h. Then, it was filtered on Celite® with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/hexanes from 70:30 to 90:10) afforded **162** (43 mg, 0.13 mmol, 63% yield) and **163** (17 mg, 0.05 mmol, 25%).

Test 4: With **109**

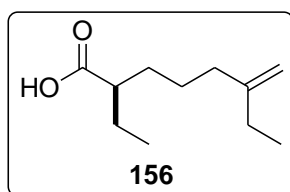
A 0.5 M solution of Cp₂TiMe₂ in toluene (480 µL, 0.24 mmol) was added under N₂ to a solution of the ethyl ketone **160** (86 mg, 0.25 mmol) and **109** (12 mg, 0.05 mmol) in toluene (0.5 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 70 °C for 15 h. Then, it was filtered on Celite® with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/hexanes from 60:40 to 50:50) afforded **162** (54 mg, 0.16 mmol, 63% yield) and **163** (13.8 mg, 0.04 mmol, 16%).

Test 5: With DMF

A 0.5 M solution of Cp₂TiMe₂ in toluene (165 µL, 0.08 mmol) was added under N₂ to a solution of the ethyl ketone **160** (30 mg, 0.09 mmol) and DMF (1.5 µL, 0.015 mmol) in toluene (0.5 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 70 °C for 15 h. Then, it was filtered on Celite® with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/hexanes from 60:40 to CH₂Cl₂) afforded **162** (22 mg, 0.065 mmol, 75% yield) and **160** (93 mg, 0.015 mmol).

(R)-2,6-Ethyl-6-heptenoic acid (156)

The methylenated product **162** (300 mg, 0.88 mmol) was dissolved in 12 mL of THF and cooled in an ice-water bath. H₂O₂ 30% w/w (1 mL, 8.8 mmol) was added, followed by a solution 1 M of LiOH (2.70 mL, 2.67 mmol) in water, and it was allowed to slowly warm up to r.t. After 16 h, in an ice-water bath, the reaction was quenched by the addition of 10 mL of 1 M solution of NaHSO₃. Stirring was maintained for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a separation funnel, diluted with NaOH 2 M (20 mL) and CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The layers were separated and the aqueous phase was diluted with HCl 2 M (40 mL) and was extracted again with Et₂O (3 × 25 mL) and washed with brine (30 mL). The organic extract was dried over MgSO₄ and filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. Flash column chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂ to 80:20 CH₂Cl₂/EtOAc) gave the desired acid **156** (159 mg, 0.86 mmol, 98% yield) as a colourless oil.

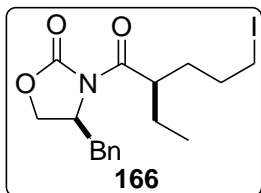


Colourless oil. **R_f**: 0.22 (CH₂Cl₂/EtOAc, 95/05). **[α]_D** –8.4 (c 1.10, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3460–2567, 1701, 1645, 1460, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (2H, m, CH₂=C), 2.31 (1H, tt, *J* = 8.5, *J* = 5.2, COCH(CH₂)₂), 2.03 (2H, t, *J* = 7.6, CH₂CCH₂CH₃), 2.00 (2H, q, *J* = 7.2, CH₂CCH₂CH₃), 1.72–1.39 (6H, m), 1.02 (3H, t, *J* = 7.2, CCH₂CH₃), 0.94 (3H, t, *J* = 7.6, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 182.0, 151.0, 107.8, 46.9, 36.0, 31.4, 28.6, 25.4, 25.2, 12.3, 11.7. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₁H₂₀O₂ [M–H]⁻: 183.1385; found: 183.1391.

2.1.2. Synthesis of azido alcohol 169a**(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-5-iodo-1-oxo-1-pentyl]-2-oxazolidinone (166)**

A solution of cyclohexene (1.27 mL, 12.52 mmol) in THF (13 mL) in an ice-water bath was added a commercial available solution of borane *N*-ethyl-*N*-isopropylaniline complex (BACH-El®) (2 M in THF, 3.13 mL, 6.26 mmol). The resultant mixture was allowed to warm up to r.t and stirred for 1 h. The solution was cooled again to 0 °C before (*S*)-4-benzyl-3-[(*R*)-2-ethyl-1-oxo-4-penten-1-yl]-2-oxazolidinone **110** (1.00 g, 3.47 mmol) in THF (15 mL) was added via cannula. After stirring for 30 min at 0 °C and 90 min at room temperature, a solution of NaOAc (2.28 g, 27.8 mmol) in MeOH (10 mL), followed by I₂ (6.25 g, 24.64 mmol) in MeOH, (20 mL) were added via cannula. The resulting mixture was stirred overnight at r.t. The mixture thus obtained was diluted with Na₂S₂O₃ (100 mL) and extracted with hexanes (3 × 100 mL). The organic extracts were washed with HCl 1

M (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant oil was purified on silica gel (CH_2Cl_2), to furnish the desired iodo derivate **166** as colourless oil (1.24 g, 2.98 mmol, 86% yield).



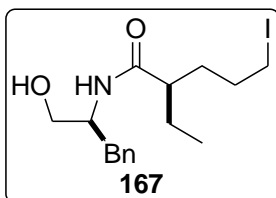
Colourless oil, **R_f**: 0.56 (CH_2Cl_2). **[α]_D** +29.6 (c 0.87, CHCl_3). **IR** (film) ν 1781, 1695, 1389, 1210 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.22 (5H, m, ArH), 4.70 (1H, dddd, $J = 10.0$, $J = 6.8$, $J = 3.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_{\text{H}}\text{Bn}$), 4.19–4.17 (2H, m, OCH_2CHN), 3.75 (1H, tt, $J = 7.7$, $J = 5.8$, $\text{COCH}(\text{CH}_2)_2$), 3.31 (1H, dd, $J = 13.4$, $J = 3.4$, $\text{CH}_{\alpha}\text{H}_{\text{b}}\text{Ph}$), 3.22–3.16 (2H, m, CH_2), 2.75 (1H, dd, $J = 13.4$, $J = 10.0$, $\text{CH}_{\alpha}\text{H}_{\text{b}}\text{Ph}$), 1.89–1.53 (6H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$, CHCH_2CH_3). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 153.2, 135.3, 129.4, 129.0, 127.4, 66.0, 55.5, 43.3, 38.1, 32.7, 31.1, 25.0, 11.6, 6.1.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-5-azido-2-ethyl-1-oxo-1-pentyl]-2-oxazolidinone (**168**)

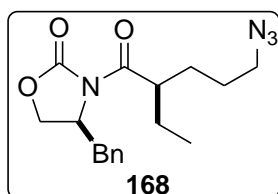
Attempts for the introduction of an azido group in **166**

Test 1: Using DMF as the solvent

To a solution of the (S)-3-[(R)-2-ethyl-5-iodo-1-oxo-1-pentyl]-4-(phenylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one **166** (124 mg, 0.30 mmol) in DMF (0.5 mL), was added portionwise NaN_3 (78 mg, 1.20 mmol), and the reaction mixture was heated at reflux for 15 h. Then the mixture was allowed to reach rt and was added 10 mL of water. The resulting mixture was extracted with Et_2O (3×50 mL) and the organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Purification by flash column chromatography on silica gel (from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 80:20) afforded **167** (69 mg, 0.18 mmol, 60% yield) and **168** (18 mg, 0.05 mmol, 18% yield).



Colourless oil. **R_f**: 0.33 (CH_2Cl_2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.19 (5H, m, ArH), 5.52 (1H, br d, $J = 8.4$), 4.40 (1H, dddd, $J = 8.1$, $J = 7.5$, $J = 4.2$, $J = 3.9$), 3.51 (1H, dd, $J = 12$, $J = 4.2$), 3.38 (1H, dd, $J = 12$, $J = 4.2$), 3.14 (2H, tt, $J = 6.6$, $J = 3.6$), 2.85 (2H, dd, $J = 7.5$, $J = 5.1$), 1.88 (1H, m), 1.64–1.23 (6H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.5$). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 136.9, 129.1, 128.7, 126.9, 53.7, 51.3, 49.6, 49.2, 37.9, 29.6, 26.6, 26.1, 11.9.



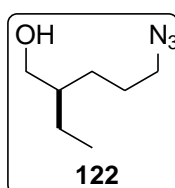
Colourless oil. **R_f**: 0.62 (CH₂Cl₂). [**α**]_D +41.0 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (film) ν 2099, 1780, 1696, 1389, 1211 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.27 (3H, m, ArH), 7.24–7.21 (2H, m, ArH), 4.70 (1H, dddd, *J* = 10.0, *J* = 6.4, *J* = 3.6, *J* = 3.2, CH_{Bn}), 4.19 (1H, dd, *J* = 9.2, *J* = 6.4, OCH_aH_bCHN), 4.16 (1H, dd, *J* = 9.2, *J* = 3.6, OCH_aH_bCHN), 3.75 (1H, tt, *J* = 7.8, *J* = 5.4, COCH(CH₂)₂), 3.33 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.2, CH_aH_bPh), 3.31 (2H, dt, *J* = 6.8, *J* = 2.8, CH₂N₃), 2.73 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 10.0, CH_aH_bPh), 1.84–1.10 (6H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 153.2, 135.3, 129.6, 128.9, 127.3, 66.0, 55.5, 51.3, 43.6, 38.1, 28.8, 26.5, 24.9, 11.5. **HRMS (ESI⁺)** *m/z* calcd. for C₁₇H₂₂N₄O₃ [M+H]⁺: 331.1770; found: 331.1791.

Test 2: Using DMSO as the solvent

A 0.5 M solution of NaN₃ in DMSO (3.32 mL, 1.66 mmol) was added under N₂ to a solution of the (*S*)-3-[(*R*)-2-ethyl-5-iodo-1-oxo-1-pentyl]-4-(phenylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-one **166** (627 mg, 1.51 mmol) in DMSO (0.5 mL), and was stirred at room temperature for 3.5 h. The mixture was cooled at 0 °C in an ice-water bath and was added 10 mL of water. The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 × 50 mL) and the organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) afforded **168** (498 mg, 1.50 mmol, 98% yield).

(*R*)-5-Azido-2-ethyl-1-pentanol (**122**)

A solution of **168** (712 mg, 2.15 mmol) in THF (14 mL) under N₂ was cooled to 0 °C. MeOH (87 μ L, 2.15 mmol) followed by a 2.0 M solution of LiBH₄ in THF (1.07 mL, 2.15 mmol) were added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C overnight. Afterwards, 15 mL of a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate was added and the reaction mixture was vigorously stirred at r.t for 10 min. It was diluted with brine, extracted with Et₂O (3 × 25), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) afforded the desired (*R*)-5-azido-2-ethyl-1-pentanol **122** (304 mg, 1.93 mmol, 91% yield).

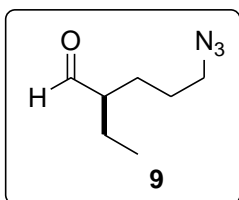


Colourless oil. **R_f**: 0.12 (CH₂Cl₂). [**α**]_D -1.1 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (film) ν 3600–3100, 2099 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (1H, dd, *J* = 10.8, *J* = 4.8, HOCH_aH_b), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.8, *J* = 5.0, HOCH_aH_b), 3.28 (2H, t, *J* = 7.0, CH₂N₃), 1.67–1.59 (1H, m, OHCH₂CH), 1.49–1.31 (6H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4, CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 64.9, 51.8, 41.6, 27.6, 26.3,

23.3, 11.1.

(R)-5-Azido-2-ethylpentanal (48)

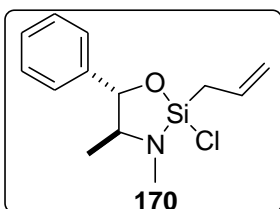
A stirred solution of $(\text{COCl})_2$ (167 μL , 1.93 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL), under N_2 at -78°C , was treated with DMSO (278 μL , 3.84 mmol). Five minutes later, a solution of (R)-5-azido-2-ethyl-1-pentanol **122** (253 mg, 1.61 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was transferred to the reaction mixture via cannula. After 35 min, Et_3N (1.21 mL, 8.70 mmol) was syringed into the reaction mixture, which was kept at -78°C for 10 min before it was allowed to warm to r.t. Afterwards, it was diluted with hexanes (100 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 (3 \times 50 mL), brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed in vacuum affording the aldehyde **48** as a yellowish oil (244 mg, 1.57 mmol, 98% yield), which was used without further purification.



Yellowish oil. **R_f**: 0.64 (CH_2Cl_2). **IR** (film) ν 2100, 1715 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (1H, d, $J = 2.6$, HCOCH), 3.30 (2H, t, $J = 6.5$, CH_2N_3), 2.22 (1H, dtt, $J = 8.2$, $J = 5.4$, $J = 2.6$, HCOCH), 1.77–1.66 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.65–1.49 (4H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.4$, CH_3). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 204.7, 52.8, 51.3, 26.4, 25.3, 21.8, 11.3.

Preparation of Leighton reagent 170.

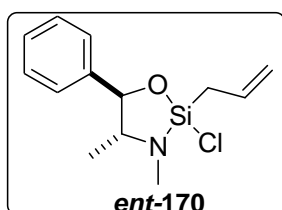
To a cooled (0°C) solution of allyltrichlorosilane (3.1 mL, 21.8 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) under N_2 was added Et_3N (5.09 mL, 36.3 mmol). (1*S*,2*S*)-Pseudoephedrine (3.0 g, 18.15 mmol) was added via cannula in CH_2Cl_2 (20 mL) over 5 min and the resulting mixture was stirred for 12 h. The solvent CH_2Cl_2 was then removed by distillation and hexanes (50 mL) was added. After stirring the reaction mixture for 1 hour to ensure complete precipitation of the triethylamine salts, the mixture was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was concentrated to afford a yellowish oil that was distilled under reduce pressure to yield a colourless oil **170** (2.776 g, 10.36 mmol, 57%) as a 2:1 mixture of diastereomers. The product thus obtained was dissolved in 51.8 mL of dry CH_2Cl_2 and the resulting solution (~ 0.2 M) was stored in the freezer.



Colourless oil. **IR** (film) ν 2971, 1633, 1494, 1014 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.22 (5H, m, ArH), 6.01–5.72 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25–5.02 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, PhCH), 3.05–2.92 (1H, m, CH_3CH), 2.50 (3H, s, CH_3N), 2.06 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.10 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_3CH). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 141.5, 141.4, 131.0, 130.6, 128.8, 128.5, 127.2, 127.0, 117.3, 86.1, 84.7, 64.0, 63.4, 30.5, 29.6, 24.4, 17.2, 16.9. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClINOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.0919; found: 268.0924.

Preparation of Leighton reagent *ent*-170.

To a cooled (0°C) solution of allyltrichlorosilane (3.1 mL, 21.8 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) under N₂ was added Et₃N (5.09 mL, 36.3 mmol). (1*R*,2*R*)-Pseudoephedrine (3.0 g, 18.15 mmol) was added via cannula in CH₂Cl₂ (20 mL) over 5 min and the resulting mixture was stirred for 12 h. The solvent CH₂Cl₂ was then removed by distillation and hexanes (50 mL) was added. After stirring the reaction mixture for 1 h to ensure complete precipitation of the triethylamine salts, the mixture was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was concentrated to afford a yellowish oil that was distilled under reduced pressure to yield a colourless oil ***ent*-170** (3.162 g, 11.80 mmol, 65%) as a 2:1 mixture of diastereomers. The product thus obtained was dissolved in 59 mL of dry CH₂Cl₂ and the resulting solution (~0.2 M) was stored in the freezer.



Colourless oil. IR (film) ν 2971, 1633, 1494, 1014 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.22 (5H, m, ArH), 6.01-5.72 (1H, m, CH=CH₂), 5.25-5.02 (2H, m, CH=CH₂), 4.57 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, PhCH), 3.05-2.92 (1H, m, CH₃CH), 2.50 (3H, s, CH₃N), 2.06 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, CH₂CH=CH₂), 1.10 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₃CH). ¹³C

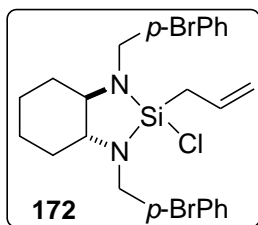
NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 141.4, 131.0, 130.6, 128.8, 128.5, 127.2, 127.0, 117.3, 86.1, 84.7, 64.0, 63.4, 30.5, 29.6, 24.4, 17.2, 16.9.

Preparation of Leighton reagent 172.

To a solution of (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diamine (1.00 g, 8.76 mmol) in MeOH (25 mL) was stirred at r.t. for 10 min and then was allowed to warm up to 65°C. To this solution was added via cannula *p*-bromobenzaldehyde (3.25 g, 17.54 mmol) in MeOH (15 mL). The resulting mixture was stirred 30 min at 65°C and then was allowed to r.t. and cooled to 0°C. After that, NaBH₄ (700 mg, 18.4 mmol) was added in small portions at 0°C to the solution and was warmed again at 65°C. After 30 min, the mixture was cooled to r.t and 15 mL H₂O was added and stirred over 10 min. Then, it was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL) and the organic layers were rinsed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were removed *in vacuo*. The pale brown oil residue obtained, (*R,R*)-*N,N'*-bis-(4-bromobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (3.85 g, 8.52 mmol, 97% yield), was used without further purification.

To a cooled (0°C) solution of allyltrichlorosilane (680 μ L, 4.76 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) under N₂ was added DBU (1.42 mL, 9.53 mmol). The mixture was stirred and then (*R,R*)-*N,N'*-bis-(4-bromobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (1.80 g, 3.97 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise over 2-3 h. After that, the mixture was warmed to r.t and was stirred for 15 h. CH₂Cl₂ was distilled under N₂, and Et₂O (25 mL) was added and stirred for 1 h (this procedure was repeated 2 times). Organic layers were combined and

concentrated. The oil obtained was stored in the freezer ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) and gave a white solid **172** (1.659 g, 2.92 mmol, 73%). The product thus obtained was dissolved in 14.6 mL of dry CH_2Cl_2 and the resulting solution ($\sim 0.2\text{ M}$) was stored in the freezer.

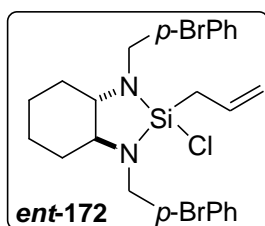


White solid. **IR** (film) ν 3078-3035, 2934, 2690, 1958, 1899, 1814, 1633, 1494, 1405 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, C_6D_6) δ 7.43 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$, ArH), 7.42 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$, ArH), 7.18 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$, ArH), 7.17 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$, ArH), 5.72 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00-4.92 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.98 (1H, d, $J = 16.2\text{ Hz}$, $\text{NCH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.95 (1H, d, $J = 15.1\text{ Hz}$, $\text{N}'\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.65 (1H, d, $J = 15.1\text{ Hz}$, $\text{N}'\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.64 (1H, d, $J = 16.2\text{ Hz}$, $\text{NCH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 2.75-2.63 (2H, m, $\text{CHN} + \text{CHN}'$), 1.79-1.42 (6H, m), 1.05-0.83 (4H, m). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, C_6D_6) δ 141.7, 140.7, 131.7, 131.4, 130.3, 129.5, 128.7, 121.2, 120.9, 116.6, 66.8, 65.8, 48.3, 47.5, 31.1, 30.7, 25.1, 25.0.

Preparation of Leighton reagent *ent*-172.

A solution of (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diamine (990 mg, 8.67 mmol) in MeOH (25 mL) was stirred at r.t. for 10 min. and then was heated up to $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. To this solution was added via cannula *p*-bromobenzaldehyde (3.21 g, 17.34 mmol) in MeOH (15 mL). The resulting mixture was stirred for 30 min at $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then was allowed to r.t. and cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After that, NaBH_4 was added in small portions (689 mg, 18.21 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to the solution and was warmed again at $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Thirty minutes later, the mixture was cooled to r.t. after addition of 15 mL of water, stirred over 10 min. Then, it was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times 25\text{ mL}$) and the organic layers were rinsed with brine (25 mL), dried over MgSO_4 , and the solvents were removed *in vacuo*. The pale brown oil residue obtained, (*S,S*)-*N,N'*-bis-(4-bromobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (3.901 g, 8.58 mmol, 99% yield), was used without further purification.

To a cooled ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of allyltrichlorosilane (722 μL , 5.06 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) under N_2 was added DBU (1.51 mL, 10.12 mmol). The mixture was stirred and then (*S,S*)-*N,N'*-bis-(4-bromobenzyl)cyclohexane-1,2-diamine (2.081 g, 4.360 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise over 2-3 h. Later, the mixture was warmed to r.t. and was stirred for 15 h. CH_2Cl_2 was distilled under N_2 , and Et_2O (15 mL) was added and stirred for 1 h (this procedure was repeated 2 times). Organic layers were combined and concentrated. The oil obtained was stored in the freezer ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) and gave as a white solid ***ent*-172** (1.871 g, 3.28 mmol, 71%). The product thus obtained was dissolved in 16.4 mL of anhydrous CH_2Cl_2 and the resulting solution ($\sim 0.2\text{ M}$) was stored in the freezer.



White solid. **IR** (film) ν 3078-3035, 2934, 2690, 1958, 1899, 1814, 1633, 1494, 1405 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, C_6D_6) δ 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 5.72 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00-4.92 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, $\text{NCH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.95 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, $\text{N}'\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.65 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, $\text{N}'\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 3.64 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, $\text{NCH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$), 2.75-2.63 (2H, m, $\text{CHN} + \text{CHN}'$), 1.79-1.42 (6H, m), 1.05-0.83 (4H, m). **$^{13}\text{C NMR}$** (75.4 MHz, C_6D_6) δ 141.7, 140.7, 131.7, 131.4, 130.3, 129.5, 128.7, 121.2, 120.9, 116.6, 66.8, 65.8, 48.3, 47.5, 31.1, 30.7, 25.1, 25.0.

General Procedure 1 (GP1)

A 0.2 M CH_2Cl_2 solution of Leighton reagent (2 equiv) was added dropwise at -20 °C to the aldehyde (indicated in each case) under N_2 . The homogenous solution was kept at -20 °C for 15 h. To this cooled solution was added 1 M HCl (5 mL) and EtOAc (5 mL) and the mixture was vigorously stirred at r.t. for 10 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 \times 50 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (50 mL), and brine (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (from CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$).

Approach for 174:ent-174

Test 1:

GP1 was followed using 1.85 mL of Leighton reagent **170** (0.37 mmol) and 33 μL of dihydrocinnamaldehyde (0.25 mmol); 37 mg of a 88:12 mixture of **174:ent-174** (0.21 mmol, 84%) were obtained.

Test 2:

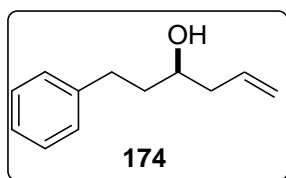
GP1 was followed using 1.85 mL of Leighton reagent **ent-170** (0.37 mmol) and 33 μL of dihydrocinnamaldehyde (0.25 mmol); 38 mg of a 12:88 mixture of **174:ent-174** (0.22 mmol, 86%) were obtained.

Test 3:

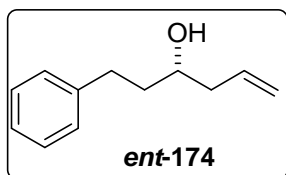
GP1 was followed using 2.5 mL of Leighton reagent **172** (0.5 mmol) and 35 μL of dihydrocinnamaldehyde (0.26 mmol); 45 mg of a 98:2 mixture of **174:ent-174** (0.25 mmol, 91%) were obtained.

Test 4:

GP1 was followed using 2.5 mL of Leighton reagent **ent-172** (0.5 mmol) and 33 μ L of dihydrocinnamaldehyde (0.25 mmol): 32 mg of a 2:98 mixture of **174:ent-174** (0.18 mmol, 73%) were obtained.



Colourless oil. **R_f**: 0.35 (CH₂Cl₂). **IR** (film) ν 3370, 1640 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (2H, m), 7.23-7.18 (3H, m), 5.82 (1H, ddt, $J = 16.2, J = 9.9, J = 7.2$ Hz, CH=CH₂), 5.17-5.11 (2H, m), 3.68 (1H, m), 2.87-2.66 (2H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.67 (1H, br s). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 134.6, 128.4, 128.3, 125.8, 118.3, 69.9, 42.1, 38.4, 32.0. **HPLC** (Chiral OD, hexanes/*i*PrOH = 9/1, 1 mL/min) tr (S)-(-), 6.5 min; tr (R)-(+), 9 min. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₁₂H₁₆O [M+H]⁺: 177.1274; found: 177.1279.



Colourless oil. **R_f**: 0.35 (CH₂Cl₂). **IR** (film) ν 3370, 1640 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.28 (2H, m), 7.23-7.18 (3H, m), 5.82 (1H, ddt, $J = 16.2, J = 9.9, J = 7.2$ Hz, CH=CH₂), 5.17-5.11 (2H, m), 3.68 (1H, m), 2.87-2.66 (2H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.67 (1H, br). **¹³C NMR** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 134.6, 128.4, 128.3, 125.8, 118.3, 69.9, 42.1, 38.4, 32.0. **HPLC** (Chiral OD, hexanes/*i*PrOH = 9/1, 1 mL/min) tr (S)-(-), 6.5 min; tr (R)-(+), 9 min.

Approach for 169a:169b**Test 1:**

GP1 was followed using 4.8 mL of Leighton reagent **170** (0.96 mmol) and 73 mg of aldehyde **48** (0.48 mmol); 83 mg of a 8:92 mixture of **169a:169b** (0.42 mmol, 88%) were obtained.

Test 2:

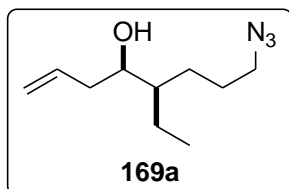
GP1 was followed using 4.3 mL of Leighton reagent **ent-170** (0.86 mmol) and 67 mg of aldehyde **48** (0.43 mmol); 64 mg of a 88:12 mixture of **169a:169b** (0.33 mmol, 76%) were obtained.

Test 3:

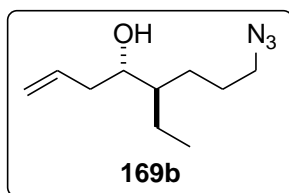
GP1 was followed using 4.8 mL of Leighton reagent **172** (0.96 mmol) and 73 mg of aldehyde **48** (0.48 mmol); 73 mg of **169b** (0.37 mmol, 77%) was obtained as a single diastereomer.

Test 4:

GP1 was followed using 3.9 mL of Leighton reagent **ent-170** (0.78 mmol) and 61 mg of aldehyde **48** (0.39 mmol); 66 mg of a 98:2 mixture of **169a**:**169b** (0.34 mmol, 86%) were obtained.



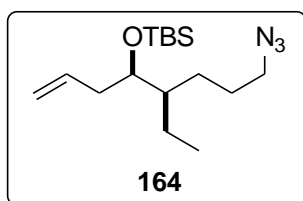
Colourless oil. **R_f**: 0.22 (CH₂Cl₂). **[α]_D** +8.0 (c 1.40, CHCl₃). **IR** (film) ν 3421, 2096, 1640, 1462 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88–5.78 (1H, m, CH₂=CH), 5.18–5.16 (1H, m, CH_αH_β=CH), 5.14–5.13 (1H, m, CH_αH_β=CH), 3.65 (1H, dt, *J* = 9.2, *J* = 3.6, CHOH), 3.30 (1H, dt, *J* = 12.0, *J* = 6.8, CH_αH_βN₃), 3.26 (1H, dt, *J* = 12.0, *J* = 6.8, CH_αH_βN₃), 2.29 (1H, dddt, *J* = 13.8, *J* = 6.2, *J* = 3.6, *J* = 1.4, CH₂=CHCH_αH_β), 2.13 (1H, dddt, *J* = 13.8, *J* = 9.2, *J* = 8.0, *J* = 1.0, CH₂=CHCH_αH_β), 1.68–1.60 (2H, m, CH₂CH₂N₃), 1.55–1.27 (5H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.2, CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 118.2, 71.8, 51.8, 44.2, 38.4, 26.8, 26.5, 21.7, 11.7. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₀H₁₉N₃O [M+H]⁺: 198.1606; found: 198.1608.



Colourless oil. **R_f**: 0.20 (CH₂Cl₂). **IR** (film) ν 3421, 2096, 1640, 1462 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.88–5.78 (1H, m, CH₂=CH), 5.18–5.16 (1H, m, CH_αH_β=CH), 5.14 (1H, m, CH_αH_β=CH), 3.63 (1H, dt, *J* = 8.8, *J* = 4.2, CHOH), 3.28 (2H, br t, *J* = 6.8, CH₂N₃), 2.31 (1H, dddt, *J* = 13.8, *J* = 9.6, *J* = 4.2, *J* = 1.4, CH₂=CHCH_αH_β), 2.16 (1H, dt, *J* = 13.8, *J* = 8.8, CH₂=CHCH_αH_β), 1.75–1.26 (7H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.2, CH₃).

2.1.3. Synthesis of macrolactam 178a**(4R,5R)-8-Azido-4-tert-butyl-5-ethyl-1-octene (164)**

To a solution of **169a** (200 mg, 1.01 mmol) in DMF (2 mL) were added imidazole (83 mg, 1.21 mmol) and TBSCl (167 mg, 1.11 mmol) at r.t. After stirring for 18 h under N₂, the mixture was poured into saturated NH₄Cl and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on silica gel (from hexanes/CH₂Cl₂ 90:10 to 80:20) to give **164** (307 mg, 0.98 mmol, 98% yield) as colourless oil.

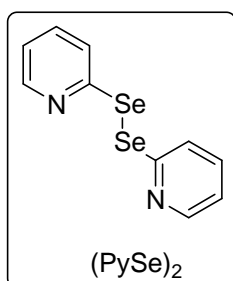


Colourless oil. **R_f**: 0.44 (hexanes/CH₂Cl₂ 80:20). **[α]_D** +8.3 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2093, 1462, 1251 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (1H, tdd, $J = 17.0, J = 10.2, J = 7.0$, CH₂=CH), 5.06–5.05 (1H, m, CH_aH_b=CH), 5.03–4.99 (1H, m, CH_aH_b=CH), 3.72 (1H, ddd, $J = 7.0, 5.3, 2.8$, CHOTBS), 3.25 (2H, t, $J = 6.8$, CH₂N₃), 2.23–2.10 (2H, m, CH₂CHOTBS), 1.65–1.49 (3H, m), 1.38–1.17 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.1, 116.5, 73.5, 51.9, 44.8, 37.8, 27.3, 26.5, 25.9, 22.6, 18.1, 12.2, -4.2, -4.5. **HRMS (ESI⁺)** m/z calcd. for C₁₆H₃₃N₃OSi [M+H]⁺: 312.2471; found: 312.2472.

(2R)-N-[(4R,5R)-4-Ethyl-5-tert-butyltrimethylsilyloxy-7-octenyl]-2,6-diethyl-6-heptenamide (175)

Preparation of 2,2'-dipyridyl diselenide

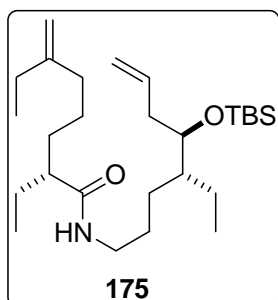
To a solution of selenium powder (6.0 g, 75.60 mmol) in EtOH anh. (130 mL) under N₂ stirred for 30 min at r.t., NaBH₄ (3.50 g, 91.0 mmol) in EtOH (20 mL) was added via cannula. After 30 min. 2-bromopyridine (7.27 mL, 75.60 mmol) was syringed to the mixture that was heated to reflux of 48 h. After that, the reaction mixture was allowed to cool to r.t. and then air was bubbled to the reaction mixture for 2 h. It was diluted with H₂O (250 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 35 mL). The organic layers were combined and filtered, dried over MgSO₄, and the solvents were removed *in vacuo*. Purification of the resulting oil by flash chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) afforded 2,2'-dipyridyl diselenide (8.61 g, 27.40 mmol, 72% yield) as a yellow solid.



Yellow solid. **R_f**: 0.30 (hexanes/EtOAc 80:20). **IR** (film) ν 3060, 1565, 1552, 1444, 1408, 1105 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (2H, ddd, $J = 4.5, J = 1.8, J = 1.0$ Hz), 7.69 (2H, ddd, $J = 8.0, J = 1.4, J = 1.0$), 7.41 (2H, ddd, $J = 8.0, J = 7.0, J = 1.0$), 6.95 (2H, ddd, $J = 7.0, J = 4.5, J = 1.4$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 148.8, 136.7, 122.8, 120.6.

A commercially available Me₃P solution (1.0 M in toluene, 300 μ L, 0.30 mmol) was added to a mixture of carboxylic acid **156** (22 mg, 0.12 mmol), azido derivative **164** (31 mg, 0.10 mmol) and 2,2'-dipyridyl diselenide (32 mg, 0.11 mmol) in toluene (0.2 mL), at 0 °C under N₂. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t. and further stirred for 72

h. The solution was cooled again to 0 °C, water (2 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min. Then, it was diluted with 1 M HCl (25 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The organic layers were rinsed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were removed *in vacuo*. Purification of the resulting oil by flash chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 90:10 to 70:30) afforded amide **175** in quantitative yield (45 mg, 0.10 mmol, 100% yield).

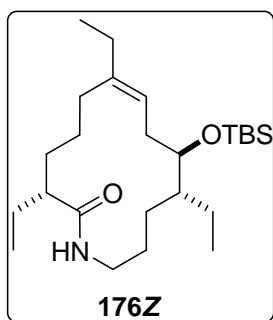


Colourless oil. **R_f**: 0.60 (hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +5.9 (c 0.97, CHCl₃). **IR** (film) ν 3286, 3077, 2960–2851, 1641, 1550, 1253 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (1H, tdd, *J* = 17.2, *J* = 10.2, *J* = 7.0, CH₂=CH), 5.53 (1H, br t, *J* = 6.0, NH), 5.03 (1H, m, CH_αH_β=CH), 5.00 (1H, m, CH_αH_β=CH), 4.68 (2H, m, C=CH₂), 3.71 (1H, ddd, *J* = 7.0, *J* = 5.2, *J* = 3.1, CHOTBS), 3.25 (2H, td, *J* = 12.2, *J* = 6.0, CH₂NH), 2.23–2.09 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.03–1.96 (4H, m, CH₂CCH₂), 1.94–1.87 (1H, m, COCH₂CH₂), 1.67–1.13 (13H, m), 1.01 (3H, t, *J* = 7.4, CH₃), 0.89 (6H, m, 2 × CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 151.2, 136.2, 116.4, 107.7, 73.6, 49.9, 44.8, 39.7, 37.8, 36.2, 32.5, 28.6 (×2), 28.2, 26.7, 26.1, 25.9, 22.5, 18.1, 12.3, 12.1 (×2), -4.2, -4.5. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₇H₅₃NO₂Si [M+H]⁺: 452.3924, found: 452.3922.

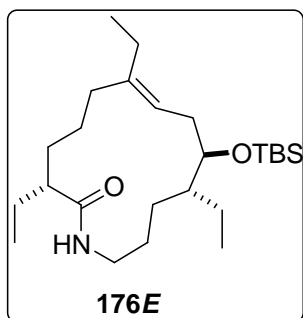
(2R,9R,10R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxi-2,6,10-triethyl-13-tridec-6-enelactam (176Z)

(2R,9R,10R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxi-2,6,10-triethyl-13-tridec-6-enelactam (176E)

To a solution of amide **175** (45.2 mg, 0.10 mmol) and 1,4-benzoquinone (1.1 mg, 0.01 mmol) in 50 mL of toluene under N₂ was added via cannula a solution of HG II catalyst (12.5 mg, 0.02 mmol) in 10 mL of toluene. The solution was stirred at 80 °C for 15 h and then it was filtered on Celite® with CH₂Cl₂, and concentrated *in vacuo*. The residue was analyzed by ¹H NMR (400 MHz) and was determined to be a mixture of **176Z** and **176E** isomers in 1:1.2 ratio. This crude residue was separated by flash column chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 98:2 to 95:5) to furnish **176Z** (15.6 mg, 0.037 mmol, 37% yield) and **176E** (20.4 mg, 0.048 mmol, 48% yield) as pure diastereomers according to the ¹H NMR (400 MHz).



Colourless wax. **R_f**: 0.22 (hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** +19.7 (c 1.06, CHCl₃). **IR** (film) ν 3282, 1641, 1604, 1463, 1253 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (1H, br dd, $J = 8.6, J = 4.0$ NH), 5.18 (1H, br t, $J = 7.6$, CH=C), 3.70–3.59 (2H, m, CH_aH_bNH + CHOTBS), 2.95 (1H, dddd, $J = 13.2, J = 6.4, J = 4.0, J = 2.6$, CH_aH_bNH), 2.25 (1H, ddd, $J = 13.6, J = 7.6, J = 5.0$, CH_aH_bCHOTBS), 2.17 (1H, ddd, $J = 13.6, J = 10.4, J = 5.2$, CH_aH_bCHOTBS), 2.07–1.92 (4H, m, CH₂CCH₂), 1.87 (1H, m, COCHCH₂), 1.68–1.13 (13H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$, CH₃), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$, CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$, CH₃), 0.02 (6H, s, Si(CH₃)₂). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 142.0, 118.9, 74.0, 49.9, 43.9, 39.1, 33.7, 32.4, 31.0, 30.2, 27.6, 27.5, 26.7, 26.0, 25.7, 22.1, 18.2, 12.8, 12.3, 10.6, -4.2, -4.5. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₂₅H₄₉NO₂Si [M+H]⁺: 424.3611; found: 424.3591.



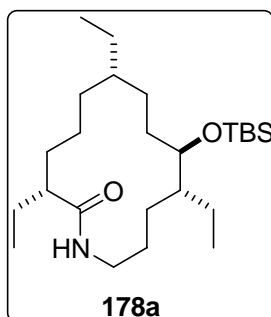
Colourless wax. **R_f**: 0.11 (hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** -4.6 (c 1.11, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3297, 1641, 1548, 1460, 1250 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (1H, br dd, $J = 6.6, J = 4.4$, NH), 5.19 (1H, br t, $J = 7.0$, CH=C), 3.67 (1H, ddd, $J = 7.5, J = 4.4, J = 3.0$, CHOTBS), 3.55 (1H, dddd, $J = 12.0, J = 10.7, J = 6.6, J = 4.0$, CH_aH_bNH), 3.01 (1H, dddd, $J = 12.0, J = 9.2, J = 5.2, J = 4.4$, CH_aH_bNH), 2.27 (1H, ddd, $J = 15.0, J = 7.0, J = 3.0$, CH_aH_bCHOTBS), 2.19 (1H, ddd, $J = 15.0, J = 7.5, J = 7.0$, CH_aH_bCHOTBS), 2.10–1.84 (5H, m, CH₂CCH₂ + COCHCH₂), 1.67–1.14 (13H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.6$, CH₃), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$, CH₃), 0.86 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.85 (3H, t, $J = 7.4$, CH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 141.4, 120.4, 73.4, 48.6, 43.5, 39.4, 34.1, 32.7, 31.6, 27.4, 26.3, 25.9, 25.2, 25.1, 24.0, 22.1, 18.1, 12.7, 12.3, 11.4, -4.3, -4.8. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₂₅H₄₉NO₂Si [M+H]⁺: 424.3611; found: 424.3595

To a solution of amide **177** (52 mg, 0.11 mmol) and 1,4-benzoquinone (1.0 mg, 0.011 mmol) in 50 mL of toluene under N₂ was added via cannula a solution of HG II catalyst (14 mg, 0.022 mmol) in 10 mL of toluene. The solution was stirred at 80 °C for 15 h and then it was filtered on Celite® with CH₂Cl₂, and concentrated *in vacuo*. The residue was analyzed by ¹H NMR (400 MHz) and was determined to be a mixture of **176Z** and **176E** isomers in a 1:1.2 ratio. This crude residue was separated by flash column chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/EtOAc 95:5) to furnish **176Z** (9 mg, 0.021 mmol, 19% yield) and **176E** (11.8 mg, 0.027 mmol, 25% yield) as pure diastereomers according to the ¹H NMR (400 MHz).

(2R,6S,9R,10R)-2,6,10-Triethyl-9-tert-butyldimethylsilyloxy-13-tridecanolactam (178a)

Macrolactam **176Z** (12.0 mg, 0.028 mmol) was dissolved in 1 mL of toluene and Pd/C (10 mg, 10% w/w) was added to the solution. The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 24 h under atmosphere of hydrogen at r.t. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the solvent was removed *in vacuo* to provide **178** as a white solid (11.3 mg, 0.028 mmol, 94% yield). The dr of the filtered product was 90:10 according to the ¹H NMR (400 MHz). Recrystallization of this crude product (hexanes/EtOAc 90:10) afford **178a** (10.6 mg, 0.024 mmol, 90% yield) with a dr ≥ 97:3.

Macrolactam **176E** (14.8 mg, 0.035 mmol) was dissolved in 1 mL of toluene and Pd/C (11 mg, 10% w/w) was added to the solution. The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 24 h under atmosphere of hydrogen at r.t. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the solvent was evaporated *in vacuo* to provide **178** as a white solid (14.3 mg, 0.034 mmol, 96% yield). The dr of the filtered product was 88:12 according to the ¹H NMR (400 MHz). Recrystallization of this crude product (hexanes/EtOAc 90:10) afford **178a** (12.1 mg, 0.028 mmol, 85% yield) with a dr ≥ 97:3.



White solid. **R_f**: 0.22 (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). **[α]_D** +15.6 (c 0.71, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3291, 1640, 1553, 1459, 1248, 1065 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 4.51 (1H, br dd, *J* = 8.8, *J* = 3.2, NH), 3.78 (1H, m, CH_aH_bNH), 3.50 (1H, dt, *J* = 9.0, *J* = 3.4, CHOTBS), 2.46 (1H, tdd, *J* = 13.4, *J* = 5.0, *J* = 3.2, CH_aH_bNH), 1.89–1.74 (1H, m, COCH₂), 1.68–1.15 (22H, m), 1.04 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.98 (3H, t, *J* = 7.2, CH₃), 0.90 (3H, t, *J* = 7.6, CH₃), 0.82 (3H, t, *J* =

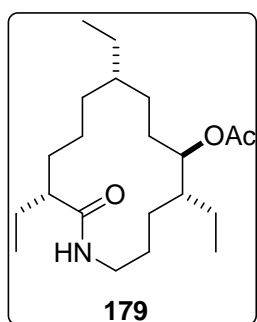
7.2, CH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 73.0, 50.9, 42.8, 39.0, 38.5, 33.7, 32.0, 27.8, 27.2 (×2), 26.6, 26.0, 25.9, 25.1, 22.6, 21.1, 18.1, 12.4, 12.3, 9.5, –3.9, –4.8. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₅H₅₁NO₂Si [M+H]⁺: 426.3767; found: 426.3761.

(2R,6S,9R,10R)-9-Acetoxy-2,6,10-triethyl-13-tridecanolactam (179)

To macrolactam **178a** (25.7 mg, 0.061 mmol) was added a stock solution of 1% HCl in aqueous ethanol (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. Then, it was filtered on a short pad of silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) and concentrated

in vacuo. The white solid residue obtained **11** (19.0 mg, 0.061 mmol, 100% yield) was used without further purification.

The crude macrolactam **11** (19.0 mg, 0.061 mmol) was dissolved in pyridine (1.5 mL) under N₂ and Ac₂O (0.5 mL) was added with syringe. The reaction mixture was stirred for 15 h at r.t. Then, it was concentrated *in vacuo* and coevaporated with toluene. The white residue was purified by flash column chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) to afford Sch 38518 aglycon **179** as a white solid (18.7 mg, 0.053 mmol, 88% yield).



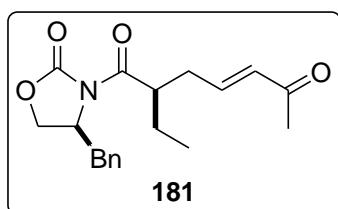
White solid. **R_f**: 0.28 (CH₂Cl₂/EtOAc 90:10). **[α]_D** +10.3 (c 0.70, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3293, 1719, 1639, 1547, 1444, 1374, 1245 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (1H, br dd, *J* = 8.0, *J* = 4.2, NH), 4.81 (1H, m, CH₂OAc), 3.74 (1H, m, CH₂H_bNH), 2.93 (1H, m, CH₂H_bNH), 2.03 (3H, s, OCCH₃), 1.95 (1H, m, COCH₂CH₂), 1.68–1.05 (22H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 7.4, CH₃), 0.84 (3H, t, *J* = 7.4, CH₃), 0.82 (3H, t, *J* = 7.4, CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 170.9, 76.1, 50.4, 41.1, 39.0, 38.5, 33.7, 31.9, 27.5, 27.0, 26.8, 26.1, 25.2, 24.6, 24.1, 21.7, 21.5, 12.5, 12.4, 10.2. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₅H₅₁NO₂Si [M+H]⁺: 354.3008; found: 354.3002.

2.2 Synthesis of Fluvirucinine B₁ (10)

2.2.1. Synthesis of acid 155

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-1,6-dioxo-4-hepten-1-yl]-2-oxazolidinone (181)

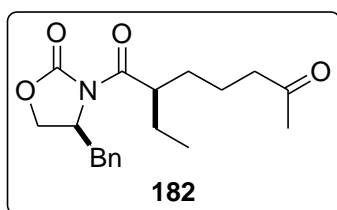
(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-1-oxo-4-penten-1-yl]-2-oxazolidinone **110** (1.66 g, 5.77 mmol) and methyl vinyl ketone (1.89 mL, 20.08 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (29 mL) under N₂. Then, a solution of Hoveyda–Grubbs II catalyst (HG II) (90 mg, 0.14 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ was added via cannula. The reaction mixture was stirred for 3 h at r.t. Then, it was filtered on Celite® with CH₂Cl₂ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the resultant oil by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 80:20 to 70:30) afforded **181** (1.86 g, 5.65 mmol, 98% yield) as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.23 (hexanes/EtOAc, 70:30). **[α]_D** +45.25 (c 1.77, CHCl₃). **IR** (film) ν 2965, 2926, 2863, 2359, 2340, 1774, 1694, 1673, 1388, 1211 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.26 (m, 3H, ArH), 7.21–7.19 (2H, m, ArH), 6.80 (1H, dt, *J* = 16.0, *J* = 7.2, CH₂CH=CH), 6.13 (1H, dt, *J* = 16.0, *J* = 1.3, CH=CHCO), 4.69 (1H, dddd, *J* = 10.0, *J* = 6.8, *J* = 6.6, *J* = 3.2, CHBn), 4.21 (1H, dd, *J* = 9.2, *J* = 1.5, OCH_aH_bCHN), 4.17 (1H, dd, *J* = 9.2, *J* = 3.2, OCH_aH_bCHN), 3.91 (1H, tt, *J* = 7.6, *J* = 5.6, COCH₂(CH₂)₂), 3.27 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.2, CH_aH_bPh), 2.69 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 10.0, CH_aH_bPh), 2.65 (1H, ddd, *J* = 14.4, *J* = 7.2, *J* = 6.0, *J* = 1.4, CH_aH_bCH=CH), 2.46 (1H, dddd, *J* = 14.4, *J* = 7.2, *J* = 6.0, *J* = 1.4, CH_aH_bCH=CH), 2.24 (3H, s, COCH₃), 1.78 (1H, dq, *J* = 15.2, *J* = 7.6, CHCH_aH_bCH₃), 1.58 (1H, ddq, *J* = 15.2, *J* = 7.6, *J* = 5.6, CHCH_aH_bCH₃), 0.93 (3H, t, *J* = 7.6, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 174.9, 153.1, 144.6, 135.1, 133.1, 129.3, 128.9, 127.3, 66.1, 55.4, 43.3, 37.9, 34.4, 26.9, 24.7, 11.4. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₉H₂₃NO₄ [M+H]⁺: 330.1698; found: 330.1700.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-1,6-dioxo-1-heptyl]-2-oxazolidinone (182)

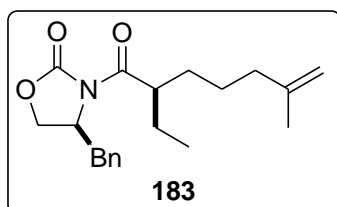
To a solution of **181** (600 mg, 1.84 mmol) in 9 mL of MeOH at r.t was added Pd/C (60 mg, 10% w/w). The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 3 h under 1 atm of hydrogen. The reaction mixture was filtered through Celite®, washed with CH₂Cl₂, concentrated, and purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc from 98:2 to 90:10) to afford **182** (609 mg, 1.84 mmol, 100% yield) as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.50 (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5). **[α]_D** +36.07 (c 1.73, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2929, 2875, 1771, 1692, 1445, 1386, 1348, 1208 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.22 (5H, m, ArH), 4.69 (1H, dddd, *J* = 6.5, *J* = 3.8, *J* = 3.3, *J* = 1.2, CHBn), 4.20–4.15 (2H, m, OCH₂CHN), 3.72 (1H, tt, *J* = 6.8, *J* = 5.6, COCH(CH₂)₂), 3.35 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.3, CH_αH_bPh), 2.74 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 10.0, CH_αH_bPh), 2.14 (2H, t, *J* = 6.8, CH₂COCH₃), 1.77–1.49 (6H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4, COCH₃), 0.91 (3H, t, *J* = 7.2, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 208.4, 178.3, 153.2, 135.4, 129.4, 128.9, 127.3, 65.9, 55.3, 43.8, 43.3, 38.0, 31.2, 29.9, 24.8, 21.1, 11.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₉H₂₅NO₄ [M+H]⁺: 332.1854; found: 332.1856.

(S)-4-Benzyl-3-[(R)-2-ethyl-3-methyl-1-oxo-6-hepten-1-yl]-2-oxazolidinone (**183**)

A 0.5 M solution of Cp₂TiMe₂ in toluene (2.56 mL, 1.28 mmol) was added under N₂ to a solution of methyl ketone **182** (243 mg, 0.73 mmol) and DMF (14 μL, 0.18 mmol) in toluene (2.4 mL). The resulting orange solution was shielded from the light and stirred at 70 °C for 15 h. Then, it was filtered on Celite® with hexanes and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/hexanes from 50:50 to 70:30) afforded **183** (175 mg, 0.53 mmol, 73% yield) and **182** (53 mg, 0.16 mmol).

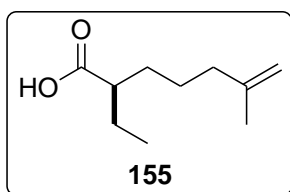


Pale yellow oil. **R_f**: 0.40 (CH₂Cl₂/hexanes, 80:30). **IR** (film) ν 1778, 1697, 1456, 1388, 1209 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.22 (5H, m, ArH), 4.73–4.67 (3H, m, CHBn + C=CH₂), 4.17 (2H, dd, *J* = 5.2, *J* = 3.4, OCH₂CHN), 3.75 (1H, tt, *J* = 7.9, *J* = 5.4, COCH(CH₂)₂), 3.32 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.3, CH_αH_bPh), 2.72 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 9.8, CH_αH_bPh), 2.04 (2H, t, *J* = 7.1, CH₂CCH₃), 1.78–1.71 (2H, m), 1.61–1.47 (4H, m), 1.02 (3H, t, *J* = 7.2, CCH₃), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.7, 145.5, 135.4, 129.4, 128.9, 127.3, 110.1, 65.9, 55.6, 44.6, 38.1, 37.7, 31.5, 25.0, 22.3, 11.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₀H₂₇NO₃ [M+H]⁺: 330.2067; found: 330.2064.

(R)-2-Ethyl-6-methyl-6-heptenoic acid (**155**)

The methylenated product **183** (294 mg, 0.90 mmol) was dissolved in 13 mL of THF and cooled in an ice-water bath. Hydrogen peroxide 30% w/w (1 mL, 9.0 mmol) was added, followed by a solution 1 M of LiOH (2.70 mL, 2.69 mmol) in water, and it was allowed to

slowly warm up to r.t. After 16 h, in an ice-water bath, the reaction was quenched by the addition of 10 mL of 1 M solution of NaHSO₃. Stirring was maintained for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a separation funnel, diluted with NaOH 2 M (20 mL) and CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The layers were separated and the aqueous phase was diluted with HCl 2 M (40 mL) and was extracted again with Et₂O (3 × 25 mL) and washed with brine (30 mL). The organic extract was dried over MgSO₄ and filtered, and the solvent was removed *in vacuo*. Flash column chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂ to 80:20 CH₂Cl₂/EtOAc) gave the desired acid **155** (149 mg, 0.87 mmol, 97% yield) as a colourless oil.

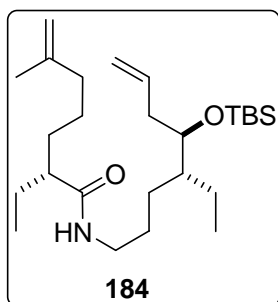


Colourless oil. **R_f**: 0.26 (CH₂Cl₂/EtOAc, 95/05). **IR** (diamond ATR) ν 3460–2567, 1701, 1645, 1460, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (1H, br s, CH_aCH_b=C), 4.67 (1H, br s, CH_aCH_b=C), 2.31 (1h, tt, *J* = 8.5, *J* = 5.0, COCH₂(CH₂)₂), 2.02 (2H, t, *J* = 7.0, CH₂CCH₃), 1.70 (3H, s, CCH₃), 1.68–1.44 (6H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.2, CHCH₂CH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 182.0, 145.4, 110.1, 46.9, 37.6, 31.2, 25.2 (×2), 22.2, 11.7. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₀H₁₈O₂ [M–H]⁻: 169.1234; found: 169.1231.

2.2.2. Synthesis macrolactam **56a**

(2R)-N-[(4R,5R)-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxi-4-ethyl-7-octenyl]-2-ethyl-6-methyl-6-heptenamamide (**184**)

A commercial available Me₃P solution (1.0 M in toluene, 550 μ L, 0.55 mmol) was added to a mixture of carboxylic acid **155** (38 mg, 0.22 mmol), azido derivative **164** (45 mg, 0.14 mmol) and 2,2'-dipyridyl diselenide (76 mg, 0.24 mmol) in toluene (1.0 mL), at 0 °C under N₂. The reaction mixture was allowed to warm up to r.t and further stirred for 72 h. The solution was cooled again to 0 °C, water (2 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min. Then, it was diluted with 1 M HCl (25 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The organic layers were rinsed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were removed *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂/EtOAc 95:5 to 90:10) afforded amide **184** (55 mg, 0.13 mmol, 91% yield).

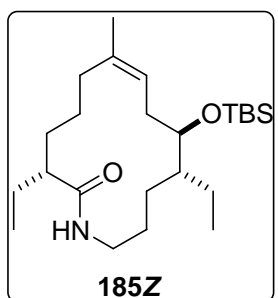


Colourless oil. **R_f**: 0.67 (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). **IR** (film) ν 3286, 3077, 2960–2851, 1771, 1641, 1550, 1253 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (1H, tdd, $J = 17.2, J = 10.4, J = 7.2$, CH₂=CH), 5.48 (1H, br t, $J = 5.0$, NH), 5.03 (1H, m, CH _{α} H _{β} =CH), 5.00 (1H, m, CH _{α} H _{β} =CH), 4.68 (1H, br s, C=CH _{α} H _{β}), 4.65 (1H, br s, C=CH _{α} H _{β}), 3.71 (1H, ddd, $J = 7.0, J = 3.6, J = 3.2$, CHOTBS), 3.25 (2H, m, CH₂NH), 2.22–2.09 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.00 (2H, br t, $J = 7.2$, CCH₂), 1.93–1.86 (1H, m, COCHCH₂), 1.69 (3H, s, CH₃), 1.65–1.14 (m, 13H), 0.89 (6H, m, 2 \times CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 145.5, 136.2, 116.4, 109.9, 73.6, 49.8, 44.8, 39.7, 37.8, 37.7, 32.4, 28.2 ($\times 2$), 26.7, 26.1, 25.9 ($\times 3$), 25.6, 22.5, 22.3, 18.1, 12.1 ($\times 2$), -4.2, -4.5.

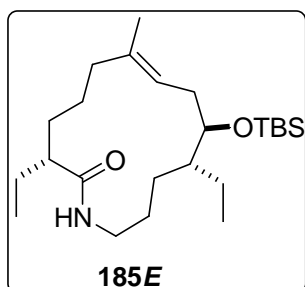
(2R,9R,10R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxi-2,6,10-triethyl-13-tridec-6-enelactam (185Z)

(2R,9R,10R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxi-2,6,10-triethyl-13-tridec-6-enelactam (185E)

To a solution of amide **184** (48 mg, 0.11 mmol) and 1,4-benzoquinone (1.1 mg, 0.01 mmol) in 50 mL of toluene under N₂ was added via cannula a solution of HG II catalyst (14 mg, 0.02 mmol) in 10 mL of toluene. The solution was stirred at 80 °C for 15 h and then it was filtered on Celite® with CH₂Cl₂, and concentrated *in vacuo*. The residue was analyzed by ¹H NMR (400 MHz) and was determined to be a mixture of **185Z** and **185E** isomers in a 5:1 ratio. This crude residue was separated by flash column chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 98:2 to 95:5) to furnish **185Z** (32 mg, 0.078 mmol, 71% yield) and **185E** (4 mg, 0.009 mmol, 8%) as pure diastereomers according to the ¹H NMR (400 MHz).



Colourless wax. **R_f**: 0.30 (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). **[α]_D** +19.8 (c 1.20, CHCl₃). **IR** (film) ν 3286, 2931, 2857, 1641, 1552, 1459, 1253 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (1H, m), 5.19 (1H, br t, $J = 6.8$), 3.68–3.57 (2H, m), 2.98 (1H, dddd, $J = 7.2, J = 3.6, J = 2.8, J = 1.6$), 2.20 (2H, m), 2.04 (1H, td, $J = 12.8, J = 5.6$), 2.05–1.94 (1H, m), 1.86 (1H, td, $J = 12.4, J = 4.0$), 1.68 (3H, s), 1.66–1.20 (13H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$), 0.89 (9H, s), 0.81 (3H, t, $J = 7.2$), 0.03 (6H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 136.4, 120.6, 73.9, 49.7, 43.9, 39.1, 33.6, 32.8, 32.4, 27.5, 26.9, 26.7, 25.9 ($\times 3$), 25.7, 24.0, 21.9, 18.2, 12.3, 10.5, -4.2, -4.6. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₂₄H₄₇NO₂Si [M+H]⁺: 410.3445; found: 410.3448.



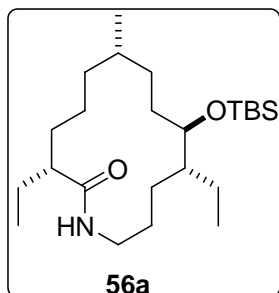
Colourless wax. **R_f**: 0.25 (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28-5.25 (2H, m), 3.70 (1H, ddd, *J* = 7.2, *J* = 4.0, *J* = 2.8), 3.60 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.09–1.92 (3H, m), 1.70–1.17 (11H, m), 1.60 (3H, s), 0.91-0.87 (6H, m), 0.89 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.04 (3H, s). **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₄H₄₇NO₂NaSi [M+H]⁺: 432.3266; found: 432.3268.

(2R,6S,9R,10R)-9-tert-butyl dimethylsilyloxy-2,10-diethyl-6-methyl-13-tridecanolactam (56a)

Macrolactam **185Z** (12.5 mg, 0.03 mmol) was dissolved in 1 mL of EtOH and Pd/C (12 mg, 10% w/w) was added to the solution. The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 24 h under atmosphere of hydrogen at r.t. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the solvent was removed *in vacuo* to provide **56** as a white solid (8.3 mg, 0.021 mmol, 66% yield). The dr of the filtered product was 91:9 according to the ¹H MNR (400 MHz).

Macrolactam **185E** (6.1 mg, 0.015 mmol) was dissolved in 1 mL of EtOH and Pd/C (6 mg, 10% w/w) was added to the solution. The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 24 h under atmosphere of hydrogen at r.t. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the solvent was evaporated *in vacuo* to provide **56** as a white solid (4.2 mg, 0.01 mmol, 68% yield). The dr of the filtered product was 90:10 according to the ¹H MNR (400 MHz).

A mixture of macrolactam **185Z:185E** (38 mg, 0.09 mmol) was dissolved in 1 mL of toluene and Pd/C (35 mg, 10% w/w) was added to the solution. The heterogeneous mixture was purged with hydrogen several times, and then stirred for 24 h under atmosphere of hydrogen at r.t. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the solvent was evaporated *in vacuo* to provide **56** as a white solid (29 mg, 0.071 mmol, 79% yield). The dr of the filtered product was >95:5 according to the ¹H MNR (400 MHz).

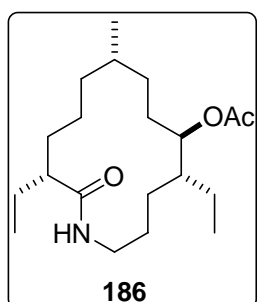


White solid. **R_f**: 0.58 (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5). **[α]_D** +8.90 (c 1.12, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3286, 2956, 2931, 1641, 1548, 1463, 1251, 1068 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ 4.59 (1H, dd, *J* = 9.2, *J* = 3.2), 3.77 (1H, m), 3.54 (1H, dt, *J* = 9.2, *J* = 3.2), 2.48 (1H, m), 1.89–1.77 (1H, m), 1.75–1.19 (20H, m), 1.03 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8), 0.89 (3H, t, *J* = 7.6), 0.82 (3H, t, *J* = 7.2), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 73.1, 50.9, 42.9, 38.6, 34.8, 34.1, 31.5, 28.5, 27.0, 26.3, 26.2, 25.9, 25.2, 24.4, 21.1, 20.8, 18.4, 12.5, 9.2, -3.7, -4.7. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₄H₄₉NO₂Si [M+H]⁺: 412.3605; found: 412.3606.

(2R,6S,9R,10R)-9-Acetoxy-2,6,10-triethyl-13-tridecanelactam (**186**)

To macrolactam **56a** (17 mg, 0.041 mmol) was added a stock solution of 1% HCl in aqueous ethanol (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. Then, it was filtered on a short pad of silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) and concentrated *in vacuo*. The white solid residue, **10** (10.7 mg, 0.036 mmol, 88% yield), was used without further purification.

The crude macrolactam **10** (10.7 mg, 0.036 mmol) was dissolved in pyridine (1.5 mL) under N₂ and Ac₂O (0.5 mL) was added with syringe. The reaction mixture was stirred for 15 h at r.t. Then, it was concentrated *in vacuo* and coevaporated with toluene. The white residue was purified by flash column chromatography on silica gel (from CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/EtOAc 80:20) to afford Sch 38518 aglycon **186** as a white solid (7.7 mg, 0.023 mmol, 63% yield).



White solid. **R_f**: 0.11 (CH₂Cl₂/EtOAc 90:10). **[α]_D** -8.0 (c 0.25, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3293, 1719, 1639, 1547, 1444, 1374, 1245 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.56 (1H, m), 4.81 (1H, ddd, *J* = 18.4, *J* = 5.6, *J* = 4.0), 3.76 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.98–1.91 (1H, m), 1.68–1.03 (20H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 7.6), 0.86 (3H, t, *J* = 7.6), 0.82 (3H, t, *J* = 7.6). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 170.9, 76.6, 50.0, 41.1, 39.0, 33.7, 33.3, 31.3, 27.3, 27.0, 26.3, 26.1, 25.0, 23.3, 21.5, 21.3, 20.8, 12.3, 10.2. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₀H₃₇NO₃ [M+H]⁺: 340.2846; found: 340.2852.

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 3

EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER 3

| | |
|---|-----|
| 3.1. Synthesis L-micosamine precursor 222 | 207 |
| 3.1.1. The first synthetic approach | 207 |
| 3.1.2. The second synthetic approach | 221 |
| 3.1.3. The third synthetic approach | 232 |
| 3.2. Synthesis D-micosamine precursor <i>ent</i>-222 | 235 |

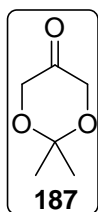
EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 3

3.1. SYNTHESIS L-MICOSAMINE PRECURSOR 222

3.1.1. The first synthetic approach

2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one(187)

A 2 L round-bottom flask, equipped with a magnetic stirring bar, was filed with 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochloride (78.0 g, 500 mmol), DMF (160 mL), 2,2-dimethoxypropane (63.8 g, 600 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (3.35 g, 25 mmol). The mixture was stirred at rt for 40 h. Then Et₃N (4,2 mL) was added followed by removal of the solvent under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (1,2 L) and Et₃N (67 mL) and stirred at rt 10 min. The precipitate was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude β-amino alcohol (50 g, 310 mmol) was then transferred to a 2 L three-necked round-bottom flask, equipped with an overhead stirrer, dropping funnel and thermometer and was dissolved in H₂O (450 mL). KH₂PO₄ (42.4 g, 310 mmol) was added and the solution was cooled to 5 °C. Then, an aq NaIO₄ solution (0,5 M, 940 mL,) was added dropwise over 3 h while the temperature was maintained at 5-10 °C. The cooling bath was removed and the mixture was stirred at rt for 15 h. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 50 mL). The combined organic layers were washed with NaHSO₃ (70 mL) and brine (70 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by distillation using a Vigreux column to afford 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one **187** as a colorless oil (27,5 g, 71% yield; 2 steps).

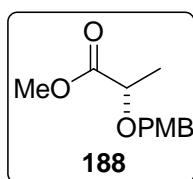


Colourless oil. **R_f**: 0.70 (Hexanes/EtOAc 70:30). **IR** (diamond ATR) ν 3473,2940, 1743, 1444, 1427, 1270 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (4H, s), 1.45 (6H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 208.0, 100.1, 66.8, 23.5.

Methyl (*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)propanoate (188)

A solution of PMBCl (1.85 mL, 19.65 mmol), NaH (60% w/w dispersion in mineral oil, 630 mg, 15.75 mmol) in DMF (35 mL) at 0 °C was added dropwise methyl (*S*)-lactate (1.09 g, 10.5 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h and then it was allowed to rt for 15 h. Then it was poured over H₂O (15 mL) and extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (50 mL) and brine (50 mL), dried over

MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column on silica gel (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) gave **188** in 78% yield (1.76 g, 7.86 mmol).



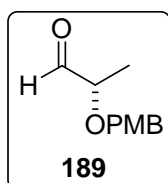
Colourless syrup. **R_f**: 0.48 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** –69.8 (c 1.26, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2991, 2953, 2836, 1749, 1450, 1133 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (2H, d, *J* = 8.6), 6.88 (2H, d, *J* = 8.6), 4.61 (1H, d, *J* = 11.5), 4.39 (1H, d, *J* = 11.5), 4.05 (1H, q, *J* = 7.0), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s), 1.42 (3H, d, *J* = 7.0). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 159.4, 129.7, 129.6, 113.9, 73.6, 71.7, 55.3, 51.9, 18.7.

General procedure (GP2) for reduction of ester to aldehyde

To a round-bottom flask charged with ester (4.57 mmol) and CH₂Cl₂ (15 mL) at –78 °C was added DIBAL-H (1.0 M in toluene 5.72 mL, 5.72 mmol). After 25 min at –78 °C was added MeOH (6 mL) and then it was allowed to warm to rt. An aq potassium sodium tartrate solution (2.0 M, 30 mL) was added and stirred for 2 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (3 × 50 mL), washed with brine (70 mL), dried with MgSO₄, filtered and after evaporation under reduced pressure the crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, hexanes/ EtOAc)

(S)-2-(4-Methoxybenzyloxy)propanal (189)

According to GP2 **188** (500 mg, 2.23 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 4.46 mL, 4.46 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) to give **189** (375 mg, 1.94 mmol) in 87 % yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** –25.0 (c 0.95, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2940, 2840, 1730, 1615, 1250, 1035 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (1H, d, *J* = 1.7), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6), 6.89 (2H, d, *J* = 8.6), 4.58 (1H, d, *J* = 11.5), 4.53 (1H, d, *J* = 11.5), 3.87 (1H, qd, *J* = 1.7, *J* = 6.8), 3.81 (3H, s), 1.31 (3H, d, *J* = 6.8). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 159.5, 129.6, 129.3, 113.9, 79.1, 71.7, 55.2, 15.3.

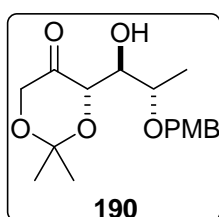
General procedure (GP3) for the proline-catalyzed asymmetric aldol reactions with **187** as the donor

The aldehyde (4.56 mmol) in DMSO (6 mL) was added via canula to a round-bottom flask charged with proline (315 mg, 2.74 mmol), ketone **187** (1.78 g, 13.69 mmol) and water (500 μ L, 27.8 mmol) in DMSO (9 mL). The resulting mixture was stirred for 24 h at rt. The reaction was quenched by addition of brine (50 mL) followed by extraction with

EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and after evaporation under reduced pressure the crude product was purified by silica gel column flash chromatography (hexanes/EtOAc).

(S)-4-((1S,2S)-1-Hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (190)

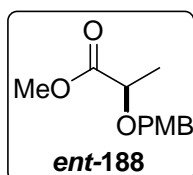
According to GP3 aldehyde **189** (97 mg, 0.5 mmol), L-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give **190** (144 mg, 0.44 mmol, 91 %) as a diastereomeric mixture (dr (*anti/syn*) 1.5:1.0) determined by ¹H RMN (400 MHz) and HPLC.



Colourless oil. **R_f**: 0.22 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** -115.8 (c 1.20, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.6), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6), 4.59 (1H, d, *J* = 11.2), 4.44 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 6.4), 4.39 (1H, d, *J* = 11.2), 4.27 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 17.2), 4.04 (1H, *J* = 17.2), 3.84 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.23 (1H, brd, *J* = 3.6), 1.43 (6H, s), 1.26 (3H, d, *J* = 6.4). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.9, 159.1, 130.6, 129.3, 113.7, 101.0, 77.2, 73.7, 72.9, 70.8, 66.7, 55.3, 29.7, 23.9, 23.6, 15.5. **HPLC** (Chiracel AD-H, Hex:iPrOH 90:10, 1.0 mL/min) **t_R** = 7.1 min **190a**; **t_R** = 9.9 min **190b**.

Methyl (R)-2-(4-methoxybenzyloxy)propanoate (ent-188)

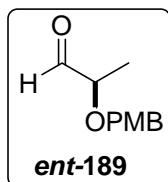
To a solution of PMBCl (1.85 mL, 19.65 mmol), NaH (60% w/w dispersion in mineral oil, 630 mg, 15.75 mmol) in DMF (35 mL) at 0 °C was added dropwise methyl (*R*)-lactate (1.09 g, 10.5 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C 2.5 h and then it was allowed to rt for 15 h. Then it was poured over H₂O (15 mL) and extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column on silica gel (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) gave **ent-188** in 65% yield (1.53 g, 6.83 mmol).



Colourless syrup. **R_f**: 0.48 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +71.3 (c 0.90, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2991, 2953, 2836, 1749, 1450, 1133 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (2H, d, *J* = 8.6), 6.88 (2H, d, *J* = 8.6), 4.61 (1H, d, *J* = 11.5), 4.39 (1H, d, *J* = 11.5), 4.05 (1H, q, *J* = 7.0), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s), 1.42 (3H, d, *J* = 7.0). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 159.4, 129.7, 129.6, 113.9, 73.6, 71.7, 55.3, 51.9, 18.7.

(R)-2-(4-Methoxybenzyloxy)propanal (ent-189)

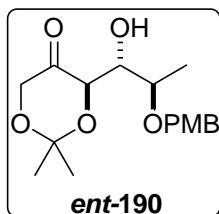
According to GP2 **ent-188** (300 mg, 1.34 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 2.68 mL, 2.68 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) to give **ent-189** (248 mg, 1.28 mmol) in 95 % yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +26.3 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2940, 2840, 1730, 1615, 1250, 1035 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (1H, d, *J* = 1.7), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6), 6.89 (2H, d, *J* = 8.6), 4.58 (1H, d, *J* = 11.5), 4.53 (1H, d, *J* = 11.5), 3.87 (1H, qd, *J* = 1.7, *J* = 6.8), 3.81 (3H, s), 1.31 (3H, d, *J* = 6.8). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 159.5, 129.6, 129.3, 113.9, 79.1, 71.7, 55.2, 15.3.

(R)-4-((1R,2R)-1-Hydroxy-2-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (ent-190)

According to GP3 aldehyde **ent-189** (97 mg, 0.5 mmol), D-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give **ent-190** (139 mg, 0.43 mmol) in 86 % yield as a diastereomeric mixture (dr (*anti*/*syn*) 1.1:1.0) determined by ¹H RMN (400 MHz) and HPLC.



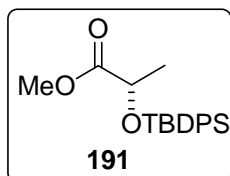
Colourless oil. **R_f**: 0.19 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +106.6 (c 1.05, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.4), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6), 4.59 (1H, d, *J* = 11.2), 4.44 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 6.4), 4.39 (1H, d, *J* = 11.2), 4.27 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 17.2), 4.04 (1H, *J* = 17.2), 3.84 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.23 (1H, br d, *J* = 3.6), 1.43 (6H, s), 1.27 (3H, d, *J* = 6.4). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.9, 159.1, 130.5, 129.3, 113.7, 101.0, 77.2, 73.7, 72.9, 70.8, 66.7, 55.3, 29.7, 23.9, 23.6, 15.5. **HPLC** (Chiracel AD-H, Hex:*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min) **t_R** = 7.1 min **ent-190a**; **t_R** = 9.6 min **ent-190b**.

Methyl (S)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanoate (191)

A solution of methyl (*S*)-lactate (1.09 g, 10.5 mmol), imidazole (1.71 g, 25.2 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C was added dropwise TBDPSCI (3.22 mL, 12.6 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C 1 h and then it was allowed to rt.

The reaction was stopped after 15 h by adding over brine (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and

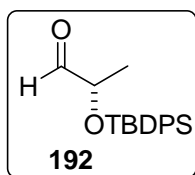
concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give **191** in 98% yield (3.52 g, 10.29 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.71 (Hexanes/EtOAc 75:25). **[α]_D** -46.9 (c 1.17, CHCl₃) **IR** (diamond ATR) ν 2962, 1750, 1598, 1472, 1097 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.60 (4H, m), 7.50-7.30 (6H, m), 4.28 (1H, q, *J* = 6.6), 3.56 (3H, s), 1.37 (3H, d, *J* = 6.6), 1.09 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 135.9, 135.7, 133.5, 133.1, 129.8, 127.6, 127.5, 68.9, 51.6, 26.8, 21.3, 19.2.

(S)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)propanal (**192**)

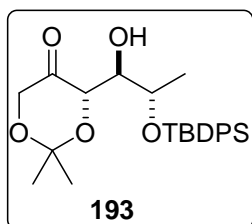
According to GP1 **191** (514 mg, 1.5 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 1.88 mL, 1.88 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) to give **192** (444 mg, 1.42 mmol) in 95% yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.33 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -11.2 (c 1.50, EtOH). **IR** (diamond ATR) ν 3072, 2934, 2893, 2859, 2711, 1740, 1428, 1112 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (1H, d, *J* = 1.2), 7.68-7.64 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 4.10 (1H, qd, *J* = 1.2, *J* = 7.0), 1.22 (3H, d, *J* = 7.0), 1.11 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.6, 135.7, 135.6, 133.2, 132.9, 130.0, 129.9, 127.8, 127.7, 74.4, 26.8, 19.2, 18.4.

(S)-4-((1R,2S)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (**193**)

According to GP3 aldehyde **192** (156 mg, 0.5 mmol), L-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give **193** (202 mg, 0.46 mmol) in 91% yield as a diastereomeric mixture (dr (*anti/syn*) 95:5) determined by ¹H RMN (400 MHz) and HPLC.

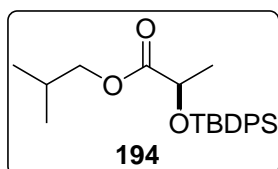


Colourless oil. **R_f**: 0.48 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** -71.1 (c 0.90, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 4.36 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 6.8), 4.20 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 17.3), 4.14 (1H, qd, *J* = 2.0, *J* = 6.4), 3.96 (1H, d, *J* = 17.3), 3.83 (1H, ddd, *J* = 2.8, *J* = 4.0, *J* = 6.8), 2.91 (1H, d, *J* = 4.0), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.10 (3H, d, *J* = 6.4), 1.06 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 135.9×2, 134.2, 133.6, 129.7, 129.6, 127.6, 127.5, 100.9, 74.4, 73.3, 69.9, 66.7, 27.0, 23.7×2, 19.3, 18.2.

HPLC (Chiracel AD-H, Hex:iPrOH 95:5, 1.0 mL/min) $t_R = 5.7$ min **193b**; $t_R = 6.4$ min **193a**.
HRMS (ESI+) m/z calcd. for $C_{25}H_{34}O_5Si$ $[M+H]^+$: 443.2248; found: 443.2249.

Isobutyl (*R*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propanoate (**194**)

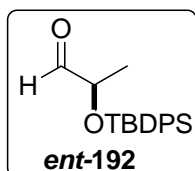
A solution of isobutyl (*R*)-lactate (1.14 g, 7.85 mmol) and imidazole (1.28 g, 18.84 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added dropwise TBDPSCI (2.41 mL, 9.42 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C 1 h and then it was allowed to warm to rt. The reaction was stopped after 15 h by adding over brine (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give **194** in 75% yield (2.25 g, 5.85 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** +42.5 (c 1.66, $CHCl_3$). **IR** (diamond ATR) ν 3072, 2962, 2859, 1756, 1472, 1428, 1137, 1112 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.65 (4H,m), 7.43-7.30 (6H, m), 4.29 (1H, q, $J = 6.6$), 3.76 (2H, d, $J = 6.7$), 1.82 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J = 6.6$), 1.09 (9H, s), 0.85 (6H, d, $J = 6.7$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 135.8, 135.7, 133.6, 133.1, 129.7, 127.5×2, 70.7, 68.9, 27.6, 26.8, 21.4, 19.3, 19.0×2.

(*R*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanal (*ent*-**192**)

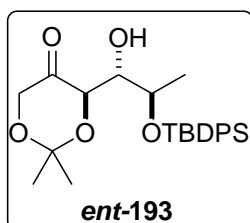
According to GP2 **194** (577 mg, 1.5 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 1.88 mL, 1.88 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) to give *ent*-**192** (454 mg, 1.45 mmol) in 97% yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** +10.7 (c 1.56, EtOH). **IR** (diamond ATR) ν 3072, 2934, 2893, 2859, 2711, 1740, 1428, 1112 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (1H, d, $J = 1.2$), 7.68-7.64 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 4.10 (1H, qd, $J = 1.2, J = 7.0$), 1.22 (3H, d, $J = 7.0$), 1.11 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 203.6, 135.7, 135.6, 133.2, 132.9, 130.0, 129.9, 127.8, 127.7, 74.4, 26.9, 19.3, 18.4.

(R)-4-((1S,2R)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (ent-193)

According to GP3 aldehyde **ent-192** (156 mg, 0.5 mmol), D-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give **ent-193** (202 mg, 0.46 mmol) in 91% yield as a diastereomeric mixture (dr (*anti/syn*) 95:5) determined by ¹H RMN (400 MHz) and HPLC.

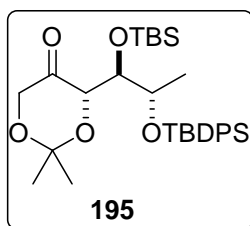


Colourless oil. **R_f**: 0.48 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +72.9 (c 0.95, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 4.36 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 6.8), 4.20 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 17.3), 4.14 (1H, qd, *J* = 2.0, *J* = 6.4), 3.96 (1H, d, *J* = 17.3), 3.83 (1H, ddd, *J* = 2.8, *J* = 4.0, *J* = 6.8), 2.90 (1H, d, *J* = 4.0), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.10 (3H, d, *J* = 6.4), 1.06 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 135.9×2, 134.3, 133.6, 129.7, 129.6, 127.6, 127.5, 100.9, 74.4, 73.3, 69.9, 66.7, 27.0, 23.7×2, 19.3, 18.2. **HPLC** (Chiracel AD-H, Hex:PrOH 95:5, 1.0 mL/min) **t_R** = 6.1 min **ent-193b**; **t_R** = 6.6 min **ent-193a**. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₅H₃₄O₅Si [*M*+*H*]⁺: 443.2248; found: 443.2246.

(S)-4-((1R,2S)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (195)

To a solution of **193** (144 mg, 0.32 mmol) and imidazole (99 mg, 1.46 mmol) in DMF (2 mL) was added in one portion TBSCl (181 mg, 1.20 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 h, and then was quenched with NH₄Cl sat, extracted with EtOAc (3×10 mL) and brine (50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column on silica gel (from hexanes/EtOAc 95:5 to 70:30) gave **195** in 70% yield (100% brsm) (124 mg, 0.22 mmol).

To a solution of **193** (198 mg, 0.61 mmol) and 1,6-lutidine (280 μL, 2.44 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at -78 °C was added dropwise TBSOTf (420 μL, 1.83 mmol). Stirring was continued for additional 30 min at -78 °C and then was allowed to warm to rt overnight. The mixture reaction was quenched with NaHCO₃ (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column on silica gel (hexanes/EtOAc 95:5) afforded **195** in 58% yield (198 mg, 0.35 mmol).

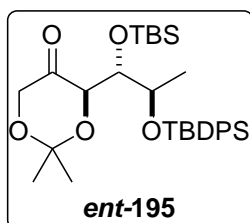


Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** -61.4 (c 1.70, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2930, 2889, 2856, 1748, 1427, 1252, 1224, 1041 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 4.63 (1H, dd, *J* = 2.0, *J* = 1.4), 4.38 (1H, dq, *J* = 7.6, *J* = 6.4), 4.11 (1H, dd, *J* = 16.2, *J* = 1.4), 3.83 (1H, dd, *J* = 7.8, *J* = 2.0), 3.80 (1H, d, *J* = 16.4), 1.42 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.02 (9H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.0), 0.82 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s). **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₅₂NO₅Si₂ [M+H]⁺: 574.3375; found: 574.3379.

(R)-4-((1S,2R)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (ent-195)

To a solution of **ent-193** (167 mg, 0.38 mmol) and imidazole (39 mg, 0.57 mol) in DMF (2 mL) TBSCl (72 mg, 0.48 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred 12 h, and then was quenched with NH₄Cl sat, extracted with EtOAc (3×10 mL) and brine. (50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column on silica gel (from hexanes/EtOAc 95:5 to 70:30) gave **ent-195** in 65% yield (100% brsm) (137 mg, 0.25 mmol).

To a solution of **ent-193** (80 mg, 0.24 mmol) and 2,6-lutidine (143 μ L, 1.24 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) at -78 °C TBSOTf (211 μ L, 0.92 mmol) was added dropwise. Stirring was continued for additional 30 min at -78 °C and then was warmed to rt overnight. The reaction mixture was quenched with satd NaHCO₃ solution (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column on silica gel (hexanes/EtOAc 95:5) afforded **ent-195** in 76% yield (104 mg, 0.18 mmol).



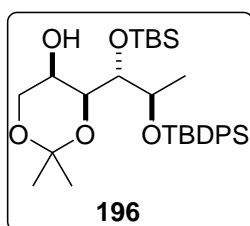
Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** +52.1 (c 1.37, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2930, 2889, 2856, 1753, 1462, 1252, 1224, 1110 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.68 (4H, m), 7.44-7.35 (6H, m), 4.63 (1H, dd, *J* = 2.0, *J* = 1.4), 4.38 (1H, dq, *J* = 7.6, *J* = 6.4), 4.11 (1H, dd, *J* = 16.2, *J* = 1.4), 3.83 (1H, dd, *J* = 8.0, *J* = 1.8), 3.80 (1H, d, *J* = 16.2), 1.42 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.02 (9H, s), 1.01 (3H, d, *J* = 6.0), 0.82 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s). **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₅₂NO₅Si₂ [M+H]⁺: 574.3375; found: 574.3373.

General procedure (GP4) for reduction of the carbonyl group

To a solution of ketone (100 mg, 0.17 mmol) in THF (1 mL) were added dropwise L-selectride (1 M solution in THF, 240 μ L, 240 mmol) at -78 $^{\circ}$ C. After 3 h the reaction mixture was warmed to rt, then Et₂O (2 mL) and NH₄Cl sat solution (2 mL) were added, was stirred for 10 min and was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and after evaporation under reduced pressure the crude product was purified by silica gel column flash chromatography (hexanes/EtOAc).

(4S,5R)-4-((1S,2R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol (196)

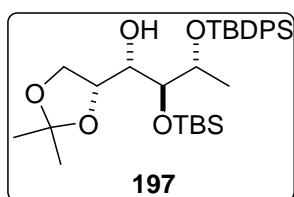
According to GP4 ketone **enf-195** (100 mg, 0.17 mmol) was reacted with L-selectride (1 M solution in THF, 240 μ L, 240 mmol) to give **196** (91 mg, 0.16 mmol) in 93% yield as a single diastereomer (dr (*syn/anti*) \geq 98:2) determined by ¹H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.22 (Hexanes/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (4H, m), 7.46-7.35 (6H, m), 4.02 (1H, dq, *J* = 6.4, *J* = 4.0), 3.88-3.84 (2H, m), 3.79-3.74 (2H, m), 3.49 (1H, br d, *J* = 4.0), 3.28 (1H, br d, *J* = 6.4), 1.36 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.05 (3H, d, *J* = 6.4), 0.90 (9H, s), 0.17 (3H, s), 0.14 (3H, s).

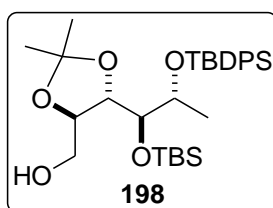
(4R,5S)-5-((1S,2R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)prop-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (198)

To a solution of **196** (36 mg, 0.06 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 $^{\circ}$ C was added a catalytic amount of TFA. The reaction mixture was stirred overnight at rt and then was added satd NaHCO₃ solution (2 mL) and stirred for 10 min. After extraction with CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL), washed with brine, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (from hexanes/EtOAc 90:10 to 70:30) to afford the products **197** (2.3 mg, 0.004 mmol, 7%), **198** (22.5 mg, 0.04 mmol, 67%) and **199** (6.5 mg, 0.012 mmol, 21%)



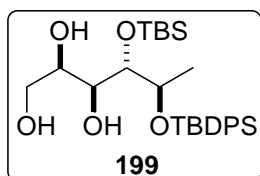
Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 85:15). **IR** (diamond ATR) ν 2954, 2929, 1471, 1427, 1381, 1250, 1059 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.68 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 4.31 (1H, td, *J* = 7.2, *J* = 2.4), 4.16 (1H, dq, *J* = 6.4, *J* = 1.6), 3.92 (1H, t, *J* = 7.2), 3.76 (1H, t, *J* = 7.6), 3.62 (1H, dd, *J* = 8.0, *J* = 1.6), 3.23

(1H, br d, $J = 8.8, J = 2.4$), 1.40 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.08 (9H, s), 1.03 (3H, d, $J = 6.4$), 0.90 (9H, s), 0.16 (3H, s), 0.09 (3H, s).



Colourless oil. **R_f**: 0.27 (Hexanes/EtOAc 85:15). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.67 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 4.09-4.01 (2H, m), 3.84 (1H, dd, $J = 7.2, J = 2.0$), 3.81 (1H, q, $J = 7.2$), 3.74 (1H, dd, $J = 11.6, J = 3.2$), 3.58 (1H, dd, $J = 7.6, J = 5.6$), 1.35 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.4$), 0.90 (9H, s), 0.15 (3H, s),

0.12 (3H, s).



Colourless oil. **R_f**: 0.15 (Hexanes/EtOAc 70:30). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (4H, m), 7.46-7.36 (6H, m), 3.97 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 11.2, J = 5.2$), 3.68 (1H, dd, $J = 11.2, J = 4.0$), 1.07 (3H, d, $J = 5.6$), 1.06 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.13

(3H, s), 0.07 (3H, s).

(2R,3S,4S,5R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(tert-butyl diphenylsilyloxy)hexane-1,2,3-triol (199)

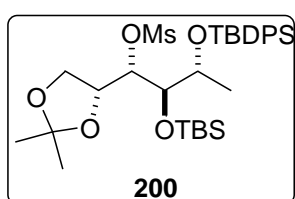
To a solution of **196** (23 mg, 0.04 mmol) in THF/MeOH 10:1 (1 mL: 100 μ L) PPTS was added in one portion (10 mg, 0.04 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt and then was added satd NaHCO₃ solution (1 mL) and stirred for 10 min. After extraction with CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 70:30) to afford the product **199** (15 mg, 0.03 mmol) in 75% yield.

(1S,2S,3R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-1-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butan-1-ol (197)

To a solution of **199** (28 mg, 0.05 mmol) and catalytic amounts of PPTS in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added dropwise 2,2-dimethoxypropane (14 μ L, 0.11 mmol). The reaction mixture was stirred for 8 h at rt and then was added satd NaHCO₃ solution (2 mL). After extraction with CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 70:30) to give **197** (24 mg, 0.043 mmol) in 86% yield and **196** (2 mg, 0.003 mmol, 7%).

(1S,2S,3R)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl methanesulfonate (200**)**

To a solution of **197** (14 mg, 0.025 mmol) and DMAP (30 mmg, 0,25 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) were added dropwise MsCl (10 μL, 0.125 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C and then was allowed to rt. After 1 h satd NaHCO₃ solution (2 mL) was added, extracted with Et₂O (3×5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give **200** in quantitative yield (16 mg, 0.025 mmol, 98%).



Colourless oil. **R_f**: 0.37 (Hexanes/EtOAc 85:315). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.44-7.36 (6H, m), 4.86 (1H, dd, *J* = 6.0, *J* = 4.0), 4.31 (1H, q, *J* = 6.4), 3.95-3.90 (2H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.03 (3H, d, *J* = 6.4), 0.89 (9H, s), 0.16 (3H, s), 0.13 (3H, s).

Attempts for the introduction of an azido group in **200**

To a solution of **200** (15 mg, 0.023 mmol) and NaN₃ (15 mg, 0.23 mmol) in DMSO (0.6 mL) were stirred at rt overnight. TLC control was demonstrated only unaltered starting material and then was heated at 80 °C overnight. Starting material was again observed in TLC control and then was heated at 100 °C overnight. The reaction mixture was hydrolysed with water and extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined as a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group.

To a solution of **200** (10 mg, 0.015 mmol), 15-crown-5 (12 mg, 0.045 mg) and NaN₃ (10 mg, 0.15 mmol) in DMF (0.5 mL) was heated at 100 °C overnight. After the mixture reaction was allowed to rt and was hydrolysed with water and extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined as a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group.

To a solution of **200** (15 mg, 0.023 mmol), NaN₃ (15 mg, 0.23 mmol) and aliquot 336 (50 μL) in toluene/water 1:1 (0.5 mL) were heated at 80 °C overnight. After the mixture reaction was allowed to rt and was hydrolysed with water and extracted with Et₂O

(3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group.

Attempts for the introduction of an azido group in 197

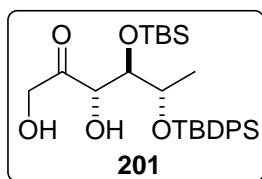
To a solution of **197** (12 mg, 0.021 mmol) and Ph₃P (8 mg, 0.032 mmol) in THF (0.5 mL) were added at 0 °C DEAD (40% toluene, 15 μL, 0.032 mmol). After 5 min was added DPPA (7 μL, 0.032 mmol) and the stirring was continued for additional 2 h and then was allowed to rt overnight. The reaction mixture was hydrolysed with water and extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined only recovered starting material **197**.

To a solution of **197** (45 mg, 0.08 mmol) and 1,6-lutidine (14 μL, 0.12 mmol) at 0°C in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (18 μL, 0.10 mmol). Stirring was continued for 2 h at 0°C and then was allowed for 15 h at rt. The mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and washed sequentially with H₂O (10 mL), aqueous HCl (1M, 10 mL), satd NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give triflate adduct (57 mg, crude), which was used without further purification.

To a stirred solution of triflate adduct crude (57 mg, 0.08 mmol) and 15-crown-5 (17 μL, 0.088 mmol) in dry DMF (0.5 mL) was added NaN₃ (6 mg, 0.088 mmol) and was stirring overnight. The mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and washed sequentially with H₂O (10 mL), satd NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (hexanes/EtOAc 85:15) gave complex mixture of products.

(3S,4R,5S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(tert-butylphenylsilyloxy)-1,3-dihydroxyhexan-2-one (201)

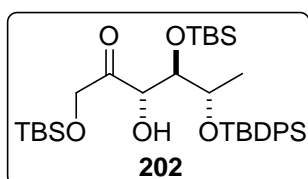
To a solution of **195** (82 mg, 0.15 mmol) in THF/MeOH 10:1 (1.0 mL) was added in one portion PPTS (37 mg, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt and then was added satd NaHCO₃ solution (2 mL) and stirred 10 min. After was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 70:30) to afford the product **201** (56 mg, 0.11 mmol) in 67% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 70:30:). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.65 (4H, m), 7.48-7.37 (6H, m), 4.52 (1H, m), 4.38 (1H, d, *J* = 19.2), 4.27 (1H, d, *J* = 19.2), 3.93 (1H, m), 3.84 (1H, dd, *J* = 5.2, *J* = 3.2), 3.48 (1H, m), 2.93 (1H, br s), 1.07 (9H, s), 1.05 (3H, d, *J* = 6.4), 0.82 (9H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s).

(3S,4R,5S)-1,4-Bis(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-3-hydroxyhexan-2-one (202)

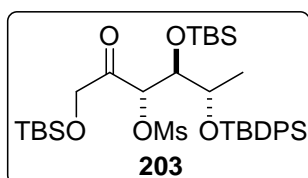
To a solution of **201** (45 mg, 0.09 mmol) and imidazole (9 mg, 0.13 mmol) in DMF (1.0 mL) was added in one portion TBSCl (16 mg, 0.11 mmol). The reaction mixture was stirred 12 h, and then was quenched with satd NH₄Cl solution, extracted with EtOAc (3×10 mL) and brine. (30 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column on silica gel (from hexanes/EtOAc 95:5 to 90:10) gave **202** in 89% yield (50 mg, 0.08 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.27 (Hexanes/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.66 (4H, m), 7.46-7.36 (6H, m), 4.44 (1H, m), 4.42 (1H, d, *J* = 18), 4.55 (1H, d, *J* = 18), 3.94 (1H, m), 3.88 (1H, dd, *J* = 5.2, *J* = 3.6), 3.53 (1H, br s), 1.05 (9H, s), 1.04 (3H, d, *J* = 6.4), 0.89 (9H, s), 0.83 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s).

(3S,4R,5S)-1,4-Bis(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5-(tert-butyl diphenylsilyloxy)hexan-2-one-3-yl methanesulfonate (203)

To a solution of **202** (52 mg, 0.082 mmol) and DMAP (100 mg, 0.82 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) were added dropwise MsCl (32 μL, 0.41 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C and then was allowed to rt. After 3 h satd NaHCO₃ solution (5 mL) was added, extracted with Et₂O (3×10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified on silica gel (from hexanes/EtOAc, 95:5 to 90:10) to give **203** in 84% yield (49 mg, 0.07 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.22 (Hexanes/EtOAc 95:5). **IR** (diamond ATR) ν 2955, 2929, 1733, 1700, 1253, 1111 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.67 (4H, m), 7.45-7.36 (6H, m), 5.38 (1H, d, $J = 4.0$), 4.50 (1H, d, $J = 18.4$), 4.33 (1H, d, $J = 18.4$), 4.06 (1H, t, $J = 4.8$), 3.97 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 5.2$), 3.01 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.4$), 0.91 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s).

Attempts for the introduction of an azido group in adduct **203**

To a solution of **203** (30 mg, 0.04 mmol) and NaN_3 (4 mg, 0.06 mmol) in DMSO (0.5 mL) was stirred at rt overnight. The reaction mixture was hydrolysed with water and extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined as a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group.

To a solution of **203** (17 mg, 0.023 mmol), 15-crown-5 (12 μL , 0.06 mmol) and NaN_3 (4 mg, 0.06 mmol) in DMF (0.5 mL) was heated at 80 °C overnight. After the mixture reaction was allowed to rt, was hydrolysed with water and extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined as a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group, and recovered partial portion of starting material **203**.

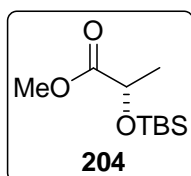
Attempts for the introduction of an azido group in adduct **202**

To a solution of **202** (13 mg, 0.021 mmol) and Ph_3P (1M in toluene, 30 μL , 0.026 mmol) in THF (0.5 mL) were added at 0 °C DEAD (40% toluene, 12 μL , 0.026 mmol). After 5 min was added DPPA (6 μL , 0.026 mmol) and the stirring was continued for additional 2 h and then was allowed to rt overnight. The reaction mixture was hydrolysed with water and extracted with Et_2O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. ¹H RMN (400 MHz) crude reaction was determined as a complex mixture and the IR experiment was not found azido-group, and recovered partial portion of starting material **202**.

3.1.2. The second synthetic approach

Methyl (S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)propanoate (**204**)

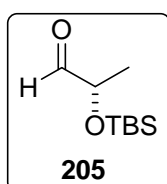
A solution of methyl (S)-lactate (1.09 g, 10.5 mmol), imidazole (1.71 g, 25.2 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C was added in one portion TBSCl (1.9 g, 12.6 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C 1 h and then it was allowed to rt. The reaction was stopped after 15 h by adding over brine (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give **204** in quantitative yield (2.29 g, 10.5 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.38 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -28.9 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2959, 1759, 1740, 1373, 1148 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (1H, q, J = 6.7), 3.70 (3H, s), 1.38 (3H, d, J = 6.7), 0.88 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 68.4, 51.7, 25.6, 21.3, 18.3, -5.0, -5.3.

(S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal (**205**)

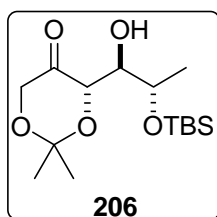
According to GP2 **204** (1.0 g, 4.57 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 5.72 mL, 5.72 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) to give **205** (860 mg, 4.57 mmol) in quantitative yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -11.7 (c 1.50, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2957, 2934, 1742, 1474, 1375, 1134 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (1H, d, J = 1.4), 4.09 (1H, qd, J = 1.4, J = 6.9), 1.28 (3H, d, J = 6.9), 0.92 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 204.2, 73.8, 25.7, 18.5, 18.2, -4.8, -4.9.

(S)-4-((1R,2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (**206**)

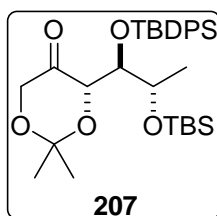
According with GP3 aldehyde **205** (94 mg, 0.5 mmol), L-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give **206** (141 mg, 0.46 mmol) in 89 % yield as a diastereomeric mixture (dr (*anti/syn*) 95:5) determined by ¹H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.51 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** -87.4 (c 0.85, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2929, 2856, 1746, 1374, 1251, 1224, 1092, 835 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 6.1), 4.27 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 17.2), 4.09 (1H, qd, *J* = 4.8, *J* = 6.2), 4.01 (1H, d, *J* = 17.2), 3.76 (1H, ddd, *J* = 4.8, *J* = 5.2, *J* = 6.1), 2.81 (1H, d, *J* = 5.2), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.20 (3H, d, *J* = 6.2), 0.89 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.1, 100.9, 74.8, 73.5, 68.9, 66.9, 25.8, 23.9, 23.6, 19.2, 18.0, -4.4, -4.8. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₅H₃₀O₅Si [M+H]⁺: 319.1935; found: 319.1932.

(S)-4-((1R,2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (207)

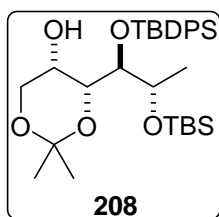
To a solution of **206** (965 mg, 3.03 mmol) and imidazole (990 mg, 14.54 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) at 0°C was added dropwise TBDPSCI (1.73 mL, 6.66 mmol). The solution was stirred 30 min at 0°C and then was brought to rt overnight. The reaction was quenched by addition of a satd NaHCO₃ solution (50 mL) followed by extraction with CH₂Cl₂ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried with MgSO₄, filtered and after evaporation under reduced pressure. Purification by flash column on silica gel (hexanes/EtOAc 95:5) afforded **207** in 87% yield (100% brsm) (1.470 g, 2.64 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.67 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** -45.8 (c 1.40, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2955, 2890, 1747, 1472, 1427, 1222, 1103, 834 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (2H, dd, *J* = 1.6, *J* = 8.0), 7.65 (2H, dd, *J* = 1.6, *J* = 8.0), 7.44-7.32 (6H, m), 4.40 (1H, dd, *J* = 1.6, *J* = 2.0), 4.25 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 7.2), 4.07 (1H, dd, *J* = 1.6, *J* = 16.4), 3.96 (1H, dd, *J* = 2.0, *J* = 7.2), 3.76 (1H, d, *J* = 16.4), 1.22 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.0), 1.04 (9H, s), 0.82 (9H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 207.2, 136.3, 136.0, 134.3, 133.3, 129.6, 129.5, 127.4, 127.3, 100.5, 78.4, 75.8, 69.3, 67.3, 27.1, 25.9, 23.9, 23.2, 21.4, 19.7, 18.0, -4.1, -4.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₄₈O₅Si₂ [M+NH₄]⁺: 574.3379; found: 574.3375.

(4R,5S)-4-((1R,2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol (208)

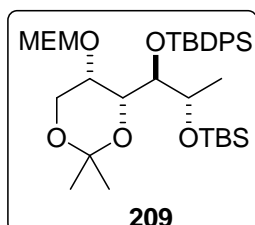
According with GP4 ketone **207** (1.243 g, 2.23 mmol) was reacted with L-selectride (1M solution THF, 2.97 mL, 2.97 mmol) to give **208** (1.087 g, 1.94 mmol) in 87 % yield as a single diastereomer (dr (*syn/anti*) \geq 98:2) determined by ¹H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.20 (Hexanes/EtOAc 95:5). **IR** (diamond ATR) ν 2930, 2856, 1470, 1381, 1111, 1052, 832 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.72 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 3.95-3.89 (4H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 2.2, J = 12.2$), 3.65 (1H, brd, $J = 6.8$), 3.17 (1H, d, $J = 6.8$), 1.41 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.09 (9H, s), 0.99 (3H, d, $J = 6.0$), 0.81 (9H, s), -0.07 (3H, s), -0.08 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.4 \times 2, 133.5 \times 2, 129.6 \times 2, 127.4 \times 2, 98.8, 78.3, 71.5, 69.7, 65.9, 63.7, 29.4, 27.2, 26.0, 19.7, 19.1, 18.5, 18.1, -4.2, -4.8.

(4R,5S)-4-((1R,2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butyl diphenylsilyloxy)propyl)-5-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (209)

To a solution of **208** (1.00 g, 1.79 mmol) and DIPEA (2.49 mL, 14.32 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added dropwise MEMCl (808 μL , 7.16 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C and for 8 h at rt. After the reaction was again allowed to 0°C and satd NaHCO_3 solution (20 mL) was added and stirred 10 min. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The crude of reaction was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 80:20) to give **209** in 94% yield (1.08 g, 1.68 mmol).

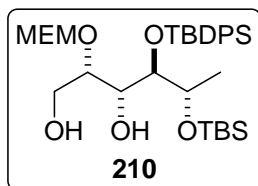


Colourless syrup. **R_f**: 0.30 (Hexanes/EtOAc 80:20). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (2H, dd, $J = 1.4, J = 7.8$), 7.66 (2H, dd, $J = 1.4, J = 7.8$), 7.41-7.30 (6H, m), 4.23 (1H, d, $J = 7.6$), 4.22 (1H, dd, $J = 1.4, J = 7.4$), 4.18 (1H, dd, $J = 1.6, J = 6.4$), 4.02 (1H, dd, $J = 2.0, J = 12.8$), 3.98 (1H, d, $J = 7.2$), 3.83 (1H, ddd, $J = 3.2, J = 4.8, J = 10.8$), 3.76 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 1.2, J = 8.4$), 3.43 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.21 (1H, m), 1.39 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J = 6.4$), 1.04 (9H, s), 0.82 (9H, s), -0.03 (3H, s), -0.05 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 135.9, 134.9, 133.4, 129.5, 129.4, 127.4, 127.3, 98.3, 95.9, 75.7, 73.5, 71.6, 71.4, 69.6, 66.6, 64.1, 58.1, 29.1, 27.0, 26.1, 19.8, 18.8, 18.2, 17.4, -4.2, -4.7.

(2S,3R,4R,5S)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-2-(methoxyethoxy)methoxyhexane-1,3-diol (210)

To a solution of **209** (893 mg, 1.38 mmol) in THF/MeOH (10:1, 10 mL) was added in one portion PPTS (346 mg, 1.38 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 12 h and then was added satd NaHCO_3 solution (10 mL) and stirred 10 min. After was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) and de combined organic layers were washed with brine (50 mL),

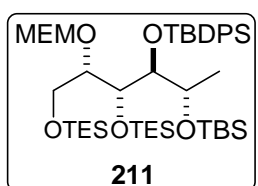
dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (from hexanes/EtOAc 80:20 to 60:40) to afford the product **210** (719 mg, 1.19 mmol) in 86% yield.



Colourless syrup. **R_f**: 0.29 (Hexanes/EtOAc 60:40). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.44-7.32 (6H, m), 4.34 (1H, d, $J = 7.4$), 4.17 (1H, qd, $J = 2.4, J = 6.4$), 4.07 (1H, d, $J = 7.4$), 3.88 (1H, dd, $J = 2.6, J = 6.6$), 3.80 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.57-3.47 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.21 (1H, m), 1.21 (3H, d, $J = 6.4$), 1.05 (9H, s), 0.83 (9H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 136.0, 134.1, 133.4, 129.7, 127.5, 127.4, 95.9, 80.7, 77.4, 75.5, 71.5, 70.6, 67.4, 64.7, 58.9, 27.0, 25.9, 19.7, 19.2, 18.1, -4.5, -4.6.

(2S,3R,4S,5S)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-2-(mehoxyethoxy)methoxy-1,3-di-(triethylsilyloxy)hexane (211)

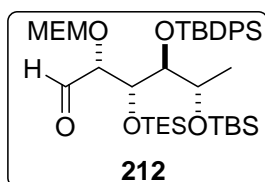
To a solution of **210** (116 mg, 0.19 mmol) and imidazole (129 mg, 1.90 mmol) in THF (1.0 mL) at 0°C was added dropwise TESCO (155 μL , 0.91 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C and then at rt for overnight. Brine (20 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 90:10) afforded **211** (158 mg, 0.19 mmol) in a quantitative yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.51 (Hexanes/EtOAc 90:10). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.41-7.29 (6H, m), 4.52 (1H, d, $J = 6.4$), 4.40 (1H, d, $J = 6.4$), 4.03 (1H, m), 4.00 (1H, qd, $J = 3.0, J = 6.0$), 3.83 (1H, dd, $J = 2.6, J = 5.4$), 3.67-3.60 (3H, m), 3.49 (1H, m), 3.45-3.39 (3H, m), 3.35 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$), 1.08 (9H, s), 0.92 (9H, t, $J = 8.0$), 0.91 (9H, t, $J = 8.0$), 0.78 (9H, s), 0.59 (6H, q, $J = 8.0$), 0.53 (6H, q, $J = 8.0$), -0.02 (3H, s), -0.05 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.5, 136.4, 134.5, 129.3, 129.2, 127.3, 127.1, 95.6, 79.6, 79.1, 75.3, 71.8, 69.9, 66.7, 63.0, 58.9, 27.2, 25.9, 19.8, 19.6, 18.0, 7.0, 6.8, 6.4, 5.2, 4.3, -4.3, -4.4.

(2S,3R,4S,5S)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(tert-butylphenylsilyloxy)-2-((mehoxyethoxy)methoxy)-3-(triethylsilyloxy)hexanal (212**)**

A round-bottom flask was filled with CH₂Cl₂ (2.5 mL) and oxallyl chloride (166 μL, 1.91 mmol) at -78 °C were added dropwise DMSO (275 μL, 3.78 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min and then was added via cannula a solution of **211** (363 mg, 0.43 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). Stirring was continued for additional 2 h at -40 °C and Et₃N (896 μL, 6.45 mmol) was added. The resulting mixture was stirred 2 h at rt and quenched with satd NaHCO₃ solution (30 mL). The reaction mixture was extracted with Et₂O (3×40 mL) and the combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 90:10) afforded **212** (305 mg, 0.42 mmol) in 98% yield.

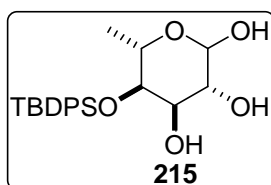


Colourless oil. **R_f**: 0.32 (Hexanes/EtOAc 90:10). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (1H, d, *J* = 1.2), 7.72 (2H, dd, *J* = 2.0, *J* = 8.0), 7.67 (2H, dd, *J* = 2.0, *J* = 8.0), 7.42-7.34 (6H, m), 4.63 (1H, d, *J* = 6.8), 4.29 (1H, d, *J* = 6.8), 4.19 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 5.2), 4.13 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 5.2), 3.93 (1H, dt, *J* = 6.0, *J* = 11.6), 3.86 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 5.6), 3.78 (1H, dd, *J* = 3.6, *J* = 4.8), 3.75 (1H, t, *J* = 4.4), 3.56 (1H, m), 3.47 (1H, d, *J* = 4.4), 3.46 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 3.6), 3.35 (3H, s), 1.06 (9H, s), 0.96 (3H, d, *J* = 6.0), 0.92 (9H, t, *J* = 7.6), 0.79 (9H, s), 0.57 (6H, q, *J* = 7.6), -0.01 (3H, s), -0.04 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 136.4, 136.2, 133.8, 133.2, 129.7, 129.4, 127.4, 127.3, 96.2, 84.5, 80.7, 74.6, 71.5, 69.2, 67.5, 59.0, 27.2, 25.9, 20.4, 19.9, 18.0, 6.9, 4.9, -4.3, -4.5.

Hemiacetal of aldehyde **212**

Test 1: Using THF/H₂O (6:1) as the solvent and *p*TsOH as reagent.

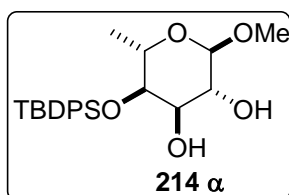
A stirred solution of **212** (40 mg, 0.05 mmol) in THF/H₂O (6:1, 0.3 mL) was added catalytic amount of *p*TsOH and was heated 40°C for overnight. After the reaction was quenched with satd NaHCO₃ solution (2 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL).The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude of reaction was purified by column chromatography (from hexanes/EtOAc 70:30 to 1:1) to afford **215** (19 mg, 0.047 mmol) in 95% yield as a mixture of α/β anomers.



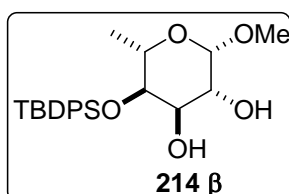
Colourless oil. **R_f**: 0.31 (Hexanes/EtOAc 30:70). **IR** (diamond ATR) ν 3455, 3071, 2928, 1472, 1428, 1112 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.62 (4H, m), 7.47-7.37 (6H, m), 5.07 (1H, m), 4.84 (1H, br d, $J = 8.4$), 4.12 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 2.8$), 3.90-3.88 (2H, m), 3.78 (1H, br d, $J = 3.2$), 3.71 (1H, dd, $J = 5.2$, $J = 3.2$), 2.90 (1H, br s), 2.47 (1H, br s), 1.09 (9H, s), 1.04 (3H, d, $J = 6.4$).

Test 2: Using MeOH as the solvent and pTsOH as reagent.

To a solution of **212** (21 mg, 0.029 mmol) in MeOH was added a catalytic amount of pTsOH and was stirred at rt overnight. The reaction mixture was quenched with satd NaHCO_3 solution (2 mL), extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 70:30) to afford **214** (8 mg, 0.02 mmol) in 67% yield as a mixture of of α/β anomers.



Colourless oil. **R_f**: 0.30 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +22.5 (c 1.40, CHCl_3). **IR** (diamond ATR) ν 3466, 2930, 2857, 1427, 1111, 1086, 858 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (2H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.0$), 7.63 (2H, dd, $J = 1.2$, $J = 8.0$), 7.46-7.35 (6H, m), 4.70 (1H, d, $J = 1.6$), 3.93 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.45 (1H, d, $J = 1.2$), 2.16 (1H, brd, $J = 3.2$), 1.09 (9H, s), 1.03 (3H, d, $J = 6.0$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 135.8, 132.9 \times 2, 130.1, 130.0, 127.8, 127.7, 99.0, 72.8, 70.4, 70.3, 69.9, 56.4, 27.0, 19.3, 18.2. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺: 434.2357; found: 434.2359.

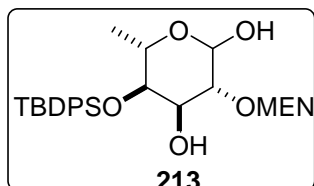


Colourless oil. **R_f**: 0.26 (Hexanes/EtOAc70:30). **IR** (diamond ATR) ν 3467, 2932, 2860, 1429, 1109, 1087, 856 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.68 (4H, m), 7.46-7.36 (6H, m), 4.48 (1H, d, $J = 2.4$), 4.01 (1H, dq, $J = 1.2$, $J = 6.4$), 3.82 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.68 (1H, dd, $J = 3.2$, $J = 8.0$), 3.40 (3H, s), 2.89 (1H, br d, $J = 6.8$), 1.09 (9H, s), 1.07 (3H, d, $J = 6.4$).

Test 3: Using THF/MeOH (10:1) as the solvent and PPTS as reagent

To a solution of **212** (50 mg, 0.07 mmol) in THF/ MeOH (10:1, 1.0 mL) was added a catalytic amount of pTsOH. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and then was added satd NaHCO_3 solution (10 mL) and stirred 10 min. After was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL) and de combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over

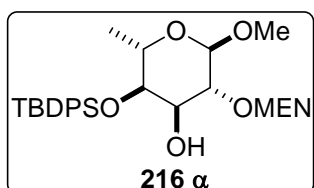
MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (from hexanes/EtOAc 70:30 to 1:1) to afford the product **213** (32 mg, 0.066 mmol) in 94% yield as a mixture of α/β anomers.



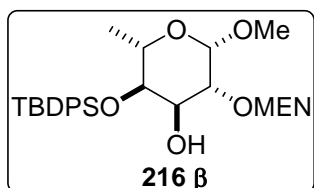
Colourless oil. **R_f**: 0.40 (Hexanes/EtOAc 30:70). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (4H, m), 7.41-7.37 (6H, m), 4.09 (1H, m), 4.89 (1H, br s), 4.58 (1H, d, $J = 7.2$), 4.52 (1H, d, $J = 7.2$), 4.23 (1H, d, $J = 10.8$), 4.13 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 3.2$), 3.85-3.83 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.42-3.39 (2H, m), 3.34 (3H, s), 1.13 (3H, d, $J = 6.4$), 1.10 (9H, s).

(2R,3R,4R,5S)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-methoxy-2-((2-methoxyethoxy)methoxy)-5-methyltetrahydro-5H-pyran-3-ol (216)

To a solution of **213** (32 mg, 0.066 mmol) in 2,2-dimethoxypropane and MeOH (3:1, 2 mL) was added a catalytic amount of *p*TsOH and then the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min. After was added satd NaHCO₃ solution and extracted with EtOAc (3×10 mL), washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. Column chromatography (from hexanes/EtOAc 80:20 to 1:1) of the crude the reaction to afford **216** (26 mg, 0.050mmol) in 72% yield as a mixture of α/β anomers and **214** (7 mmg, 0.016 mmol) as a byproduct of the reaction in 20% yield as a mixture of α/β anomers.



Colourless oil. **R_f**: 0.22 (Hexanes/EtOAc 70:30). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (2H, d, $J = 1.6$, $J = 8.0$), 7.69 (2H, $J = 1.6$, $J = 8.0$), 7.45-7.35 (6H, m), 4.53 (1H, br s), 4.53 (1H, d, $J = 7.2$), 4.50 (1H, d, $J = 7.2$), 4.01 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 8.8$), 3.76 (1H, dd, $J = 1.2$, $J = 3.6$), 3.68 (1H, dd, $J = 2.1$, $J = 9.0$), 3.64 (1H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.06 (1H, d, $J = 7.2$), 1.20 (3H, d, $J = 6.4$), 1.09 (9H, s).

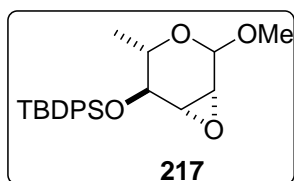


Colourless oil. **R_f**: 0.20 (Hexanes/EtOAc 70:30). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (4H, m), 7.46-7.36 (6H, m), 4.70 (1H, brs), 4.69 (1H, d, $J = 6.8$), 4.61 (1H, d, $J = 6.8$), 3.82- 3.73, (4H, m), 3.61-3.56 (3H, m), 3.48 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.41 (1H, brs), 1.12 (3H, d, $J = 6.0$), 1.09 (9H, s).

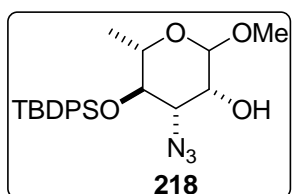
Attempt to introduce an azido group in sugar 216**From a trifluoromethanesulfonic intermediate (triflyl derivate)**

To a solution of **216** (20 mg, 0.039 mmol) and 1,6-lutidine (9 μ L, 0.071 mmol) at -78 °C in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added dropwise trifluoromethanesulfonic anhydride (10 μ L, 0.058 mmol). Stirring was continued for 10 min at -78 °C and then for 2 h at -40 °C. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and washed sequentially with H_2O (10 mL), aqueous HCl (1M, 10 mL), satd NaHCO_3 solution (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give triflate **XLII** (25 mg, crude), which was used without further purification.

To a stirred solution of triflate **XLII** (25 mg, 0.039 mmol) and 15-crown-5 (23 μ L, 0.117 mmol) in dry DMF (0.8 mL) was added NaN_3 (8 mg, 0.117 mmol) and was stirring during 3 h. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and washed sequentially with H_2O (10 mL), satd NaHCO_3 solution (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (hexanes/ EtOAc 80:20) gave **217** (4 mg, 0.01 mmol) in 25% yield as a mixture of α/β anomers, and **218** (3 mg, 0.006 mmol) in 15% yield as a mixture of α/β anomers.



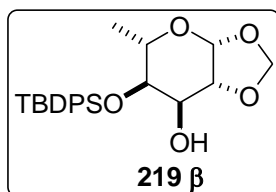
Colourless oil. **R_f**: 0.33 (Hexanes/ EtOAc 80:20). **IR** (diamond ATR) ν 2916, 2848, 1112, 1069, 702 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (2H, dd, $J = 1.6, J = 7.6$), 7.72 (2H, $J = 1.6, J = 7.6$), 7.47-7.38 (6H, m), 4.70 (1H, d, $J = 3.2$), 3.93 (1H, dq, $J = 6.4, J = 9.2$), 3.61 (1H, dd, $J = 1.6, J = 9.2$), 3.42 (3H, s), 3.32 (1H, dd, $J = 3.2, J = 4.4$), 2.97 (1H, dd, $J = 1.6, J = 4.4$), 1.21 (3H, d, $J = 6.4$), 1.06 (9H, s). **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 416.2252; found: 416.2252.



Colourless oil. **R_f**: 0.30 (Hexanes/ EtOAc 80:20). **IR** (diamond ATR) ν 3518, 2930, 2103, 1461, 1139 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.70 (4H, m), 7.44-7.37 (6H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 6.4, J = 6.0$), 5.05 (1H, m), 4.03 (1H, dq, $J = 6.2, J = 6.0$), 3.79 (1H, dd, $J = 9.6, J = 3.2$), 3.51 (1H, t, $J = 9.6$), 3.43 (3H, s), 2.80 (1H, br d, $J = 3.2$), 1.11 (3H, d, $J = 6.2$), 1.05 (9H, s).

Attempt to afford L-mycosamine precursor 222**(3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-5-methyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-7-ol (215)**

To a solution of **212** (59 mg, 0.082 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0°C was added BF₃·Et₂O (10 μL, 0.082 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C and then at rt overnight. After was quenched with NH₄Cl (2 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (from hexanes/EtOAc 80:20 to 1:1) afforded **219** (20 mg, 0.046 mmol) in 52% yield and **215** (6 mg, 0.013 mmol) in 17% yield as a mixture of α/β anomers.



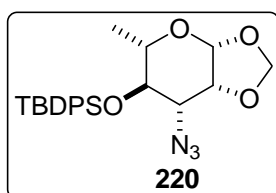
Colourless oil. **R_f**: 0.43 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** -23.3 (c 1.40, CHCl₃). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.64 (4H, m), 7.49-7.38 (6H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 2.4), 5.16 (1H, d, *J* = 1.2), 4.96 (1H, d, *J* = 1.2), 4.02 (1H, td, *J* = 2.0, *J* = 3.2), 3.91 (1H, t, *J* = 2.8), 3.82 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 8.0), 3.73 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 8.0), 2.50 (1H, d, *J* = 2.0), 1.11 (9H, s), 0.99 (3H, d, *J* = 6.0). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.8, 132.9, 132.6, 130.3, 130.2, 127.9×2, 95.4, 95.2, 79.3, 72.9, 68.4, 68.3, 27.1, 19.3, 18.1. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₃H₃₀O₅Si₂ [M+NH₄]⁺: 423.2221; found: 423.2227.

Attempt to introduce an azido group in sugar 219**(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-Azido-6-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-5-methyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyrane (220)**

To a solution of **219** (16 mg, 0.038 mmol) and pyridine (30 μL, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) at -78 °C was added trifluoromethanesulfonic anhydride (30 μL, 0.19 mmol). The reaction was stirred at -20 °C for 1 h and then was quenched with satd NaHCO₃ (2 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give triflate adduct (20 mg, crude), which was used without further purification.

To a stirred solution of triflate adduct (20 mg, 0.038 mmol) and 15-crown-5 (22 μL, 0.114 mmol) in dry DMF (0.4 mL) was added NaN₃ (8 mg, 0.114 mmol) and was stirring for 2 h. The mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and washed sequentially with H₂O (10 mL), satd NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in

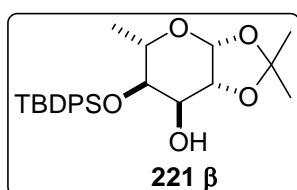
vacuo. Purification by flash chromatography (hexanes/EtOAc 80:20) gave **220** (12 mg, 0.029 mmol) in 75% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.67 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** +16.7 (c 1.10, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2930, 2892, 2856, 2099, 1427, 1095, 848 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.69 (4H, m), 7.45-7.39 (6H, m), 5.28 (1H, d, *J* = 2.4), 5.24 (1H, d, *J* = 1.2), 5.03 (1H, brs), 4.20 (1H, dd, *J* = 2.8, *J* = 4.4), 3.66 (1H, t, *J* = 8.0), 3.54 (1H, dd, *J* = 4.4, *J* = 8.8), 3.48 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 8.0), 1.08 (3H, d, *J* = 6.0), 1.05 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.9 \times 2, 133.0, 132.9, 129.9, 129.8, 127.7, 127.6, 96.2, 96.1, 77.9, 73.0, 72.1, 63.0, 26.9, 19.7, 18.7.

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2,5-trimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-7-ol (221)

A round-bottom flask filled with **215** (282 mg, 0.7 mmol), 4 Å molecular sieves and catalytic amount of *p*TsOH in CH₂Cl₂ (4.5 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (860 μ L, 7.0 mmol). The reaction was stirred 20 min and then was quenched with satd NaHCO₃ (2 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. Purification crude reaction by flash column chromatography (from hexanes/EtOAc 80:20 to 1:1) afforded **221** (234 mg, 0.53 mmol) in 76% yield and **215** (57 mg, 0.14 mmol) as a unaltered starting material.

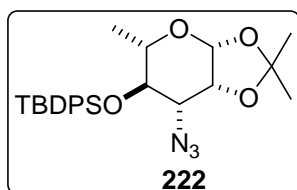


Colourless oil. **R_f**: 0.78 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** -26.6 (c 1.13, CHCl₃) **IR** (diamond ATR) ν 3478, 2930, 2857, 1427, 1103, 1085, 890 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.63 (4H, m), 7.49-7.37 (6H, m), 5.29 (1H, d, *J* = 2.6), 4.07 (1H, t, *J* = 2.6), 4.04 (1H, dd, *J* = 4.0, *J* = 2.8), 3.77 (1H, qd, *J* = 2.6, *J* = 6.0), 3.76 (1H, dd, *J* = 2.8, *J* = 4.0), 2.55 (1H, d, *J* = 1.6), 1.40 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.11 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.0). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.0, 135.8, 133.0, 132.7, 130.2, 130.1, 127.8, 127.7, 111.0, 96.0, 79.0, 73.0, 68.6, 67.8, 27.9, 27.1, 26.0, 19.3, 18.2. **HRMS (ESI⁺)** *m/z* calcd. for C₂₅H₃₄O₅Si₂ [M+Na]⁺: 465.2068; found: 465.2072.

Attempt to introduce an azido group in sugar 221**From a trifluoromethanesulfonic intermediate (triflyl derivate)**

A round-bottom flask filled with **221** (220 mg, 0.5 mmol) and pyridine (400 μ L, 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ was added trifluoromethanesulfonate (420 μ L, 2.50 mmol). Then the reaction mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. After was added satd NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduce pressure to afford triflate adduct (285 mg, crude), which was used without further purification.

To a solution of triflate adduct (285 mg, 0.5 mmol) and 15-crown-5 (295 μ L, 1.5 mmol) in DMF (5.0 mL) was added in one portion NaN_3 (97 mg, 1.5 mmol). The reaction was stirred 3 h at rt and then was diluted with Et_2O , poured into H_2O (30 mL) and extracted with Et_2O (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude reaction by flash column chromatography (hexanes/ EtOAc , 80:20) gave **222** (212 mg, 0.46 mmol) in 92% yield.



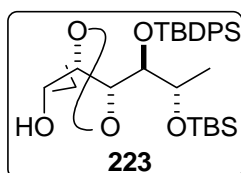
Colourless oil. **R_f**: 0.62 (Hexanes/ EtOAc 80:20). **[α]_D** +28.0 (c 1.60, CHCl_3). **IR** (diamond ATR) ν 2933, 2857, 2100, 1427, 1234, 1104, 868 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.71 (4H, m), 7.44-7.37 (6H, m), 5.17 (1H, d, $J = 2.2$), 4.32 (1H, dd, $J = 2.2$, $J = 4.2$), 3.66 (1H, t, $J = 8.6$), 3.49 (1H, dd, $J = 4.2$, $J = 9.0$), 3.40 (1H,

dq, $J = 6.2$, $J = 8.2$), 1.43 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J = 6.2$), 1.05 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.9 $\times 2$, 133.3, 133.0, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 112.1, 96.8, 77.6, 72.5, 72.3, 63.5, 27.7, 26.9, 26.0, 19.7, 18.8. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 485.2579; found: 485.2585.

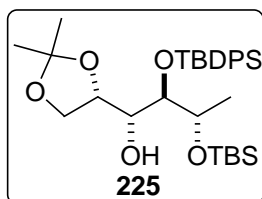
3.1.3. The third synthetic approach

((4*S*,5*R*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (223**)**

To a solution of **208** (449 mg, 0.80 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at 0°C was added dropwise TFA (61 μL, 0.80 mmol). Stirring was continued for 30 min and then for 2 h at rt. The reaction was quenched with satd NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 85:15) to afford the products **223** (299 mg, 0.54 mmol) in 67% yield and **225** (124 mg, 0.22 mmol) in 28% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.31 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]_D** -47.2 (c 1.05, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3491, 2930, 2856, 1470, 1379, 1254, 1103, 832 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.71 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 3.99 (1H, qd, *J* = 1.6, *J* = 6.4), 3.88 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.47 (1H, ddd, *J* = 3.2, *J* = 5.6, *J* = 11.4), 3.38 (1H, dt, *J* = 5.6, *J* = 11.4), 1.31 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.18 (3H, d, *J* = 6.4), 1.09 (9H, s), 0.84 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.06 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.3, 136.1, 134.0, 133.5, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 109.0, 78.7, 77.9, 70.2, 63.2, 27.2, 26.0, 19.8, 18.6, 18.2, -4.4, -4.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₅₀O₅Si₂ [M+Na]⁺: 581.3089; found: 581.3086.



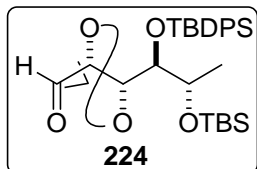
Colourless oil. **R_f**: 0.53 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]_D** +9.2 (c 1.15, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3504, 2930, 2887, 1472, 1371, 1254, 1110, 833 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.72 (2H, m), 7.69-7.67 (2H, m), 7.42-7.32 (6H, m), 4.28 (1H, ddd, *J* = 3.6, *J* = 6.7, *J* = 7.6), 4.04 (1H, qd, *J* = 2.8, *J* = 6.4), 3.77 (1H, dd, *J* = 6.7, *J* = 7.6), 3.68 (1H, dd, *J* = 2.8, *J* = 6.0), 3.48 (1H, ddd, *J* = 3.6, *J* = 6.2, *J* = 7.2), 3.47 (1H, t, *J* = 7.6), 2.43 (1H, d, *J* = 7.2), 1.31 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.4), 1.09 (9H, s), 0.82 (9H, s), -0.03 (3H, s), -0.04 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.4, 136.0, 134.4, 133.3, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4, 109.1, 78.9, 74, 8, 72.4, 70.5, 66.0, 27.1, 26.4, 25.9, 25.3, 19.7, 19.5, 18.1, -4.5, -4.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₅₀O₅Si₂ [M+Na]⁺: 581.3089; found: 581.3072.

To a solution of **225** (443 mg, 0.79 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at 0°C was added dropwise TFA (60 μL, 0.79 mmol). Stirring was continued for 30 min and then for 2 h at rt. The reaction was quenched with satd NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂

(3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc 85:15) to afford the products **223** (298 mg, 0.54 mmol) in 69% yield and **225** (73 mg, 0.13 mmol) as unaltered starting material.

((4*R*,5*R*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)carbaldehyde (224**)**

A round-bottom flask was filled with CH₂Cl₂ (5 mL) and oxallyl chloride (100 μL, 1.16 mmol) at -78 °C were added dropwise DMSO (168 μL, 2.32 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min and then was added via cannula a solution of **223** (539 mg, 0.96 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Stirring was continued for additional 30 min at -78 °C and Et₃N (724 μL, 5.21 mmol) was added. The resulting mixture was stirred 1 h at rt and quenched with satd NaHCO₃ solution (30 mL). The reaction mixture was extracted with Et₂O (3×20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 90:10) afforded **224** (530 mg, 0.95 mmol) in 99% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** +12.3 (c 0.93, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2954, 2930, 2892, 1735, 1472, 1381, 1253, 1104, 831 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (1H, brs), 7.72-7.69 (4H, m), 7.45-7.33 (6H, m), 4.60 (1H, d, *J* = 5.2), 4.38 (1H, *t*, *J* = 5.0), 3.97 (1H, dd, *J* = 2.2, *J* = 4.6), 3.89 (qd, *J* = 2.2, *J* = 6.4), 1.33 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.12 (3H, d, *J* = 6.4), 1.11 (9H, s), 0.79 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.10 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 200.7, 136.3, 136.2, 133.7, 133.4, 129.7, 129.6, 127.6, 127.4, 110.3, 80.9, 76.6, 70.4, 27.1, 26.7, 26.0, 19.6, 19.1, 18.1, -4.5, -4.7. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₄₈O₅Si₂ [M+Na]⁺: 579.2932; found: 579.2930.

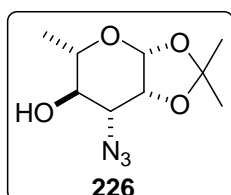
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-6-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4-triol (215**)**

A stirred solution of **224** (74 mg, 0.13 mmol) in THF/H₂O (10:1, 0.5 mL) was added catalytic amount of *p*TsOH and was stirred for overnight. After the reaction was quenched with satd NaHCO₃ solution (5 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude of reaction was purified by column

chromatography (from hexanes/EtOAc 70:30 to 1:1) to afford **215** (47 mg, 0.12 mmol) in 90% yield as a mixture of α/β anomers.

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-Azido-2,2,5-trimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-6-ol (226)

To a solution of **222** (18 mg, 0.038 mmol) in THF (0.3 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF, 77 μ L, 0.077 mmol) and was stirred at rt overnight. Then the reaction mixture was diluted with H₂O (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 80:20) to give **226** (8 mg, 0.035 mol) in 92% yield.

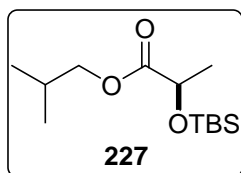


Colourless oil. **R_f**: 0.27 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** +47.1 (c 0.66, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3465, 2987, 2103, 1455, 1158 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (1H, d, J = 2.1), 4.30 (1H, dd, J = 2.1, J = 3.9), 3.69 (1H, t, J = 9.4), 3.54 (1H, dd, J = 3.9, J = 9.7), 3.35 (1H, dq, J = 6.1, J = 9.1), 2.24 (1H, br s), 1.57 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.1). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 112.4, 96.6, 76.9, 71.2, 71.1, 63.1, 27.7, 25.8, 17.3. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₉H₁₅N₃O₄ [M+H]⁺: 230.1135; found: 230.1141.

3.2. SYNTHESIS D-MICOSAMINE PRECURSOR *ent*-222

Methyl (*R*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanoate (**227**)

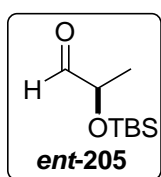
A solution of isobutyl (*R*)-lactate (1.14 g, 7.85 mmol), imidazole (1.28 g, 18.84 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C was added in one portion TBSCl (1.42, 9.42 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C 1 h and then it was allowed to rt. The reaction was stopped after 15 h by adding over brine (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to give **227** in 98% yield (2.01 g, 7.69 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.65 (Hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (diamond ATR) ν 2963, 2857, 1755, 1471, 1427, 1135, 1111 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (1H, q, *J* = 6.4), 3.90 (2H, m), 1.95 (1H, hept, *J* = 6.8), 1.40 (3H, d, *J* = 6.4), 0.93 (6H, d, *J* = 6.8), 0.90 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.07 (3H, s).

(*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal (*ent*-205)

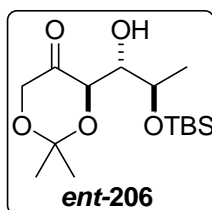
According to GP2 **227** (500 mg, 1.91 mmol) was reacted with DIBAL-H (1.0 M in toluene, 2.40 mL, 2.40 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) to give *ent*-**205** (346 mg, 1.81 mmol) in 95% yield as a colourless oil.



Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** +12.3 (c 1.20, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2957, 2934, 1742, 1474, 1375, 1134 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (1H, d, *J* = 1.4), 4.09 (1H, qd, *J* = 1.4, *J* = 6.9), 1.28 (3H, d, *J* = 6.9), 0.92 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 204.2, 73.8, 25.7, 18.5, 18.2, -4.8, -4.9.

(*R*)-4-((1*S*,2*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (*ent*-206)

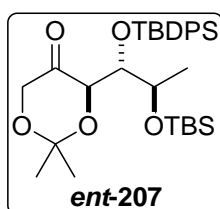
According with GP3 aldehyde *ent*-**205** (94 mg, 0.5 mmol), D-proline (34 mg, 0.3 mmol) was reacted with ketone **187** (195 mg, 1.5 mmol) to give *ent*-**206** (133 mg, 0.42 mmol) in 84 % yield as a diastereomeric mixture (dr (*anti/syn*) 95:5) determined by ¹H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.51 (Hexanes/EtOAc 70:30). **[α]_D** +113.7 (c 0.95, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2929, 2856, 1745, 1374, 1251, 1223, 1078, 834 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 6.1), 4.27 (1H, dd, *J* = 1.4, *J* = 17.2), 4.09 (1H, qd, *J* = 4.8, *J* = 6.3), 4.01 (1H, d, *J* = 17.2), 3.76 (1H, ddd, *J* = 4.8, *J* = 5.2, *J* = 6.1), 2.81 (1H, d, *J* = 5.2), 1.47 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.20 (3H, d, *J* = 6.3), 0.89 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.1, 101.0, 74.8, 73.5, 68.9, 66.9, 25.8, 23.8, 23.6, 19.2, 18.0, -4.4, -4.8. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₁₅H₃₀O₅Si [M+Na]⁺: 341.1755; found: 341.1758.

(R)-4-((1S,2R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butylidiphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ona (ent-207)

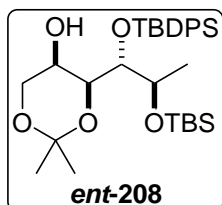
To a solution of **ent-206** (536 mg, 1.68 mmol) and imidazole (550 mg, 8.08 mmol) in CH₂Cl₂ (3.3 mL) at 0°C was added dropwise TBDPSCI (960 μ L, 3.70 mmol). The solution was stirred 30 min at 0°C and then was brought to rt overnight. The reaction was quenched by addition of a satd NaHCO₃ solution (50 mL) followed by extraction with CH₂Cl₂ (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried with MgSO₄, filtered and after evaporation under reduced pressure. Purification by flash column on silica gel (hexanes/EtOAc 95:5) afforded **ent-207** in 87% yield (100% brsm) (812 mg, 1.46 mmol).



Colourless oil. **R_f**: 0.67 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** +56.5 (c 1.00, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2955, 2891, 1748, 1472, 1427, 1223, 1104, 834 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (2H, dd, *J* = 1.6, *J* = 8.0), 7.65 (2H, dd, *J* = 1.6, *J* = 8.0), 7.44-7.32 (6H, m), 4.40 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 1.6), 4.24 (1H, dq, *J* = 6.2, *J* = 7.2), 4.06 (1H, dd, *J* = 1.2, *J* = 16.4), 3.95 (1H, dd, *J* = 2.0, *J* = 7.2), 3.76 (1H, d, *J* = 16.4), 1.21 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.4), 1.03 (9H, s), 0.82 (9H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 207.2, 136.3, 136.0, 134.3, 133.3, 129.6, 129.5, 127.4, 127.3, 100.5, 78.4, 75.8, 69.3, 67.3, 27.1, 25.9, 23.9, 23.2, 21.4, 19.7, 18.0, -4.1, -4.6. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₁H₄₈O₅Si₂ [M+Na]⁺: 579.2932; found: 579.2935.

(4S,5R)-4-((1S,2R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ol (ent-208)

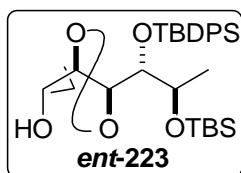
According with GP4 ketone **ent-207** (205 mg, 0.36 mmol) was reacted with L-selectride (1M solution THF, 489 μ L, 0.489 mmol) to give **ent-208** (158 mg, 0.28 mmol) in 78 % yield as a single diastereomer (dr (*syn/anti*) \geq 98:2) determined by ^1H RMN (400 MHz).



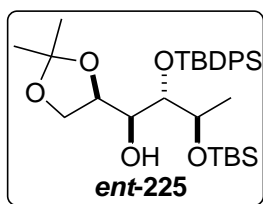
Colourless oil. **R_f**: 0.20 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** -73.8 (c 1.20, CHCl_3). **IR** (diamond ATR) ν 2930, 2856, 1470, 1381, 1111, 1052, 832 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.73 (4H, m), 7.44-7.34 (6H, m), 3.96-3.89 (4H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 2.0$, $J = 12.4$), 3.65 (1H, brd, $J = 6.4$), 3.18 (1H, d, $J = 6.8$), 1.41 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.09 (9H, s), 0.99 (3H, d, $J = 6.4$), 0.81 (9H, s), -0.07 (3H, s), -0.08 (3H, s). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.4 \times 2, 133.4 \times 2, 129.6 \times 2, 127.4 \times 2, 98.8, 78.3, 71.5, 69.7, 65.9, 63.7, 29.4, 27.2, 26.0, 19.7, 19.1, 18.5, 18.1, -4.2, -4.8. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 581.3089; found: 581.3080.

((4R,5S)-5-((1S,2R)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-1-propyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (ent-223)

To a solution of **ent-208** (132 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0°C was added dropwise TFA (20 μ L, 0.23 mmol). Stirring was continued for 30 min and then for 2 h at rt. The reaction was quenched with satd NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (from hexanes/EtOAc 85:15 to 80:20) to afford the products **ent-223** (82 mg, 0.15 mmol) in 64% yield and **ent-225** (12 mg, 0.02 mmol) in 9% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.31 (Hexanes/EtOAc85:15). **[α]_D** +37.5 (c 1.06, CHCl_3). **IR** (diamond ATR) ν 3476, 2930, 2856, 1470, 1380, 1254, 1104, 832 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.71 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 3.99 (1H, qd, $J = 1.6$, $J = 6.4$), 3.88 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.47 (1H, ddd, $J = 3.2$, $J = 6.0$, $J = 11.6$), 3.38 (1H, dt, $J = 5.6$, $J = 11.6$), 1.31 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.18 (3H, d, $J = 6.4$), 1.09 (9H, s), 0.84 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.06(3H, s). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 136.1, 134.0, 133.5, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 109.0, 78.7, 77.9, 70.2, 63.2, 27.2, 26.0, 19.8, 18.6, 18.2, -4.4, -4.6. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 581.3089; found: 581.3088.

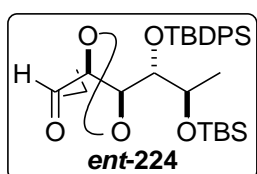


Colourless oil. **R_f**: 0.53 (Hexanes/EtOAc 85:15). **[α]_D** -11.5 (c 0.97, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3504, 2930, 2887, 1472, 1371, 1254, 1110, 833 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.72 (2H, m), 7.69-7.67 (2H, m), 7.42-7.32 (6H, m), 4.28 (1H, ddd, *J* = 3.6, *J* = 6.7, *J* = 7.6), 4.04 (1H, qd, *J* = 2.8, *J* = 6.4), 3.77 (1H, dd, *J* = 6.7, *J* = 7.6), 3.68 (1H, dd, *J* = 2.8, *J* = 6.0), 3.48 (1H, ddd, *J* = 3.6, *J* = 6.2, *J* = 7.2), 3.47 (1H, t, *J* = 7.6), 2.43 (1H, d, *J* = 7.2), 1.31 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.4), 1.09 (9H, s), 0.82 (9H, s), -0.03 (3H, s), -0.04 (3H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.4, 136.0, 134.4, 133.3, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4, 109.1, 78.9, 74, 8, 72.4, 70.5, 66.0, 27.1, 26.4, 25.9, 25.3, 19.7, 19.5, 18.1, -4.5, -4.6.

To a solution of **ent-225** (76 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) at 0°C was added dropwise TFA (60 μ L, 0.79 mmol). Stirring was continued for 30 min and then for 2 h at rt. The reaction was quenched with satd NaHCO₃ solution (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (from hexanes/EtOAc 85:15 to 80:20) to afford the products **ent-223** (43 mg, 0.08 mmol) in 61% yield and **ent-225** (11 mg, 0.02 mmol) as unaltered starting material.

((4*S*,5*S*)-5-((1*S*,2*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)carbaldehyde (ent-224**)**

A round-bottom flask was filled with CH₂Cl₂ (1.5 mL) and oxallyl chloride (27 μ L, 0.31 mmol) at -78 °C were added dropwise DMSO (45 μ L, 0.62 mmol). The reaction mixture was stirred 5 min and then was added via cannula a solution of **ent-223** (144 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL). Stirring was continued for additional 30 min at -78 °C and Et₃N (195 μ L, 1.4 mmol) was added. The resulting mixture was stirred 2 h at rt and quenched with satd NaHCO₃ solution (10 mL). The reaction mixture was extracted with Et₂O (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 90:10) afforded **ent-224** (120 mg, 0.22 mmol) in 85% yield.

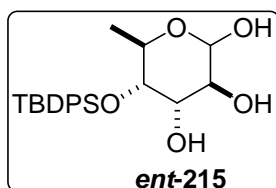


Colourless oil. **R_f**: 0.55 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -19.2 (c 1.20, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2954, 2930, 2893, 1735, 1472, 1381, 1253, 1104, 831 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (1H, brd, *J* = 0.8), 7.72-7.68 (4H, m), 7.45-7.33 (6H, m), 4.60 (1H, d, *J* = 5.2), 4.38

(1H, dd, $J = 4.4, J = 5.2$), 3.97 (1H, dd, $J = 2.0, J = 4.4$), 3.89 (qd, $J = 2.0, J = 6.4$), 1.33 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J = 6.4$), 1.10 (9H, s), 0.79 (9H, s), -0.09 (3H, s), -0.10 (3H, s). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 200.7, 136.3, 136.2, 133.7, 133.4, 129.8, 129.6, 127.6, 127.4, 110.3, 80.9, 76.6, 70.4, 27.1, 26.7, 26.0, 19.6, 19.1, 18.1, -4.5, -4.7. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.2932; found: 579.2922.

(2R,3S,4S,5S,6R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2,3,4-triol (ent-215)

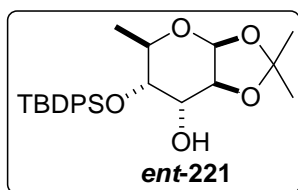
A stirred solution of **ent-224** (120 mg, 0.21 mmol) in THF/ H_2O (10:1, 2.0 mL) was added catalytic amount of $p\text{TsOH}$ and was stirred for overnight. After the reaction was quenched with satd NaHCO_3 solution (5 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The crude of reaction was purified by column chromatography (from hexanes/ EtOAc 80:20 to 1:1) to afford **ent-215** (70 mg, 0.17 mmol) in 83% yield as a mixture of α/β anomers.



Colourless oil. **R_f**: 0.31 (Hexanes/ EtOAc 30:70). **IR** (diamond ATR) ν 3455, 3071, 2928, 1472, 1428, 1112 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.62 (4H, m), 7.47-7.37 (6H, m), 5.07 (1H, m), 4.84 (1H, br d, $J = 8.4$), 4.12 (1H, dq, $J = 6.4, J = 2.8$), 3.90-3.88 (2H, m), 3.78 (1H, br d, $J = 3.2$), 3.71 (1H, dd, $J = 5.2, J = 3.2$), 2.90 (1H, br s), 2.47 (1H, br s), 1.09 (9H, s), 1.04 (3H, d, $J = 6.4$).

(3aS,5R,6S,7S,7aS)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2,5-trimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-7-ol (ent-221)

A round-bottom flask filled with **ent-215** (70 mg, 0.17 mmol), 4 Å molecular sieves and catalytic amount of $p\text{TsOH}$ in CH_2Cl_2 (1.2 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (213 μL , 1.73 mmol). The reaction was stirred 20 min and then was quenched with satd NaHCO_3 (5 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. Purification crude reaction by flash column chromatography (from hexanes/ EtOAc 80:20 to 1:1) afforded **ent-221** (41 mg, 0.092 mmol) in 55% yield and **ent-215** (14 mg, 0.034 mmol) as an unaltered starting material.



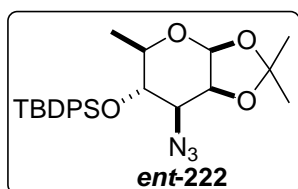
Colourless oil. **R_f**: 0.78 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** +22.4 (c 2.00, CHCl₃) **IR** (diamond ATR) ν 3556, 2931, 2857, 1427, 1230, 1085, 890 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.63 (4H, m), 7.49-7.37 (6H, m), 5.29 (1H, d, *J* = 2.6), 4.07 (1H, t, *J* = 2.6), 4.04 (1H, dd, *J* = 4.0, *J* = 2.8), 3.77 (1H, qd, *J* = 2.6, *J* = 6.0), 3.76 (1H, dd, *J* = 2.8, *J* = 4.0), 2.55 (1H, d, *J* = 1.6), 1.40 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.11 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 6.0). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 136.0, 135.8, 133.0, 132.7, 130.2, 130.1, 127.8, 127.7, 111.0, 96.0, 79.0, 73.0, 68.6, 67.8, 27.9, 27.1, 26.0, 19.3, 18.2. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₂₅H₃₄O₅Si₂ [M+NH₄]⁺: 460.2514; found: 460.2516.

Attempt to introduce an azido group in sugar *ent*-221

From a trifluoromethanesulfonic intermediate (triflyl derivate)

A round-bottom filled with *ent*-221 (40 mg, 0.09 mmol) and pyridine (73 μ L, 0.9 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at -40 °C was added trifluoromethanesulfonate (76 μ L, 0.45 mmol). Then the reaction mixture was stirred at -20 °C for 1 h. After was added satd NaHCO₃ solution (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduce pressure to afford triflate adduct (53 mg, crude), which was used without further purification.

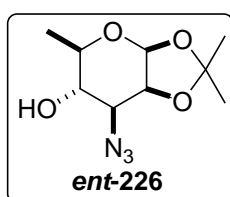
To a solution of triflate adduct (53 mg, 0.09 mmol) and 15-crown-5 (53 μ L, 0.27 mmol) in DMF (0.4 mL) was added in one portion NaN₃ (17 mg, 0.27 mmol). The reaction was stirred 3 h at rt and then was diluted with Et₂O, poured into H₂O (15 mL) and extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude reaction by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10) gave *ent*-222 (38 mg, 0.08 mmol) in 90% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.60 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** -29.2 (c 1.17, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2933, 2857, 2100, 1427, 1234, 1104, 868 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.71 (4H, m), 7.44-7.37 (6H, m), 5.17 (1H, d, *J* = 2.2), 4.32 (1H, dd, *J* = 2.2, *J* = 4.2), 3.66 (1H, t, *J* = 8.6), 3.49 (1H, dd, *J* = 4.2, *J* = 9.0), 3.40 (1H, dq, *J* = 6.2, *J* = 8.2), 1.43 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.06 (3H, d, *J* = 6.2), 1.05 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.9 \times 2, 133.3, 133.0, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 112.1, 96.8, 77.6, 72.5, 72.3, 63.5, 27.7, 26.9, 26.0, 19.7, 18.8.

**(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-Azido-2,2,5-trimethyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-b]pyran-6-ol
ent-226**

To a solution of **ent-222** (26 mg, 0.055 mmol) in THF (0.4 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF, 110 μ L, 0.11 mmol) and was stirred at rt overnight. Then the reaction mixture was diluted with H₂O (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 80:20) to give **ent-226** (8.5 mg, 0.037 mol) in 67% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.27 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** -50.6 (c 0.47, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3467, 2989, 2105, 1457, 1157 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (1H, d, J = 2.1), 4.30 (1H, dd, J = 2.1, J = 3.9), 3.69 (1H, t, J = 9.4), 3.54 (1H, dd, J = 3.9, J = 9.7), 3.35 (1H, dq, J = 6.1, J = 9.1), 2.24 (1H, br s), 1.57 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.1). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 112.4, 96.6, 77.0, 71.2, 71.1, 63.0, 27.7, 25.8, 17.3.

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 4

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 4

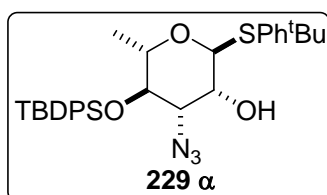
| | |
|--|-----|
| 4.1. Synthesis of glycosyl donor 231 | 247 |
| 4.2 Synthesis of amide glycoside 234 | 249 |
| 4.2.1. Attempt to obtain amide glycoside 234 | 250 |
| 4.2.2. Preparation of glycoside 233 | 251 |
| 4.2.3. Preparation of amide glycoside 234 | 252 |
| 4.3. Preparation of triacetyl Sch 38513 (239) | 252 |

EXPERIMENTAL SECTION OF CHAPTER 4

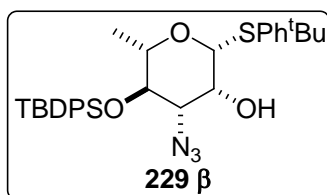
4.1. SYNTHESIS OF GLYCOSYL DONOR 231

(3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Azido-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(4-*tert*-butylphenylthio)-6-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**229**)

A round-bottom flask filled with **222** (206 mg, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) at -20 °C was added sequentially BF₃·Et₂O (163 μL, 1.32 mmol) and ^tBuPhSH (760 μL, 4.40 mmol). The reaction mixture was stirred 2h at -20 °C and then was quenched with satd NaHCO₃ solution (10 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL), washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude reaction was purified by flash column chromatography (from hexanes/EtOAc 95:5 to 90:10) to afford **229** (243 mg, 0.42 mmol) in 96% yield as a mixture of α/β anomers (80:20) determined by ¹H RMN (400 MHz)



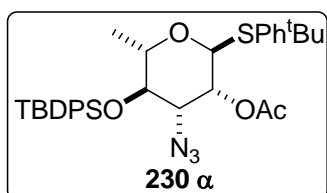
Colourless oil. **R_f**: 0.33 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** +15.1 (c 0.80, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3480, 2961, 2857, 2100, 1462, 1110, 822 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.69 (4H, m), 7.45-7.37 (8H, m), 7.33-7.31 (2H, m), 4.76 (1H, d, *J* = 1.0), 4.21 (1H, ddd, *J* = 1.0, *J* = 3.2, *J* = 6.0), 3.61 (1H, t, *J* = 9.0), 3.45 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 9.0), 3.30 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 9.6), 2.27 (1H, d, *J* = 5.6), 1.31 (9H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.0), 1.03 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.1, 136.0, 135.9, 133.2, 132.9, 131.8, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 126.1, 87.2, 77.9, 72.3, 72.2, 67.9, 34.6, 31.2, 26.9, 19.7, 18.8. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₂H₄₁N₃O₃SSi [M+NH₄]⁺: 593.2976; found: 593.2970.



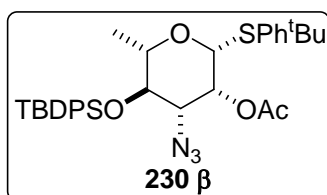
Colourless oil. **R_f**: 0.22 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -79.4 (c 0.70, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3450, 2959, 2856, 2105, 1488, 1111, 822 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.71 (4H, m), 7.45-7.39 (8H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 5.28 (1H, *J* = 2.8), 4.27-4.19 (2H, m), 3.63 (1H, dq, *J* = 6.4, *J* = 8.8), 3.59 (1H, t, *J* = 8.0), 2.18 (1H, d, *J* = 4.8), 1.30 (9H, s), 1.12 (3H, d, *J* = 6.4), 1.05 (9H, s). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.1, 136.0, 135.9, 133.1, 133.0, 131.7, 129.7, 127.8, 126.2, 86.9, 73.1, 71.7, 70.6, 65.3, 34.6, 31.2, 29.7, 29.6, 26.9, 19.7, 18.2. **HRMS (ESI+)** *m/z* calcd. for C₃₂H₄₁N₃O₃SSi [M+NH₄]⁺: 593.2976; found: 593.2977.

(3R,4S,5R,6S)-4-Azido-5-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-(4-tert-butylphenylthio)-6-methyl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl acetate (230)

To a solution of **229** α/β mixture (129 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added sequentially pyridine (215 μL , 2.64 mmol) and AC_2O (130 μL , 1.34 mmol). The resulting clear, light yellow reaction mixture was stirred overnight at rt and then poured onto NaHSO_4 (1 M solution, 20 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were washed with satd NaHCO_3 solution (20 mL), Brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude reaction by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 90:10) afforded **230** (132 mg, 0.21 mmol) in 97% yield as a mixture of α/β anomers (80:20) determined by ^1H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -5.3 (c 1.10, CHCl_3) **IR** (diamond ATR) ν 2961, 2857, 2104, 1753, 1427, 1214, 1110, 805 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.70 (2H, m), 7.68-7.65 (2H, m), 7.43-7.36 (8H, m), 7.32-7.30 (2H, m), 5.58 (1H, dd, $J = 1.0$, $J = 3.2$), 4.78 (1H, d, $J = 1.0$), 3.52-3.43 (3H, m), 2.02 (3H, s), 1.30 (9H, s), 1.22 (3H, d, $J = 5.6$), 1.03 (9H, s). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 151.4, 136.2, 135.8, 133.2, 132.9, 132.2, 129.7, 129.5, 127.5, 127.4, 126.1, 85.6, 77.7, 72.2, 71.6, 66.7, 34.6, 31.2, 27.0, 20.5, 19.7, 18.7. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 635.3082; found: 635.3085.

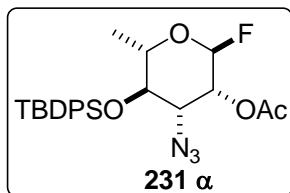


Colourless oil. **R_f**: 0.38 (Hexanes/EtOAc 90:10). **IR** (diamond ATR) ν 2965, 2859, 2110, 1756, 1429, 1216, 1111, 806 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.67 (4H, m), 7.45-7.37 (8H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 5.38 (1H, dd, $J = 2.0$, $J = 3.2$), 5.26 (1H, d, $J = 2.0$), 4.25 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 8.8$), 3.67 (1H, dd, $J = 3.2$, $J = 9.6$), 3.58 (1H, t, $J = 8.8$), 1.96 (3H, s), 1.29 (9H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.4$), 1.07 (9H, s).

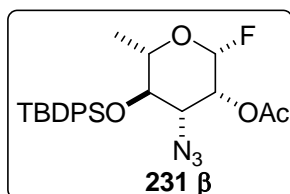
(3R,4S,5R,6S)-4-Azido-5-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-fluoro-6-methyl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl acetate (231)

To a solution of **230** α/β mixture (117 mg, 0.189 mmol) and DAST (34 μL , 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -20 $^\circ\text{C}$ was added in one portion NBS (53 mg, 0.299 mmol). The reaction was stirred at -20 $^\circ\text{C}$ for 2 h and then satd NaHCO_3 solution (5 mL) was added. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated

under reduce pressure. Purification the crude reaction by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 95:5) to afford **231** (85 mg, 0.18 mmol) in 95% as a α/β mixture anomers (83:17) determined by ^1H RMN (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.44 (Hexanes/EtOAc 95:5). **[α]_D** -130.0 (c 1.13, CHCl_3). **IR** (diamond ATR) ν 2932, 2858, 2111, 1758, 1427, 1222, 821 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.69 (4H, m), 7.45-7.39 (6H, m), 5.40 (1H, dd, $J = 1.6, J = 49.6$), 5.27 (1H, dd, $J = 1.6, J = 3.2$), 3.97 (1H, dq, $J = 6.2, J = 9.2$), 3.73 (1H, ddd, $J = 1.6, J = 3.2, J = 9.2$), 3.53 (1H, t, $J = 9.2$), 1.97 (3H, s), 1.15 (3H, d, $J = 6.2$), 1.05 (9H, s). **^{19}F NMR** (400 MHz, CF_3COOH) δ -137.71 (1F, d, $J = 52.8$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 136.1, 135.8, 133.0, 132.9, 129.8, 129.7, 127.6, 127.5, 104.3 (d, $J = 219$), 71.9, 71.4 (d, $J = 2.4$), 69.2 (d, $J = 40.4$), 61.6, 27.0, 20.5, 19.7, 18.3. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 494.1882; found: 494.1893.



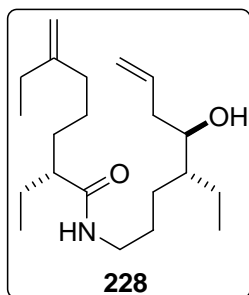
Colourless oil. **R_f**: 0.33 (Hexanes/EtOAc 95:5). **IR** (diamond ATR) ν 2938, 2863, 2109, 1758, 1429, 1226, 821 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.65 (4H, m), 7.46-7.39 (6H, m), 5.47 (1H, m), 5.38 (1H, dd, $J = 1.6, J = 3.2$), 3.79-3.70 (2H, m), 3.64 (1H, dd, $J = 5.6, J = 6.8$), 2.09 (3H, s), 1.23 (3H, d, $J = 6.8$), 1.07 (9H, s). **^{19}F NMR** (400 MHz, CF_3COOH) δ -139.60 (1F, dd, $J = 15.2, J = 55.6$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 135.9, 135.8, 132.7, 132.6, 130.0 \times 2, 127.8 \times 2, 104.3 (d, $J = 221$), 73.7 (d, $J = 21.2$), 73.1 (d, $J = 200$), 67.9 (d, $J = 20.6$), 61.5 (d, $J = 2.9$), 26.9, 20.5, 19.4, 19.1.

4.2 SYNTHESIS OF AMIDE GLYCOSIDE 234

(2R)-N-[(4R,5R)-4-Ethyl-5-hydroxy-7-octenyl]-2,6-diethyl-6-heptenamide (228)

To a solution of amide **175** (80 mg, 0.17 mmol) in THF (2 mL) was added a stock solution TBAF \cdot 3H₂O (1 M in THF, 350 μL , 0.35 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. Then, the solution mixture was diluted with H₂O (25 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL). The organic layers were combined and washed with NaHCO_3 and brine (20 mL) dried over MgSO_4 , and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the resultant oil by flash chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) afforded **228** (53 mg, 0.16 mmol, 93% yield) as a colourless oil.

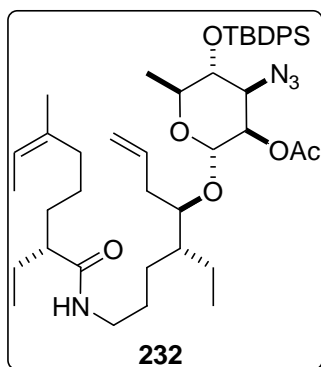
To a solution of amide **175** (29 mg, 0.06 mmol) was added a stock solution of 1% HCl in aqueous ethanol (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. Then, the solution mixture was added NaHCO₃ (2 mL), stirred over 10 min, and diluted with H₂O (10 mL). The organic layers were extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) and filtered, dried over MgSO₄, and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the resultant oil by flash chromatography on silica gel (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) afforded **228** (20 mg, 0.057 mmol, 95% yield) as a colourless oil.



Colourless oil. R_f: 0.40 (hexanes/EtOAc 75:25). [α]_D -1.07 (c 1.96, CHCl₃). IR (film) ν 3295, 2960, 2930, 2873, 1641, 1547, 1459, 1233 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (1H, tdd, J = 17.6, J = 8, J = 6.0), 5.73 (1H, br t, J = 6.0), 5.15 (1H, d, J = 4), 5.12 (1H, br s), 4.69 (1H, s), 4.67 (1H, s), 3.66 (1H, m), 3.27 (2H, dt, J = 6.8, J = 6), 2.27 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.02-1.96 (5H, m), 1.92 (1H, m), 1.65-1.22 (13H, m), 1.01 (3H, t, J = 7.2), 0.91 (3H, t, J = 7.2), 0.89 (3H, t, J = 7.2). ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 151.1, 135.5, 117.9, 107.6, 71.8, 49.7, 44.1, 39.4, 38.3, 36.1, 32.5, 28.6, 27.6, 26.6, 26.1, 25.8, 21.9, 12.3, 12.1, 11.8. HRMS (ESI+) m/z calcd. for C₂₁H₃₉NO₂ [M+H]⁺: 338.3054, found: 338.3051.

4.2.1. Attempt to obtain amide glycoside **234**

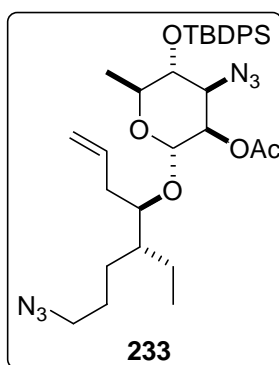
To a magnetically stirred cold suspension (-20 °C) of AgClO₄ (66 mg, 0.32 mmol), SnCl₂ (60 mg, 0.32 mmol), and 4 Å molecular sieves (600 mg, crushed and flamed) in dry ether (1.0 mL) was added via cannula alcohol **228** (49 mg, 0.145 mmol) in dry ether (1.0 mL). After 2 min, the fluoride **231** (68 mg, 0.145 mmol) in dry ether (1.0 mL) was added via cannula, and the reaction was allowed to stir at -20 °C for 2 h and then at rt for 10 h. The reaction mixture was diluted with ether and filtered through Celite®. Washing the filtrate with satd NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduce pressure. Flash column chromatography of the crude product (from hexanes/EtOAc 80:20 to 70:30) to afford **232** (74 mg, 0.094 mmol) in 65% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.49 (Hexanes/EtOAc 75:25). **[α]_D** –24.5 (c 2.36, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3325, 2930, 2857, 2105, 1751, 1642, 1472, 1225, 1126, 702 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.69 (4H, m), 7.43-7.38 (6H, m), 5.74 (1H, ddt, $J = 7.2, J = 10.0, J = 16.8$), 5.49 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.11-5.05 (3H, m), 4.71 (1H, d, $J = 1.6$), 3.81 (1H, dq, $J = 6.4, J = 8.8$), 3.63 (1H, dd, $J = 3.2, J = 9.6$), 3.53 (1H, t, $J = 9.2$), 3.28 (2H, m), 2.24 (2H, brt, $J = 6.4$), 2.02-1.88 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.64-1.26 (12H, m), 1.58 (3H, s), 1.55 (3H, d, $J = 4$), 1.08 (3H, d, $J = 6.4$), 1.05 (9H, s), 0.92 (3H, t, $J = 7.6$), 0.89 (3H, t, $J = 7.6$). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 169.9, 151.0, 136.1, 136.0, 135.8, 134.4, 133.3, 133.2, 129.6, 129.5, 127.5, 127.4, 117.7, 96.1, 79.7, 72.7, 71.5, 69.5, 62.2, 49.8, 42.8, 39.7, 39.5, 36.1, 35.0, 32.7, 32.3, 32.2, 31.2, 27.8, 27.0, 26.9, 26.0, 25.9, 22.2, 20.7, 19.7, 18.4, 12.1, 11.8. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₄₅H₆₈O₆Si [M+H]⁺: 789.4962; found: 789.4981.

4.2.2. Preparation of glycoside 233

To a magnetically stirred cold suspension (–20 °C) of AgClO₄ (38 mg, 0.184 mmol), SnCl₂ (35 mg, 0.184 mmol), and 4 Å molecular sieves (200 mg, crushed and flamed) in dry ether (0.4 mL) was added via cannula alcohol **169a** (17 mg, 0.084 mmol) in dry ether (0.8 mL). After 2 min, the fluoride **231** (40 mg, 0.084 mmol) in dry ether (0.8 mL) was added via cannula, and the reaction was allowed to stir at –20 °C for 2 h and then at rt for 10 h. The reaction mixture was diluted with ether and filtered through Celite®. Washing the filtrate with satd NaHCO₃ solution (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduce pressure. Flash column chromatography of the crude product (from hexanes/EtOAc 90:10 to 80:20) to afford **233** (41 mg, 0.065 mmol) in 77% yield.

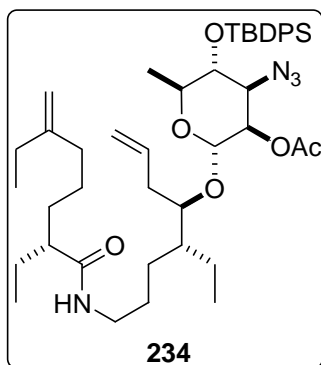


Colourless oil. **R_f**: 0.45 (Hexanes/EtOAc 80:20). **[α]_D** –25.2 (c 1.50, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2932, 2858, 2104, 1749, 1427, 1226, 1111, 703 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.70 (4H, m), 7.44-7.38 (6H, m), 5.75 (1H, ddt, $J = 6.8, J = 10.0, J = 17.2$), 5.12-5.06 (3H, m), 4.71 (1H, brd, $J = 1.6$), 3.81 (1H, dq, $J = 6.4, J = 9.2$), 3.66 (1H, m), 3.63 (1H, dd, $J = 3.2, J = 9.6$), 3.52 (1H, t, $J = 9.2$), 3.31 (2H, td, $J = 1.6, J = 6.8$), 2.24 (2H, brt, $J = 6.8$), 1.96 (3H, s), 1.09 (3H, d, $J = 6.4$), 1.05 (9H, s), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$). **¹³C NMR**

(100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 136.1, 135.8, 134.5, 133.3, 133.2, 131.7, 129.7, 129.6, 127.5, 127.4, 117.8, 96.2, 79.8, 72.7, 71.5, 69.5, 62.2, 51.8, 42.9, 34.8, 27.0, 26.8, 22.4, 20.7, 19.7, 18.4, 11.9. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₃₄H₄₈N₆O₅Si [M+NH₄]⁺: 666.3794; found: 666.3789.

4.2.3 Preparation of amide glycoside **234**

To a solution of acid **156** (4.2 mg, 0.023 mmol) and (PySe)₂ (9 mg, 0.03 mmol) in PMe₃ (1M solution in toluene, 55 μ L, 0.055 mmol) at 0 °C was added via cannula **233** (15 mg, 0.023 mmol) in toluene (200 μ L). The reaction was stirred at 0 °C overnight and then was diluted with H₂O (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude reaction was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc 85:15) to afford **234** (9 mg, 0.012 mmol) in 51% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.67 (Hexanes/EtOAc 90:10). **[α]_D** -23.8 (c 0.90, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 2927, 2855, 2095, 1746, 1680, 1599, 1499, 1231, 1110, 704 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.69 (4H, m), 7.44-7.38 (6H, m), 5.74 (1H, ddt, J = 7.2, J = 10.0, J = 17.2), 5.43 (1H, m), 5.11-5.05 (3H, m), 4.70 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 3.81 (1H, dq, J = 6.4, J = 9.2), 3.64 (1H, m), 3.63 (1H, dd, J = 3.2, J = 9.6), 3.53 (1H, t, J = 9.2), 3.28 (2H, m), 2.24 (2H, brt, J = 6.4), 2.04-1.86 (6H, m), 1.96 (3H, s),

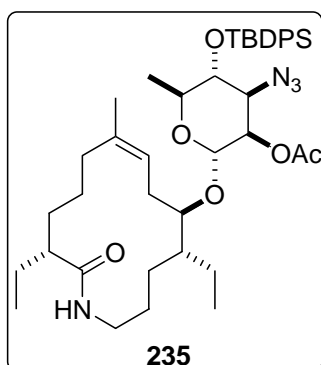
1.67-1.21 (12H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.4), 1.05 (9H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.2), 0.92 (3H, t, J = 7.2), 0.89 (3H, t, J = 7.2). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 170.0, 152.9, 136.1, 135.8, 134.5, 133.3, 133.2, 129.7, 129.6, 127.5, 127.4, 117.8, 107.8, 96.1, 79.8, 72.7, 71.5, 69.5, 62.2, 49.9, 42.8, 39.6, 36.2, 35.1, 32.5, 29.7, 28.7 (\times 2), 27.9, 27.0, 26.9, 26.1, 25.9, 22.2, 20.7, 19.7, 18.4, 12.2, 11.8 (\times 2). **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for C₄₅H₆₈O₆Si [M+H]⁺: 789.4958; found: 789.4981.

4.3. PREPARATION OF TRIACETYL SCH 38513 (**239**)

Attempt to obtain macrolactam glycoside **235**

To a solution of amide glycoside **232** (51 mg, 0.064 mmol) and 1,4-benzoquinone (0.7 mg, 0.007 mmol) in dry toluene (25 mL) was added via cannula a solution of HG II catalyst (8 mg, 0.012 mmol) in dry toluene (5 mL). The solution was stirred at 80 °C for 15 h and then was diluted with CH₂Cl₂ filtered through Celite® and concentrated *in vacuo*. The residue was analyzed by ¹H NMR (400 MHz) and determined as a mixture of **235Z:235E** isomers in 2:1 ratio. The crude residue was purified by flash column

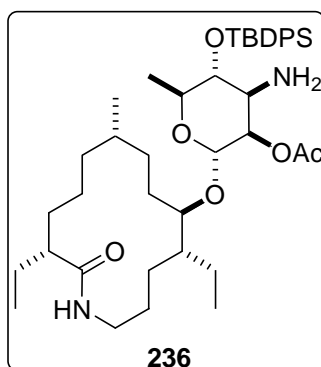
chromatography (from hexanes/EtOAc 90:10 to 70:30) to give **235** (30 mg, 0.04 mmol) in 63% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.4 (Hexanes/EtOAc 75:25). **[α]_D²⁰** -216.4 (c 0.90, CHCl₃). **IR** (diamond ATR) ν 3292, 2929, 2857, 2105, 1747, 1640, 1427, 1225, 1127, 1053, 755 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.70 (4H, m), 7.44-7.38 (6H, m), 5.52 (1H, dd, *J* = 4.0, *J* = 8.0), 5.07-5.04 (2H, m), 4.72 (1H, brd, *J* = 1.6), 3.83 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 9.2), 3.68 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 9.6), 3.70-3.51 (2H, m), 3.54 (1H, t, *J* = 9.2), 3.08 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.00-1.92 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.70-1.21 (12H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.0), 1.05 (9H, s), 0.91 (3H, d, *J* = 7.2), 0.89 (3H, t, *J* = 7.2), 0.88 (3H, t, *J* = 7.2). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 170.0, 137.9, 136.1, 135.8, 133.4, 133.3, 129.7, 129.6, 127.5, 127.4, 118.7, 94.8, 78.6, 72.8, 71.6, 69.5, 62.4, 50.0, 41.9, 39.0, 33.5, 32.5, 28.3, 27.7, 27.0, 26.7, 25.8, 24.0, 22.0, 20.7, 19.7, 18.4, 12.3, 10.0. **HRMS (ESI⁺)** *m/z* calcd. for C₄₂H₆₃N₄O₆Si [M+H]⁺: 747.4493; found: 747.4511.

Reduction of macrolactam glycoside **235**

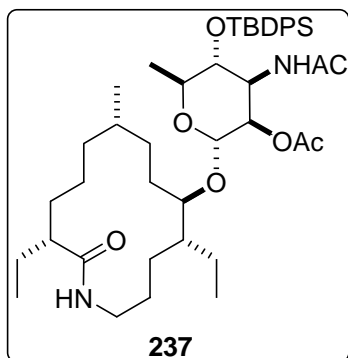
To a suspension of macrolactam glycoside **235** (10 mg, 0.013 mmol) and Pd/C (10 mg, 10% w/w) in toluene (1.0 mL) was stirred under 1 atm. hydrogen atmosphere at rt for overnight. Then the reaction mixture was purged, diluted with CH₂Cl₂, filtered through celite® and the solvent was concentrated under reduce pressure. The crude reaction was purified with flash column chromatography (from hexanes/EtOAc 90:10 to 1:1) afforded **236** (7.5 mg, 0.01 mmol) in 80% yield. The dr of the filtered product was 88:12 according to the ¹H MNR (400 MHz).



Colourless oil. **R_f**: 0.40 (Hexanes/EtOAc 70:30). **IR** (diamond ATR) ν 3290, 2929, 2856, 1743, 1657, 1461, 1232, 1110, 702 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.71 (4H, m), 7.45-7.39 (6H, m), 5.36 (1H, dd, *J* = 4.0, *J* = 8.4), 4.72-4.71 (2H, m), 3.82 (1H, dq, *J* = 6.0, *J* = 9.2), 3.68 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.39 (1H, t, *J* = 9.2), 3.06 (1H, dd, *J* = 3.2, *J* = 9.2), 2.99 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.89 (3H, s), 1.77-1.66 (2H, m), 1.66-1.17 (13H, m), 1.22 (3H, d, *J* = 6.0), 1.04 (9H, s), 0.88 (3H, t, *J* = 7.2), 0.87 (3H, d, *J* = 7.2), 0.87 (3H, t, *J* = 7.2). **HRMS (ESI⁺)** *m/z* calcd. for C₄₂H₆₆N₂O₆Si [M+H]⁺: 723.4763; found: 723.4768.

Triacetyl Sch 38513 (239)

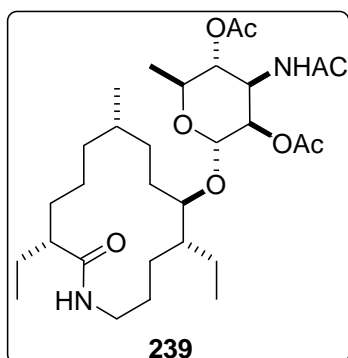
To a solution of **236** (9.7 mg, 0.013 mmol) in pyridine (300 μ L) was added Ac_2O (100 μ L). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and then was diluted with toluene (3 \times 1 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude reaction was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes 80:20) to afford diacetyl Sch 38513 (**237**) (6.5 mg, 0.012 mmol) in 93% yield.



Colourless oil. **R_f**: 0.51 (Hexanes/EtOAc 70:30). **IR** (diamond ATR) ν 2957, 2926, 2855, 1744, 1657, 1648, 1548, 1461, 1233, 1110, 1055 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.76 (2H, m), 7.69-7.65 (2H, m), 7.49-7.41 (6H, m), 6.12 (1H, brd, $J = 6.4$), 5.71 (1H, dd, $J = 9.2$, $J = 3.2$), 4.76-4.72 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.53 (1H, dd, $J = 8.8$, $J = 4$), 4.41 (1H, m), 4.00 (1H, dq, $J = 8.8$, $J = 6.4$), 3.80 (1H, m), 3.72-3.58 (2H, m), 2.97 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.89 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.79-1.28 (13H, m), 1.14 (3H, d, $J = 6.4$), 1.01 (9H, s), 0.89 (3H, d, $J = 7.2$), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$), 0.84 (3H, t, $J = 7.0$).

To a solution of **237** (11.4 mg, 0.015 mmol) in THF (0.5 mL) was added $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1M solution THF, 500 μ L, 0.5 mmol) and the reaction was stirred for 1 h. Then was diluted with H_2O (2 mL) and washed with EtOAc (3 \times 5 mL). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure to give **238** (6.5 mg, crude), which was used without further purification.

To a solution of **238** (6.5 mg, 0.013 mmol) in pyridine (150 μ L) was added Ac_2O (75 μ L). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and then was diluted with toluene (3 \times 1 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude reaction was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes 80:20) to afford triacetyl Sch 38513 (**239**) (6.1 mg, 0.011 mmol) in 72% yield overall.



Colourless oil. **R_f**: 0.23 (EtOAc/Hexanes 80:20). **IR** (diamond ATR) ν 3320, 2930, 1750, 1680, 1640, 1550, 1380, 1240, 1050 cm^{-1} . **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (1H, d, $J = 9.2$), 5.56 (1H, dd, $J = 7.2$, $J = 8.8$), 4.84 (1H, brs), 4.82 (1H, dd, $J = 1.6$, $J = 3.2$), 4.79 (1H, t, $J = 10.4$), 4.60 (1H, ddd, $J = 3.2$, $J = 9.2$, $J = 10.4$), 4.00 (1H, dq, $J = 6.4$, $J = 9.6$), 3.75 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.89 (1H, m), 1.77-1.20 (20H, m), 1.18 (3H, d, $J =$

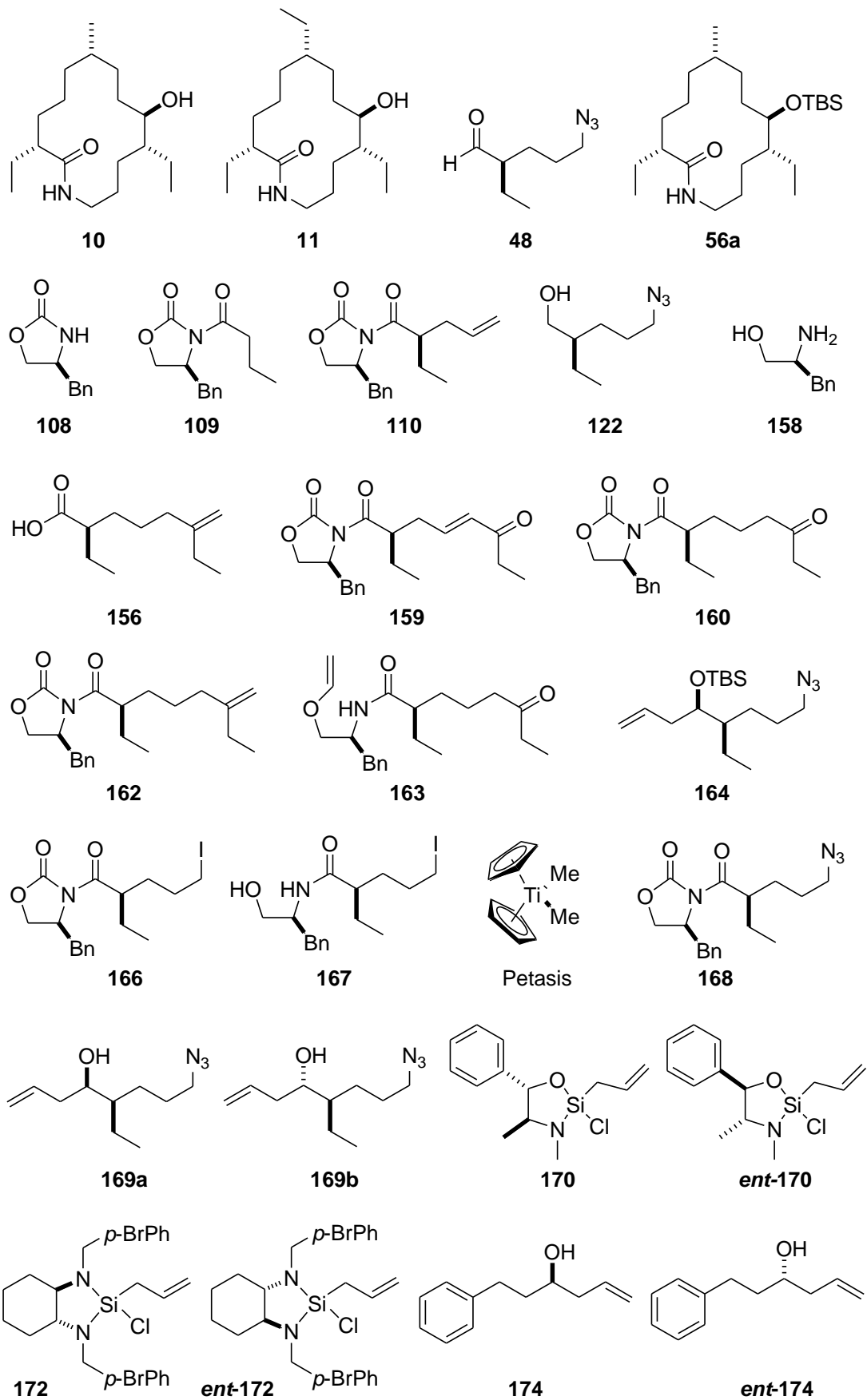
6.4), 0.89 (3H, d, $J = 7.2$), 0.88 (3H, t, $J = 7.2$), 0.83 (3H, t, $J = 7.2$). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 176.0, 171.6, 170.1, 169.8, 94.0, 78.3, 73.0, 72.2, 66.5, 50.8, 48.4, 40.6, 38.6, 34.0, 33.4, 30.9, 28.2, 26.4, 25.1, 24.9, 24.6, 21.4, 21.0, 20.8, 17.4, 12.2, 8.6. **HRMS (ESI+)** m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 569.3797; found: 569.3796.

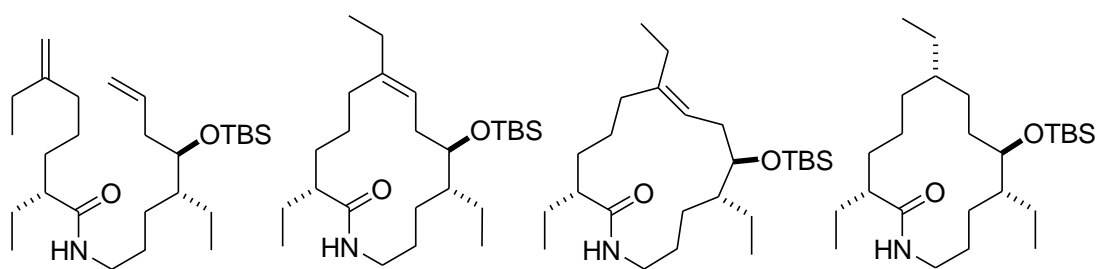
ABREVIATURES I ACRÒNIMS

| | |
|-----------|--|
| add. | Additiu |
| anh. | Anhidre |
| aq. | Aquós |
| AL | Àcid de Lejía |
| Ar | Aril |
| Bn | Benzil |
| Bu | Butil |
| Brsm | Basat en el material de partida recuperat |
| cat. | Catalitzador |
| Chx | Ciclohexil |
| conc. | Concentració |
| conv. | Conversió |
| CSA | Àcid camforasulfònic |
| DBU | 1,8-Diazabicycloundec-7-è |
| DDQ | 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| DEAD | Azodicarboxilat de dietil |
| DET | Tartrat de dietil |
| diast. | Diastereòmer |
| dis. | Dissolvent |
| DIBAL-H | Hidrur de diisobutilalumini |
| DIPEA | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMP | Peiodinà de Dess-Martin |
| DMSO | Dimetil sulfòxid |
| DPPA | Difenilfosforil azida |
| <i>dr</i> | <i>Relació diastereomèrica</i> |
| E | Electròfil |
| ee | <i>Excès enantiomèric</i> |
| equiv. | Equivalentes |
| Et | Etil |
| GP | Grup protector |
| HOMO | <i>Highest occupied molecular orbital</i> |
| HRMS-ESI | <i>High resolution mass spectroscopy-electrospray ionization</i> |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Coherent</i> |
| IR | Espectroscòpia d'infraroig |
| KHMDS | Bis(trimetilsilil)amidur de potassi |
| LA | <i>Lewis Acid</i> |

| | |
|-------|--|
| LDA | Diisopropilamidur de liti |
| lit. | Literatura |
| LUMO | <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> |
| LG | <i>Leaving group</i> |
| mCPBA | Àcid metacloroperbenzòic |
| MEM | 2-Metoxietoximetil |
| MOM | Metoximetil |
| MsCl | Clorur de mesil |
| NOESY | <i>Nuclear Overhauser effet spectroscopy</i> |
| Pyr | Piridina |
| Piv | Pivaloïl |
| PMB | <i>p</i> -Metoxibenzil |
| PPTS | <i>p</i> -toluensulfonat de piridini |
| rdt. | Rendiment |
| sat. | Saturat |
| SOMO | <i>Single occupied molecular orbital</i> |
| T | Temperatura |
| t | Temps |
| t.a. | Temperatura ambient |
| TBAF | Fluorur de tetrabutylamoni |
| TBDPS | tert-Butildifenilsilil |
| TBS | tert-Butildimetilsilil |
| TES | Trietilsilil |
| Tf | Trifluorometansulfonil |
| TFA | Àcid trifluoroacètic |
| THF | tetrahidrofurà |
| THP | Tetrahidropirà |
| TIPS | Triisopropilsilil |
| TMS | Trimetilsilil |
| TsCl | Clorur de tosil |

ÍNDICE DE COMPOSTOS



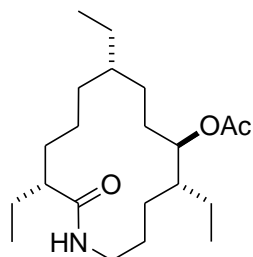


175

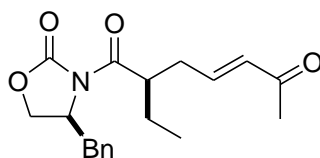
176Z

176E

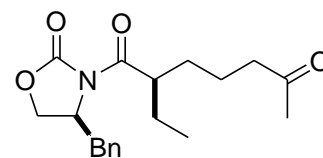
178a



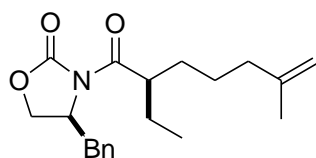
179



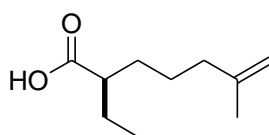
181



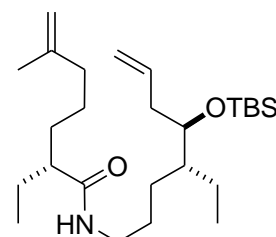
182



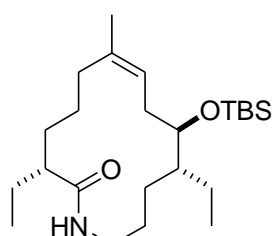
183



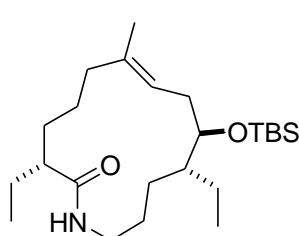
155



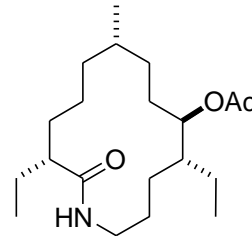
184



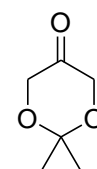
185Z



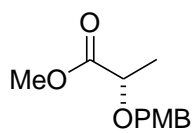
185E



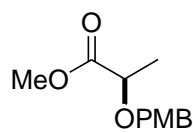
186



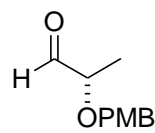
187



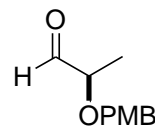
188



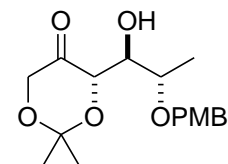
ent-188



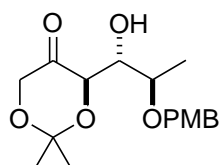
189



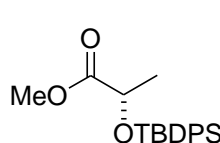
ent-189



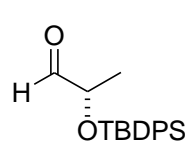
190



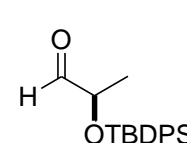
ent-190



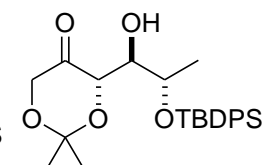
191



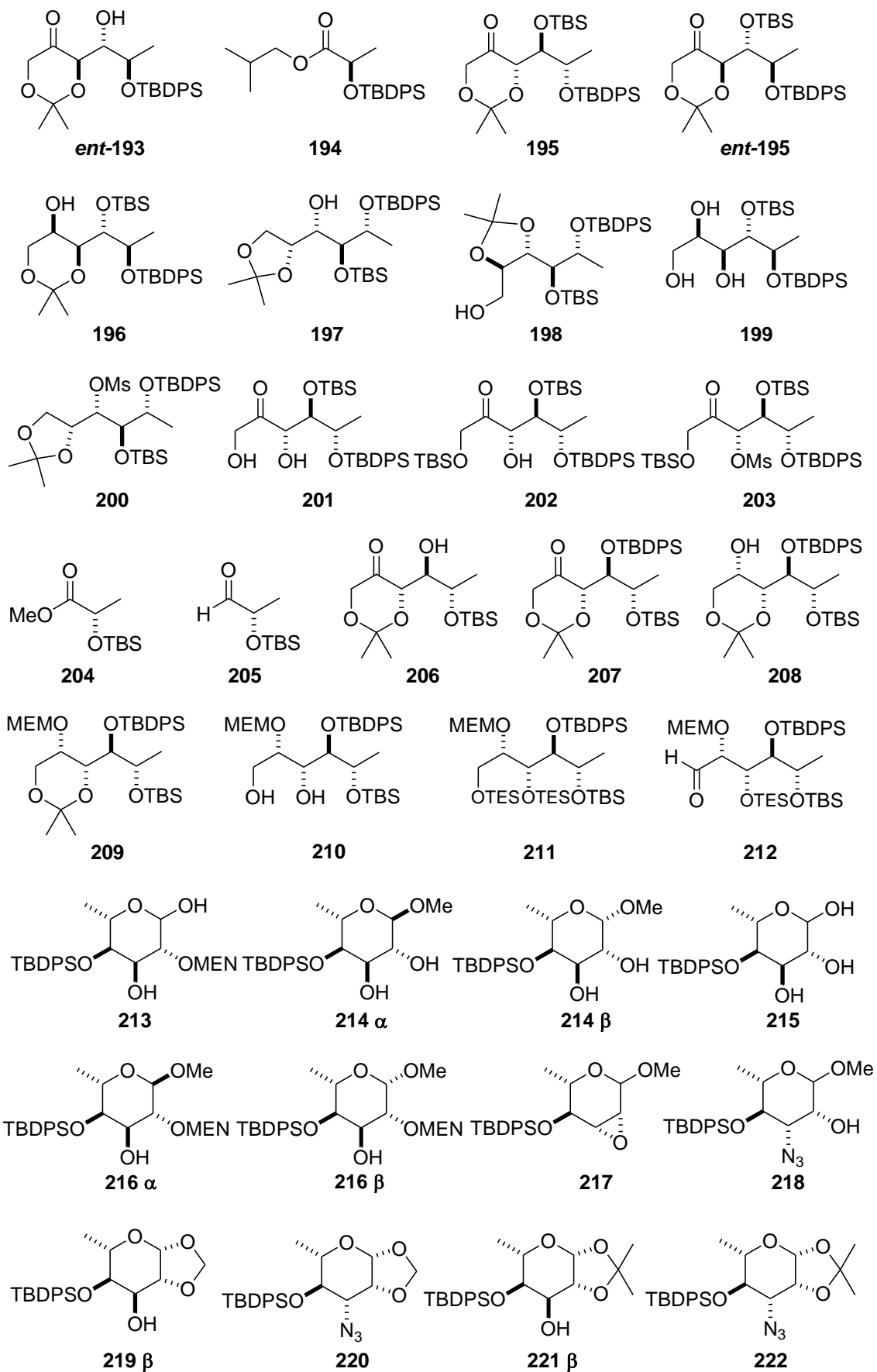
192

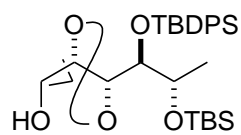


ent-192

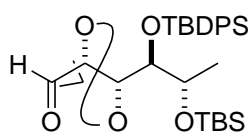


193

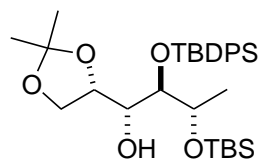




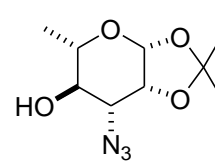
223



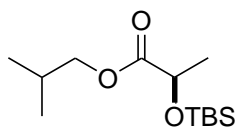
224



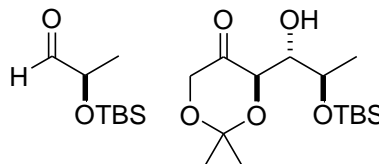
225



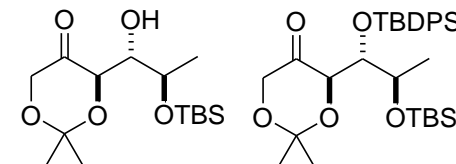
226



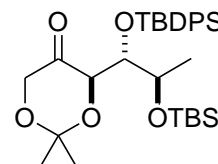
227



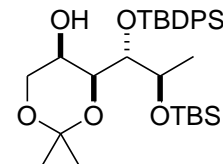
ent-205



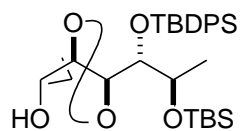
ent-206



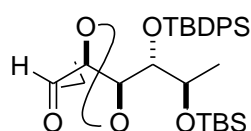
ent-207



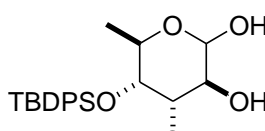
ent-208



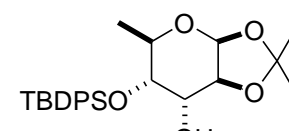
ent-223



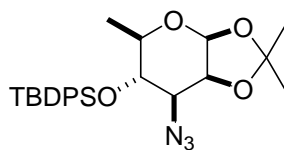
ent-224



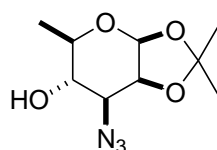
ent-215



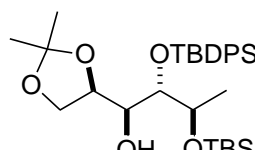
ent-221



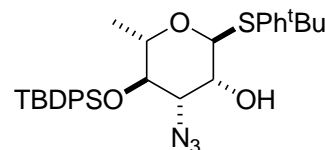
ent-222



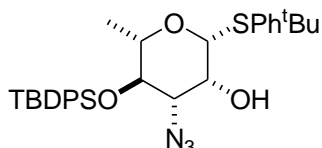
ent-226



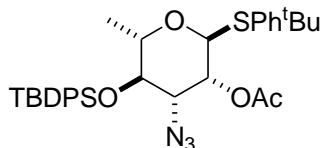
ent-225



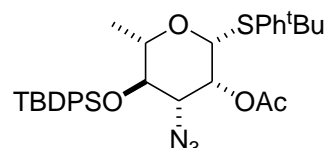
229 α



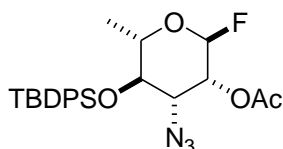
229 β



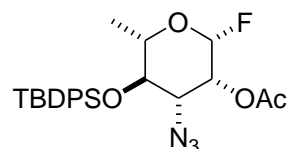
230 α



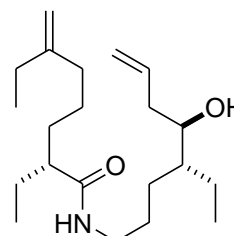
230 β



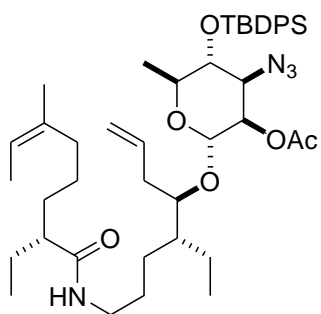
231 α



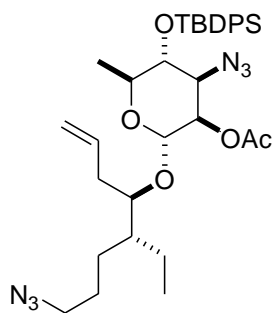
231 β



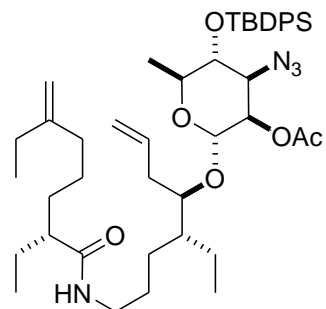
228



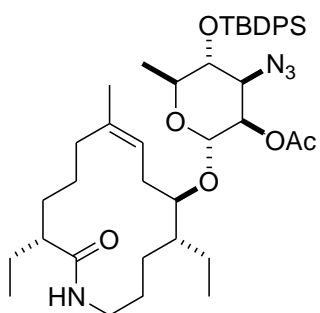
232



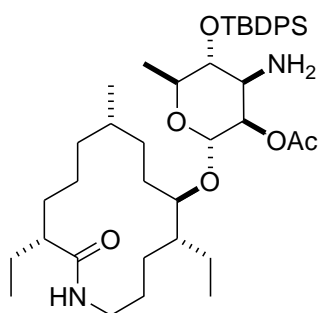
233



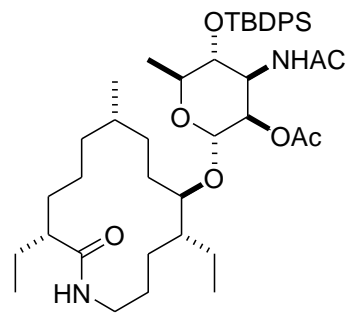
234



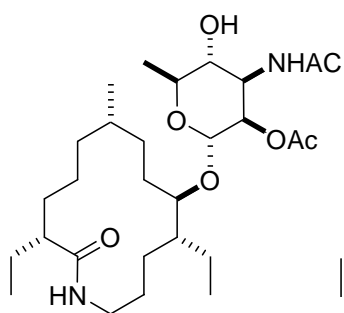
235



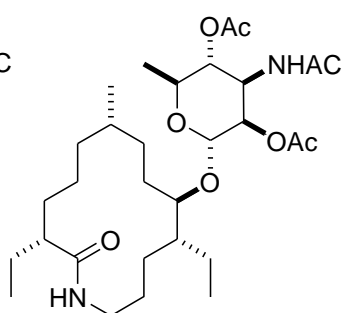
236



237



238



239

BIBLIOGRAFIA

-
- 1 G. Katzung, ("Chapter 44. Chloranphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, & Streptogramins"). *Basics & Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill Ed., **2007**.
- 2 J. M. McGuire, R. L. Brunch, R. C. Anderson, *Antibiot chemother*, **1952**, 2, 281.
- 3 (a) V. Hedge, G. Patel, V. P. Gullo, A. K. Ganguly, O. Sarre, M. S. Puar, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6403. (b) V. Hedge, G. Patel, V. P. Gullo, M. S. Puar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 810. (c) V. Hedge, G. Patel, A. Horan, V. P. Gullo, J. Marquez, I. Gunnarsson, F. Gentile, D. Loebenberg, A. King, M. S. Puar, *J. Antibiotics*. **1992**, 45, 624. (d) R. Cooper, I. Truumees, R. Yaborough, D. Loebenberg, J. Marquez, A. Horan, M. Patel, V. Gullo, *J. Antibiotics*, **1992**, 45, 633.
- 4 (a) N. Naruse, O. Tenmyo, K. Kawano, K. Tomita, N. Ohgusa, T. Miyaki, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiotics*, **1991**, 44, 733. (b) N. Naruse, T. Tsuno, Y. Sawada, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiotics*, **1991**, 44, 741. (c) N. Naruse, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiotics*, **1991**, 44, 756.
5. (a) H. Ui, M. Imoto, K. Umezawa, *J. Antibiotics*, **1994**, 48, 387. (b) For review see: J. S. Lee, J. Kim, *Drugs of the Future*, **2001**, 26, 163.
6. S. Ayers, D. L. Zink, J. S. Powell, C. M. Browm, A. Grund, O. Genilloud, O. Salazar, D. Thompson, S. B. Singh, *J. Antibiotics*, **2008**, 61, 59.
7. (a) A. F. Hour, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2943. (b) Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10926. (c) Z. Xu, C. W. Johannes, D. S. La, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron*, **1997**, 48, 16377. (d) Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Hour, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10302.
- 8 J. P. Morken, M. T. Didiuk, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6697.
- 9 R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875.
- 10 B. M. Trost, M. A. Ceschi, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1484.
- 11 B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 357.

- 12 A. W. Baltrusch, F. Bracher, *Synlett*, **2002**, 10, 1724.
- 13 (a) C. P. Schaffner, in *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice*, ed. S. Omura, Academic Press, New York, **1987**. (b) P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides. Their Chemistry and their Roles in Natural Products*, ed. John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.
- 14 (a) J. D. Dutcher, M. B. Young, J. H. Sherman, W. E. Hibbits, D. R. Walters, *Antibiotics Annual*, Medical Encyclopedia, Inc.: New York, **1957**, 866. (b) J. Dutcher, D. R. Walters, O. Wintersteiner, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 995.
- 15 J. Nebot, P. Romea, F. Urpí, *Org. & Biomol. Chem*, **2012**, 10, 6395.
- 16 Joaquim Nebot Troyano, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- 17 (a) M. F. Neumann, L. M. Gross, C. Gateau, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2829. (b) M. F. Neumann, L. M. Gross, C. Gateau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3693.
- 18 K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4696.
- 19 J. M. Manthorpe, A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Synthesis*, **2005**, 3380.
- 20 R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 801.
- 21 (a) V. Paquet, A. A. Volmer, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 2465. (b) P. Croatt, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1390.
- 22 F. Iwasaki, T. Maki, O. Onomura, W. Nakashima, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 996.
- 23 Manuel Martín, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona **1999**.
- 24 M. Martín, G. Mas, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 20, 3086.
- 25 Gemma Espasa, *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2000**.

-
- 26 Glòria Freixas, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2008**.
- 27 (a) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5941. (b) M. Bartra, V. Bou, J. García, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1988**, 270. (c) M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 587. (d) M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5132. (e) Pedro Romea, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **1991**. (f) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3669. (g) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, G. Lukas, Ed. Springer-Verlag, **1993**, vol. 2. (h) Imma Bosch, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **1995**.
- 28 (a) D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6260. (b) D. A. Evans, R. R. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7613.
- 29 D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron*, **1987**, 49, 6141.
- 30 (a) D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2506. (b) D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6260. (c) G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1776.
- 31 (a) T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 27, 227. (b) W. Bas, H. J. J. Pabon, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1980**, 99, 141.
- 32 (a) D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Deallaria, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5525. (b) D. A. Evans, F. Urpí, T. C. Sommers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 69, 158.
- 33 D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737.
- 34 (a) D. A. Evans, S. L. Bender, *tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 799. (b) S. M. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3815.
- 35 (a) R. Martín, O. Pascual, P. Romea, R. Rovira, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1633. (b) R. Martín, P. Romea, C. Tey, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Synlett*, **1997**, 1414.

36 (a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165. (b) A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2480.

37 (a) C. Gennari, C. T. Hewkin, F. Molinari, A. Bernardi, A. Comotti, J. M. Goodman, I. Paterson, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5173 (b) C. Gennari, D. Moresca, S. Vieth, A. Vulpetti, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1618.

38 (a) I. Paterson, M. A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4787. (b) I. Paterson, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1229. (c) I. Paterson, M. A. Lister, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 585.

39 (a) G. Stork, G. A. Kraus, G. A. García, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3459. (b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3560.

40 D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Topics Stereochem.*, **1982**, 13, 1. (b) C. H. Heathcock, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed. Academic Press; New York, **1984**, vol. 3, 111.

41 (a) M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5941. (b) Martí Bartra, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **1991**. (c) I. Bosch, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 91. (d) I. Bosch, A. González, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5638.

42 D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 1574.

43 (a) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361. (b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6496.

44 Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1358.

45 E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic Of Chemical Synthesis*, Wiley: New York, **1989**.

46 (a) J. Seyne-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley & Sons: New York, **1995**. (b) E. M. Carreira, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer: Heidelberg, **1999**, vol. 1-3. (c) D. A.

Evans, G. Helmchen, M. Rüping, *Asymmetric Synthesis–The Essentials*, Wiley & Co.: Verlag, **2007**.

47 (a) R. E. Ireland, A. K. Willard, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3975. (b) R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 650.

48 H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

49 (a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 127. (b) D. A. Evans, J. T. Show, *Actualité Chimique* **2003**, 35. (c) D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **1982**, 15, 23.

50 (a) D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260. (b) D. L. Clive, K. S. Murthy, R. George, M. J. Poznansky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1324.

51 (a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. (b) S. Blechert, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.

52 (a) R. H. Grubbs, A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Schol, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783. (b) R. H. Grubbs, A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360. (c) O. M. Blanco, L. Castedo, *Synlett* **1999**, 557.

53 A. Cosp, E. Llàcer, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5819.

54 For a review of Ti-based alkylidenations see: R. C. Hartley, J. Li, C. A. Main, G. J. McKiernan, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4825.

55 F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.

56 (a) T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6876. (b) K. C. Ott, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5922. (c) J. B. Lee, K. C. Ott, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7491. (d) E. V. Anslyn, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4880.

57 (a) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392. (b) N. A. Petasis, S. P. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2393.

58 For the use of 1,1-dimethyl-2-phenylethyl acetate as a sacrificial additive: (a) J. F. Payack, M. A. Huffman, D. Cai, D. L. Hughes, P. C. Collins, B. K. Johnson, I. Cottrel, L. D. Tuma, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 256. For the use of ethyl pivalate: (b) A. B. Smith, T. M. Razler, J. P. Ciavarrri, T. Hirose, T. Ishikawa, R. Meis, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1192. (c) A. B. Smith, T. M. Razler, J. P. Ciavarrri, T. Hirose, T. Ishikawa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4399.

59 (a) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957. (b) C. M. Cruden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695. (c) P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal* **2005**, *347*, 609.

60 (a) H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5038. (b) H. C. Brown, N. R. De Lue, G. W. Kabalka. H. C. Hedgecock, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1280.

61 (a) G. Kabalka, E. E. Gooch, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3578. (b) G. Kabalka, E. E. Gooch, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2582. (c) G. Kabalka, E. E. Gooch, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 521. (d) G. kabalka. K. A. R. Sastry, K. U. Sastry, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 101.

62 H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5991.

63 A. Bouzide, G. Sauv e, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1961.

64 S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis* **1997**, 413.

65 D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

66 D. J. Cram, K. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

67 (a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. (b) N. T. Anh, O. Einsenstein, *New. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. (c) S. Wong, M. N. Paddon-Row, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456.

68 A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

69 W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.

70 (a) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763. (b) G. Zanoni, A. Pontiroli, A. Marchetti, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *22*, 3599. (c) D. G. Hall, *Synlett* **2007**, 1644. (d) R. B. Kargbo, G. R. Cook, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287.

71 H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570

72 M. Riediker, R. D. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *107*, 8186.

73 (a) J. Kinnaird, P. Yee, K. Kubota, X. Wang, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920. (b) K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946. (c) R. Berger, P. M. A. Rabbat, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596. (d) B. M. Hackman, P. J. Lombardi, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4365. (e) X. Zhang, K. N. Houk, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 938.

74 S. E. Denmark, R. T. Jacobs, G. Dai-Ho, S. Wilson, *Organometallics* **1990**, *9*, 3015.

75 (a) E. F. Perozzi, R. S. Michalak, G. D. Figuly, W. H. Stevenson III, M. R. Ross, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1049. (b) W. H. Stevenson III, S. Wilson, J. C. Martin, W. B. Farnham, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6340. (c) S. E. Denmark, B. D. Griedel, D. M. Coe, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 988. (d) K. Matsumoto, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7152.

76 (a) W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8387. (b) W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, M. S. VanNieuwenhze, D. J. Gustin, G. J. Dilley, G. C. Lane, K. A. Scheidt, W. J. Smith, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284.

77 (a) E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6192. (b) T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**.

78 (a) J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243. (b) A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.

79 T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *22*, 1901.

80 (a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614. (b) E. J. Corey, D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2045.

- 81 D. Bai, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 943.
- 82 Jordi Burés, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2009**.
- 83 J. Burés, M. Martín, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2203.
- 84 (a) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086. (b) S. Kotha, K. Lahiri, *Synlett* **2007**, 2767. (c) Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125. (d) S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3783.
- 85 A. Furstner, R. Oliver, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 449.
- 86 V. M. Marx, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 94.
- 87 Elena Gago, *Màster en Química Experimental*, Universitat de Barcelona, **2012**.
- 88 E. Llàcer, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3198.
- 89 R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797.
- 90 J. D. Dutcher, M. B. Young, J. H. Sherman, W. E. Hibbits, D. R. Walters, *Antibiotics Annual*, Medical Encyclopedia, Inc.: New York, **1956**, 866.
- 91 (a) N. Wolfgang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580. (b) *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to Applications in asymmetric synthesis*, A. Berkessel, H. Gröger, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (c) B. List, *chem. Commun.* **2006**, 819. (d) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471. (e) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42. (f) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304. (g) S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178. (h) *Stereoselective organocatalysis. Bond formation methodologies and activation modes*, R. Rios, Ed. Wiley: New Jersey, **2013**.
- 92 W. Langenbeck, G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, 70, 1540.
- 93 U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.

-
- 94 Z. J. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- 95 B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- 96 (a) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1210. (b) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1343.
- 97 (a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336. (b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, J. H. Martin, K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827. (c) A. Córdova, W. Notz, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842. (d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249.
- 98 (a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423. (b) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26.
- 99 J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- 100 (a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. (b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548. (c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichim. Acta* **2006**, 39, 79. (d) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. (e) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, 2, 167.
- 101 T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582.
- 102 (a) D. Enders, C. Grondal, R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570. (b) A. N. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1432.
- 103 (a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475. (b) F. Calderón, E. G. Doyagüez, P. Ha-Yeon Cheong, A. Fernández-Mayoralas, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7916.
- 104 D. Seebach, A. K. Becj, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425.
- 105 B. List, L. Haoang, H. J. Martin, *Prod. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5839.

106 (a) C. Isart, J. Burés, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5414. (b) Carles Isart, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2011**.

107 (a) D. Sánchez, D. Bastida, J. Burés, C. Isart, O. Pineda, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2012**, 14, 536. (b) D. Sánchez, A. Castro-Alvarez, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6381. (c) Daniel Sánchez, *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, **2015**.

108 A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, 305, 1752.

109 (a) C. Grondal, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 694. (b) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857.

110 (a) B. Kratzer, T. G. Mayer, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 291. (b) S. Imuta, H. Tanimoto, M. K. Momose, N. Chida, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6926.

111 S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5180.

112 (a) D. Hoppe, H. Schmincke, H.-W. Kleemann, *Tetrahedron* **1989**, 45, 687. (b) D. Enders, B. Bockstiegel, *Synthesis* **1989**, 493. (c) D. Enders, M. Voith, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 12, 1775.

113 (a) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4079. (b) D. Enders, C. Grondal, *Tetrahedron* **2006**, 62, 329 (c) I. Ibrahem, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 211.

114 D. Enders, S. Ince, *Synthesis* **2002**, 1775.

115 (a) J. T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3822. (b) D. Enders, T. Gasperi, *Chem. Commun.* **2007**, 88

116 D. R. Williams, S.-Y. Sit, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 206, 2949.

117 (a) W. R. Roush, J. W. Coe, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 915. (b) C. Mukai, M. Miyakawa, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 913.

118 A. B. Smith III, V. A. Doughy, C. Sfoggatakis, C. S. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 783.

119 (a) A. K. Ghosh, G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437. (b) A. B. Smith III, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10961. (c) S. Favre, S. Gerber-Lemaire, P. Vogel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5107. (d) J. S. Yadav, G. Sabitha, K. B. Reddy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1971.

120 (a) D. Enders, L. Whitehouse, J. Runsink, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 382. (b) D. Enders, A. Müller-Hüwen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1732. (c) D. Enders, V. Terteryan, J. Palecek, *Synthesis* **2008**, 2278.

121 O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1967**, *40*, 2380.

122 (a) E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809. (b) G. Sabitha, R. Satheesh, M. Rajkumar, R. Srividya, J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149.

123 (a) K. C. Nicolaou, C.A. Veale, S. E. Webber, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515. (b) K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453. (c) J. A. Marshall, N. D. Adams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2897. (d) S. Shibahara, M. Fujino, Y. Tashiro, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139. (e) J. S. Yadav, T. S. Rao, K. Ravindar, V. S. Reddy, *Synlett* **2009**, *17*, 2828.

124 (a) C. M. Alonso, M. T. Barros, C. D. Maycock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1221. (b) G. A. Tolstikov, M. S. Miftakhov, M. E. Adler, N. G. Komissarova, O. M. Kuznetsov, N. S. Vostrikov, *Synthesis* **1989**, 940. (c) A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroig, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161.

125 (a) M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976. (b) A. B. Smith III, T. Tomioka, C. A. Risatti, J. B. Sperry, C. Sfouggtakis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4349.

126 G. K. Packard, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3393.

127 For a review of glycoside synthesis, see: (a) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. (b) R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21. (c) B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2137. (d) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576. (e) K. J. Jensen, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **2002**, 2219. (f) A. V. Demchenko, *Synlett*, **2003**, 1225. (g) K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1297.

128 A. V. Demchenko, *Handbook of Chemical Glycosylation*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.

129 (a) J. T. Edward, *Chem. & Ind.* **1955**, 1102. (b) R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem* **1971**, 25, 527. (c) S. Wolfe, M. H. Whangbo, D. J. Mitchell, *Carbohydr. Res.* **1979**, 69, 1. (d) I. Tvaroska, T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem* **1989**, 47, 45. (e) V. G. S. Box, *Heterocycles* **1990**, 31, 1157.

130 (a) L. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem* **1967**, 22, 109. (b) T. Nukada, A. Berces, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13291.

131 X. Zhu, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1900.

132 W. Koenigs, E. Knorr, *Chem. Ber.* **1901**, 26, 2400.

133 (a) F. Micheel, A. Klemmer, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1961**, 16, 85. (b) K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15.

134 (a) W. Rosenbrook Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 12, 3. (b) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 12, 5

135 (a) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 10, 431. (b) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5590.

136 (a) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1379. (b) T. Ogawa, Y. Takashashi, *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, 5. (c) T. Ogawa, Y. Takashashi, *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277. (d) M. Yamaguchi, A. Horiguchi, A. Fukuda, T. Minami, *J. Chem. Soc: Chem. Comm.* **1991**, 1079.

137 E. Fischer, K. Delbrück, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 1476.

138 S. Oscarson, *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.

139 (a) A. C. Tai, S. S. Kulkarni, S. C. Hung, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8719. (b) S. K. Das, J. Roy, K. A. Reddy, C. Abbineni, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2237. (c) G. Agnihotri, P. Tiwari, A. K. Mirsa, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1393. (d) S. S. Weng, Y. D. Lin, C. T. Chen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5633.

140 (a) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430. (b) G. H. Veetman, S. H. Leeuwen, J. H. Van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331. (c) P. Konradsson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313.

141 K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189.