



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Síntesi de l'amfidinolida E

Laura Mola Solà

**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](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat de Química Orgànica

# Síntesi de l'amfidinolida E

Laura Mola Solà

Dirigida i revisada per:

Dr. Jaume Vilarrasa Llorens

Dra. Anna Maria Costa Arnau

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona

Barcelona, Abril 2016



En primer lloc vull donar les gràcies al Jaume Vilarrasa i l'Anna Maria Costa per haver-me guiat en el món de síntesi total, per tots els consells i paciència sense els quals això no hauria estat possible. I, sobretot, per tota la química que m'heu ensenyat dins i fora les reunions de cada dilluns.

Aquesta tesis m'ha costat més d'una cana però haurien estat bastantes més sense els amics i algun groc que he guanyat al laboratori:

Als dels lab 513-517, per tot els moments compartits: youtubers, cookies, amfis al rota, agars, vials perduts, la darks... perquè amb vosaltres aquest camí ha estat més fàcil i divertit, al final *le he puesto finnou?* Lluís, ser la teva mindu per 3 reaccions va ser un plaer, gràcies per tota la química que m'has ensenyat (ets el Dr. del freestyle) i pel munt d'hores compartides al lab. Eleno, finalment ens hem pogut conèixer i ha valgut molt la pena, una lleidatana més al lab per ensenyar vocabulari... Mar (emoto), gràcies pel bon rollo que desprens i encomanes. També a tots els que heu passat pel lab, els freestylers Jay Font i Devid, Cristian (traïdor de lab ;)), l'Anny, Quim, Guillem, Laia, Aïda, Marta, Carla.

Els del lab de dalt, que més que companys sou amics. Totes les hores compartides de tappers, calçotades, gim, razz, quimifarres, i no acabaria mai... Jok, has estat i seràs un gran amic amb qui he après molt (hipsterisme, cuina, Barcelona...), sempre amb el millor consell a la boca. Dani, tot va començar com a BOS i he anat descobrint les teves aficions fins a compatir-ne algunes: l'amor que tinc a les plantes. Hector (tilla) m'encanta la teva energia i les llargues xerrades de series, llibres, viatges o de la vida amb tu. Jordi, la nostra amistat ha anat creixent des de primer de carrera, m'ha encantat compartir amb tu tots aquests anys (últimament molts dijous i fat!).

Estic agraïda amb tots els que he coincidit del grup 07, sobretot als que em van acceptar al començament: els veïns del calo Quique (kinki), Anna (Oliveto) i l'Elena (amiga, companya de lab i de confecions) i els del 62, Mire, Elena Mora, Carles, Basti, Caro, Alejandro. També a tots els companys del departament que hem conviscut tots aquets anys en conferències, RMN, congressos...

També donar les gràcies a la gent d'Oxford que van acollir donant-me l'oportunitat de conèixer-los i créixer com a persona. Mire i Ivan (que sense vosaltres no hauria estat possible), Steve, Philipp, Thomas, Manu, Hengzhi, Emlie, Ina, Andrew...

Gràcies també als amics de la uni que, tot i la distància, sempre trobem moments per reunir-nos i passar grans estones, calçotades, king's days, soparets a Barcelona... Elena, Carles, Imma, Joan, Pieter, Iris i Raül.

A la meva petita família de Barcelona, Blanca i Esther, hem fet tappers, rigut, xerrat arreglant el món, fet combos, Sucu-sucus, puzzles, peeinpairs i no acabaria mai.

A tots els amics no químics que, tot i no entendre res, m'han recolzat: les nenes maques (Judith, Núria, Carol, Anna), Rosanna, el pisito i els Gripiats.

I, per suposat, moltíssimes gràcies als meus pares i germà que sense ells res d'això hauria estat possible, els hi dec tot. A tota la meva família, en especial a la padrina Mercè, l'artista que ha pintat la portada, i la tieta Miracle per dissenyar-la.

Marc, simplement gràcies per aguantar-me i ser com ets.

*“Qui no es cansa, ve que alcança”*

*Mossèn Jacint Verdaguer*

# ÍNDEX

<b>ÍNDEX</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>9</b>
1.1 Productes naturals marins .....	9
1.2 Amfidinolides.....	11
1.3 Amfidinolida E .....	13
1.4 Precedents sintètics.....	14
1.4.1.1 Gurjar i col·laboradors.....	14
1.4.1.2 Marshall i col·laboradors .....	15
1.4.1.3 Lee i col·laboradors: primera síntesi total .....	16
1.4.1.4 Roush i Va: Segona síntesi total .....	17
1.4.1.5 Vilarrasa i col·laboradors .....	18
1.5 Anàlisi retrosintètica.....	19
1.5.1 <i>Fragment nord-est</i> .....	20
1.5.2 <i>Fragment sud-oest</i> .....	20
1.5.3 <i>Unió dels fragments</i> .....	21
1.5.4 <i>Modificació de la retrosíntesi</i> .....	22
1.6 Objectius .....	24
<b>2 SÍNTESI DEL FRAGMENT NORD-EST</b> .....	<b>27</b>
2.1 Introducció i anàlisi retrosintètica.....	27
2.2 Síntesi del fragment C10-C17.....	28
2.3 Síntesi del fragment C18-C21 .....	30
2.4 La reacció de Julia–Kocienski.....	31
2.4.1 <i>Estereoselectivitat de la reacció de Julia–Kocienski</i> .....	32
2.4.2 <i>Aplicació a la formació de 21</i> .....	34
2.5 Etapes finals del fragment NE .....	36
2.6 Conclusions .....	39
<b>3 SÍNTESI DEL FRAGMENT SUD-OEST</b> .....	<b>43</b>
3.1 Introducció .....	43
3.2 Síntesi del fragment C1-C5.....	44
3.3 Síntesi del fragment C6-C9.....	48
3.4 Reacció de Julia–Kocienski per a l'obtenció d'1,3-diens .....	48
3.4.1 <i>Reacció de Julia–Kocienski per a la síntesi del diè (C3-C6)</i> .....	50
3.5 Desprotecció selectiva del grup TBS vs TBDPS.....	53

3.6	Síntesi de l'aldehid 59 i estudi de la reacció de Julia–Kocienski .....	55
3.7	Etapes finals de la síntesi del fragment SO .....	57
3.8	Conclusions .....	59
<b>4</b>	<b>UNIÓ DELS FRAGMENTES. ETAPES FINALS .....</b>	<b>63</b>
4.1	Introducció .....	63
4.2	Unió dels fragments nord-est i sud-oest .....	64
4.3	Reacció de Suzuki–Miyaura.....	67
4.3.1	<i>Preparació de l'organotrifluoroborat .....</i>	<i>68</i>
4.3.2	<i>Estudi de la reacció de Suzuki–Molander en un model.....</i>	<i>69</i>
4.3.3	<i>Reacció de Suzuki–Molander per a la unió de la cadena lateral.....</i>	<i>70</i>
4.4	Síntesi del seco-àcid .....	70
4.4.1	<i>Síntesi de l'àcid carboxílic .....</i>	<i>71</i>
4.4.2	<i>Desprotecció de l'alcohol de C18 .....</i>	<i>75</i>
4.5	Etapes finals de la síntesi total .....	76
4.6	Conclusions .....	79
<b>5</b>	<b>SUMMARY AND CONCLUSIONS .....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTAL SECTION.....</b>	<b>91</b>
6.1	Northeastern fragment .....	93
6.2	Southwestern fragment.....	113
6.3	End-game .....	131
<b>7</b>	<b>ACRÒNIMS I ABREVIACIONS.....</b>	<b>145</b>
<b>8</b>	<b>ÍNDIX DE COMPOSTOS .....</b>	<b>149</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>155</b>

## **Introducció**

---





# 1 Introducció

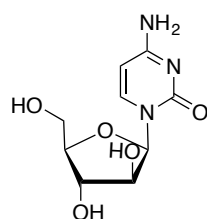
## 1.1 Productes naturals marins

Els productes naturals han estat tradicionalment la principal font de medicaments. Fins i tot un estudi realitzat sobre l'origen dels fàrmacs desenvolupats entre 1981 i 2002 va mostrar que un 28% eren productes naturals o derivats d'aquests i un 24% anàlegs sintètics, de productes naturals. Per tant, es pot dir que un 52% dels fàrmacs encara provenen o estan inspirats en la natura.<sup>1</sup>

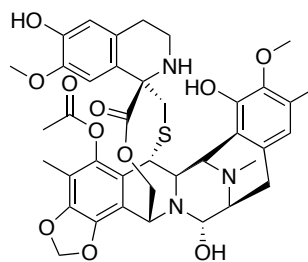
Generalment els organismes produeixen metabòlits secundaris com a resultat de la seva adaptació al entorn o com a sistema de defensa. Per això els que tenen poques possibilitats de defensar-se físicament, com ara les plantes, en segreguen una gran quantitat. El fons marí és un altre exemple d'entorn difícil per a sobreviure, en especial per als organismes sèssils com esponges, corals i algues. Solen basar els seus mecanismes de defensa en la producció d'una gran varietat de compostos citotòxics (polipropionats, alcaloides, pèptids modificats, etc).

Contràriament als productes naturals terrestres, majoritàriament vegetals, l'estudi dels d'origen marí no s'ha desenvolupat fins els últims 40 anys. Les principals causes són la dificultat de recollida dels organismes, les petites quantitats de principis actius que se n'arriben a extreure, la gran diversitat i complexitat dels compostos i, finalment, la falta de tecnologia apropiada i el cost econòmic.

Amb tot, l'interès per desenvolupar nous fàrmacs ha portat a explotar també el món marí. L'any 1951 Bergman descriu uns nucleòsids aïllats d'esponges marines (*Cryptotethia crypta*)<sup>2</sup> dels quals el derivat citarabina (Cytosar-U<sup>®</sup>), sintetitzat per Walwick, Roberts i Dekker, és utilitzat en el tractament de diferents tipus de càncers. El primer fàrmac provinent del oceà va ser el ziconotide (Prialt<sup>®</sup>) un pèptid aïllat d'un caragol con tropical que va ser comercialitzat el 2004 al Estats Units, que actua contra el dolor crònic en lesions de la medulla espinal.<sup>3,4</sup> L'ecteinascidina (Yondelis<sup>®</sup>, ET-743) comercialitzada el 2007 a la Unió Europea i aprovada ja per la FDA, fou aïllada fa uns 40 anys tunicat *Ectenascidia turbinata*;<sup>5</sup> s'usa en el tractament de sarcoma de teixits tous i càncer d'ovari.



Citarabina



Ecteinascidina 743

**Esquema 1.1. Exemples de fàrmacs d'origen marí**

Gràcies als avenços en la biologia, medicina i la química sintètica el nombre de candidats a fàrmacs d'origen marí va augmentant. En la Taula 1.1 és mostren els més importants fins al 2010, indicant el seu estat de desenvolupament clínic i diferents caraterisitiques.<sup>6</sup>

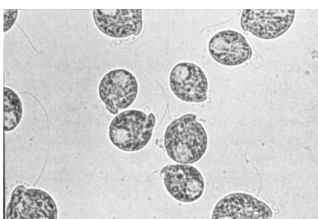
Nom del compost	Tipus	Organisme	Estat clínic	Malaltia
Citarabina	Nucleòsid	Esponja	Aprovat	Càncer
Ziconotide	Alcaloide	Caragol cònic	Aprovat	Dolor
Ecteinascidina	Pèptid modif.	Tunicat	Aprovat	Càncer
Vidarabine	Nucleòsid	Esponja	Aprovat	Antivíric
Eribulina Mesilat	Macròlid	Esponja	Fase III	Càncer
Soblidotin	Pèptid	Bacteri	Fase III	Càncer
Plitidespsin	Depsipèptid	Tunicat	Fase II	Càncer

**Taula 1.1. Principals fàrmacs d'origen marí**

El organismes marins més grans, com ara algues, tunicats, esponges o mol·luscs, van ser els primers a ser explorats a la recerca de nous compostos. Més tard, el focus va canviar cap als microorganismes que conviuen en simbiosi amb altres plantes o animals quan es va comprovar que, generalment, aquests són els responsables de la generació els metabòlits secundaris.<sup>7</sup> Alguns exemples impliquen la simbiosi de bacteries amb esponges, de fongs amb plantes marines, de dinoflagel·lats amb platihelminths, etc.

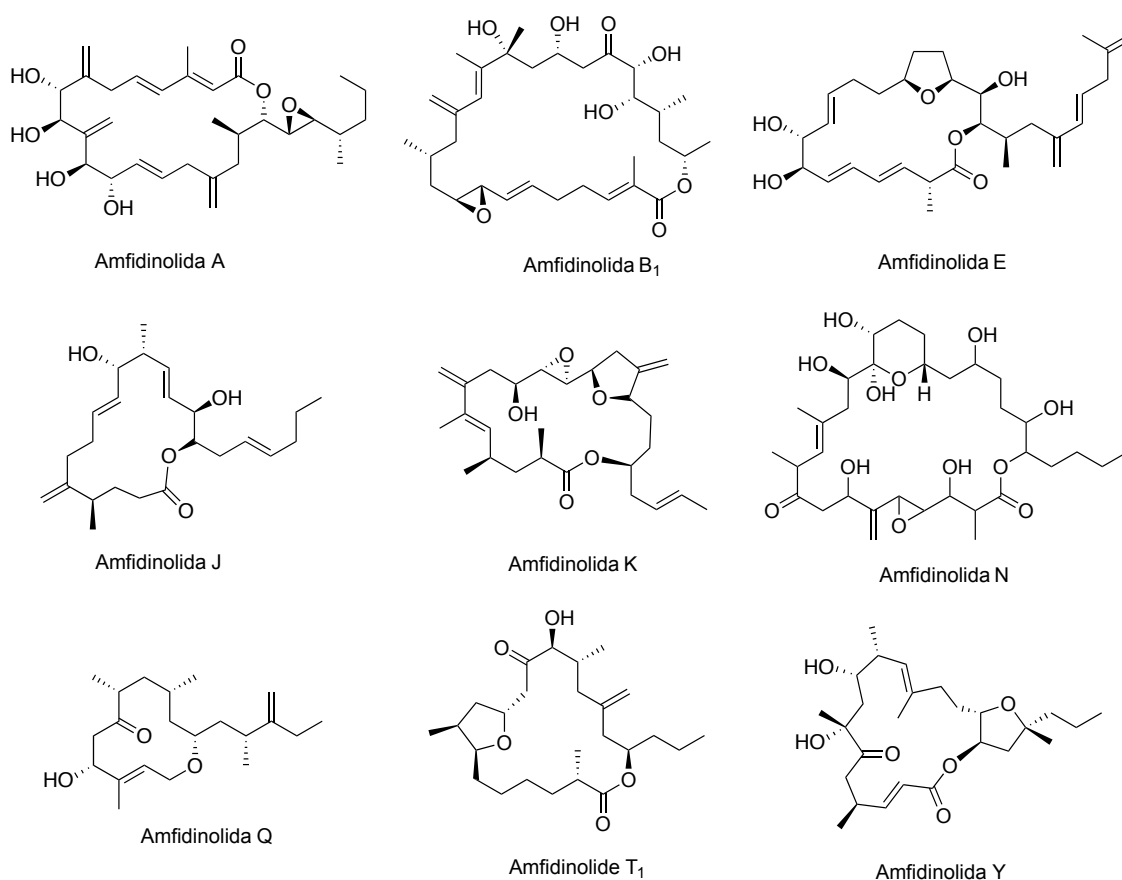
## 1.2 Amfidinolides

En aquest context, cal esmentar que entre les algues dels esculls coralins del mar d'Okinawa (Japó) els platihelminths *Amphiscolops* sp. viuen en simbiosi amb els dinoflagel·lats de gènere *Amphidinium* sp. D'aquests organismes Kobayashi i col·laboradors van aïllar les amfidinolides.<sup>8-11</sup> Aquests compostos són una família d'uns 40 macròlids o macròlides amb propietats citotòxiques i estructures complexes i diverses.



Esquema 1.2. Fotografia d'*Amphidinium* sp. (20 µm)

Per tal de determinar les estructures i activitats biològiques de les diferents amfidinolides, el grup de Kobayashi cultiven els dinoflagel·lats en el seu laboratori i, mitjançant tècniques de separació usuals com la HPLC i la cromatografia en columna sobre gel de sílice, al llarg de molts anys han arribat a aïllar petites quantitats d'una llarga llista d'amfidinolides.



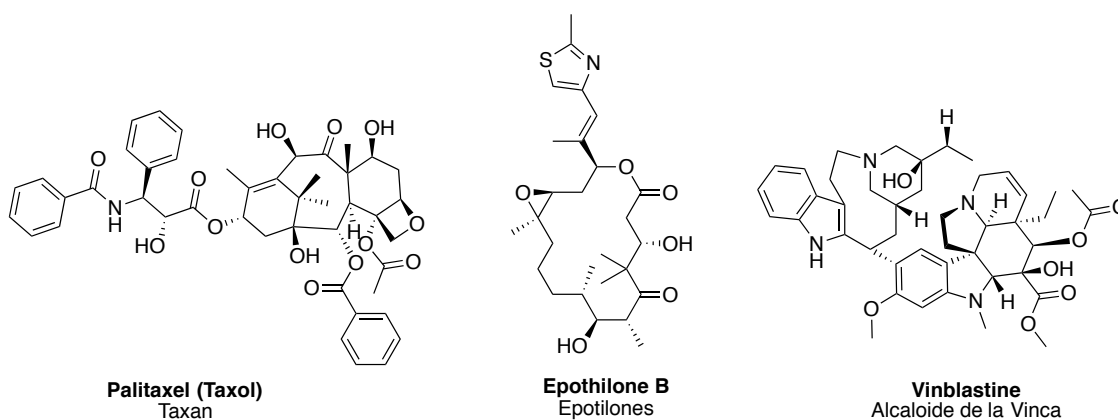
Esquema 1.3. Exemples representatius d'amfidinolides

Les diferents amfidinolides presenten elevades citotoxicitats vers cèl·lules murines (de ratolins) limfàtiques L1210 així com també vers el carcinoma de cèl·lules epidèrmiques humanes (KB). Com s'observa a la Taula 1.2, les de mida més gran tenen una major activitat, com l'amfidinolida H que és la més activa de la família.<sup>11</sup>

Amfidinolida	Mida lactona	Citotoxicitat (IC <sub>50</sub> µg/mL)	
		L1210	KB
B <sub>1</sub>	26	0.00014	0.0042
E	19	2.0	10
H	28	0.00048	0.00052
J	15	2.7	7.5
K	19	1.65	2.9
N	26	0.00005	0.00006
Q	12	6.4	>10
X	16	0.6	7.5

**Taula 1.2. Citotoxicitats de les amfidinolides**

Els compostos denominats MTI (*Microtubule Inhibitors*) són uns antimitòtics utilitzats clínicament contra el càncer. Actuen sobre els microtúbuls, component essencial en l'estructura de la cèl·lula i el procés de mitosis. Els MTI es classifiquen segons el seu mecanisme d'acció: els estabilitzadors de microtúbuls (taxans i epotilones) i els desestabilitzadors de microtúbuls (alcaloides de la vinca) (Esquema 1.4).<sup>12</sup>



**Esquema 1.4. Exemples de MTI**

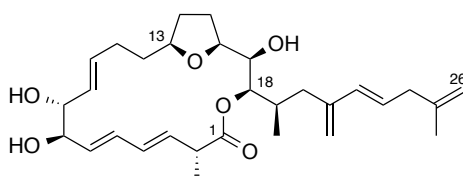
Les amfidinolides podrien tenir un mecanisme d'acció similar al dels MTI, però els casos que es coneixen fins al moment actuen sobre l'actina, una proteïna amb una funció similar als microtúbuls. L'amfidinolida H (d'estructura semblant a les de la sèrie B) va ser la primera que es va estudiar i se sap que s'uneix covalentment a l'actina estabilitzant-ne els filaments (actina F).<sup>13,14</sup> En canvi, en els casos de les l'amfidinolides X i J, que són macròlides més petites, s'observa interacció amb l'actina G i es creu que inhibeixen l'addició d'aquesta als filaments ja existents.<sup>15</sup> Uns estudis preliminars mostren que l'amfidinolida K actua sobre l'actina F.<sup>16</sup>

En vista d'aquests resultats queda palès que s'ha de seguir treballant per conèixer el mecanisme d'acció d'aquesta família de compostos, amb l'objectiu de poder realitzar un disseny racional de derivats més fàcils de preparar però que conservin una activitat biològica similar. Aquest fet, junt amb la complexitat estructural i la dificultat d'obtenir-ne en quantitat a partir dels organismes productors, les converteixen en un objectiu sintètic molt atractiu.

Es per això, que el nostre grup de treball porta anys treballant en la síntesi total d'aquesta família de compostos i fins la moment s'han dut a terme les síntesis totals de l'amfidinolida X<sup>17</sup> i l'amfidinolida K<sup>16</sup> i la síntesi formal de l'amfidinolida Y.<sup>18</sup> Actualment s'està treballant en les últimes etapes de la síntesi total de l'amfidinolida B<sub>2</sub>.

### 1.3 Amfidinolida E

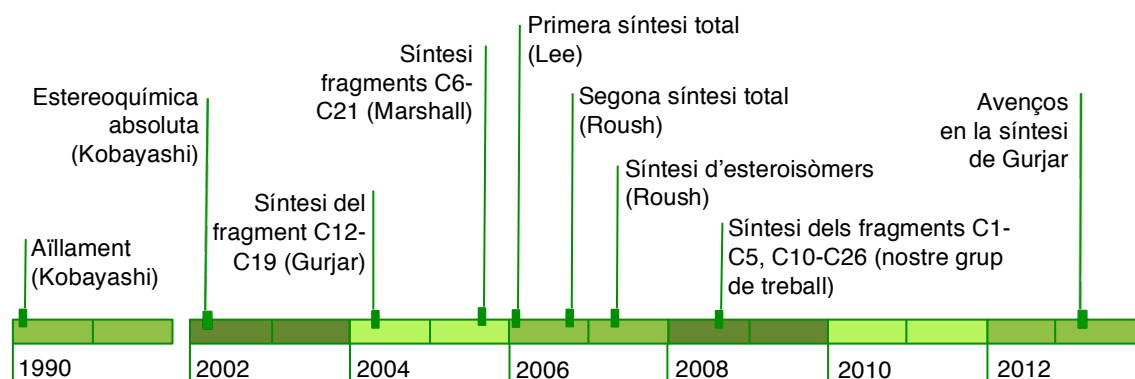
L'amfidinolida E és un macròlid de grandària mitjana. Malgrat que no es tracta d'una de les amfidinolides més citotòxiques, el coneixement del seu mecanisme d'acció pot ajudar-nos en la preparació d'anàlegs amb major bioactivitat. Es tracta d'un macròlid de 19 baules que conté un tetrahidrofurà, 8 centres estereogènics i 6 dobles enllaços (4 dels quals estereogènics) alguns dels quals conjugats entre si. Cal remarcar l'estructura de fragment C1-C6, un diè amb un centre estereogènic en  $\alpha$  i un ester en  $\beta$ , no present en cap altra amfidinolida (Esquema 1.5).



Esquema 1.5. Amfidinolida E

Va ser aïllada del dinoflagel·lat *Amphidinium* sp., recollit a la platja de Chatan del mar d'Okinawa el 1990 per Kobayashi i col·laboradors.<sup>19</sup> Els mateixos autors en van determinar la seva configuració absoluta el 2002.<sup>20</sup>

Tal com es mostra en l'Esquema 1.6, la seva síntesi ha estat estudiada per diferents grups de recerca. Fins al moment, s'han descrit dues síntesis totals, que han confirmat l'estereoquímica absoluta de la molècula.

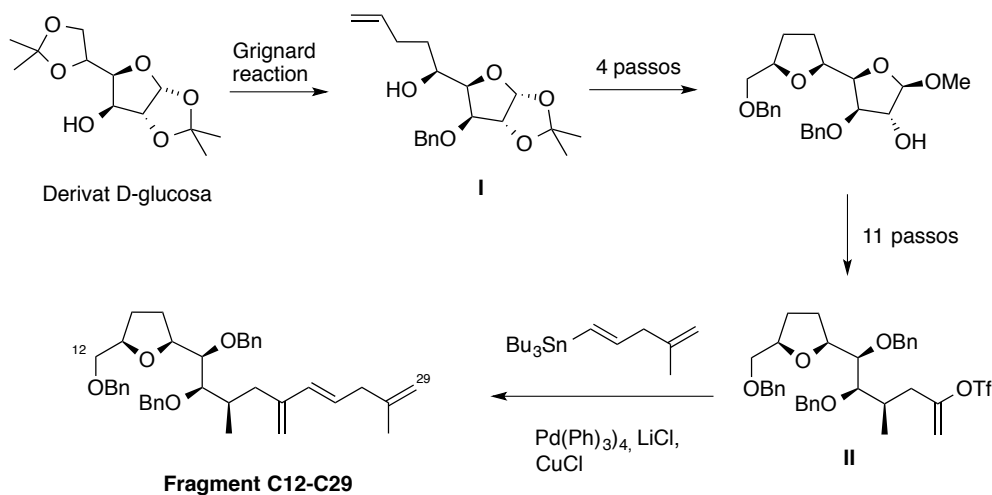


Esquema 1.6. Dates clau en relació amb l'amfidinolida E

## 1.4 Precedents sintètics

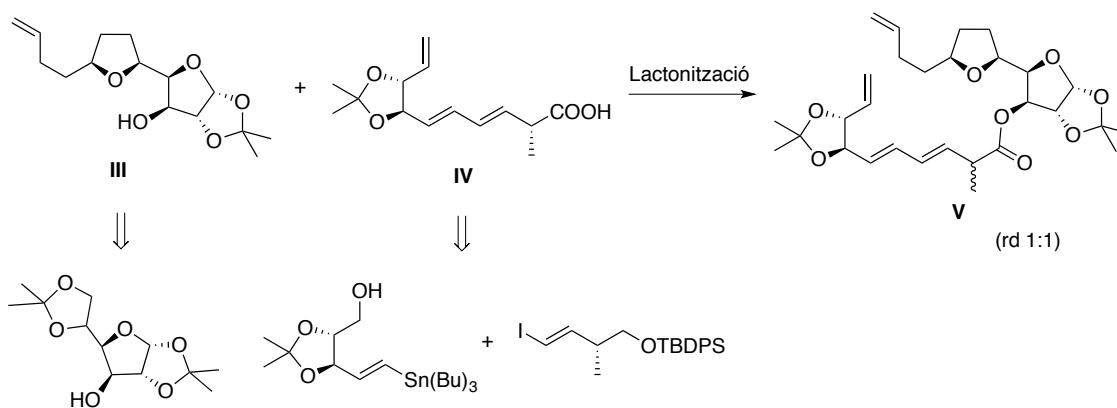
### 1.4.1.1 Gurjar i col·laboradors

Gurjar *et al.* van publicar la primera síntesi del fragment C12-C19 de l'amfidinolida E.<sup>21</sup> Sintetitzaren el compost **I** amb la metodologia descrita per Gesson<sup>22</sup> que utilitza una reacció de Grignard, tot obtenint **I** com a diastereòmer majoritari (9:1). Van obtenir l'anell de THF mitjançant una oximercuració. Una posterior seqüència de transformacions els va permetre d'arribar al triflat **II**. Aquest es va unir a l'organoestannà corresponent mitjançant un acoblament d'Stille, per tal d'obtenir el fragment desitjat (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Síntesi del fragment C12-C29, de Gurjar *et al.*

L'any 2013 el mateix grup de recerca va publicar els seus avenços en la síntesi d'aquesta molècula.<sup>23</sup> Els autors es van centrar en la formació de l'esquelet de la macrolactona (Esquema 1.8). Les etapes més remarcables són la preparació del fragment **IV** mitjançant l'acoblament d'Stille de dos fragments més senzills i l'oxidació del grup alcohol (protegit en forma de TBDPS) a àcid carboxílic. Aquesta oxidació és molt delicada i la van resoldre amb IBX, ja que amb el periodinà de Dess–Martin (DMP) i pel mètode de Swern tenien reaccions secundàries. Finalment van assajar l'esterificació entre l'alcohol **III** i l'àcid **IV** però obtenen una mescla d'epímers (1:1) tant sota les condicions de Yamaguchi com emprant EDCI i DMAP.



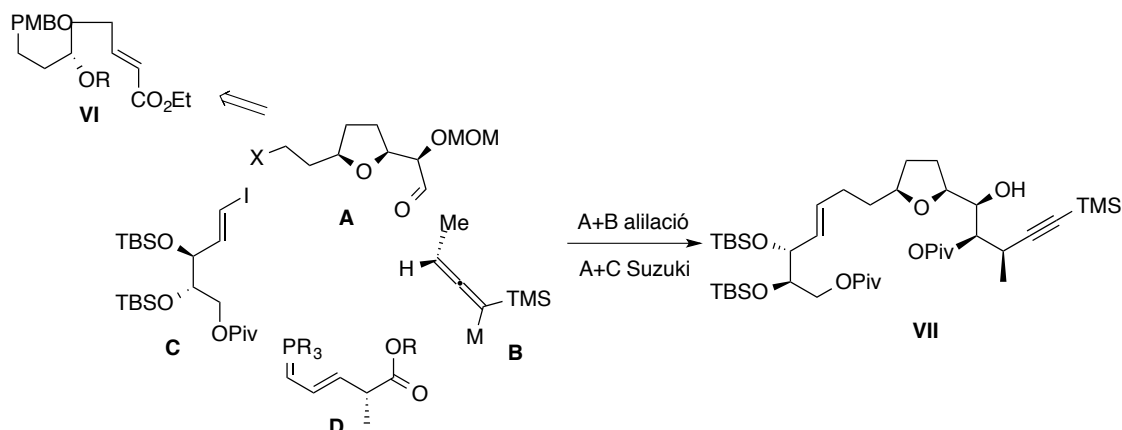
Esquema 1.8. Síntesi del fragment V

#### 1.4.1.2 Marshall i col·laboradors

L'any 2005 Marshall *et al.* van descriure la síntesi del fragment C6-C21.<sup>24</sup> La retrosíntesi que van plantejar desconnecta la molècula en quatre fragments, que anomenen **A-D**. Es van concentrar en la síntesi i unió dels fragments **A**, **B** i **C** (Esquema 1.9). Generen l'anell de tetrahidrofurà (**A**) mitjançant una epoxidació de Sharpless del compost **VI**. Realitzen la



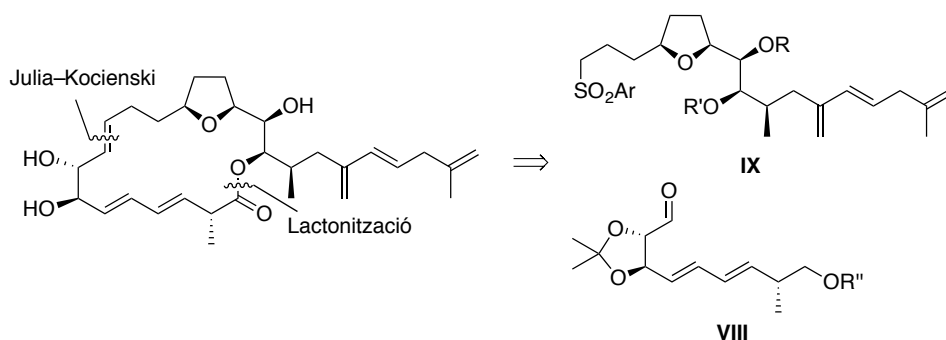
unió d'**A** amb **B** via una addició d'un reactiu d'al·lenil·indi quiral a un aldehyd. Finalment, una reacció de Suzuki  $sp^2$ - $sp^3$  els va permetre la unió del fragment **C** i l'obtenció de **VII**.



**Esquema 1.9. Síntesi de Marshall *et al.***

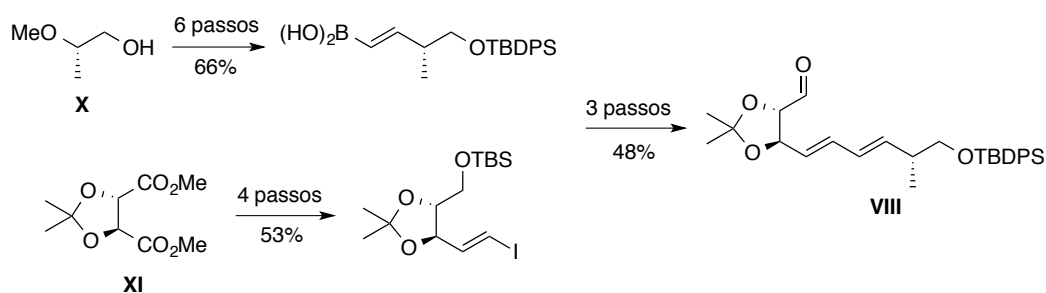
#### 1.4.1.3 Lee i col·laboradors: primera síntesi total

La primera síntesi total de l'amfidinolida **E** va ser publicada pel grup de Lee.<sup>25</sup> La retrosíntesi que van plantejar emprava dues desconnexions principals (Esquema 1.10).



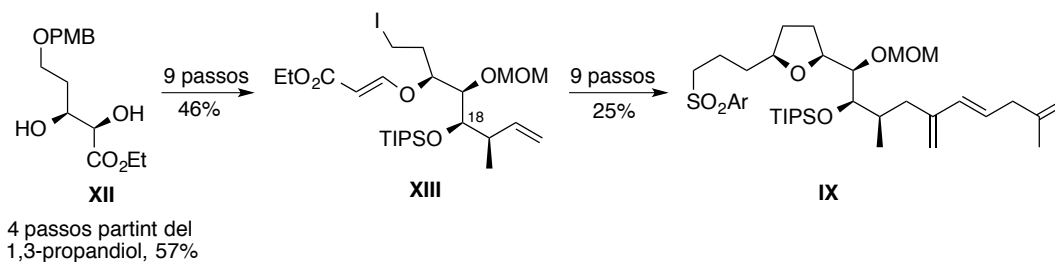
**Esquema 1.10. Retrosíntesi de Lee *et al.***

Van obtenir el fragment **VIII** el varen obtenir a partir de dos sintons més senzills provinents de compostos comercials (alcohol **X** i derivat de l'àcid tartàric **XI**). L'acoblament d'aquests dos mitjançant una reacció de Suzuki i la posterior oxidació va donar el diè **VIII** (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11. Síntesi del fragment VIII**

La síntesi del fragment **IX** va comportar més etapes, algunes d'elles complicades, a l'hora de generar els diferents estereocentres. Per tal d'obtenir **XIII** a partir de **XII**, les etapes més rellevants són una reacció de crotilació de Roush per generar l'alcohol a C18 (*rd* 16:1) i la formació de l'anell de tetrahidrofurà mitjançant un ciclació radicalària en presència de  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$  i  $\text{Et}_3\text{B}$ . Finalment varen acoblar la cadena lateral utilitzant una reacció de metàtesi (Esquema 1.12).



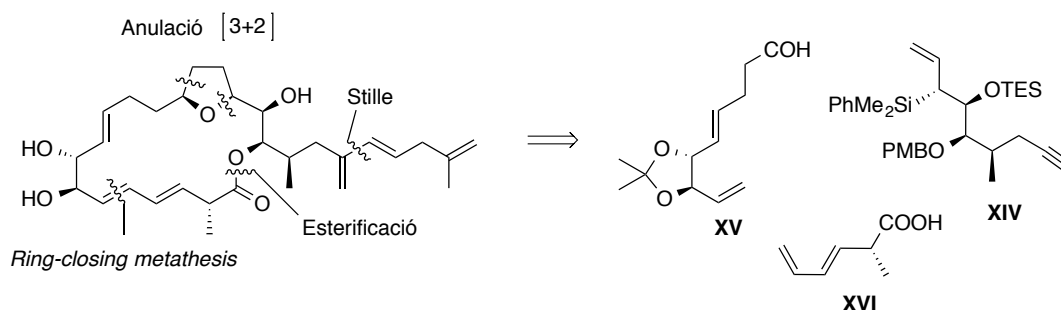
**Esquema 1.12. Síntesi del fragment IX**

En les etapes finals de la síntesi s'uniren els dos fragments principals via una reacció de Julia–Kocienski, que va donar una diastereoselectivitat de 10:1. La posterior oxidació de l'alcohol a C1 va resultar difícil, que resolent utilitzant IBX. Finalment, la macrolactonització pel mètode de Kita va completar la síntesi total de l'amfidinolida E amb un rendiment global del 1.2% i amb un total de 29 etapes lineals (seqüència més llarga).

L'any 2008, el mateix grup va publicar un article de revisió de les diferents aproximacions fallides abans d'obtenir la síntesi total.<sup>26</sup> Entre altres, discuteixen els diferents problemes amb els que es van trobar en les etapes finals.

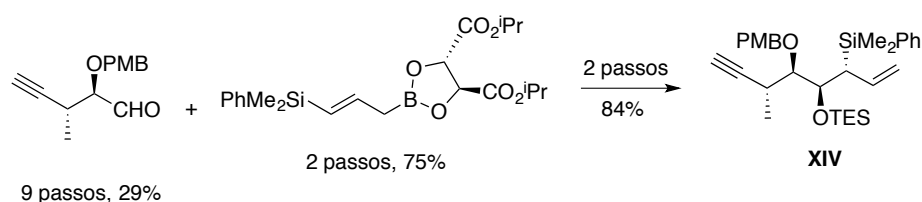
#### 1.4.1.4 Roush i Va: Segona síntesi total

Uns mesos més tard de la publicació de la síntesi total de Lee, Roush i Va publicaren la segona síntesi total de l'amfidinolida E.<sup>27</sup> La seva retrosíntesi implica tres desconexions principals, tal com es mostra a l'Esquema 1.13.



**Esquema 1.13. Retrosíntesi de Roush**

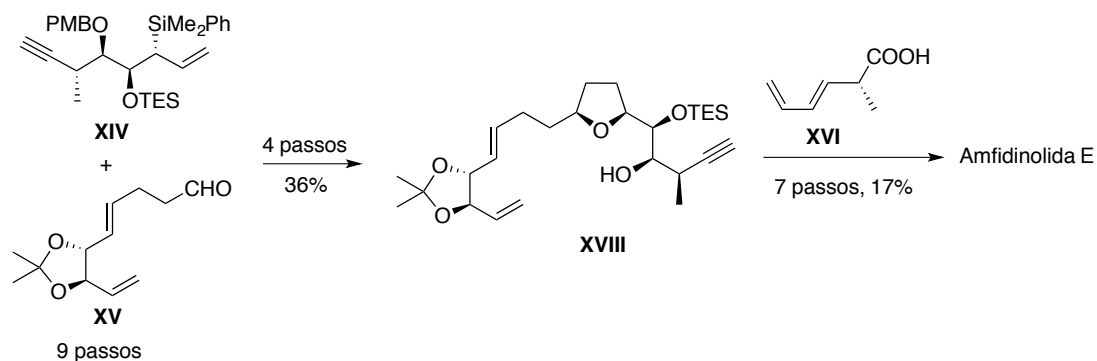
La reacció d'al·lilació asimètrica de l'aldehid **XVII** (Esquema 1.14) els va permetre formar l'esterocentre a C17 amb una diastereoselectivitat de 9:1. La posterior protecció de l'alcohol format els va proporcionar el fragment **XIV**.



**Esquema 1.14. Síntesi del fragment XIV**

Una de les etapes clau en aquesta síntesi va ser l'anulació [3+2] entre **XIV** i **XV** en presència de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , que va donar l'anell de THF amb una diastereoselectivitat elevada i un rendiment moderat. L'esterificació entre **XVI** i **XVIII** va resultar ser molt problemàtica degut a la migració del diè en les condicions de reacció. La solució va consistir a protegir el diè en forma de complex de  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , estratègia que va permetre obtenir l'èster desitjat (Esquema 1.15).

Finalment, una reacció de *ring-closing metathesis* (RCM) va permetre de formar la lactona i la cadena lateral es va unir mitjançant una reacció d'Stille. L'amfidinolida E es va obtenir amb un 1.5% de rendiment total i un total de 22 etapes lineals.

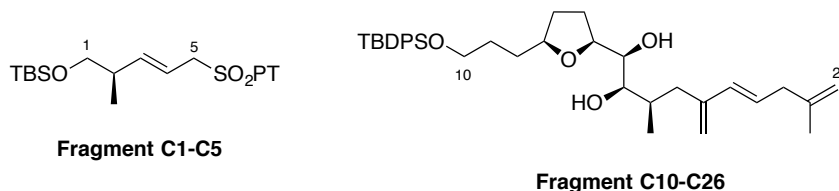


**Esquema 1.15. Etapes finals de la síntesi de Roush *et al.***

Un any més tard, Roush i Va van publicar un article un amb la síntesi de l'epímer a C2<sup>28</sup> de l'amfidinolida E i un altre article on preparen els epímers a C2, C19 i C2-C19.<sup>29</sup>

#### 1.4.1.5 Vilarrasa i col·laboradors

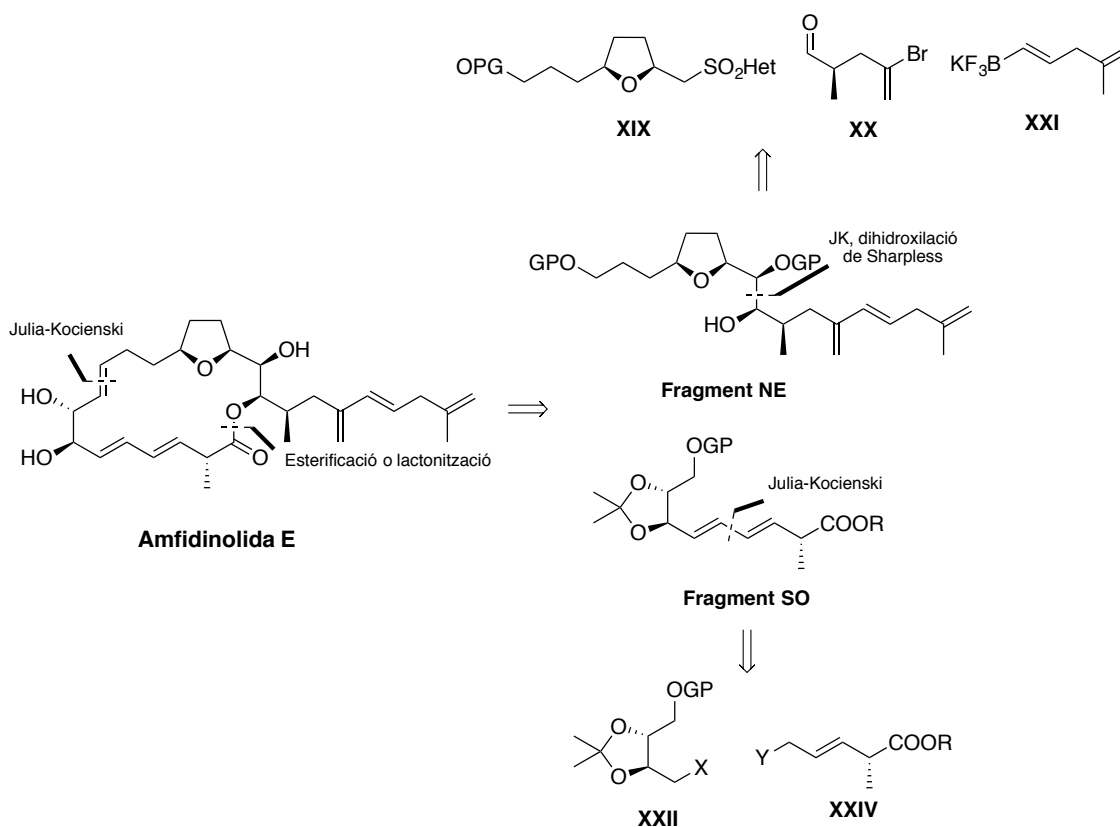
El nostre grup de treball també ha publicat dos articles descrivint la síntesi del fragment C10-C26<sup>30</sup> i un precursor del fragment C1-C5.<sup>31</sup> i Tant la nostra retrosíntesi com els avenços realitzats abans de l'inici d'aquesta Tesi Doctoral es discuteixen en el següent apartat.



**Esquema 1.16. Fragments publicats pel nostre grup de recerca**

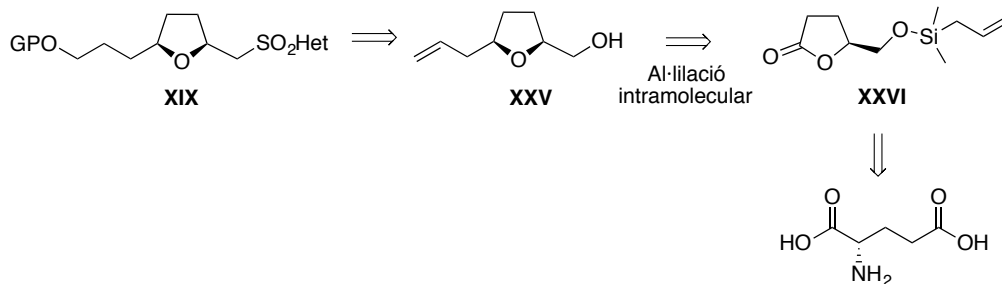
## 1.5 Anàlisi retrosintètica

L'anàlisi retrosintètica que es va plantejar a l'inici d'aquest projecte, en la Tesi de J. Esteban,<sup>32</sup> cap a l'any 2004, és el que es mostra a l'Esquema 1.17. Les desconexions principals divideixen la molècula en dos fragments, que anomenem nord-est (NE o fragment nord-oriental) i sud-oest (SO o fragment sud-occidental), de complexitat similar. La unió dels dos fragments es va plantejar dur a terme via una olefinització de Julia-Kocienski i una reacció d'esterificació o lactonització. Al seu torn, aquests poden provenir de sintons més senzills (**XIX-XXII**).



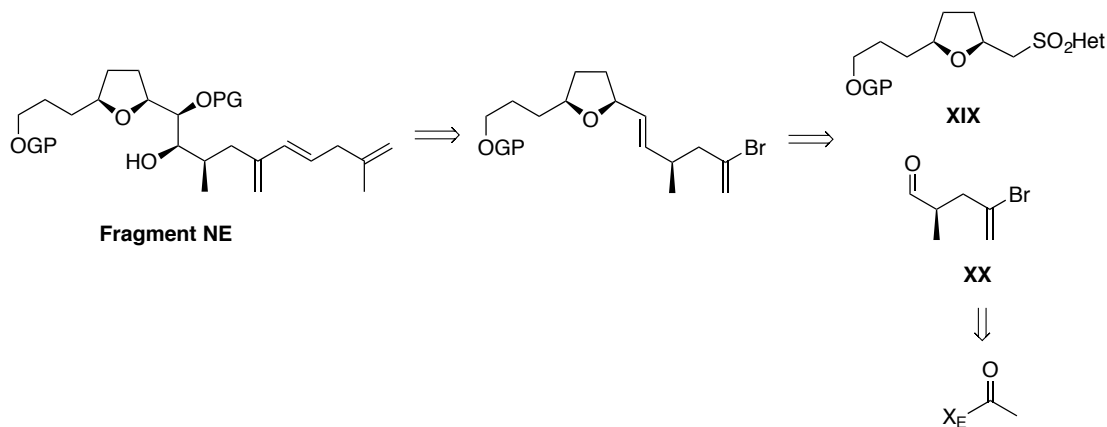
### 1.5.1 Fragment nord-est

La síntesi del fragment NE va ser abordada durant la Tesi Doctoral de Jorge Esteban<sup>32</sup> i publicada l'any 2008.<sup>30</sup> Per a la síntesi de la sulfona **XIX**, l'etapa clau era la reacció d'al·lilació intramolecular de la butirolactona **XXVI** que permetia formar l'anell de THF amb un 65% de rendiment i una diastereoselectivitat del 85:15 (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Retrosíntesi del fragment XIX

D'altra banda, el sintó **XX** es va preparar per l'alquilació de l'auxiliar d'Evans ( $X_E$ ) acilat amb 2,3-dibromopropè. La unió dels sintons **XIX** i **XX** es va dur a terme via una reacció de Julia–Kocienski. Per a la consecució del fragment NE foren necessàries una reacció de dihidroxilació asimètrica de Sharpless, una reacció de Suzuki–Molander amb el trifluoroborant **XXI** i diferents transformacions de grups funcionals (Esquema 1.19).

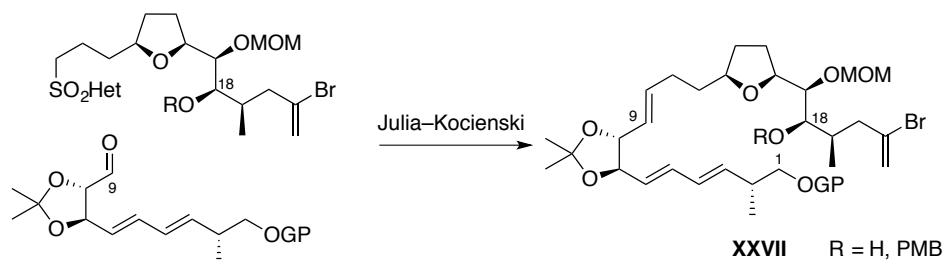


Esquema 1.19. Retrosíntesi del fragment NE

### 1.5.2 Fragment sud-oest

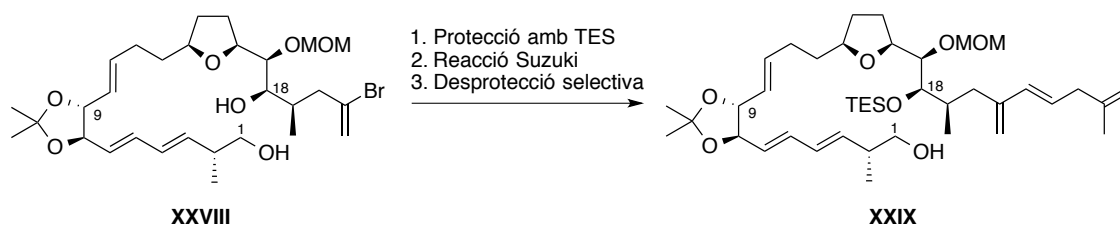
L'estereocentre C2 i l'alquè *E* del sintó **XXIV** es van instaurar mitjançant una metòdica descrita pel grup, una reacció d'addició de Michael-eliminació d'haloacrilats (Esquema 1.20).<sup>31</sup>





**Esquema 1.22. Reacció de Julia-Kocienski per a la unió dels fragments**

Amb el diol **XXVIII**, després de la desprotecció de l'alcohol a C1, es va estudiar l'oxidació selectiva de l'OH primari. Això no va ser possible i es va optar per protegir els dos grups hidroxils en forma de trietilsilil èter (èter de trietilsilil). Amb aquest producte es va dur a terme una reacció de Suzuki-Molander per tal d'unir la cadena lateral i la desprotecció selectiva del grup TES de l'alcohol primari.

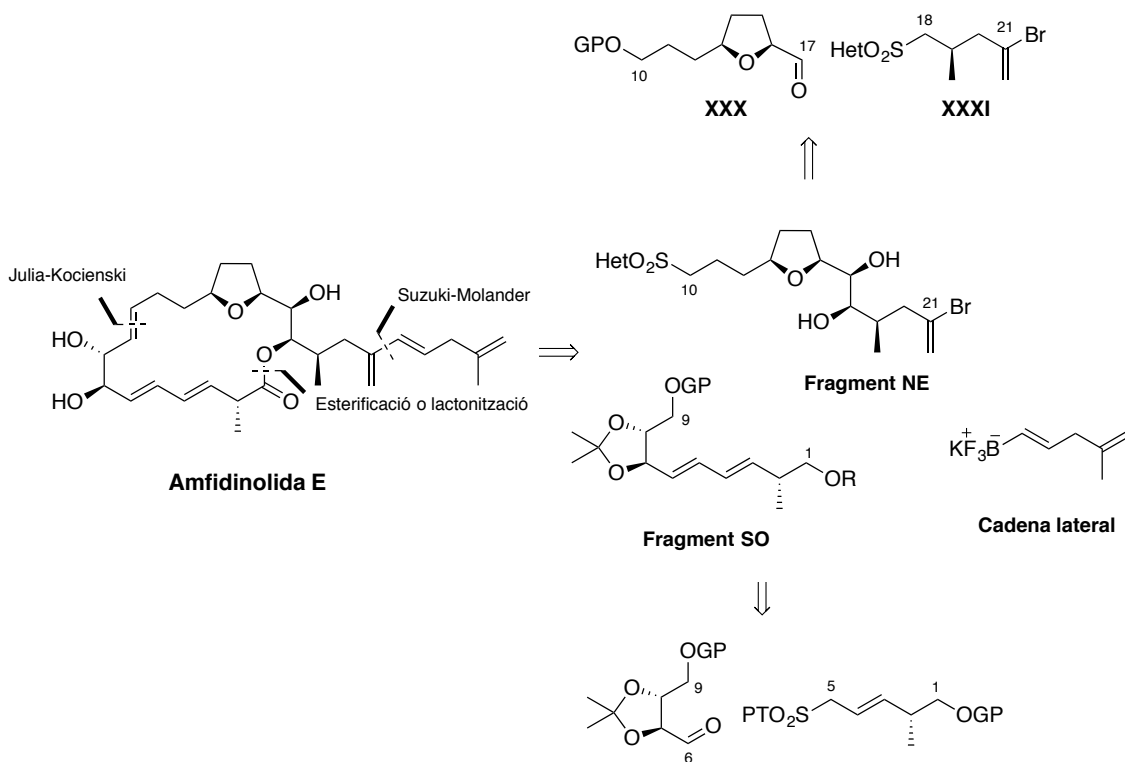


**Esquema 1.23. Etapes finals**

El compost **XXIX** fou l'últim aconseguit en la Tesi de Jorge Esteban, ja que els intents d'oxidació de l'alcohol primari a àcid carboxílic van ser infructuosos degut a la migració dels diens presents en la molècula.

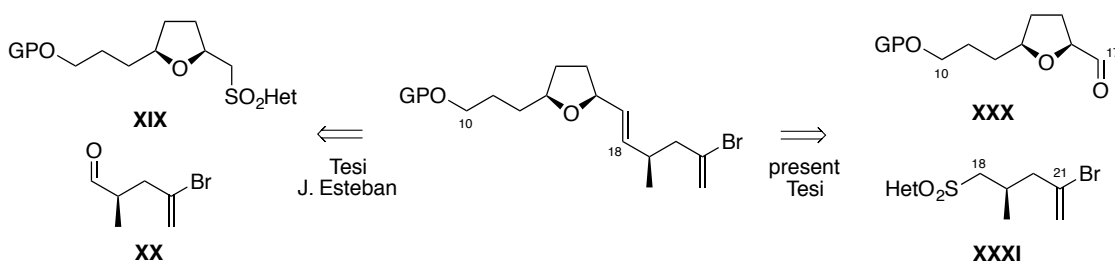
### 1.5.4 Modificació de la retrosíntesi

En començar la present Tesi Doctoral es varen plantejar algunes modificacions en la retrosíntesi inicial, per tal de solucionar algunes dificultats i/o millorar alguns passos de la síntesi (Esquema 1.24).



Esquema 1.24. Retrosíntesi modificada

Una de les etapes delicades en la formació del fragment NE és la unió dels fragments C10-C17 (**XXX**) i C18-C21 (**XXXI**) mitjançant una reacció de Julia-Kocienski. Aquesta transformació pot ser problemàtica ja que l'anió de la sulfona **XIX**, que es genera per iniciar la reacció Julia-Kocienski, pot experimentar una  $\beta$ -eliminació si no es controlen bé les condicions, tot donant lloc a una barreja d'epímers a C16. Encara que Jorge Esteban va posar a punt unes condicions que eviten l'epimerització, ens va semblar interessant un canvi de sintons per estudiar la reacció de Julia-Kocienski de l'al·lehid **XXX** amb la sulfona **XXXI** (Esquema 1.25).



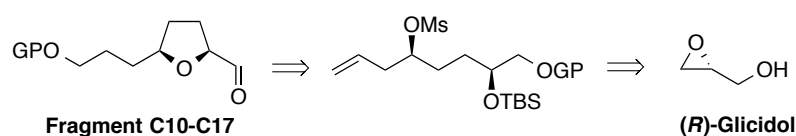
Esquema 1.25. Retrosíntesi de fragment NE i la reacció de Julia-Kocienski

Per a la formació de l'anell de tetrahidrofurà, Jorge Esteban utilitzà una transferència d'al·lil intramolecular (Esquema 1.18).<sup>30</sup> Tot i que l'estereoselectivitat de la reacció és alta (85:15 *cis:trans*), l'aïllament del diastereòmer *cis* és molt complicada i el rendiment és moderat. A més, s'ha de treballar a concentracions molt baixes ( $[IX] = 10^{-3}$  M), per afavorir la reacció



intramolecular, cosa que implica l'ús d'una gran quantitat de dissolvent i fa difícil el seu escalat.

Per aquest motiu es va plantejar una nova ruta sintètica cap al fragment C10-C17, com es mostra en l'Esquema 1.26. La formació de l'anell de THF es realitzaria mitjançant una reacció  $S_N2$  intramolecular, estratègia utilitzada en el grup anteriorment, en la síntesi de l'amfidinolida K.<sup>33</sup>



**Esquema 1.26. Nova retrosíntesi del fragment C10-C17**

En el cas del fragment SO se seguiria la síntesi d'en Jorge Esteban. Les etapes finals (la reacció de Julia–Kocienski, la introducció de la cadena lateral i la macrolactonització) anirien també segons la Tesis de J. Esteban, tot i que contemplàvem alterar l'ordre d'aquestes transformacions en funció dels resultats.

## 1.6 Objectius

Així doncs, els objectius que ens vam plantejar per la present Tesi són els següents:

- Preparació del fragment C10-C17 segons la nova ruta sintètica.
- Estudi de la nova aproximació, amb la reacció de Julia–Kocienski entre els fragments C10-C17 i C18-C21. Reproducció de les transformacions per arribar al fragment NE i continuar la síntesi.
- Preparació a gran escala dels sintons C1-C5 i C6-C9 i estudi de la seva posterior unió a fi de completar la síntesi del fragment SO.
- Reproducció i possible optimització de les reaccions d'unió dels fragments NE i SO i la cadena lateral.
- Estudi de les etapes finals (oxidació del grup hidroxil a C1 a àcid carboxílic i macrolactonització) per tal d'assolir finalment la síntesi total de l'amfidinolida E

## **Capítol 2**

---

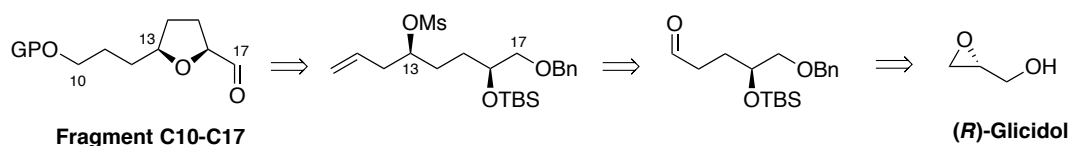
Síntesis del fragment nord-est



## 2 Síntesi del fragment nord-est

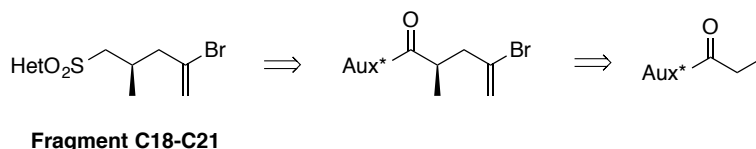
### 2.1 Introducció i anàlisi retrosintètica

Com s'ha exposat en la introducció, es va plantejar una modificació de la ruta sintètica dissenyada en la Tesi de Jorge Esteban per a la preparació del fragment nord-est per tal de millorar alguns passos. Per a la síntesi del fragment C10-C17 es va dissenyar una retrosíntesi nova on el material de partida seria l'(*R*)-glicidol (Esquema 2.1). L'esterocentre C13 provindria d'una al·lilació asimètrica d'aldehids. Es va pensar de formar l'anell de tetrahidrofurà mitjançant una reacció  $S_N2$  intramolecular, estratègia utilitzada en el nostre grup de recerca.<sup>33</sup>



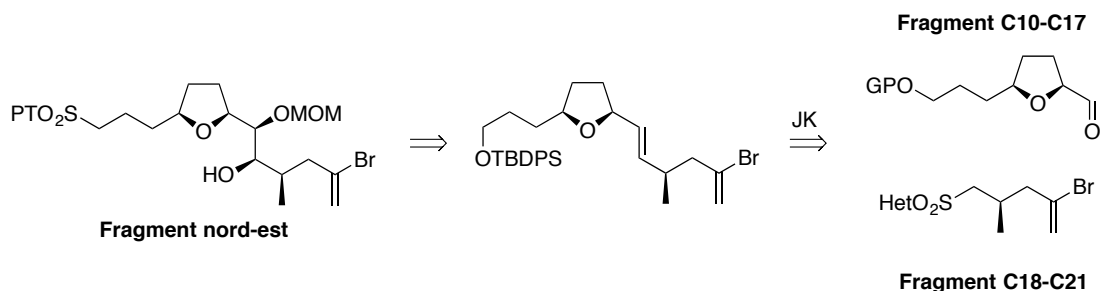
**Esquema 2.1. Retrosíntesi del fragment C10-C17**

Per a la preparació del fragment C18-C21 es va modificar la seqüència sintètica emprada per Jorge Esteban en la seva Tesi Doctoral per tal d'obtenir la sulfona que ens calia ara. La retrosíntesi d'aquest fragment es mostra en l'Esquema 2.2. L'etapa clau és la formació de l'esterocentre via una alquilació de l'auxiliar quiral acilat d'Evans.



**Esquema 2.2. Retrosíntesi del fragment C18-C21**

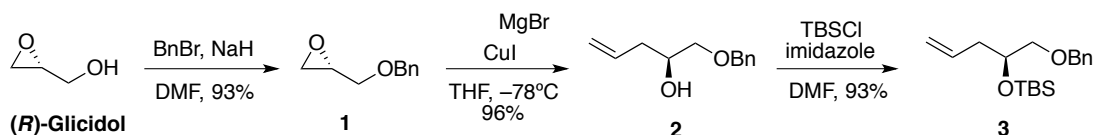
Finalment, per tal d'obtenir el fragment nord-est calen diverses transformacions de grups funcionals i grups protectors del producte de la reacció de Julia–Kocienski entre els fragments C10-C17 i C18-C21. Aquests passos són els descrits per Jorge Esteban a la seva Tesi.



Esquema 2.3. Retrosíntesi del fragment nord-est

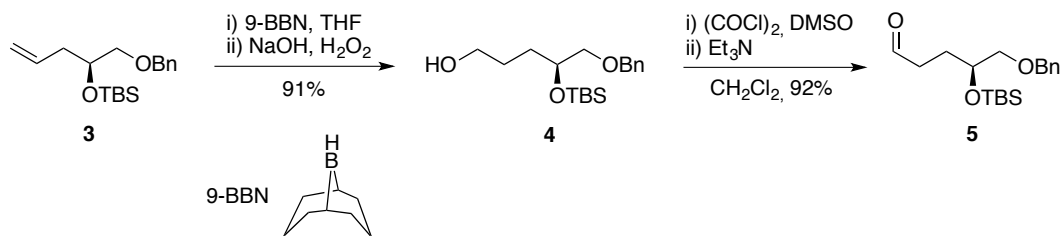
## 2.2 Síntesi del fragment C10-C17

La síntesi del fragment C10-C17 va començar amb la protecció de l'alcohol de l'(*R*)-glicidol en forma d'èter benzílic (**1**). Després es va dur a terme l'obertura de l'epòxid amb bromur de vinilmagnesi i una quantitat catalítica de CuI. En aquesta reacció es genera l'organocuprat *in situ* que minimitza reaccions secundàries. El nou alcohol generat **2** es va protegir amb clorur de *tert*-butildimetilsilil (Esquema 2.4).



Esquema 2.4 Síntesi del compost 3

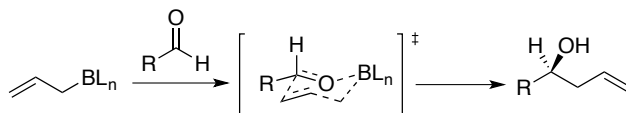
La transformació del doble enllaç terminal en un hidroxil en la posició menys substituïda es va aconseguir amb una reacció d'hidroboració-oxidació amb 9-BBN. Aquest borà, àmpliament utilitzat, deu la seva gran regioselectivitat a l'impediment estèric. El tractament amb 9-BBN de l'olefina **3** i el posterior trencament oxidatiu va permetre d'obtenir **4**. Posteriorment es va oxidar l'alcohol a aldehyd mitjançant una reacció de Swern (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Síntesi de l'aldehyd 5

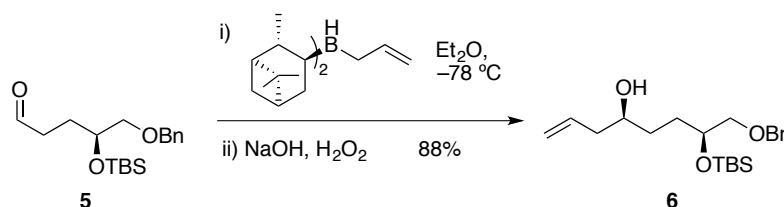
Una reacció d'al·lilació asimètrica d'aldehyds amb un al·lilborà quiral va ser escollida per instaurar el carboni estereogènic C13. De tots els al·lilborans quirals presents en la literatura, el més utilitzat és l'isopinocamefílborà desenvolupat per H. C. Brown el 1983.<sup>34,35</sup> És una reacció molt enantioselectiva. L'al·lilborà quiral és comercial i relativament

econòmic ja que els dos enantiòmers del pinè són abundants en la natura. El mecanisme de la reacció passa per un estat de transició de tipus Zimmerman–Traxler, on la cadena de l'aldehid es posiciona en equatorial. L'estereoselectivitat ve determinada per la cara de l'aldehid que ataca el reactiu de bor quirals.



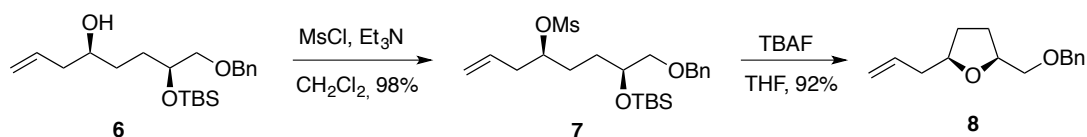
**Esquema 2.6. Mecanisme de l'al·lilació asimètrica**

Es va aplicar aquesta metodologia a l'aldehid **5** amb el (+)-al·lildiisopinocampfeilborà. L'addició d'aquest sobre l'aldehid a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i el posterior trencament oxidatiu amb  $\text{H}_2\text{O}_2$  i  $\text{NaOH}$  de l'enllaç oxigen–bor va donar l'alcohol desitjat **6** amb bon rendiment i excel·lent diastereoselectivitat (l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  mostrà la presència d'un únic diastereòmer) (Esquema 2.7).



**Esquema 2.7. Al·lilació asimètrica de 5**

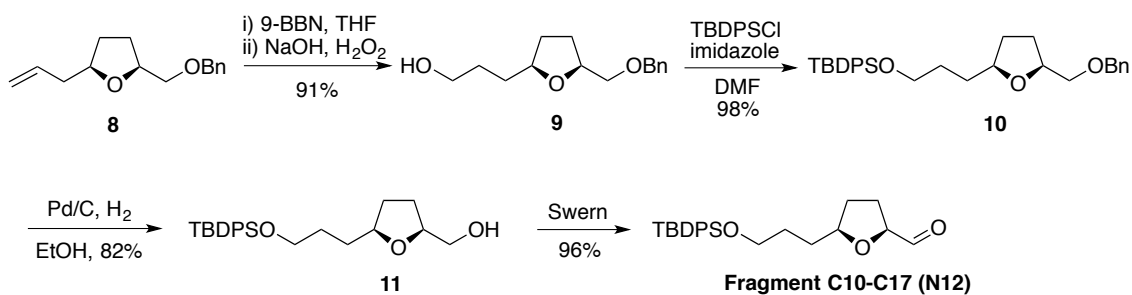
Per a la formació de l'anell de tetrahidrofurà, l'alcohol **6** va ser transformat en el derivat mesilat **7**. La ciclació es va produir en afegir TBAF que desprotegeix el grup protector de silici i l'alcòxid format desplaça, mitjançant una  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular, el grup mesiloxi obtenint-se així **8** com a únic diastereòmer *cis* (Esquema 2.8).



**Esquema 2.8. Síntesi de l'anell de THF**

Les darreres transformacions per a la finalització del fragment C10-C17 es mostren en l'Esquema 2.9. La primera és una segona hidroboració del doble enllaç terminal, que dona l'alcohol primari **9**, que posteriorment és protegit en forma d'èter de TBDPS. La hidrogenació amb  $\text{Pd/C}$  va permetre de desprotegir el grup benzil sense afectar el grup protector de silici present en la molècula. Per completar la síntesi cal l'oxidació de l'alcohol **11** a l'aldehid **12** necessari per a la posterior reacció de Julia–Kocienski. Es va provar l'oxidació amb els reactius de Dess–Martin i de Swern. Aquesta última metodica és la que va donar resultats reproduïbles i el rendiment més alt.

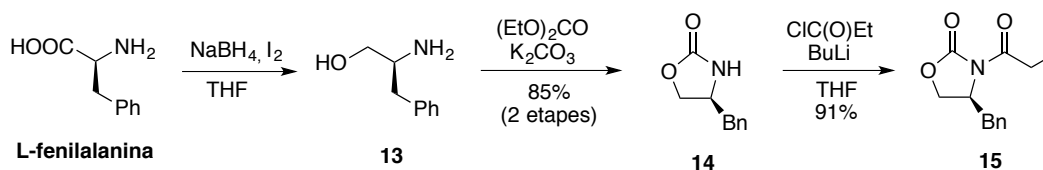
## Síntesi de l'amfidinolida E



Esquema 2.9. Finalització de la síntesi del fragment C10-C17

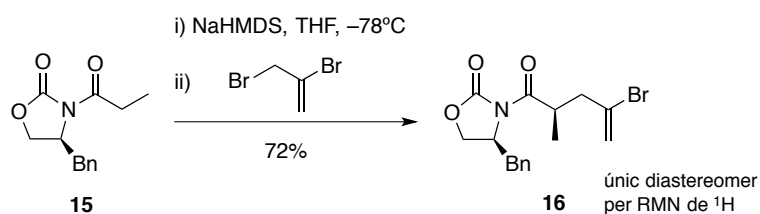
## 2.3 Síntesi del fragment C18-C21

Per a la síntesi asimètrica del fragment C18-C21, ens vam plantejar l'ús d'auxiliars quirals, una de les opcions més usades i fiables per introduir quiralitat en una molècula. Entre els auxiliars més coneguts trobem les oxazolidinones quirals d'Evans, que es preparen a partir d'aminoàcids. En el nostre cas, es va sintetitzar l'auxiliar quiral acilat **15** partint de la L-fenilalanina tal com es mostra a l'Esquema 2.10.



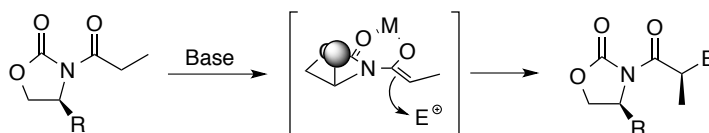
Esquema 2.10. Síntesi de l'auxiliar quiral **15**

L'alquilació estereoselectiva amb 2,3-dibromopropè de l'auxiliar quiral acilat **15** va permetre d'obtenir **16** amb un rendiment moderat i bona diastereoselectivitat (rd > 97:3) (Esquema 2.11). L'enantiòmer del compost alquilat ja havia estat sintetitzat pel grup d'Evans.<sup>36</sup>

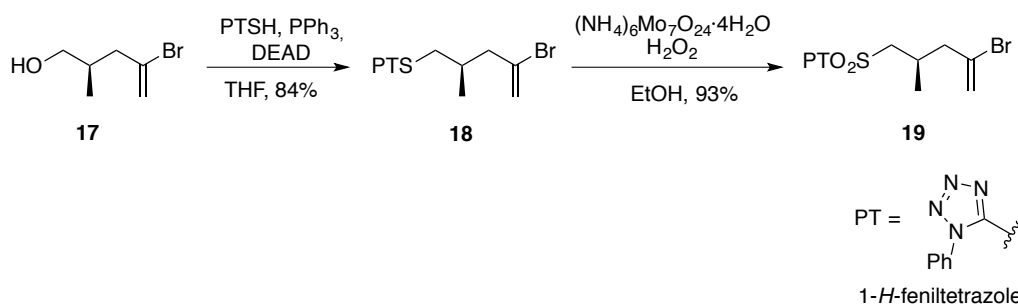


Esquema 2.11. Síntesi de **16**

Les altes diastereoselectivitats obtingudes en aquesta reacció són degudes al fet que l'enolat *Z* és rígid, per la quelació del metall pels carbonils de l'oxazolidinona, amb la qual cosa presenta dues cares ben diferenciades. La presència del grup voluminós a l'auxiliar quiral provoca que l'electròfil s'aproximi per la cara menys impedida, formant-se un diastereòmer del producte de forma molt majoritària (Esquema 2.12).

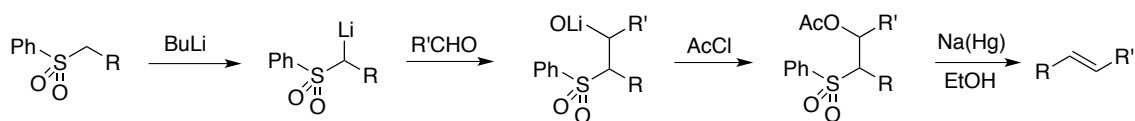

**Esquema 2.12. Mecanisme de l'alquilació d'Evans**

L'eliminació de l'auxiliar quiral per obtenir l'alcohol **17** es va dur a terme utilitzant  $\text{NaBH}_4$  en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  amb un rendiment quasi quantitatiu. Per tal de completar la síntesi del fragment C18-C21 es va fer servir una reacció de Mitsunobu, que va donar el tioèter **18**, i una posterior oxidació d'aquest amb molibdat d'amoni i  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Esquema 2.13).


**Esquema 2.13. Últimes etapes de síntesi del fragment C18-C21**

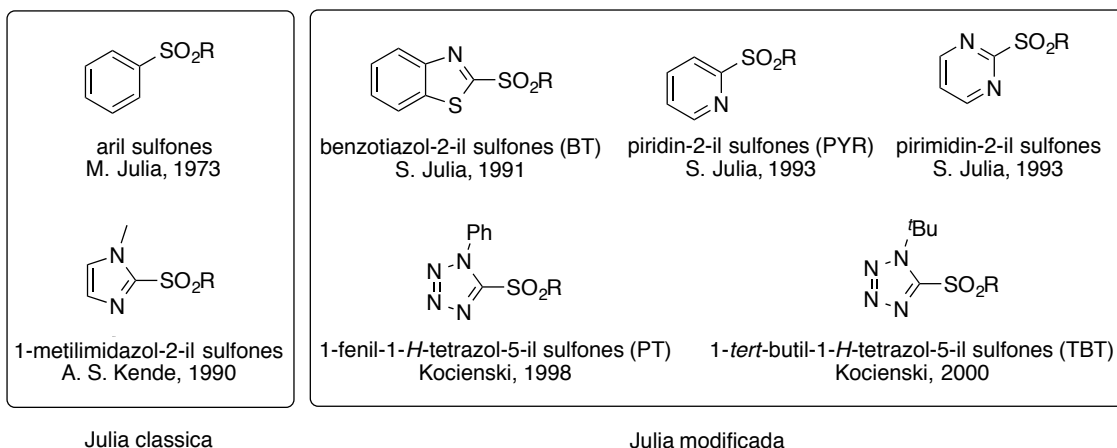
## 2.4 La reacció de Julia–Kocienski

La reacció d'olefinació de Julia, també anomenada reacció de Julia clàssica, va ser descrita per primera vegada per M. Julia i J-M Paris el 1973.<sup>37</sup> La reacció és una seqüència de quatre passos sintètics, que en el laboratori es converteixen en dos. Aquests passos comprenen: la desprotonació de la sulfona, l'addició del derivat litiat a l'aldehid, l'acilació del grup hidroxil i l'eliminació reductiva de l'aciloxisulfona (Esquema 2.14). El producte s'obté amb una alta estereoselectivitat en favor de l'olefina *trans*.


**Esquema 2.14. Mecanisme de la reacció de Julia clàssica**

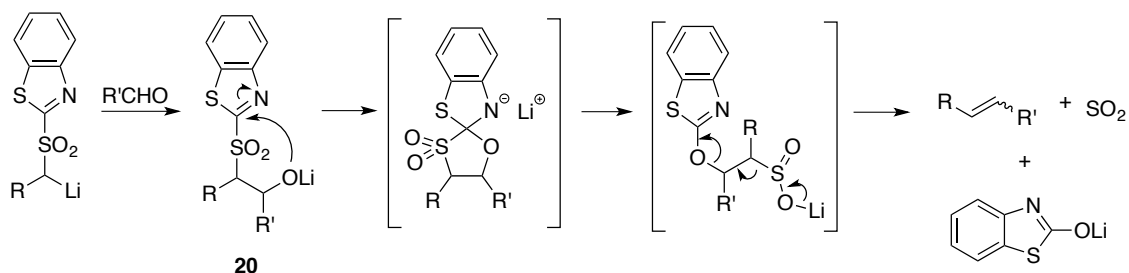
La reacció presenta alguns desavantatges, com la incompatibilitat amb molts grups funcionals, l'única obtenció de l'olefina *E* i la necessitat de dos passos sintètics. La primera modificació va ser plantejada per Kende que utilitza una sulfona (Esquema 2.15) que permet suprimir l'etapa de funcionalització.<sup>38</sup>





### Esquema 2.15. Diferents sulfones utilitzades

La contribució destacada de Sylvestre Julia al 1991 va ser introduir altres heteroarilsulfones que permeten realitzar la transformació en un pas. Aquesta modificació s'anomena sovint reacció de Julia modificada.<sup>39</sup> La primera heteroarilsulfona utilitzada va ser la benzotiazol-2-il sulfona (BT). El seu caràcter electròfil produeix un reordenament de Smiles<sup>40</sup> de l'intermedi alcòxid **20** que resulta en l'eliminació espontània de diòxid de sofre i la benzotiazolona litiada per donar l'olefina directament (Esquema 2.16).



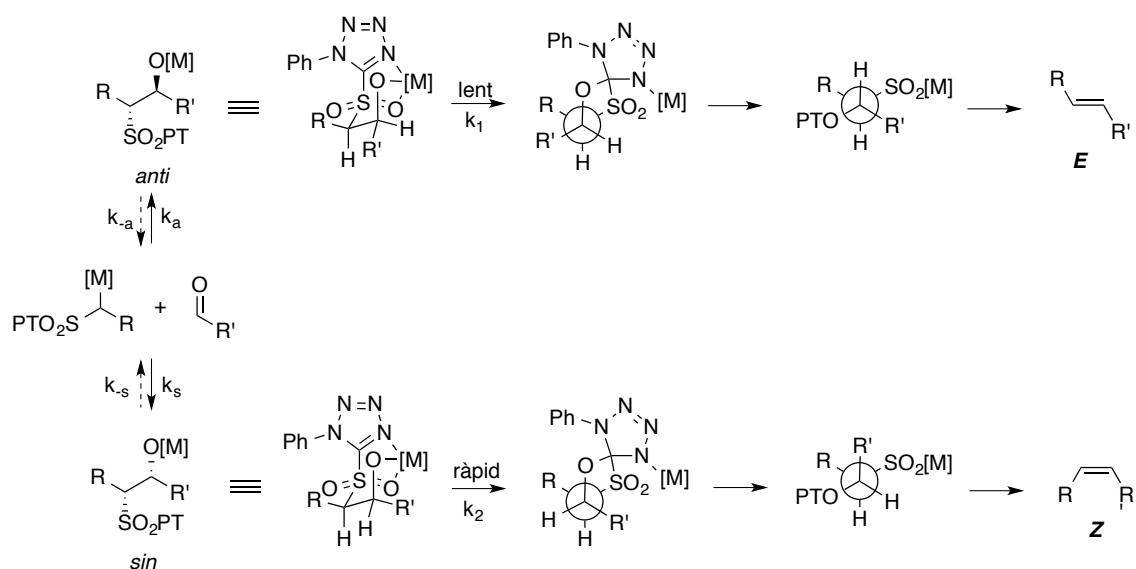
### Esquema 2.16. Mecanisme Julia modificada

L'inconvenient de les sulfones tipus BT és que degut al seu caràcter electròfil són sensibles a la autocondensació en condicions bàsiques. Aquest problema el resol Kocienski quan descriu la utilització de 1-fenil-1-*H*-tetrazol-5-sulfones (PT) que, per qüestions d'impediment estèric, no pateixen la reacció secundària d'autocondensació.<sup>41</sup> Aquesta modificació es coneix com la reacció de Julia-Kocienski i és altament *trans* selectiva en comparació a la de Sylvestre Julia on se solen obtenir barreges d'olefina *E* i *Z*.

#### 2.4.1 Estereoselectivitat de la reacció de Julia-Kocienski

Tot i que moltes vegades l'estereoselectivitat d'una determinada reacció de Julia-Kocienski pot ser difícil de racionalitzar, una anàlisi detallada del mecanisme de reacció ens permet explicar part dels resultats experimentals. El mecanisme comunament més

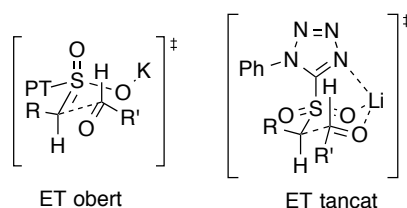
acceptat és el que es resumeix en l'Esquema 2.17.<sup>42,43</sup> En primer lloc, l'addició de la sulfona metal·lada sobre l'aldehid condueix a alcoxisulfones *sin* o *anti*. Aquests adductes posteriorment pateixen un reordenament d'Smiles que condueixen a un sulfinat. Aquesta eliminació sol ser antiperiplanar de manera que s'obté l'olefina *E* a partir de l'alcoxisulfona *anti* i la *Z* a partir de la *sin*. Si l'addició de la sulfona metal·lada sobre l'aldehid és irreversible, llavors l'estereoselectivitat de la reacció vindrà donada per la relació *sin:anti* d'aquest primer pas. En canvi, si aquest primer pas és reversible i ràpid comparat amb la transposició d'Smiles i l'eliminació posterior, l'estereoselectivitat estarà determinada per les velocitats relatives amb què les alcoxisulfones *sin* i *anti* es transformen en les corresponents olefines *Z* i *E* (principi de Curtin-Hammet). L'estructura de l'aldehid i de la sulfona, el grup heteroaromàtic d'aquesta i les condicions de la reacció són algunes de les variables més importants a tenir en compte. Per a simplificar la discussió, ens centrarem en les reaccions de PT-sulfones, les més utilitzades en la literatura i en aquesta Tesi.



**Esquema 2.17. Mecanisme proposat de la reacció de Julia-Kocienski**

Pel que fa al primer pas, s'ha demostrat experimentalment que l'addició de PT-sulfones alifàtiques a aldehids alifàtics és irreversible. En aquest cas, la relació *E:Z* serà un reflex de la relació *sin:anti*. Experimentalment s'observa que en dissolvents polars i coordinants i usant bases amb contraions voluminosos s'afavoreix l'obtenció de l'olefina *E*. L'ús de dissolvents poc polars i cations metàl·lics petits ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ) condueix a més proporció de l'isòmer *Z*, tot i que continua predominant l'*E*. Es proposen dos estats de transició possibles per a l'addició de la sulfona metal·lada a l'aldehid depenent del dissolvent i el contraanió de la sulfona (Esquema 2.18).<sup>44,45</sup> Un estat de transició obert afavorit per dissolvents polars i cations grans ( $\text{K}^+$ ) resulta en l'adducte *anti* i per tant l'olefina *E*. En canvi, dissolvents apolars i cations petits ( $\text{Li}^+$ ) afavoreixen la quelació del metall amb els

oxígens i un estat de transició tancat que evoluciona cap a l'adducte *sin* i posteriorment a l'olefina *Z*. Tot i això, existeixen algunes excepcions experimentals que fan pensar que hi ha altres variables que influeixen en el mecanisme de reacció.



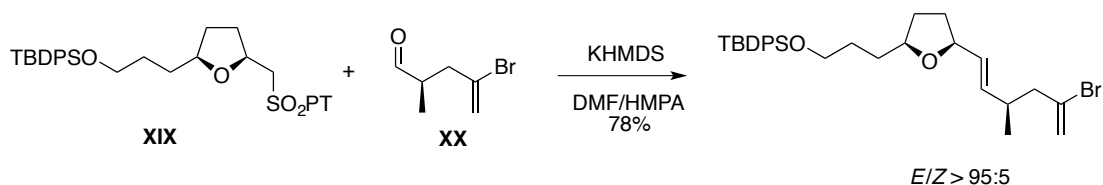
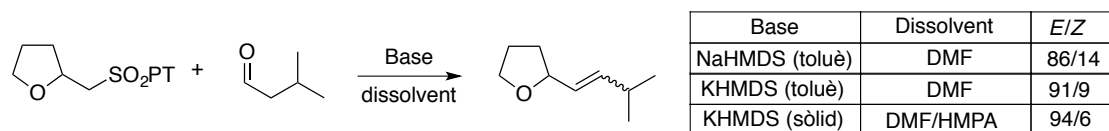
Esquema 2.18. Estats de transició possibles per a l'addició de la sulfona a l'aldehid

## 2.4.2 Aplicació a la formació de 21

Per la formació de l'olefina C17–C18 es va escollir la reacció de Julia–Kocienski ja que té lloc en condicions suaus i, per tant, és compatible amb un gran nombre de grups funcionals. Generalment, la selectivitat es pot controlar mitjançant el dissolvent, el contraió de la base i el grup de la sulfona, com s'ha explicat a l'apartat anterior.

Un cop preparats els fragments C10-C17 (**12**) i C18-C21 (**19**) s'estava a punt per estudiar la seva unió. Jorge Esteban va estudiar aquesta transformació primer en un model (Esquema 2.19). Ja que en algun cas observava el producte epimeritzat provinent de la  $\beta$ -eliminació de l'anió de la sulfona generat en la reacció. En l'optimització de la base i el dissolvent va observar que les millors diastereoselectivitats s'obtenien amb KHMDS i DMF/HMPA 4:1.

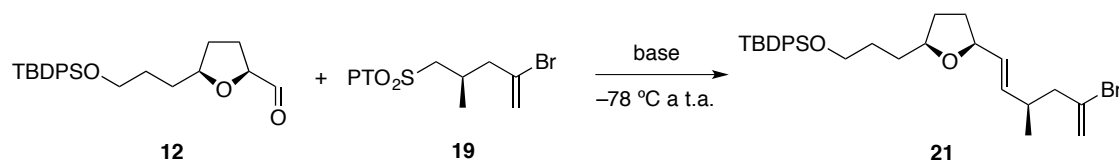
Model:



Esquema 2.19. Reacció de Julia–Kocienski en l'aproximació inicial

En la nova aproximació plantejada per tal d'evitar reaccions secundàries, utilitzant la sulfona **19** i l'aldehid **12**, vam confirmar que la millor base era la que contenia potassi com a contraanió per afavorir l'isòmer *E* (entrades 1-6, Taula 2.1). Es va comprovar que el

dissolvent en què està dissolta la base també és important (entrades 4-6, Taula 2.1), donat que el KHMDS en toluè va proporcionar millors diastereoselectivitats.



Entrada	Base	equiv base	equiv 19	Dissolvent	Rdt (%)	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>
1	NaHMDS en THF	1.1	1.2	THF	55	50:50
2	NaHMDS en THF	1.1	1.2	DMF	26	89:11
3	LiHMDS en THF	2.0	2.1	DMF	62	83:17
4	KHMDS en THF	2.0	2.1	DMF	79	93:7
5	KHMDS sòlid	2.0	2.1	DMF	69	92:8
6	KHMDS en toluè	2.0	2.1	DMF	74	95:5
7	KHMDS sòlid	2.0	2.1	DMF/HMPA	57	95:5
8	KHMDS en toluè	2.0	2.1	DMF/HMPA	65	95:5
9	KHMDS en toluè	2.0	2.1	DMF	70	96:4 <sup>b</sup>
10	KHMDS en toluè	1.5	1.6	DMF	64	95:5
11	KHMDS en toluè	1.5	1.6	DMF	80	>97:3 <sup>c</sup>
12	KHMDS en toluè	1.2	1.1	DMF	54	95:5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Les relacions *E/Z* es van determinar per RMN de <sup>1</sup>H i són aproximades. <sup>b</sup>Addició de 18-corona-6.  
<sup>c</sup>Augment d'escala (0.73 mmol).

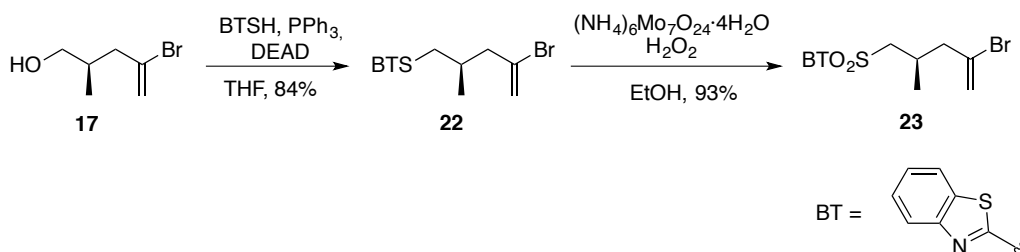
**Taula 2.1. Optimització de la reacció de Julia–Kocienski**

Pel que fa al dissolvent, els millors resultats s'obtenen amb DMF. L'ús d'un medi més polar com DMF/HMPA 4:1 (entrades 7-8, Taula 2.1) no millora la relació *E/Z* i baixa el rendiment. Per tant, es va descartar l'HMPA, que a més és tòxic, i també l'ús de KHMDS sòlid, ja que és molt poc soluble en DMF. Està descrit a la literatura que l'addició de 18-corona-6 a la mescla de reacció afavoreix la formació de l'olefina *E*. El 18-corona-6 es coordina amb el K<sup>+</sup> afavorint la formació d'un estat de transició obert no quelatat (Esquema 2.18), que dona

lloc a l'olefina *E*.<sup>44</sup> En el nostre cas, la relació *E/Z* millora lleugerament però a costa d'una pèrdua de rendiment (entrada 9, Taula 2.1).

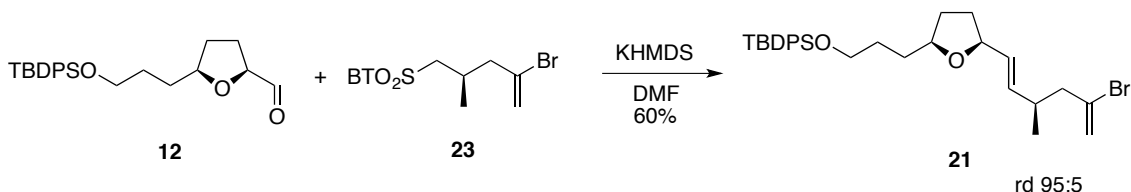
Cal esmentar que les primeres reaccions es van dur a terme utilitzant 2.1 equivalents de sulfona perquè així s'obtenien millors rendiments. Un cop optimitzades les condicions de reacció vam disminuir els equivalents de sulfona a 1.5. Juntament amb un augment d'escala (entrades 10-12 Taula 2.1), vam poder obtenir el compost **21** amb un 80% de rendiment i una diastereoselectivitat de 12:1 (entrada 11, Taula 2.1).

Una altra variable a provar era el canvi d'heterocicle de la sulfona ja que es conegut la seva diferent reactivitat. Per aquest motiu, i per tal de millorar el rendiment i disminuir la quantitat de sulfona utilitzada, es va sintetitzar **23** utilitzant la mateixa seqüència que per a **19** (Esquema 2.20).



**Esquema 2.20. Síntesi de la sulfona derivada del benzotiazole**

Quan es va dur a terme la reacció de Julia–Kocienski el rendiment no va millorar i la diastereoselectivitat es va mantenir. Per tant és va descartar aquesta variant.



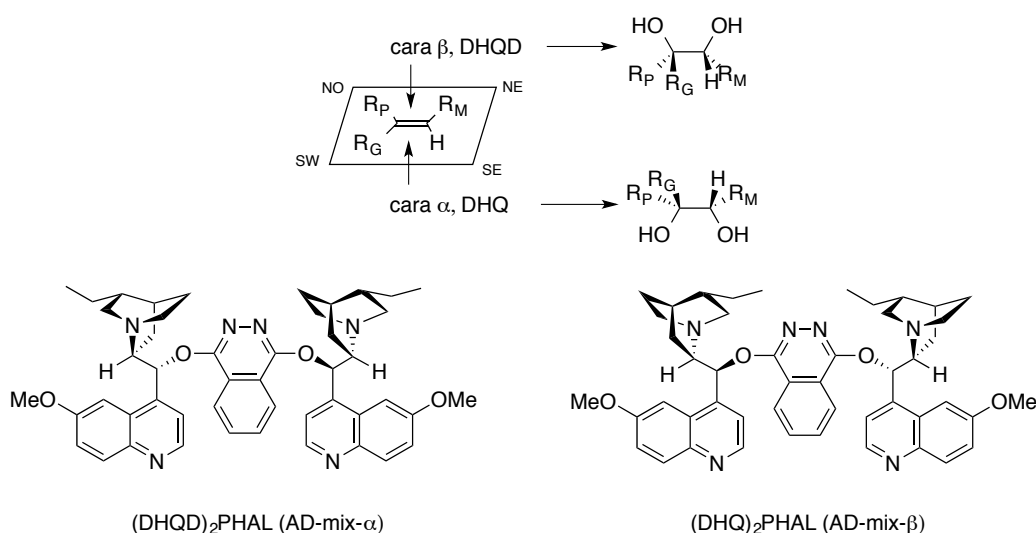
**Esquema 2.21. Reacció de Julia–Kocienski amb la sulfona 23**

## 2.5 Etapes finals del fragment NE

La següent etapa per arribar al fragment nord-est és una dihidroxilació asimètrica de Sharpless per tal de formar el diol *sin*. Aquesta transformació va ser descrita i desenvolupada per Sharpless,<sup>46–48</sup> i consisteix en una oxidació d'una olefina en presència d'osmi. La versió catalítica i més utilitzada és la que empra la mescla comercial que rep el nom de AD-mix- $\alpha$  o  $\beta$  segons l'enantiòmer que es necessiti. Aquests reactiu conté  $K_2OsO_2(OH)_4$  com a oxidant en quantitats catalítiques,  $(DHQD)_2PHAL$  o  $(DHQ)_2PHAL$  com

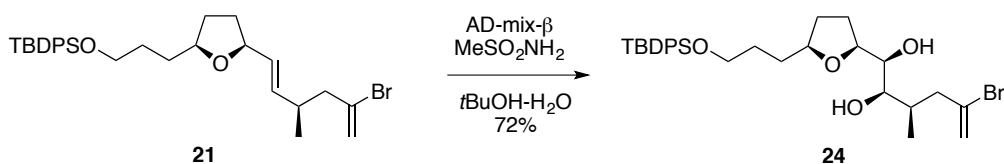
a lligands quirals i  $K_3Fe(CN)_6$  i  $K_2CO_3$  com a sistema per reoxidar l'osmi. La importància de ser una reacció catalítica rau sobretot en la toxicitat del  $OsO_4$ .

Per tal de triar el reactiu per obtenir l'enantioselectivitat desitjada, existeix una regla empírica que consisteix a orientar l'olefina en un pla segons els substituents (Esquema 2.22). Cal recalcar que no sempre funciona, sobretot en olefines amb substituents complexos, ja que poden existir altres interaccions del substrat amb el catalitzador.



**Esquema 2.22. Enantioselectivitat de la dihidroxilació de Sharpless**

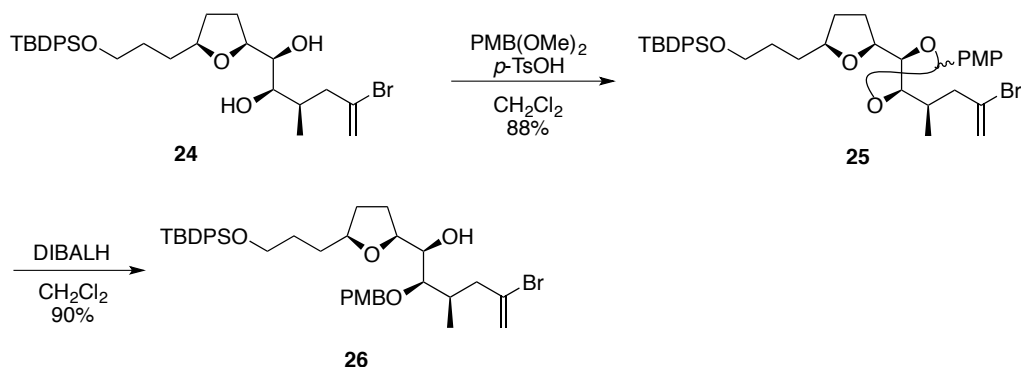
En el nostre cas, Jorge Esteban va comprovar que el reactiu a utilitzar era el AD-mix-β, l'esperat segons la regla de Sharpless. Així doncs, es va dur a terme la dihidroxilació asimètrica de l'olefina **21**, que va permetre obtenir el diol **24** amb un bon rendiment i com a únic diastereòmer observat per RMN. Es va afegir metansulfonamida a la mescla de reacció ja que afavoreix la hidròlisi del complex intermedi d'osmi i, per tant, disminueix el temps de reacció.<sup>49,50</sup> Es va observar que el diastereòmer *Z* provinent de la reacció de Julia–Kocienski no reaccionava, fet observat en altres casos a la literatura.<sup>51</sup> Aquest fet ens va permetre de continuar la síntesi amb un únic diastereòmer.



**Esquema 2.23. Dihidroxilació de Sharples de 21**

El diol obtingut es va protegir en forma d'acetal *p*-metoxibenzilidènic. La posterior reducció de **25** amb DIBALH, permet diferenciar els dos alcohols amb una apertura regioselectiva i obtenir **26** com a únic producte (Esquema 2.24).

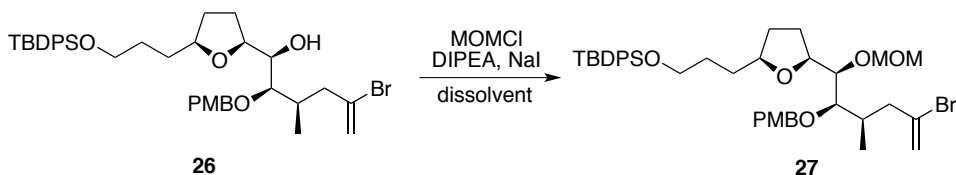
## Síntesi de l'amfidinolida E



**Esquema 2.24. Síntesi de 26**

Pel que fa a la protecció de l'alcohol lliure en forma d'èter de metoximetil, les condicions descrites per Jorge Esteban permetien obtenir el producte amb excel·lent rendiment però calien grans quantitats de reactius (entrada 1, Taula 2.2). Es per això que va ser necessària una petita optimització de les condicions de la reacció.

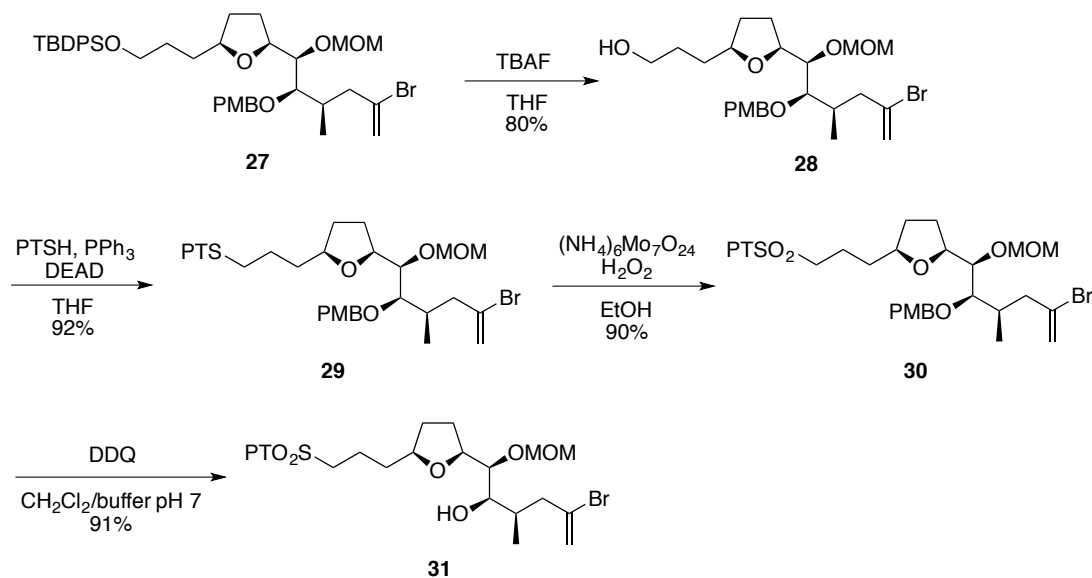
Es va decidir de canviar el dissolvent de clorur de metilè a acetonitril ja que aquest solubilitzava el NaI. El resultat va ser l'esperat i va permetre reduir les quantitats de reactius conservant un rendiment excel·lent (entrada 2-3, Taula 2.2). Quan s'empraven menys de 4 d'equivalents de MOMCl la reacció no s'acabava, segurament per la inevitable hidròlisi d'aquest en la seva conservació.



Entrada	equiv MOMCl	equiv DIPEA	equiv NaI	Dissolvent	T (°C)	Rdt (%)
1	9	9	9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	83
2	9	9	1	MeCN	50	90 + 10 (MP)
3	4	6	1	MeCN	50	89 + 10 (MP)

**Taula 2.2. Optimització de la protecció de l'alcohol 30**

La desprotecció del grup silil amb TBAF i la posterior reacció de Mitsunobu va donar el tioèter del feniltetrazole **29**. Aquest es va convertir a sulfona **30** pel mètode estàndard que utilitza  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  i  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Finalment, amb la desprotecció selectiva del grup PMB amb DDQ es va completar la síntesi del fragment NE (Esquema 2.25).



Esquema 2.25. Etapes finals de la síntesi del fragment NE

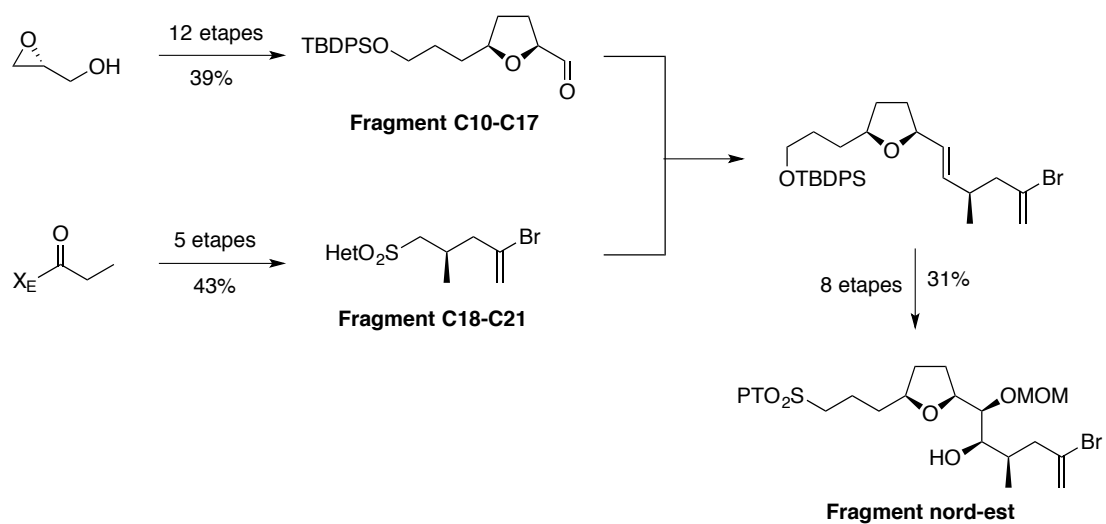
## 2.6 Conclusions

Arran dels resultats presentats en aquest capítol, es pot concloure que:

- S'ha sintetitzat el fragment C10-C17 seguint la nova ruta sintètica que ha permès un augment d'escala. L'al·lilació asimètrica ha transcorregut amb una excel·lent diastereoselectivitat i la reacció  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular ha fornit l'anell de tetrahidrofurà *cis*.
- El fragment C18-C21 s'ha obtingut seguint una ruta sintètica modificada (Esquema 2.13).
- S'ha estudiat la reacció de Julia-Kocienski per a la formació de l'enllaç C17-C18. S'han tingut en compte moltes variables fins obtenir l'olefina amb un bon rendiment i diastereoselectivitat.
- S'ha completat la síntesi del fragment nord-est seguint la ruta prèviament estudiada però optimitzant etapes. Com a passos clau cal destacar la dihidroxilació asimètrica de Sharpless i la diferenciació dels alcohols formats en aquesta reacció.



## Síntesi de l'amfidinolida E



Esquema 2.26. Esquema sintètic del fragment nord-est (resum)

## **Capítol 3**

---

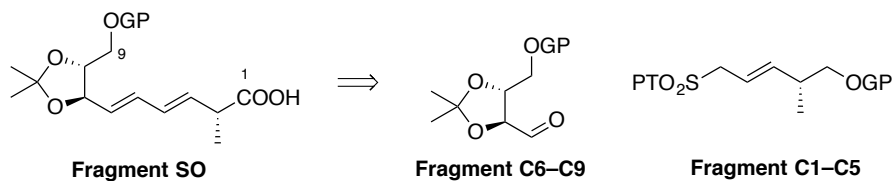
Síntesis del fragment sud-oest



## 3 Síntesi del fragment sud-oest

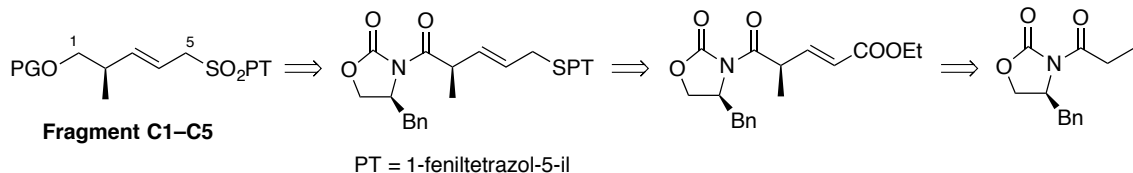
### 3.1 Introducció

El fragment sud-oest conté un diè intern i tres centres estereogènics, dos en forma d'alcohols secundaris i un metil que està en  $\alpha$  al diè. L'anàlisi retrosintètica plantejada desconnecta la molècula en dos fragments més senzills, C1-C5 i C6-C9, que s'uneixen mitjançant una reacció de Julia-Kocienski (Esquema 3.1).



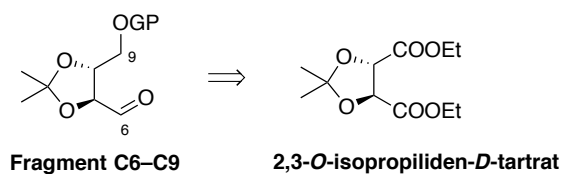
**Esquema 3.1. Retrosíntesi del fragment SO**

Inicialment, es va plantejar de seguir la síntesi descrita per Jorge Esteban a la seva Tesi amb la possibilitat de realitzar petites modificacions, si calguessin, per tal de millorar els rendiments o l'estratègia retrosintètica. Pel que fa al fragment C1-C5 l'estratègia és la que es mostra a l'Esquema 3.2. L'etapa clau, la de formació de l'estereocentre a C2, en  $\alpha$  al doble enllaç, es realitza mitjançant una reacció d'addició conjugada-eliminació desenvolupada en el nostre grup d'investigació.<sup>31</sup>



**Esquema 3.2. Retrosíntesi del fragment C1-C5**

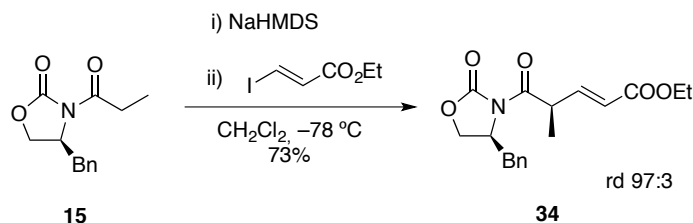
El fragment C6-C9 és de menor complexitat sintètica degut al fet que els dos centres estereogènics provenen del *chiral pool*. Per a la seva síntesi es partiria d'un derivat de l'àcid tartàric on la diferenciació dels alcohols tindria lloc per una monoprotecció (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3. Retrosíntesi del fragment C6-C9**

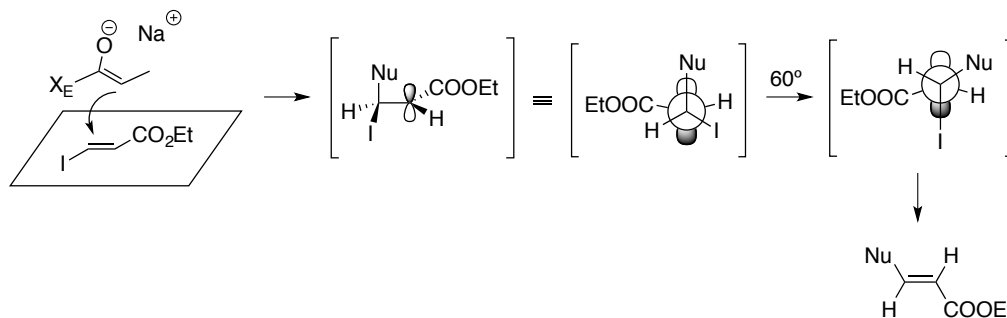
### 3.2 Síntesi del fragment C1-C5

La síntesi d'aquest fragment s'inicia amb una reacció d'addició conjugada-eliminació de l'enolat de l'oxazolidinona de Evans **15**, utilitzada en el fragment NE, al 3-iodoacrilat d'etil. La reacció permet d'obtenir el compost d'addició **34** amb una bona diastereoselectivitat (97:3) (Esquema 3.4)



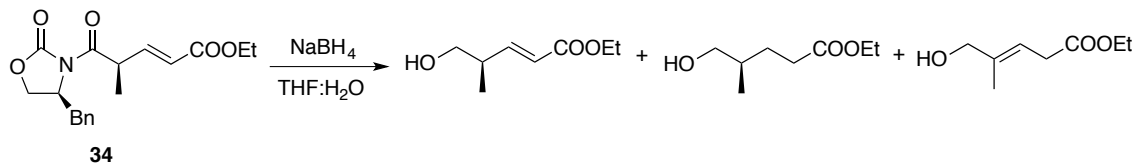
Esquema 3.4. Síntesi de **34** via addició de Michael-eliminació

Aquesta reacció va ser desenvolupada en el nostre grup de treball i resulta una eina molt útil per formar aquest tipus d'estructures presents en productes naturals.<sup>31</sup> El mecanisme proposat consisteix en una addició conjugada de l'enolat de l'aciloxazolidinona al doble enllaç activat seguida d'una ràpida eliminació de l'halogen (Esquema 3.5). La retenció de configuració del doble enllaç s'explica per una mínima rotació de l'enllaç simple  $\text{CHX}-\text{Csp}^2$  en l'estat de transició per tal que pugui tenir lloc l'eliminació del grup sortint.<sup>52</sup> S'ha comprovat la retenció de configuració perquè s'obté l'olefina *Z* quan s'utilitza el *Z*-iodoacrilat d'etil.



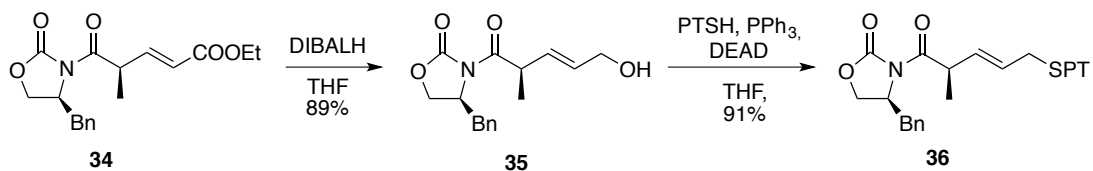
Esquema 3.5. Mecanisme proposat per a l'addició de Michael-eliminació

La següent etapa de la síntesi és l'eliminació de l'auxiliar quiral mitjançant  $\text{NaBH}_4$  per tal d'obtenir l'alcohol corresponent. Malauradament, no va ser possible aïllar el producte amb un bon rendiment ja que es formaven subproductes derivats de l'addició conjugada d'hidrur i de la migració del doble a l'olefina més substituïda (Esquema 3.6). Es va intentar optimitzar la reacció variant la quantitat de  $\text{NaBH}_4$  i/o tamponant el medi de reacció, sense èxit.<sup>53</sup>

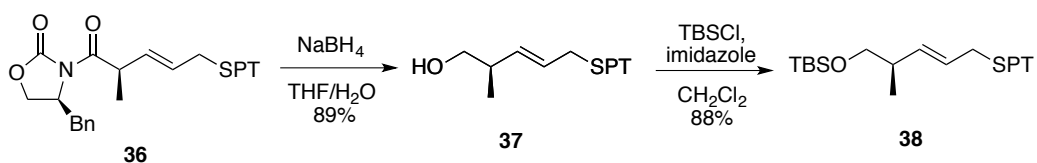

**Esquema 3.6. Eliminació de l'auxiliar quiral**

En aquest punt, ens vàrem plantejar una petita modificació de la retrosíntesi i canviar l'ordre dels esdeveniments. Degut a l'estructura delicada de **34**, amb el grup ester en  $\gamma$  i l'olefina en  $\alpha$  al carboni estereogènic, es va decidir de provar primer la reducció del grup ester a l'alcohol. D'aquesta manera, el protó del estereocentre perdria acidesa i l'eliminació de l'auxiliar quiral seria més senzilla.

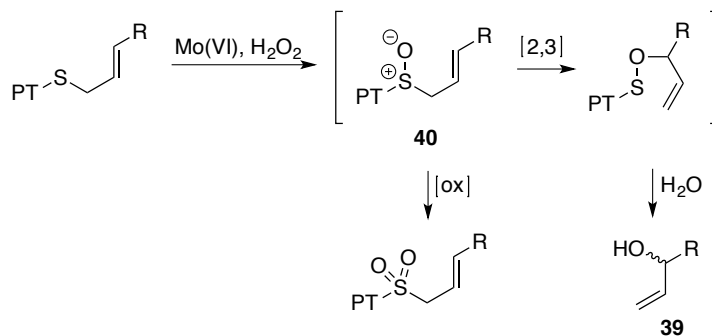
La reducció de l'ester amb DIBALH (250 mol%) en THF va donar l'alcohol desitjat **35** amb un 89% de rendiment. Aquest alcohol es transformà, sense problemes, en el tiol derivat del feniltetrazole (PT) mitjançant una reacció de Mitsunobu (Esquema 3.7).


**Esquema 3.7. Síntesi del tioèter 36**

Un cop preparat el compost **36** es va dur a terme l'eliminació de l'auxiliar quiral amb  $\text{NaBH}_4$ . En aquest cas, sense el grup ester al C1, sí que s'aconsegueix obtenir només l'alcohol desitjat **37** amb bon rendiment i sense subproductes. El següent pas va ser la protecció de l'hidroxil format en forma d'èter de silici (Esquema 3.8).

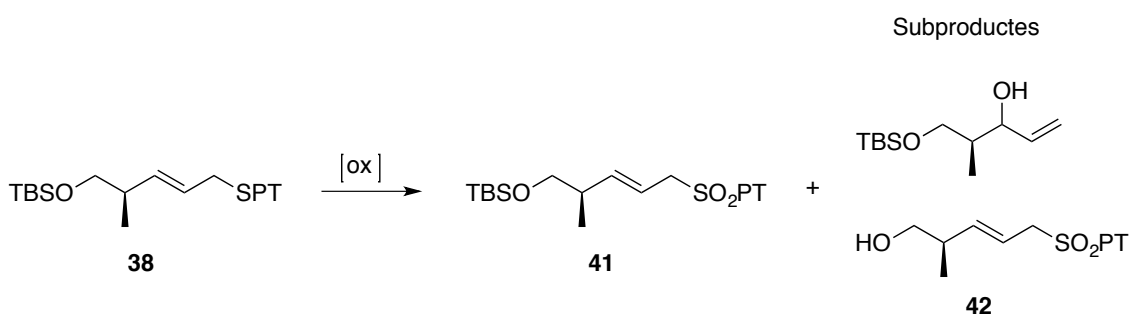

**Esquema 3.8. Síntesi de 43**

Per acabar la síntesi d'aquest sintó, s'havia d'oxidar el tioèter **38** a sulfona. Aquesta reacció no és trivial ja que és conegut que en la síntesi de sulfones al·líiques per oxidació de tioèters s'obtenen alcohols al·líics **39** no desitjats com a subproductes.<sup>43,54</sup> Aquest provenen d'una transposició [2,3] del sulfòxid intermedi **40** (Esquema 3.9).<sup>55</sup>



**Esquema 3.9. Mecanisme d'oxidació de tioèters al·lílics**

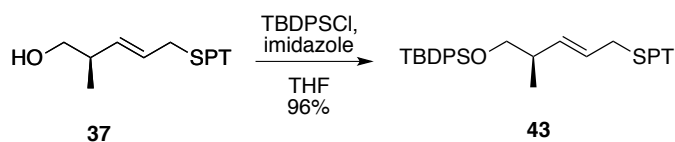
Es va començar assajant les condicions estàndard ((NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> 20 mol% i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i es va obtenir la sulfona **41** amb un rendiment baix. Tots els intents d'optimitzar les condicions de reacció, augmentant la temperatura, el temps de reacció, canviant el dissolvent i/o l'agent oxidant (Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>) no van permetre obtenir la sulfona d'una manera eficient. En alguns dels casos s'observava la possible formació de l'alcohol resultant de la transposició [2,3] en el cru de reacció, però el subproducte de la desprotecció del grup TBS, **42**, era majoritari en molts casos era majoritari.



Entrada	Agent oxidant (mol%)	Dissolvent	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> (20)	<sup>t</sup> BuOH	t.a.	18	20
2	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> (20)	<sup>t</sup> BuOH	0 a t.a.	18	60
3	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> (12)	Toluè	t.a.	5	20
4	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> (12)	Toluè	0	3	40

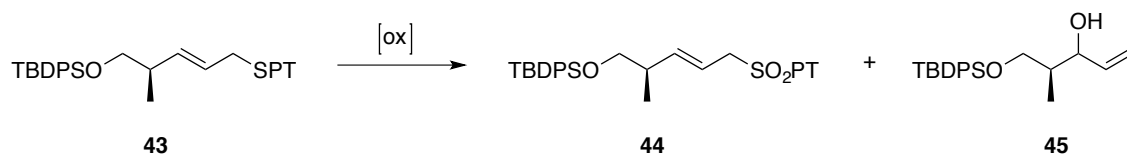
**Taula 3.1. Oxidació del tioèter 38**

Per aquest motiu es va decidir de canviar el grup protector per un més estable com és el TBDPS. La protecció amb TBDPSCI i imidazole va donar el producte desitjat de manera quantitativa (Esquema 3.10).


**Esquema 3.10. Protecció de l'alcohol 37**

Amb el tioèter **43** es va assajar la seva oxidació a sulfona. Afortunadament, no es va observar la desprotecció del grup TBDPS. No obstant això, s'observava la formació de l'alcohol resultat de la transposició [2,3] del sulfòxid intermedi de reacció, **45**, i altres productes no identificats en menor quantitat.

Tal com es mostra a la Taula 3.2, es van estudiar diferents variables per tal d'optimitzar la reacció. Es va observar una reducció de la formació de l'alcohol format quan es va canviar el dissolvent de <sup>t</sup>BuOH a etanol (entrades 1 i 2, Taula 3.2). La millora va ser molt notable en augmentar els equivalents de les espècies oxidants. En particular, l'ús de 40 mol% de molibdat d'amoni i 500 mol% d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> va oferir els millors resultats, obtenint-se el producte desitjat amb un 86% de rendiment (entrada 5, Taula 3.2).



Entrada	Oxidant	mol% ox	mol% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Diss	T (°C)	Temps (h)	44:45 <sup>a</sup>	Rdt (%)
1	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	20	100	<sup>t</sup> BuOH	t.a.	18	6:4	50
2	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	20	100	EtOH	t.a.	3	7:3	-
3	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	20	500	EtOH	0 a t.a.	1	7:3	40
4	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	100	500	EtOH	0 a t.a.	1	6:3	70
5	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	40	500	EtOH	0 a t.a.	1	9:1	86
6	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	40	500	toluè	0 a t.a.	2	0:10	0

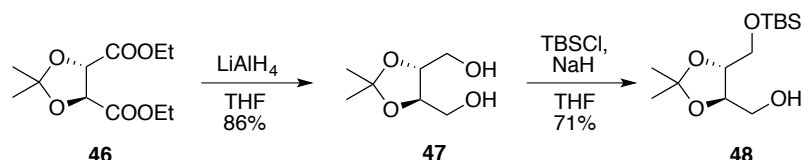
<sup>a</sup>Relació determinada per RMN de <sup>1</sup>H en el cru de reacció

**Taula 3.2. Optimització de la formació de la sulfona 44**



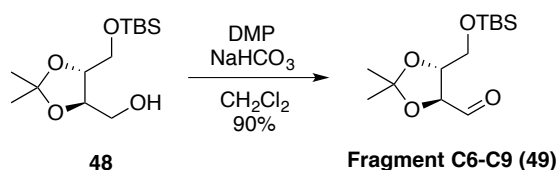
### 3.3 Síntesi del fragment C6-C9

Per a la síntesi del fragment C6-C9 es parteix del derivat comercial de l'àcid tartàric **46**. La reducció del dos grups ester amb  $\text{LiAlH}_4$  va permetre d'obtenir el diol **47**. La desimetrització d'aquest diol per protecció amb el grup *tert*-butildimetilsilil va ser possible amb la metodologia descrita per McDougal i col·laboradors<sup>56</sup> que emprà  $\text{NaH}$  per formar la monosal de sodi. Aquesta reacciona amb el TBSCl fornint l'alcohol monoprotegit desitjat **48**.



Esquema 3.11. Síntesi de l'alcohol **48**

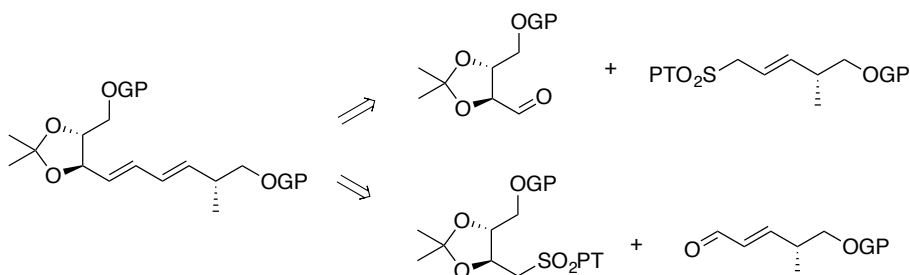
L'última etapa abans de la reacció de Julia–Kocienski és l'oxidació de l'alcohol a l'aldehid **49**. Es va realitzar amb el reactiu de Dess–Martin amb  $\text{NaHCO}_3$  obtenint el fragment C6-C9 amb un bon rendiment.



Esquema 3.12. Última reacció de la síntesi del fragment C6-C9

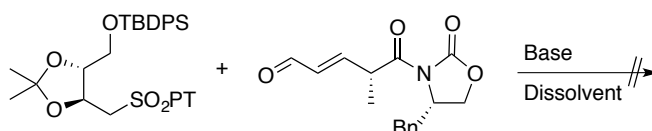
### 3.4 Reacció de Julia–Kocienski per a l'obtenció d'1,3-diens

En el cas de la formació d'1,3-diens la reacció de Julia–Kocienski ha estat àmpliament utilitzada tot i que la racionalització de l'estereoquímica que s'obté està encara en discussió.<sup>43</sup> De forma general, els 1,3-diens poden provenir de la reacció d'un aldehid amb una sulfona al·fílica o de la reacció d'un aldehid  $\alpha,\beta$ -insaturat amb una sulfona.



Esquema 3.13. Possibles retrosíntesi per la formació d'1,3-diens

Ambdues estratègies han estat àmpliament utilitzades a la literatura.<sup>43</sup> L'ús d'aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats i sulfones alifàtiques generalment forneix l'olefina *E* amb elevada estereoselectivitat, mentre que l'altra aproximació (ús de sulfones al·líiques i aldehids alifàtics) la relació *E:Z* és variable. Per a la síntesi del fragment sud-oest de l'amfidinolida *E*, Mireia Sidera va estudiar, de forma preliminar, la primera aproximació, sense resultats prometedors.

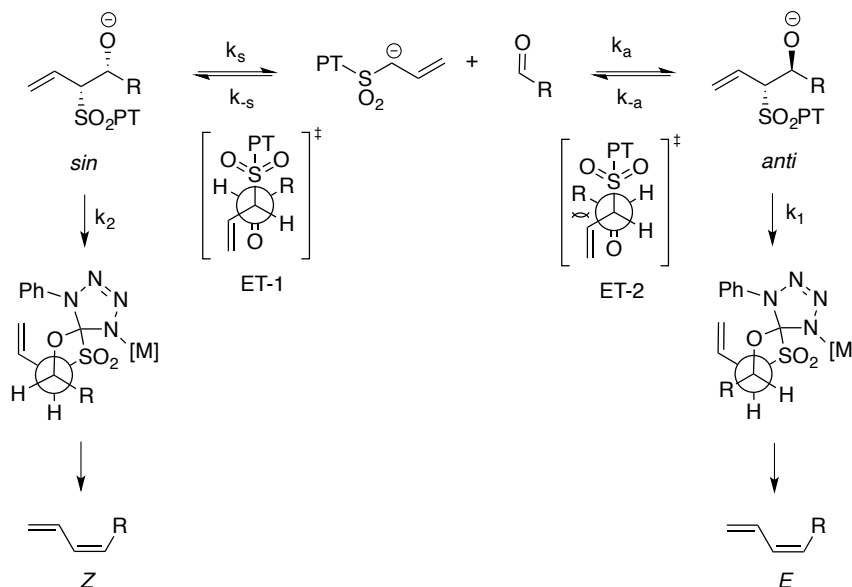


**Esquema 3.14. Estudi preliminar de la reacció de Julia–Kocienski**

Per tant, es va estudiar la reacció entre l'aldehid **49** i la sulfona al·líica **44**. A la literatura trobem diastereoselectivitats molt diverses per a la formació de diens mitjançant la reacció de Julia–Kocienski de sulfones al·líiques amb aldehids alifàtics. Tot apunta que hi ha diferents variables que influeixen en el curs estereoquímic d'aquesta reacció. En un treball recent s'ha estudiat l'efecte de les condicions de la reacció i l'estructura de l'aldehid sobre la relació *E:Z*.<sup>57</sup> Es poden diferenciar dos casos segons les condicions de reacció:

- i. Condicions estàndard de reacció: l'etapa d'addició és irreversible (com per a les sulfones alifàtiques). Per tant, aquesta etapa és la que determina la diastereoselectivitat del nou enllaç format. La transposició d'Smiles és el pas determinant de la velocitat de la reacció però el pas inicial d'addició és el que determina la relació *E:Z*.
- ii. Utilització d'un agent quelatant (18-corona-6 o TDA): en aquest cas l'addició per formar l'alcoxisulfona és reversible i la transposició d'Smiles és el pas determinant de la velocitat de reacció i de l'estereoselectivitat. És conegut, a més, que la transposició d'Smiles de l'alcoxisulfona *sin* és més ràpida, per qüestions d'impediment estèric, que la de l'alcoxisulfona *anti* ( $k_1 < k_2$ ) (Esquema 3.15).<sup>58</sup> En aquesta nova situació, hom esperaria obtenir majoritàriament l'olefina *Z*. Això és el que observem experimentalment en les reaccions de sulfones al·líiques amb aldehids alifàtics no ramificats, poc impedits estèricament. En canvi, les reaccions de sulfones al·líiques o benzíliques amb  $\alpha$ -alcoxialdehids, aldehids aromàtics o aldehids ramificats en  $\alpha$  condueixen majoritàriament a l'olefina *E* amb diastereoselectivitats de moderades a bones. Els autors ho expliquen per l'increment de l'impediment estèric entre el grup vinil i el grup R en l'estat de transició ET-2, que pot condicionar la relació *sin:anti*, ja que alenteix l'eliminació

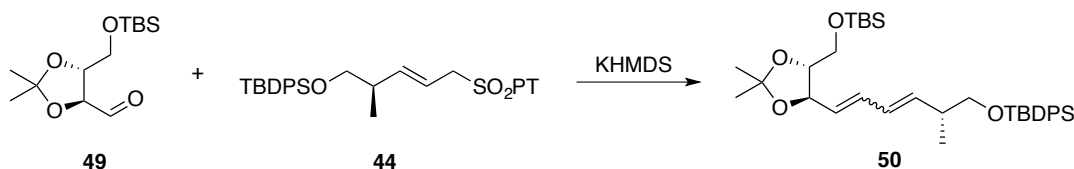
que porta cap a l'olefina Z (Esquema 3.15). En aquest cas les velocitats relatives de les addicions *sin* i *anti* poden començar a ser importants.



Esquema 3.15. Mecanisme proposat per a la formació de diens en la reacció de Julia-Kocienski

### 3.4.1 Reacció de Julia-Kocienski per a la síntesi del diè (C3-C6)

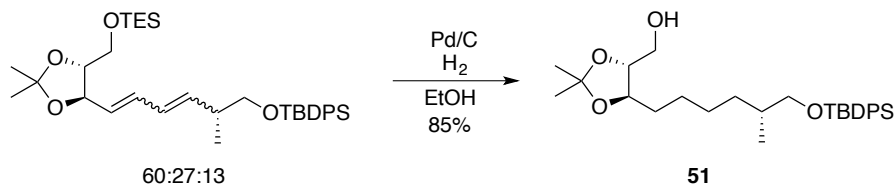
Amb els fragments **44** i **49** completats es va abordar la seva unió mitjançant la reacció de Julia-Kocienski. Jorge Esteban, a la seva Tesi Doctoral, va estudiar aquesta reacció però amb els grups protectors de silici intercanviats. A priori sembla més senzilla la posterior desprotecció selectiva d'un grup TBS a un TBDPS. En vista dels seus resultats, on les millors condicions s'obtenien utilitzant KHMDS com a base i DMF/HMPA com a dissolvent, i els descrits en la literatura la base escollida va ser el KHMDS. En les primeres proves es va observar la formació del producte desitjat (*E,E*) juntament amb l'isòmer (*E,Z*) i un altre isòmer d'estructura desconeguda en proporció 60:30:10.



Esquema 3.16. Reacció de Julia-Kocienski

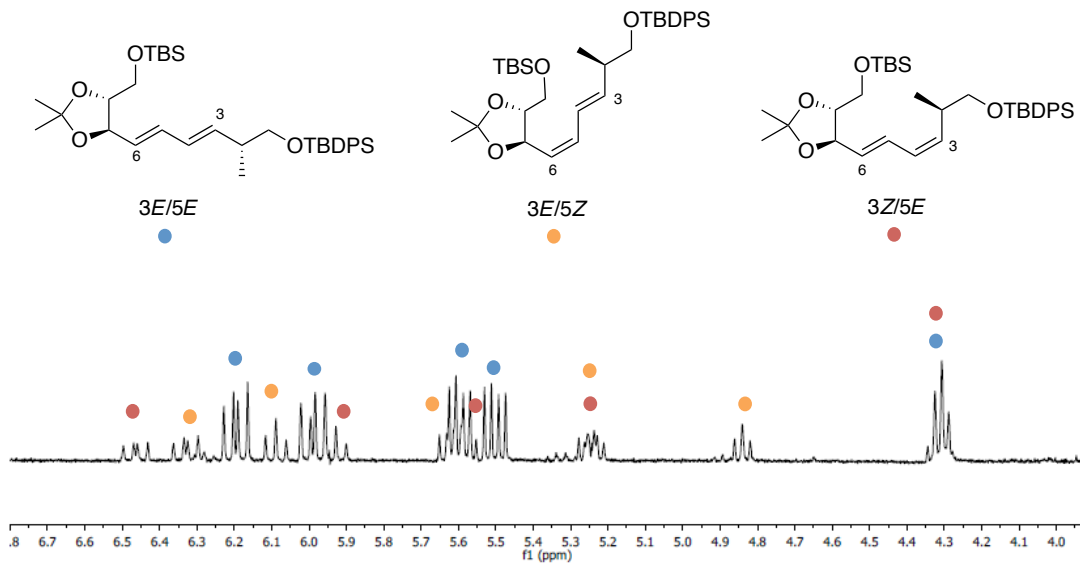
Aquest nou compost format podria derivar de l'epimerització de l'al·dehid en el medi bàsic de la reacció o bé de la isomerització del doble enllaç en  $\beta$  a la sulfona. Per estudiar-ho, es van tractar l'al·dehid i la sulfona, per separat, en les mateixes condicions de reacció i es va analitzar el cru de reacció per RMN de  $^1\text{H}$ . En els dos casos es va obtenir el producte de partida sense observar epimeritzacions o isomerització. Un altra prova va ser la

hidrogenació d'una mescla dels tres productes. Es va obtenir un únic producte, fet que confirma que el producte no identificat no prové de l'epimerització dels C8 i C9 (Esquema 3.17).



**Esquema 3.17. Hidrogenació de la mescla de productes**

També es van estudiar els espectres de RMN d'aquest compost no identificat, tot i que no s'ha pogut separar-lo del producte majoritari de configuració EE. En canvi, els isòmers *3E/5E* i *3E/5Z* es van poder separar i caracteritzar la seva estructura de manera que es van assignar els senyals per comparació (Esquema 3.18). Si ens fixem en les constant d'acoblament del sistema diènic es pot confirmar que un dels dobles enllaços és de configuració *Z*. Per tant, creiem que l'isòmer addicional desconegut és el de configuració *3Z/5E*. En la literatura es troba un exemple on també s'observa l'aparició d'un isòmer estructural que prové de la isomerització del doble enllaç *E* en  $\beta$  a la sulfona.<sup>59</sup>

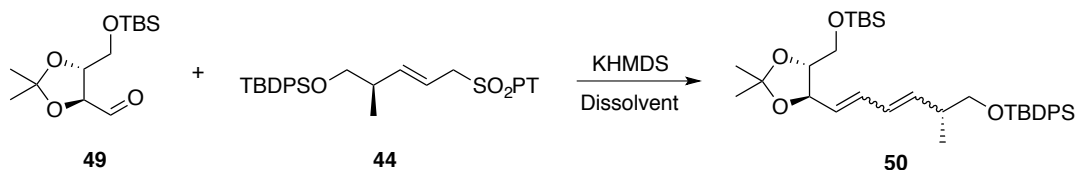


	$\delta(\text{H}_3)$	$\delta(\text{H}_4)$	$\delta(\text{H}_5)$	$\delta(\text{H}_6)$	$\delta(\text{H}_7)$	${}^3J_{34}$	${}^3J_{45}$	${}^3J_{56}$	${}^3J_{67}$	${}^3J_{78}$
<i>3E/5E</i>	5.65	6.05	6.25	5.56	4.36	15.2	10.3	15.2	7.6	7.2
<i>3E/5Z</i>	5.68	6.39	6.14	5.31	4.90	15.1	11.1	11.0	9.3	8.5
<i>3Z/5E</i>	5.64	6.00	6.52	5.32	4.38	10.9	11.2	15.2	-	-

**Esquema 3.18. Espectre de RMN  ${}^1\text{H}$  dels isòmers de 50**

## Síntesi de l'amfidinolida E

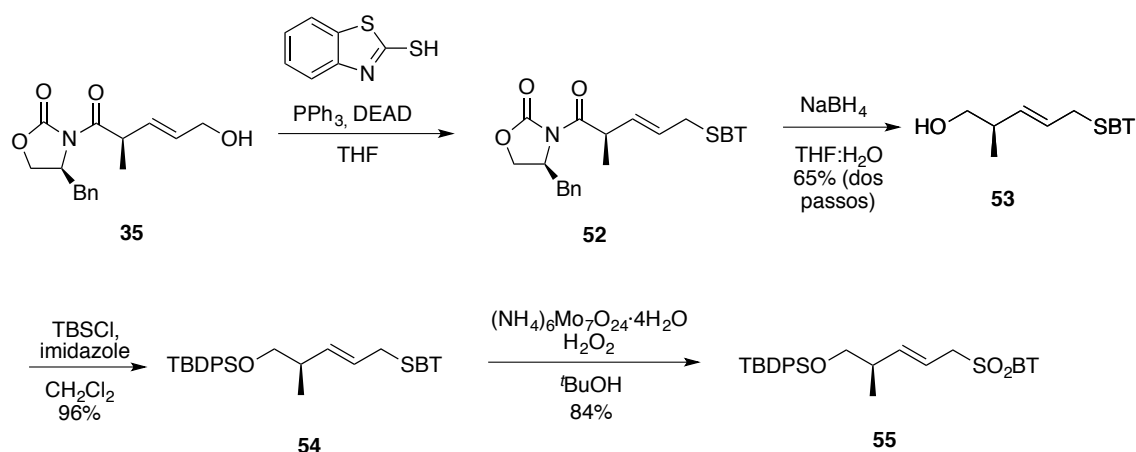
A continuació, es va realitzar una optimització de les condicions de reacció per disminuir la formació dels isòmers no desitjats i augmentar el rendiment de l'isòmer *EE*. L'ús utilització de HMPA com a cosolvent va millorar la relació de diastereòmers (entrades 1-2, Taula 3.3). Quan es va emprar la base en forma sòlida, la relació *E/Z* va millorar molt, tot i que per augmentar el rendiment de la reacció va caldre utilitzar-ne 1.8 equiv (entrades 3-5, Taula 3.3). Això podria ser degut a la poca solubilitat d'aquesta base en la barreja DMF/HMPA i/o a la possibilitat que l'aldehyd estigui impurificat amb restes d'àcid acètic provinents de l'oxidació prèvia amb DMP.



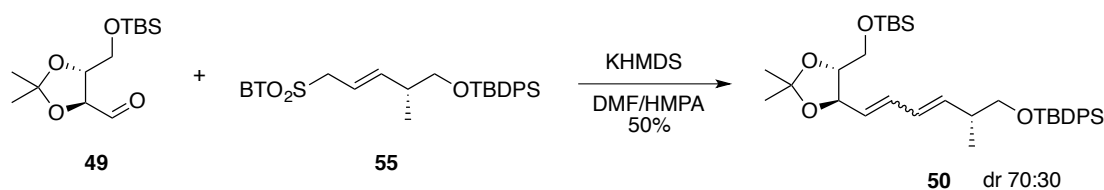
Entrada	Base	equiv base	Dissolvent	Rdt (%)	<i>EE/EZ/ZE</i>
1	KHMDS en toluè	1.5	DMF	60	60:30:10
			DMF/HMPA		
2	KHMDS en toluè	1.1	4:1	55	67:13:20
			DMF/HMPA		
3	KHMDS sòlid	1.1	4:1	26	90:5:5
			DMF/HMPA		
4	KHMDS sòlid	1.5	4:1	38	83:15:2
			DMF/HMPA		
5	KHMDS sòlid	1.8	4:1	65	87:3:10

**Taula 3.3. Optimització de la reacció de Julia–Kocienski**

Una altra variable que és va decidir estudiar va ser l'ús de la sulfona derivada del benzotiazole (BT). Aquesta es va sintetitzar seguint la mateixa ruta sintètica que per **44**. La reacció de Mitsunobu de **35** amb el 2-mercaptobenzotiazole, seguit de l'eliminació de l'auxiliar quiral i la protecció del l'alcohol format en forma d'eter de *tert*-butildifenilisilil va proporcionar **54** (Esquema 3.19). Finalment, l'oxidació estàndard d'aquest compost amb la sal de molibdè (IV) i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> va permetre obtenir la sulfona desitjada sense subproductes. Cal esmentar que les sulfones derivades del benzotiazole no experimenten la transposició [2+3] degut al caràcter menys electroattractor del benzotiazole respecte al feniltetrazole.


**Esquema 3.19. Síntesi de la sulfona 55**

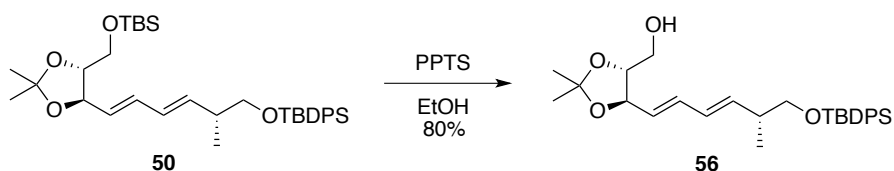
Malauradament, quan es va assajar la reacció de Julia–Kocienski entre la sulfona **55** i l'aldehid **49** el rendiment no va millorar i la diastereoselectivitat va empitjorar (70:30 *3E/5E:3E/5Z*) (Esquema 3.20). Cal remarcar que no s'observa la formació del tercer isòmer estructural, que hauria ajudat a confirmar la hipòtesi "del diastereòmer *3Z/5E*".


**Esquema 3.20. Reacció de Julia–Kocienski de 49 i 55**

### 3.5 Desprotecció selectiva del grup TBS vs TBDPS

La desprotecció selectiva de grups protectors i, en concret, d'èters de silil és una estratègia molt emprada en síntesi orgànica i àmpliament estudiada, fet que ha provocat que existeixin actualment una gran varietat de mètodes a literatura.<sup>60,61</sup> Els efectes estèrics i electrònics del àtom de silici i de l'àtom de carboni unit a l'oxigen són els paràmetres que més afecten a la hidròlisi de l'enllaç Si–O. També hi ha una gran dependència del substrat de l'impediment de la cadena de l'alcohol.

En el nostre cas, ens interessava la desprotecció selectiva del grup TBS primari respecte al grup TBDPS primari del compost **50**. Lee i col·laboradors, en la seva síntesi total de l'Amfidinolida E, varen descriure aquesta mateixa transformació utilitzant PPTS en EtOH.<sup>25</sup>



Esquema 3.21. Desprotecció selectiva de Lee i col·laboradors

Malauradament, no hem estat capaços de reproduir els resultats descrits en aquesta reacció ja que s'obtenia majoritàriament material de partida. Tot i augmentar els equivalents de PPTS, mai no hem aconseguit un rendiment superior al 53%, recuperant un 40% de producte diprotegit. Per obtenir una conversió completa vàrem forçar les condicions de reacció augmentant la quantitat de PPTS, escalfant, utilitzant MeOH com a dissolvent o emprant àcid *p*-toluensulfònic (Taula 3.4). En cap cas vam aconseguir millorar els resultats obtinguts prèviament ja que sempre recuperàvem material de partida i, en els casos pitjors, tenia lloc la desprotecció de l'acetal.

Entrada	Reactiu (equiv)	T (°C)	Dissolvent	Conversió (%)	Rdt (%)
1	PPTS (0.3)	t.a.	EtOH	20	16
2	PPTS (0.5)	t.a.	EtOH	60	53
3	PPTS (1)	t.a.	EtOH	100	50
4	PPTS (0.3)	t.a.	MeOH	100	35
5	PPTS (0.3)	60	EtOH	80	46
6	<i>p</i> -TsOH (1)	t.a.	EtOH	100	60

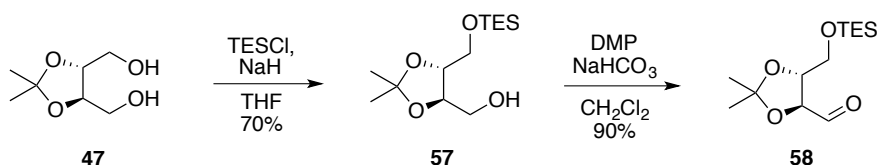
Taula 3.4. Desprotecció selectiva de 50

En vista dels resultats, es van provar altres mètodes descrits a la literatura per a aquesta desprotecció selectiva que utilitzessin condicions suaus. Es va estudiar els que empen HF en piridina, DIBALH i triflat de trimetilsilil.<sup>60,62-64</sup> Ara bé, cap d'aquests mètodes va permetre obtenir el compost desitjat, **56** amb bons rendiments.

En aquest punt, es va decidir canviar el grup protector *tert*-butildimetilsilil del fragment C6-C9 per un de més làbil com el trietilsilil. La posterior desprotecció selectiva seria, a priori, més senzilla i permetria de realitzar l'oxidació posterior en un sol pas.

### 3.6 Síntesi de l'aldehid 59 i estudi de la reacció de Julia–Kocienski

Per tal de sintetitzar l'aldehid protegit amb el grup protector TES es va seguir la mateixa seqüència que per a l'aldehid 49 protegit amb el grup TBS. Es va monoprotegir el diol 47 en forma d'èter de trietilsilil i la posterior oxidació de Dess–Martin va donar l'aldehid 59 desitjat amb un bon rendiment.

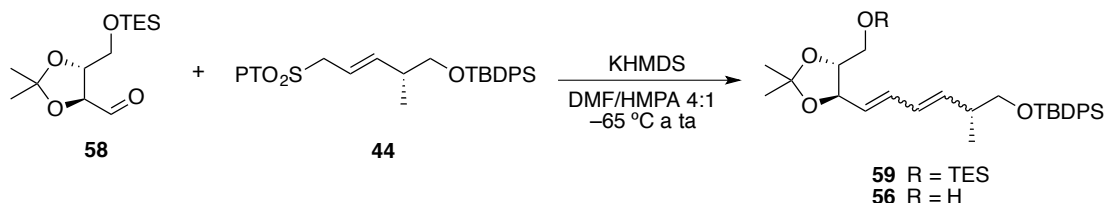


Esquema 3.22. Síntesi de l'aldehid 59

Un cop sintetitzat l'aldehid amb el grup protector TES a C9-OH, es va assajar la reacció de Julia–Kocienski amb la sulfona 44. Quan s'utilitzaven les condicions optimitzades en l'apartat anterior s'obtenia també el producte derivat de la desprotecció del grup TES. Per tant, es va pensar de realitzar la reacció d'olefinació i la desprotecció de l'alcohol C9 en una sola etapa.

A la Taula 3.5 es presenten els resultats més rellevants. En tots els casos hem emprat 1.0 equivalent de sulfona i 1.2 equivalents d'aldehid. En utilitzar la base en dissolució no es va observar la formació de 56 però la diastereoselectivitat va empitjorar. Amb KHMDS en forma sòlida no vam ser capaços de desplaçar la reacció cap a la formació total de l'alcohol desprotegit 56. S'obtenien crus complicats, amb diversitat de productes.

També es van estudiar l'efecte que tenien sobre la reacció altres variables com l'addició de 18-corona-6, el tractament posterior (extraccions o columna cromatogràfica directa) o el canvi del HMPA pel menys tòxic DMPU, sense observar millora.





Entrada	Base	equiv base	Temps (h)	Rdt (%) 59+56	59 EE/EZ/ZE <sup>a</sup>	56 EE/EZ <sup>a</sup>
1	KHMDS sòlid	1.2	18	22 + 20	67:13:20	74:26
2	KHMDS en toluè	1.1	18	43 + 0	46:25:29	–
3	KHMDS sòlid	1.6	18	30 + 16	62:19:19	83:17
4	KHMDS sòlid	1.6	18	35 + 44	63:17:20	77:23 <sup>b</sup>
5	KHMDS sòlid	1.6	4	60 + 0	57:17:26	–

<sup>a</sup>Les relacions es van determinar per RMN de <sup>1</sup>H en les fraccions obtingudes de la columna cromatogràfica. <sup>b</sup>Addició de 18-corona-6.

### Taula 3.5. Optimització de la reacció de Julia–Kocienski seguida de la desprotecció del grup TES

En disminuir el temps de reacció vam observar que no s'obtenia gens de producte desprotegit. Per tant, es va concloure que la desprotecció del grup TES probablement era deguda als llargs temps de reacció (entrada 5, Taula 3.5).

Amb tota aquesta informació a tenir en compte es va continuar l'optimització de la reacció fins a obtenir un bon resultat. La primera variable estudiada va ser la temperatura. Es va observar que realitzant l'addició a –65 °C i deixant pujar la temperatura fins a –40 °C la diastereoselectivitat millorava i la conversió era bona.

L'addició de 18-corona-6 incrementa la relació del diastereòmer *EE* i l'ús de les condicions de Barbier (la base s'addiciona sobre la barreja de la sulfona i l'aldehid) i l'augment dels equivalents de base augmenten el rendiment, en l'últim cas probablement degut a la baixa solubilitat de la sal. Com s'observa a la Taula 3.6, en algun dels casos es va recuperar sulfona de partida **44**.



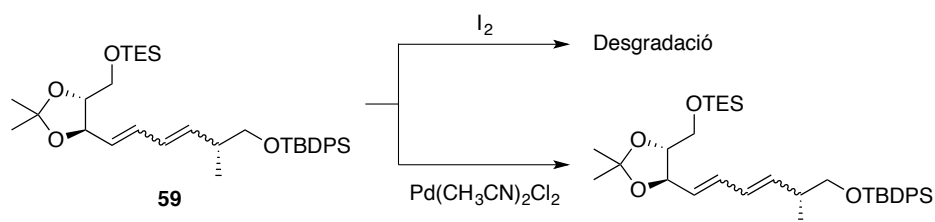
Entrada	equiv base	T (°C)	Rdt (%)	44 recup. (%)	EE/EZ/ZE <sup>a</sup>
1	2	-65 a -20	68	21	76:12:12
2	2	-65 a -20	61	31	75:14:11 <sup>b</sup>
3	2	-65 a -40	63	10	78:11:11 <sup>b</sup>
3	2	-65	30	41	75:25:0 <sup>b</sup>
4	2.5	-65 a -40	54	–	73:18:9
5	2.5	-65 a -40	76	–	82:13:5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Les relacions es van determinar per RMN de <sup>1</sup>H en les fraccions obtingudes de la columna cromatogràfica. <sup>b</sup>Condicions de Barbier.

**Taula 3.6. Optimització Julia–Kocienski per a obtenció de 59**

Per altra banda, ens vam plantejar la possible isomerització de la mescla d'isòmers mitjançant mètodes descrites a la literatura que utilitzen I<sub>2</sub><sup>65,66</sup> o Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>67–69</sup>, i que, en alguns casos, s'apliquen a sistemes diènics. El compost de pal·ladi es va obtenir partint de clorur de pal·ladi, seguint el procediment descrit en la literatura.

Es varen realitzar diferents intents amb els dos mètodes sense èxit. En el cas del I<sub>2</sub> el producte degradava i amb Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es recuperava el material de partida sense observar isomerització.



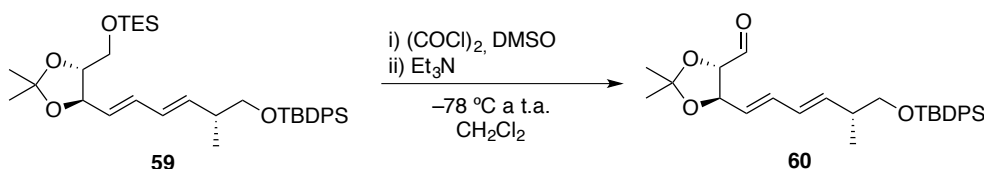
**Esquema 3.23. Intentos d'isomerització del diè C3-C6**

### 3.7 Etapes finals de la síntesi del fragment SO

Amb el diè **59** a les nostres mans estàvem a punt per a realitzar la desprotecció selectiva del grup TES envers al TBDPS. Inicialment es va pensar en la possibilitat de realitzar la desprotecció i l'oxidació del grup alcohol de C9 a aldehyd en una sola etapa mitjançant una reacció de Swern. És un mètode sovint emprat en la literatura. El grup TES pot ser

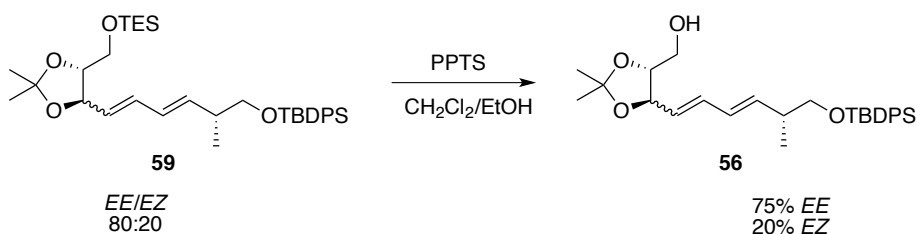
desprotegit pels ions clorur; i fins i tot traces d'HCl que s'alliberen durant la formació del reactiu de Swern alliberant l'alcohol, que aleshores ja es pot oxidar.<sup>70</sup>

Malauradament, en les condicions estàndard la reacció no avançava. Quan es van augmentar els equivalents de DMSO i (COCl)<sub>2</sub> s'obtenia l'aldehid **60** amb rendiments moderats i els resultats no eren reproduïbles. Per tant, es va decidir tornar a la mateixa estratègia que en el cas del compost amb el grup TBS a C9-OH; desprotecció selectiva i posterior oxidació.



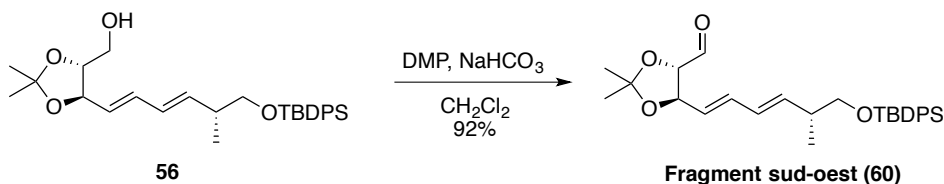
**Esquema 3.24. Intent de desprotecció/oxidació via una reacció de Swern**

Es va assajar la desprotecció selectiva del grup trietilsilil provant inicialment es van provar les condicions emprades per Lee i col·laboradors per al compost **50**, que impliquen l'ús de 0.5 equiv de PPTS (addició a 0 °C i 18 h a t.a.). En aquestes condicions la conversió no era completa però, quan es van augmentar els equivalents de PPTS a 0.8, es va obtenir el producte desitjat amb bon rendiment (Esquema 3.25). Cal destacar que, en aquest punt, la separació per cromatografia en columna va permetre de separar totalment l'isòmer *EE* dels altres isòmers molt minoritaris provinents de la reacció de Julia–Kocienski.



**Esquema 3.25. Desprotecció del grup protector TES**

Un cop obtingut l'alcohol **56**, es va oxidar amb el reactiu de Dess–Martin en presència de NaHCO<sub>3</sub> en suspensió per tal de neutralitzar el possible medi àcid generat en la reacció. La reacció ens va permetre obtenir el fragment SO amb un bon rendiment (Esquema 3.26)

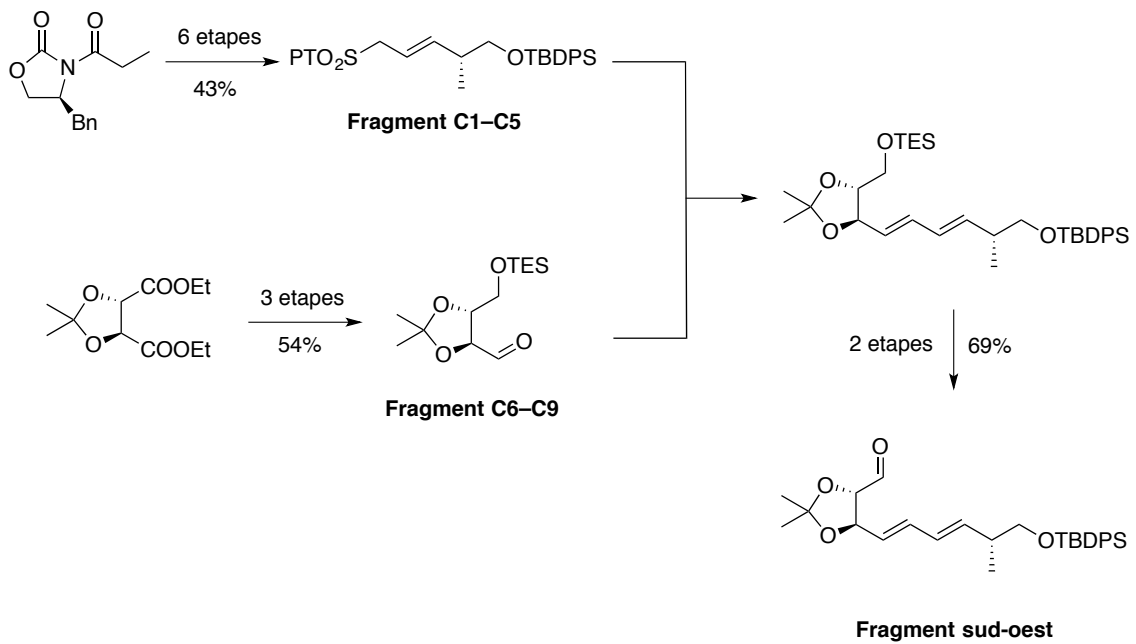


**Esquema 3.26. Oxidació per a l'obtenció del fragment SO**

### 3.8 Conclusions

El resultat obtingut en aquest capítol es poden resumir en els següents punts:

- S'ha sintetitzat el fragment C1-C5 tot modificant la ruta sintètica plantejada. Ha calgut alterar l'ordre d'algunes transformacions i canviar un grup protector per tal de poder obtenir el fragments amb rendiments alts.
- El fragment C6-C9 s'ha preparat amb dos grup protectors de l'hidroxil de C6 diferents (TES o TBS) seguint la mateixa ruta sintètica i amb bon rendiment.
- S'ha estudiat l'olefinació de Julia-Kocienski per a la formació del diè del fragment SO. L'optimització ha estat complicada degut a la formació de tres isòmers i, en alguns casos, la desprotecció del grup trietilsilil en el decurs de la reacció.
- Per completar la síntesi del fragment sud-oest l'etapa de desprotecció selectiva del grup TBS enfront del TBDPS no va ser possible. Quan es va canviar el grup TBS per un grup TES sí fou possible l'obtenció del fragment SO.



Esquema 3.27. Esquema sintètic del fragment sud-est (resum)



## Capítol 4

---

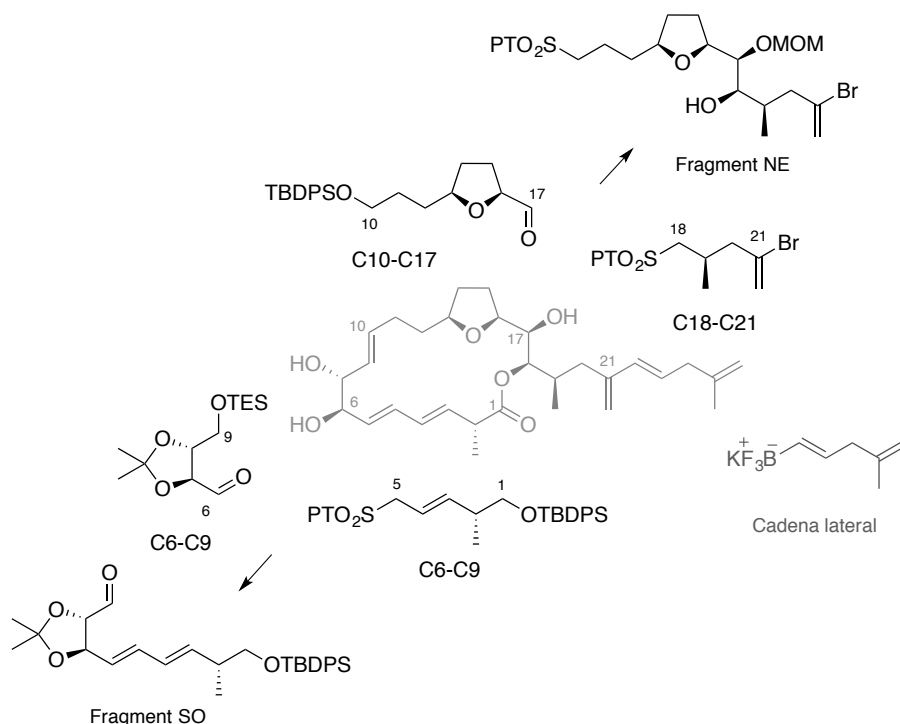
Unió dels fragments. Etapes finals



## 4 Unió dels fragments. Etapes finals

### 4.1 Introducció

En els capítols anteriors s'ha descrit la síntesi dels sintons C1-C5, C6-C9, C10-C17 i C18-C21 així com la seva posterior unió per obtenir el fragment nord-est (Capítol 2) i el fragment sud-oest (Capítol 3) (Esquema 4.1).



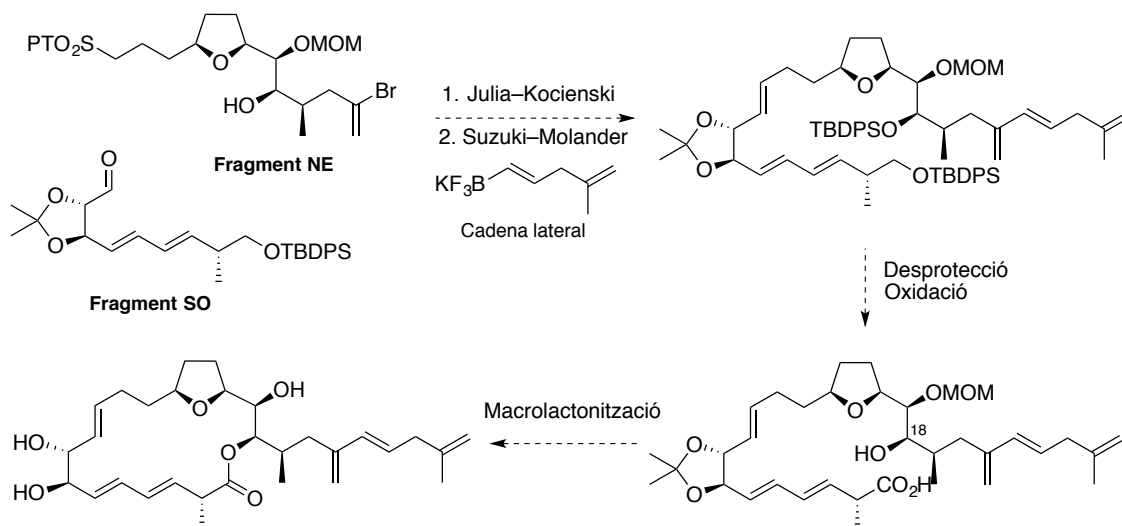
**Esquema 4.1. Fragments sintetitzats de l'amfidinolida E**

Per a la culminació de la síntesi de l'amfidinolida E, l'ordre de les etapes a seguir ja va ser estudiat en la Tesi de Jorge Esteban (Esquema 1.21) i per Lee i col·laboradors<sup>25</sup> en molècules molt similars. Tot i que és possible una modificació de l'ordre dels esdeveniments, les etapes finals de la síntesi que volíem portar a terme són les que es mostren en l'Esquema 4.2.

En primer lloc, una reacció de Julia-Kocienski formaria l'olefina *E* (C9–C10) i uniria els dos fragments NE i SO. Posteriorment, una reacció de Suzuki-Molander inseriria la cadena lateral formant un diè exocíclic. Finalment, les desproteccions selectives dels alcohols a C1 i C18 i l'oxidació de l'hidroxil de C1 ens permetria obtenir el seco-àcid per tal de realitzar una macrolactonització. Amb la lactona formada només quedaria l'eliminació del grup isopropilidè per finalitzar la síntesi total de l'amfidinolida E.



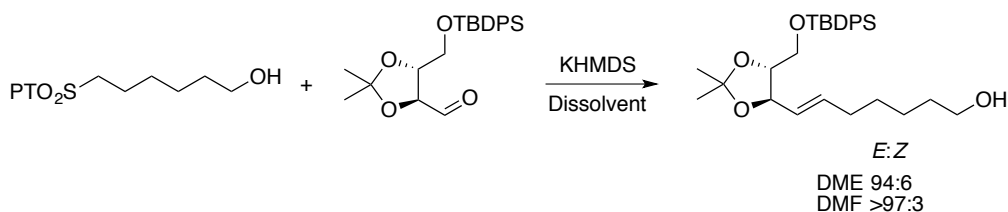
## Síntesi de l'amfidinolida E



Esquema 4.2. Etapes finals

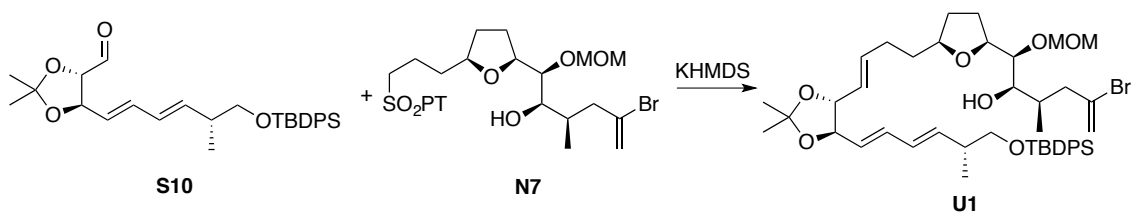
## 4.2 Unió dels fragments nord-est i sud-oest

Un cop preparats els fragments NE i SO estàvem a punt per estudiar la seva unió mitjançant una reacció de Julia-Kocienski. Jorge Esteban estudià les condicions per realitzar olefinació amb un grup hidroxil lliure en la sulfona, sobre models (Esquema 4.3). El millors resultats es van obtenir quan s'empraven condicions de tipus Barbier, amb KHMDS com a base i DMF com a dissolvent. L'aplicació d'aquestes condicions a la seva síntesi de l'amfidinolida E li va permetre d'obtenir el producte desitjat amb un 76% de rendiment.



Esquema 4.3. Model per a la reacció de Julia-Kocienski amb un hidroxil lliure

En el nostre cas, només varia el grup protector de l'hidroxil de C1 de l'aldehyd **60** (TBDPS vs TBS) respecte a la reacció de Jorge Esteban. Malauradament, en aplicar les seves condicions a la reacció de Julia-Kocienski de **60** amb **31** vam obtenir rendiments i diastereoselectivitats baixes. Es canviar el dissolvent, la font i el nombre d'equivalents de KHMDS; també es va afegir 18-corona-6, però en cap cas es va superar un 50% de rendiment (Taula 4.1). Aquests pobres resultats podria ser conseqüència de l'efecte de l'alcòxid de potassi a C18, en aquesta sulfona concreta, **31**.

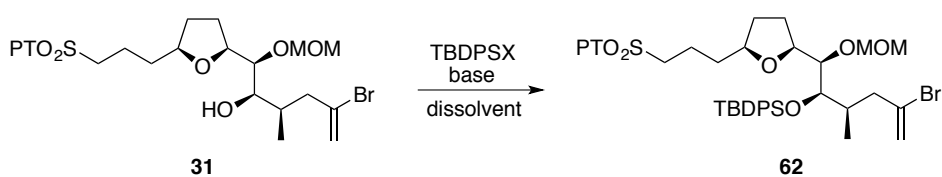


Entrada	KHMDS	Dissolvent	Rdt (%)	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>
1	Sòlid	DMF	30	90:10 <sup>b</sup>
2	Sòlid	DMF/HMPA	25	80:20
3	Toluè	DMF	50	80:20
4	Toluè	DMF/HMPA	30	>97:3

<sup>a</sup> Les relacions es van determinar per RMN de <sup>1</sup>H en les fraccions obtingudes de la columna cromatogràfica i són aproximades. <sup>b</sup> Addició de 18-corona-6.

**Taula 4.1. Reacció de Julia–Kocienski per obtenir 61**

En aquest punt vàrem decidir de protegir l'alcohol secundari en forma d'èter de TBDPS. La reacció va necessitar d'una petita optimització, ja que amb clorur de *tert*-butildifenilsilil (entrades 1 i 2, Taula 4.2) només es recuperava material de partida. Aquests resultats eren deguts, probablement, a l'impediment estèric a l'entorn de l'alcohol secundari. Per aquesta raó es va utilitzar el triflat de *tert*-butildifenilsilil, molt més reactiu, que va permetre la protecció de l'alcohol tot i necessitar-ne un excés per tal que la reacció fos completa (Taula 4.2).



Entrada	X (equiv)	Base (equiv)	31 (%)	Rdt (%)
1	Cl (3)	imidazole (3)	100	0
2	Cl (2.5)	DMAP (1) Et <sub>3</sub> N (2)	100	0
3	OTf (2)	2,6-lutidina (3)	10	76
4	OTf (3)	2,6-lutidina (4)	–	86

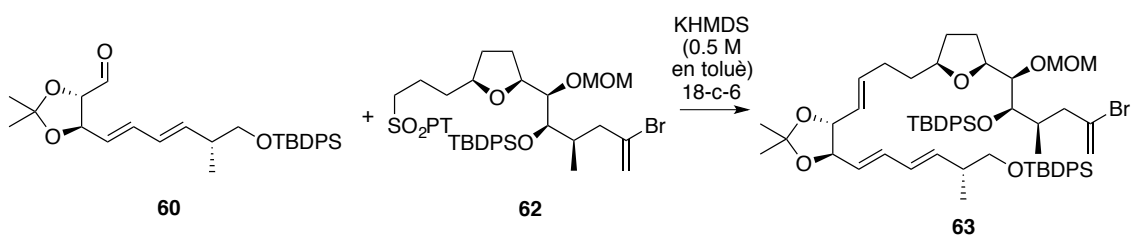
**Taula 4.2. Protecció de l'alcohol 31**

Un cop obtinguda la sulfona **62** amb l'alcohol C18 protegit en forma d'èter de TBDPS es va assajar la reacció de Julia–Kocienski. En l'optimització de la reacció de Julia–Kocienski resumida a la Taula 4.1 es pot observar, com s'ha descrit al Capítol 2, apartat 2.4.2, que en utilitzar un agent quelant com ara 18-corona-6 o HMPA la diastereoselectivitat augmenta fins a pràcticament només observar un diastereòmer per RMN de  $^1\text{H}$ . Per tant, es va provar l'ús de 18-corona-6 com a additiu,<sup>44</sup> menys tòxic que el HMPA. En tots els casos la diastereoselectivitat va ser excel·lent: només es va obtenir el diastereòmer *E* (

Taula 4.3).

La base que va donar millors rendiments en l'anterior reacció (una solució de KHMDS en toluè) va ser l'escollida, essent-ne necessaris 1.5 equivalents. Per últim, es van estudiar els efectes del temps de reacció i la temperatura. Deixant pujar la temperatura de la reacció fins a l'ambient durant 4 h es va obtenir l'olefina desitjada **63** amb un 70% de rendiment (entrada 3,

Taula 4.3). En totes les reaccions s'observa un subproducte molt polar, no identificat, que pot ser la causa dels rendiments moderats.



Entrada	equiv base	Temps (h)	T (°C)	Rdt (%)
1	2.0	6	-65 a t.a.	38
2	1.1	6	-65 a t.a.	41
3	1.5	4	-65 a t.a.	70
4	1.5	18	-65 a t.a.	57
5	1.5	6	-65 a -35	60

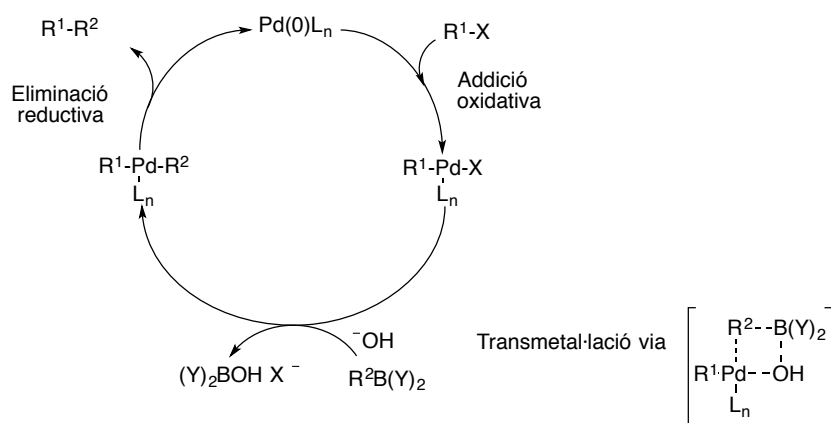
Taula 4.3. Optimització de la reacció de Julia–Kocienski

### 4.3 Reacció de Suzuki–Miyaura

Un cop units els dos fragments principals (NE i SO) la següent etapa era l'acoblament de la cadena lateral. Per a la formació de l'enllaç  $Csp^2-Csp^2$  es volia utilitzar una reacció catalitzada per pal·ladi, àmpliament estudiades en les últimes dècades.<sup>71</sup> Les més populars són les desenvolupades per Negishi, Stille i Suzuki–Miyaura i presenten un cicle catalític semblant, diferenciant-se principalment en el compost organometàl·lic utilitzat: zinc, estany i bor, respectivament. Es va escollir la reacció de Suzuki–Miyaura ja que les condicions de reacció són més suaus que les de Negishi (que implica l'ús de  $tBuLi$ ) i el metall utilitzat no és tòxic (com l'estany, en la reacció de Stille).

La reacció de Suzuki–Miyaura, descrita per primer cop l'any 1979,<sup>72</sup> consisteix en l'acoblament d'un àcid borònic (o derivat) amb un halur i està catalitzada per un complex de pal·ladi(0). És una transformació molt utilitzada tant en laboratoris de recerca com a la indústria degut a les condicions suaus de reacció i la baixa toxicitat dels subproductes de la reacció.<sup>73,74</sup>

El mecanisme de reacció implica un cicle catalític que comença amb una addició oxidativa seguida d'una transmetal·lació i una eliminació reductiva (Esquema 4.4). S'ha comprovat que la presència d'una base és imprescindible per tal que la reacció evolucioni. Soderquist i Matos van demostrar que un dels papers que la base juga és de facilitar la transmetal·lació.<sup>75</sup>

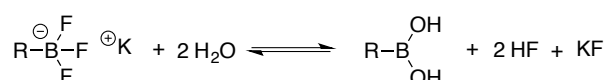


**Esquema 4.4. Cicle catalític de la reacció de Suzuki–Miyaura**

Els diferents compostos de bor que han estat utilitzats són els borans, àcids i esters borònics i els organotrifluoroborats.<sup>76</sup> Aquests últims presenten alguns avantatges envers els altres com l'estabilitat a l'aire i una fàcil manipulació. Al contrari que els àcids borònics, que formen boroxines, són sòlids cristal·lins i monomèrics. També són fàcils de preparar i purificar, característica poc comú en els esters borònics.<sup>77</sup>

L'aplicació dels organotrifluoroborats a la reacció de Suzuki–Miyaura ha estat estudiada a fons per Molander i col·laboradors i altres grups de recerca. S'han optimitzat les condicions de reacció per cada tipus d'enllaç format ( $\text{Csp}^2\text{-Csp}$ ,  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$  o  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ ) i s'ha observat una compatibilitat amb un gran nombre de grups funcionals i grups protectors com ara els èters de silici.<sup>78,79</sup>

Els organotrifluoroborats es defineixen com un "protector" dels àcids borònics. En la reacció de Suzuki–Molander l'àcid borònic es va formant per hidròlisi del trifluoroborat en les condicions de reacció i és l'espècie activa en el cicle catalític en l'etapa de transmetal·lació. Aquesta generació *in situ* dona avantatges ja que alenteix la formació de subproductes que s'obtenen quan s'utilitzen els àcids borònics.<sup>80,81</sup>



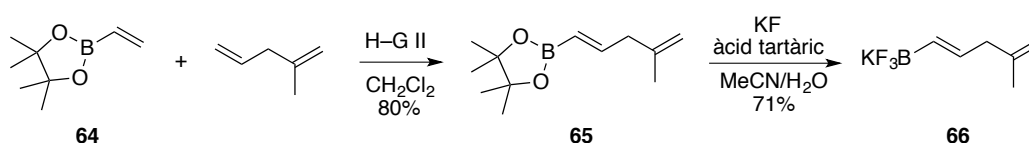
Esquema 4.5. Hidròlisi dels organotrifluoroborats en aigua

### 4.3.1 Preparació de l'organotrifluoroborat

En vista dels avantatges dels organotrifluoroborats, aquest tipus de compost va ser l'escollit en la reacció d'unió de la cadena lateral al bromur **63** mitjançant una reacció de Suzuki–Miyaura. Per a la síntesi d'aquest tipus de sals hi ha diferents mètodes descrits, la gran majoria dels quals consisteixen a obtenir l'àcid o ester borònic (reaccions de transmetal·lació, hidroboració, etc) i el seu posterior tractament amb  $\text{KHF}_2$ .<sup>77,79</sup>

En el nostre cas es van seguir els passos descrits per Jorge Esteban, on l'ester borònic prové del compost comercial **64**.<sup>30</sup> La primera etapa és una reacció de metàtesi creuada entre l'ester borònic comercial **64** i 2-metil-1,4-pentadiè amb el catalitzador de Hoveyda–Grubbs de segona generació. A la literatura es troben ja descrites diverses reaccions de metàtesi creuada del trifluoroborat **64**.<sup>82,83</sup>

Per la conversió de l'ester borònic **65** en trifluoroborat de potassi desitjat **66** quan es van utilitzar  $\text{KHF}_2$  la seva purificació va ser complicada. Es va provar un altre mètode (KF/àcid tartàric) més recent que transcorre en condicions més suaus, no ataca al material de vidre i la purificació dels co-productes de la reacció.<sup>84</sup> En aquest cas és va poder obtenir **66** més fàcilment i pur (Esquema 4.6).



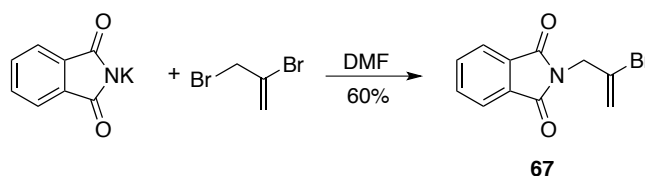
Esquema 4.6. Síntesi de l'organotrifluoroborat **66**

Tots els intents, realitzats en la Tesi anterior, de prepara **66** directament per metàtesi creuada del trifluorovinilborat de potassi ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K}$ ) amb 2-metil-1,4-pentadiè va resultar infructuosos.

### 4.3.2 Estudi de la reacció de Suzuki–Molander en un model

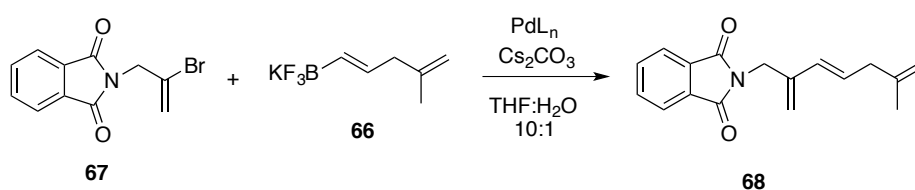
En el nostre cas la reacció de Suzuki–Molander forma un enllaç  $\text{Csp}^2\text{--Csp}^2$  que forneix un diè. Tot i que Molander estudia les millors condicions per a la formació estereoselectiva de diens amb bromurs de vinils, en el seu estudi només prova tres fonts de pal·ladi.<sup>85</sup> Es va trobar convenient en aquest punt fer un petit estudi amb models tot emprant altres fonts de pal·ladi.

El model escollit va ser el derivat de la succinimida **67**, que es va obtenir de la reacció de la sal de potassi de la succinimida i el 2,3-dibromopropè (Esquema 4.7).



Esquema 4.7. Síntesi de **67**

Es va dur a terme un *screening* per tal de determinar el millor catalitzador de pal·ladi per a la reacció de Suzuki–Molander entre el bromur **67** i l'organotrifluoroborat **66**. Com es pot observar a la Taula 4.4, la combinació d'acetat de pal·ladi amb trifenilfosfina és la que dóna més proporció de producte, tal com descriu Molander.<sup>85</sup>



Entrada	$\text{PdL}_n$	Conversió (%) <sup>a</sup>
1	5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 10% $\text{PPh}_3$	80
2	5% $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$	70
3	5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 15% Xantphos	45
4	1% XPhos-Pd-G3	33

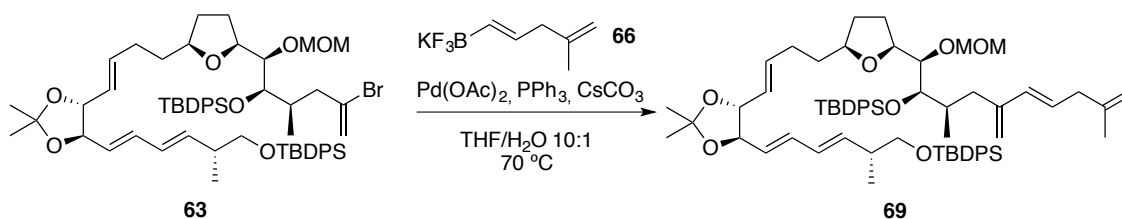
<sup>a</sup> Les relacions es van determinar per RMN de <sup>1</sup>H del cru.

Taula 4.4. Optimització de la reacció de Suzuki amb un model

### 4.3.3 Reacció de Suzuki–Molander per a la unió de la cadena lateral

Un cop preparats l'ogantotri fluoroborat **66** i el bromur **63** i escollit el catalitzador de pal·ladi, ja podíem aplicar-ho al nostre cas. Havíem confirmat, en efecte, que la millor combinació de reactius són Pd(OAc)<sub>2</sub> com a catalitzador, PPh<sub>3</sub> com a lligand i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> com a base.<sup>85</sup>

Primer es varen assajar les condicions descrites per Jorge Esteban amb un substrat molt semblant, tot obtenint un rendiment moderat (entrada 1, Taula 4.5). Per tal de millorar el rendiment, es van augmentar els equivalents dels reactius o bé es van utilitzar les quantitats descrites per Molander (entrades 2-3, Taula 4.5), però sense èxit.



Entrada	mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	mol% PPh <sub>3</sub>	equiv Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	equiv 66	Rdt (%)
1	30	80	5.0	2.3	50
2	35	11	6.5	2.3	37
3	5	10	3.0	1.9	-
4	30	60	3.0	2.0	67 <sup>a</sup>
5	30	60	3.0	2.5	95 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dissolvent desgasat

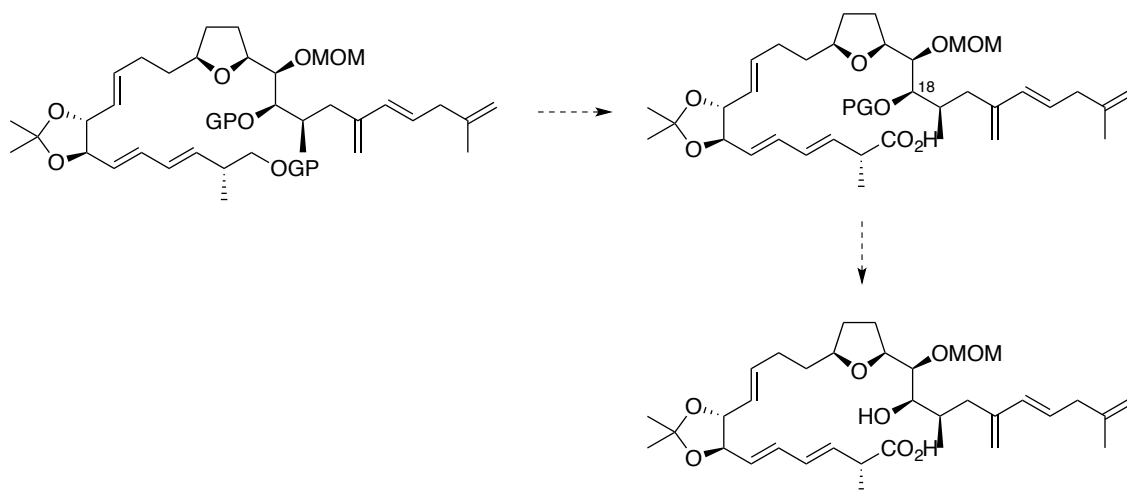
Taula 4.5. Optimització de la reacció de Suzuki–Molander

Es va observar un canvi significatiu en el rendiment de la reacció quan es va fer servir dissolvent desgasat (entrades 4-5, Taula 4.5). Per tal d'obtenir rendiments excel·lents cal emprar 30 mol% de catalitzador i un excés del trifluoroborat de potassi **66**. Finalment en les millors condicions es va obtenir el producte **69** amb un 95% de rendiment i com a únic diastereoisòmer observat per RMN (entrada 5, Taula 4.5).

## 4.4 Síntesi del seco-àcid

La següent etapa important de la síntesi és la formació del seco-àcid. Per tal d'obtenir aquest són necessàries la transformació de l'alcohol protegit a C1 en àcid carboxílic

(desprotecció selectiva i oxidació) i la desprotecció del grup protector a C18-OH sense tocar els altres protectors.

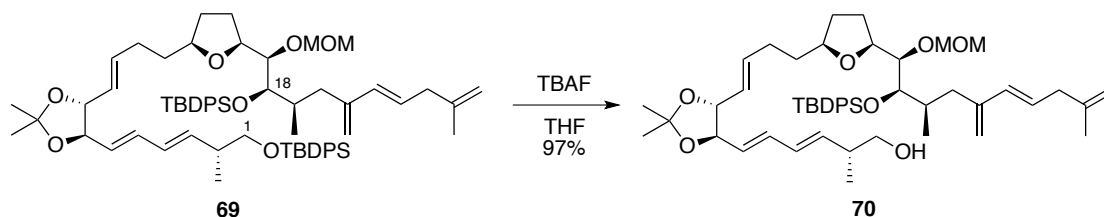


Esquema 4.8. Etapes sintètiques per a la síntesi del seco-àcid

#### 4.4.1 Síntesi de l'àcid carboxílic

La primera reacció havia de ser la diferenciació de l'alcohol primari respecte els secundaris presents en la molècula **69**. L'alcohol primari està protegit en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil. Per tant, una font de fluorur hauria de permetre desprotegir l'èter de TBDPS a C1 sense afectar altres alcohols protegits de la molècula i sense afectar el grup TBDPS a C18, més impedit.

Es va dur a terme la desprotecció selectiva d'aquest alcohol utilitzant TBAF (1.1 equiv) a 4 °C durant una nit, es a dir, sota unes condicions suaus que ens va portar a l'alcohol desitjat **70** amb un 97% de rendiment.

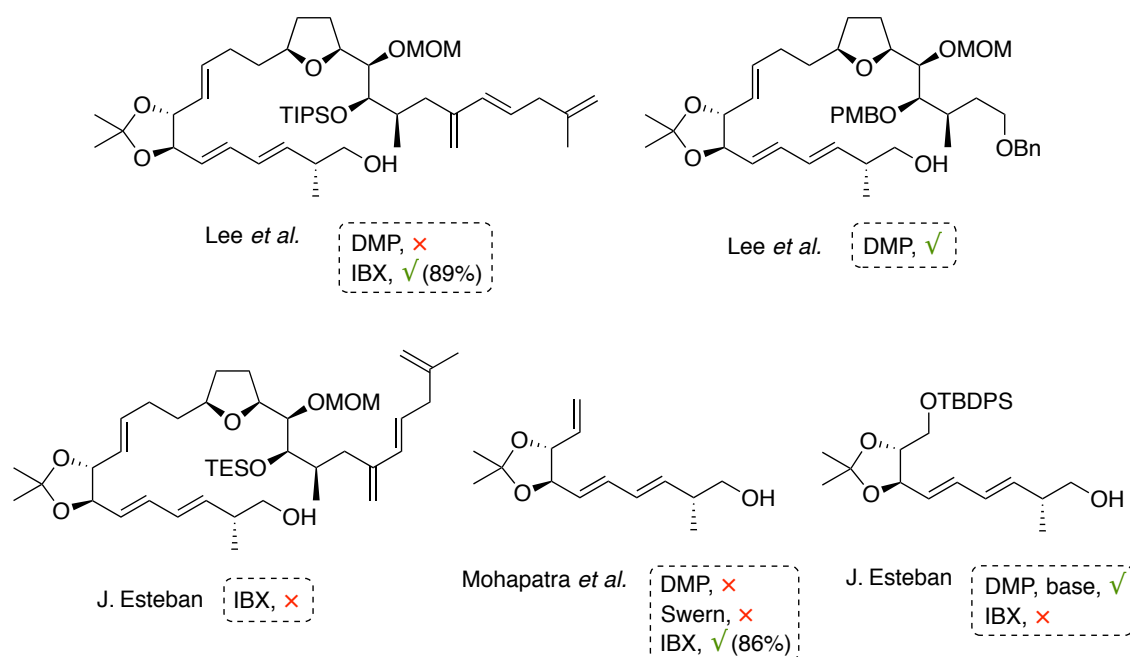


Esquema 4.9. Desprotecció selectiva de l'alcohol primari

La següent transformació, l'oxidació de l'alcohol obtingut **70** a àcid carboxílic, era una etapa delicada degut a la possible degradació o isomerització dels diens presents a la molècula. L'oxidació té lloc en dues etapes. En primer lloc, l'oxidació de l'alcohol a al·dehid i la posterior oxidació d'aquest a àcid. Els problemes detectats sempre s'han observat en la primera etapa.



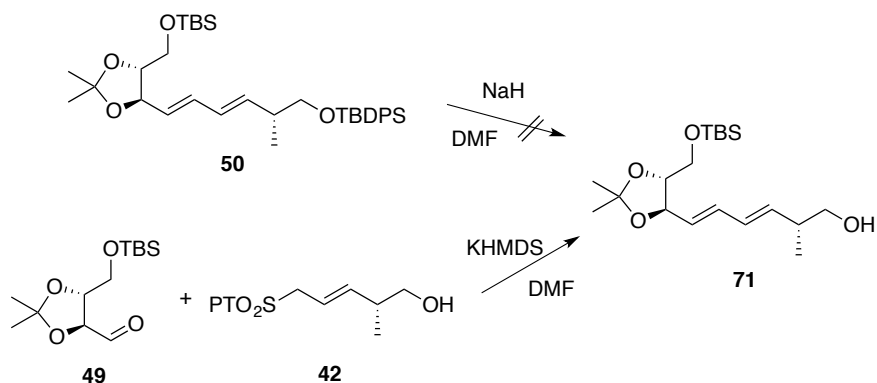
Lee i col·laboradors<sup>25</sup> en la seva síntesi total observen un canvi en els senyals de l'RMN de <sup>1</sup>H dels dobles enllaços de la cadena lateral en utilitzar el reactiu de Dess–Martin per a l'oxidació de l'alcohol a aldehid. Aquest autors solucionen aquest problema amb l'ús d'IBX (àcid 2-iodoxibenzoic). Contràriament, Jorge Esteban amb una molècula molt semblant observava la desaparició del diè intern en l'oxidació amb IBX.<sup>32</sup> En molècules més senzilles, a Mohapatra *et al.* només els funciona el IBX.<sup>23</sup> En canvi, Jorge Esteban obté l'àcid desitjat quan emprà el reactiu de Dess–Martin conjuntament amb una base per tal de neutralitzar el possible àcid acètic present en el medi de reacció i els 2 equiv que s'hi generen. En aquest context, preveient que la reacció podria ser problemàtica, es va estudiar la reacció amb un alcohol model.



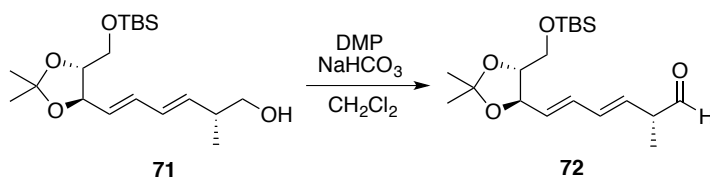
**Esquema 4.10. Estructures similars a 70 on s'ha optimitzat l'oxidació a àcid carboxílic**

Es va escollir com a model l'alcohol **71** ja que, a priori, es podia obtenir a partir d'un intermedi de la nostra síntesi, per desprotecció selectiva del grup TBDPS envers el grup TBS del compost **50**. És conegut que en medi bàsic és possible desprotegir un grup TBDPS envers un TBS.<sup>86</sup> Malauradament, quan es va tractar aquest alcohol amb NaH no es va aconseguir la desprotecció selectiva de l'hidroxil protegit en forma de TBDPS.

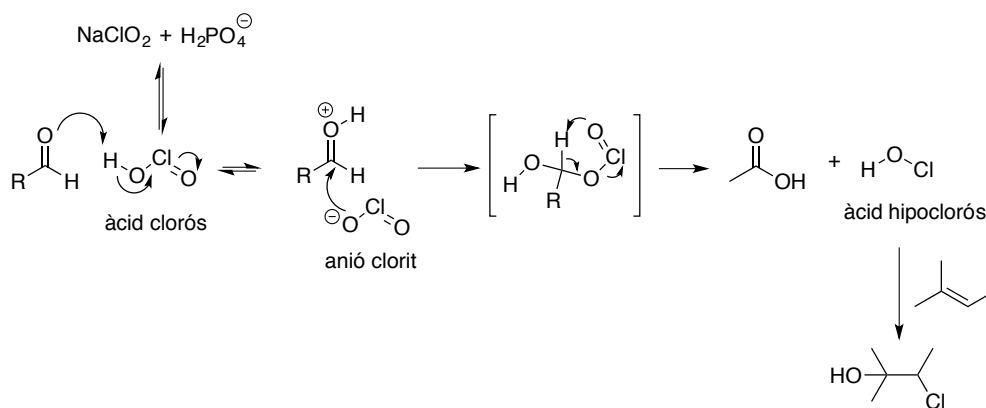
Una alternativa per a la síntesi de **71** utilitzant altres productes obtinguts en aquesta Tesi síntesi era dur a terme la reacció de Julia–Kocienski, estudiada amb anterioritat en la síntesi del fragment SO, però utilitzant la sulfona **42** amb l'alcohol C1 lliure. La transformació ens va donar l'alcohol desitjat **71** (Esquema 4.11).


**Esquema 4.11. Síntesi del l'alcohol model 71**

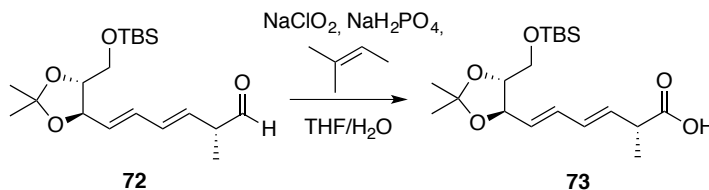
Amb l'alcohol model **71** a les nostres mans es va passar a estudiar la seva oxidació a àcid carboxílic. La primera etapa és l'oxidació de Dess–Martin en presència d'una suspensió de  $\text{NaHCO}_3$ , per tal d'evitar el possible medi àcid provinent del DMP. Aquesta reacció va permetre d'obtenir l'aldehid **72** sense observar isomerització del diè.


**Esquema 4.12. Oxidació a aldehid de l'alcohol model 71**

L'oxidació de l'aldehid utilitzada va ser la desenvolupada per Pinnick ja que les condicions de reacció són suaus.<sup>87</sup> L'agent oxidant és el  $\text{NaClO}_2$ , que amb tampó  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  genera àcid clorós espècie que reacciona amb l'aldehid. En la reacció s'allibera àcid hipoclorós, que és molt reactiu i amb dobles enllaços pot donar la corresponent halohidrina (Esquema 4.13). Per aquest motiu s'utilitza en la reacció 2-metil-2-butè com a *scavenger*, per tal que aquest reaccioni amb el  $\text{HClO}$  generat.


**Esquema 4.13. Mecanisme de l'oxidació de Pinnick**

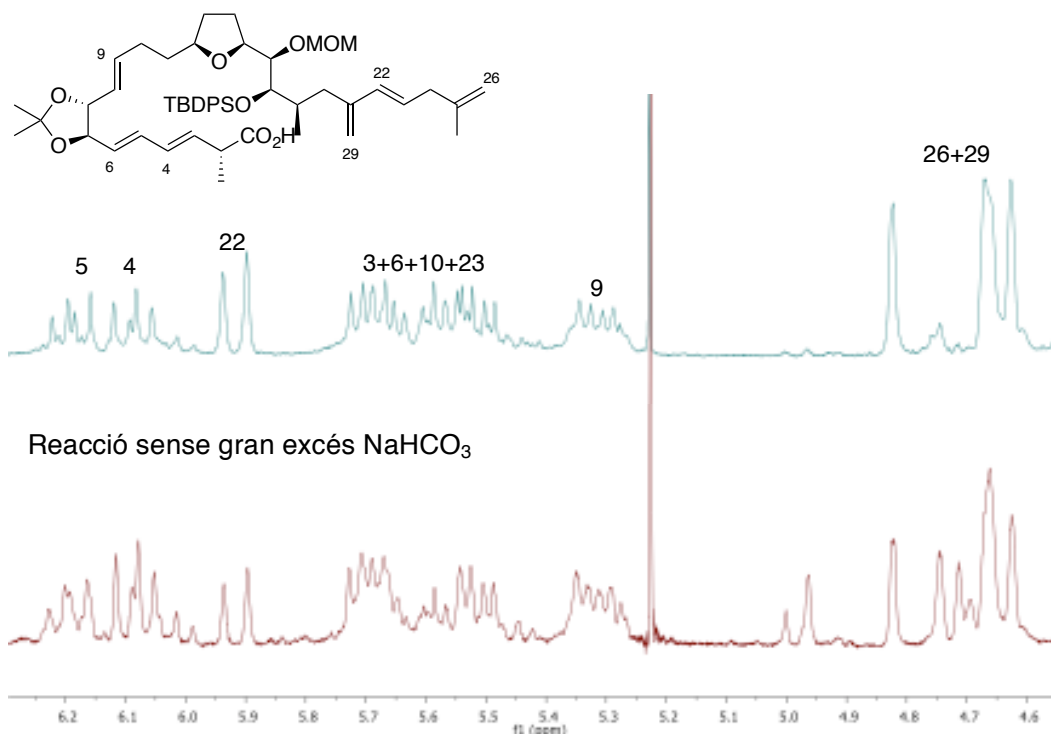
Es va provar l'oxidació amb l'aldehid **72** i es va obtenir l'àcid carboxílic **73** amb bon rendiment. Afortunadament, en aquest pas tampoc es va observar la isomerització del diè.



**Esquema 4.14. Oxidació a àcid carboxílic del l'aldehid 72**

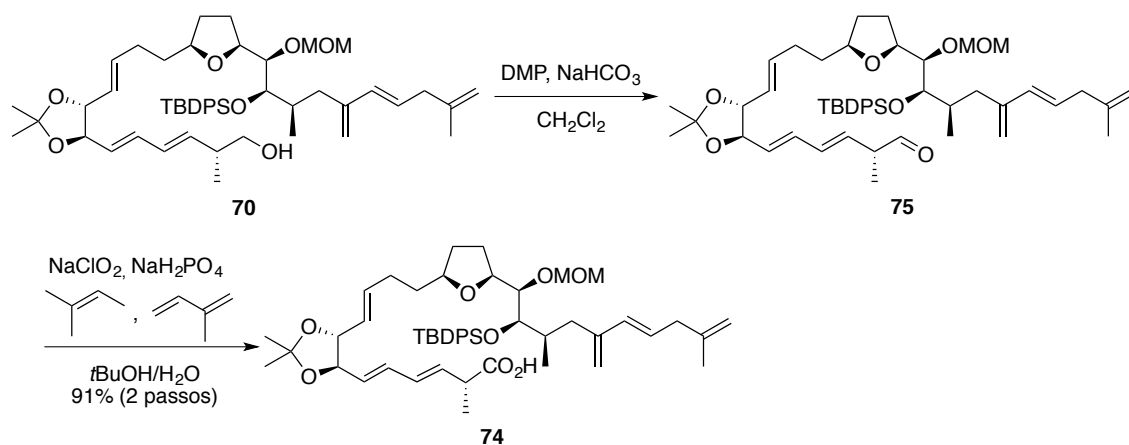
A la vista d'aquest resultat, es va abordar l'oxidació del nostre alcohol **70** sota les condicions de reacció tot just indicades. Això va permetre l'obtenció de l'àcid carboxílic **74** amb un rendiment del 91% en dues etapes (obtenció de l'aldehid amb el reactiu de Dess–Martin i posterior oxidació a àcid) sense observar cap isomerització o degradació (Esquema 4.16).

Tot i això, cal recalcar que durant l'oxidació de Dess–Martin és important la presència d'un gran excés de  $\text{NaHCO}_3$ , segurament degut a la seva escassa solubilitat. Quan no es van utilitzar excessos de  $\text{NaHCO}_3$  en algunes proves s'ha observat el moviment o desaparició de les senyals de dobles enllaços de la cadena lateral de l'aldehid **75** (Esquema 4.15).



**Esquema 4.15. Comparació d'espectres de l'oxidació amb excés de  $\text{NaHCO}_3$  o sense**

En el cas de l'oxidació d'aldehid a àcid carboxílic també es va afegir isoprè com a *scavenger*, per tenir un diè en el medi de reacció i assegurar-nos que l'àcid hipoclorós que es genera en la reacció no s'addicionés als diens del nostre aldehid.



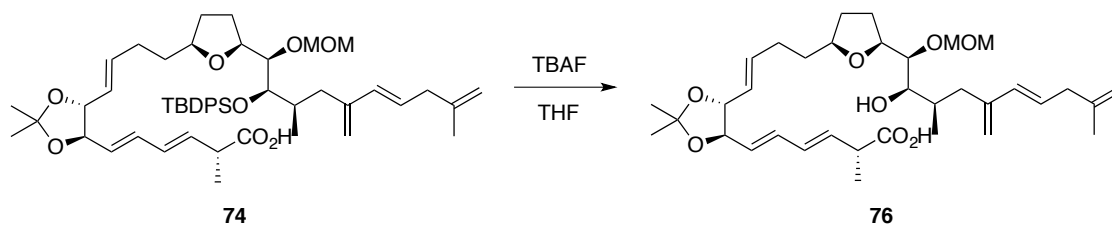
Esquema 4.16. Oxidació de 70 a àcid carboxílic

#### 4.4.2 Desprotecció de l'alcohol de C18

La desprotecció del grup *tert*-butildifenilsilil de l'alcohol secundari C18 és l'últim pas per a obtenir el seco-àcid. Aquesta mateixa desprotecció però amb un grup TIPS està descrita per Lee i col·laboradors.<sup>25</sup>

Per a dur terme aquesta desprotecció va caldre una optimització de les condicions de reacció, ja que utilitzant les condicions de Lee (5 equiv de TBAF a temperatura ambient) la reacció no avançava. Això pot ser degut al fet que l'alcohol secundari està molt tapat. Cal recordar que per a la seva protecció es van haver de forçar les condicions per arribar a un bon rendiment.

Quan es van augmentar els equivalents de TBAF i la temperatura, la reacció es completava però s'obtenien rendiments moderats i subproductes no identificats (entrades 2 i 3, Taula 4.6). Amb la utilització de 7 equiv de TBAF afegits en petites porcions i cada 2 h a 50 °C es va poder obtenir el seco-àcid desitjat, **76**, amb un 87% de rendiment (entrada 4, Taula 4.6).



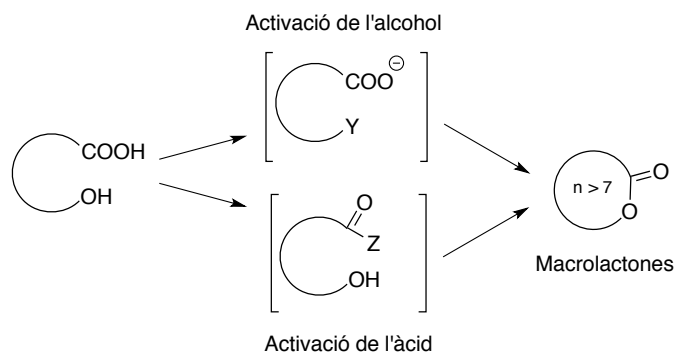
Entrada	equiv TBAF	T (°C)	Rdt (%)
1	4 (3+1)	t.a.	-
2	7	50	33
3	7 (4+3)	50	40
4	7 (3+2+2)	50	87

Taula 4.6. Desprotecció del grup TBDPS de l'alcohol C18

En aquest punt havíem completat la síntesi formal de l'amfidinolida E, ja que el seco-àcid ha estat descrit prèviament per Lee i col·laboradors.<sup>25</sup>

### 4.5 Etapes finals de la síntesi total

El mètodes més utilitzats per formar macrolactones són les esterificacions intramoleculares (macrolactonització) o bé la formació d'un enllaç C-C (sia via RCM, Hörner–Wadsworth–Emmons, etc).<sup>88</sup> La nostra retrosíntesi plantejava una macrolactonització per tal de formar el cicle. Aquestes reaccions poden dur-se a terme, activant l'àcid carboxílic per augmentar el caràcter electròfil del carbonil o bé activant el grup hidroxil convertint-lo en un bon grup sortint.<sup>89</sup> En l'últim cas, la reacció més utilitzada és la de Mitsunobu que tot i transcórrer en condicions relativament suaus, genera subproductes i la purificació no sempre és fàcil.

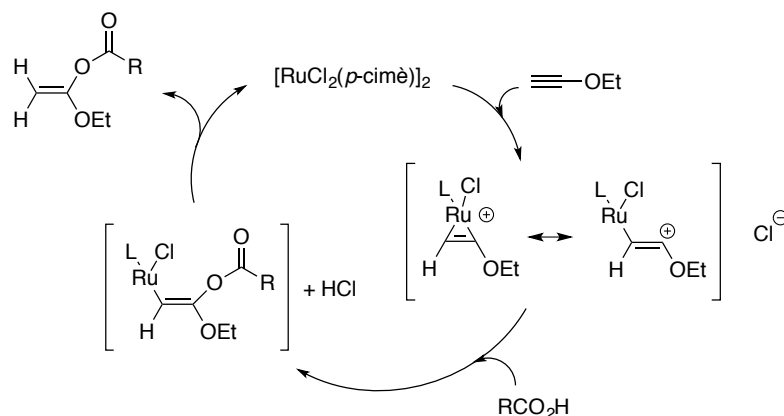


Esquema 4.17. Mecanismes d'activació per a la formació de macrolactones

En el cas de l'activació de l'àcid carboxílic, el mètode de Yamaguchi és el més conegut. En aquest procés, l'àcid carboxílic s'activa en forma d'anhídrid mixt i cal emprar un excés de DMAP. S'han desenvolupat altres mètodes similars en condicions una mica més suaus com els de Yonemitsu o bé mètodes que emprenen anhídrids mixtos més activats com el de Shiina. Altres metodologies que no tenen lloc en condicions neutres o àcides són les de Corey–Nicolaou (on s'activa l'àcid formant un tioester), Mukayama (formació de sal de piridina) o Kita–Trost (formació d'un ester d'etoxivinil).

En el nostre cas, havíem de treballar en condicions neutres o àcides, ja que el nostre seco-àcid **76** podia epimeritzar –inversió parcial a C2– en medi bàsic. El mètode de Kita va ser l'escollit ja que l'intermedi format és més actiu que els generats en els altres procediments i és el que Lee i col·laboradors descriuen que va donar millors resultats en la seva síntesi total de l'amfidinolida E.<sup>25</sup>

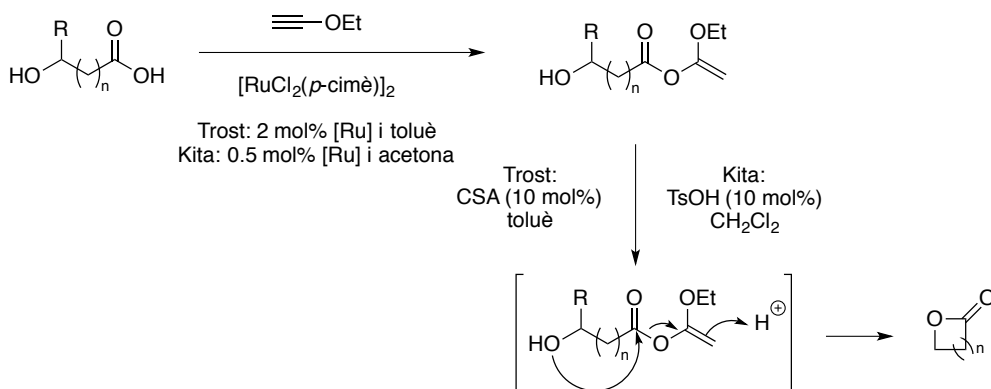
El 1993 Kita i col·laboradors descriuen la síntesi d'1-etoxivinil esters i la seva posterior transformació en productes acilats.<sup>90</sup> Aquest esters d'enol es preparen mitjançant la reacció de l'etoxiacetilè i l'àcid carboxílic catalitzada pel compost de ruteni  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimè})]_2$ . El mecanisme proposat pels autors és el que mostra a l'Esquema 4.18. Els esters d'etoxivinil són espècies estables i es poden purificar per cromatografia en columna sense observar hidròlisi, sempre que sigui una filtració ràpida. En presència d'una quantitat catalítica d'àcid s'activen i poden ser atacats per un nucleòfil, en el nostre cas per un alcohol, i formar l'ester corresponent.



**Esquema 4.18.** Cicle catalític proposat per Kita i col·laboradors

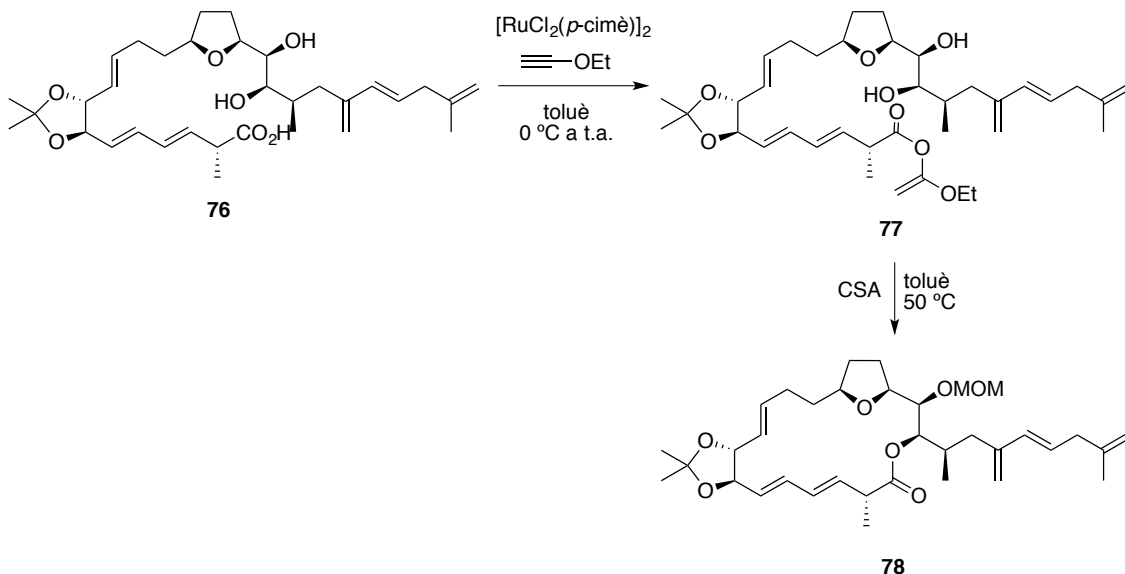
Trost i col·laboradors van usar la metòdica per Kita per a la formació de macrolactones, sobretot a les de 14 baules.<sup>91</sup> Uns anys més tard, Kita *et al.* Van millorar les condicions de formació d'anells més petits i descriuen la compatibilitat de les condicions de reacció amb grups protectors com el MOM, els èters de silici o els acetals.<sup>92</sup>

## Síntesi de l'amfidinolida E



**Esquema 4.19. Macrolactonització de Trost-Kita**

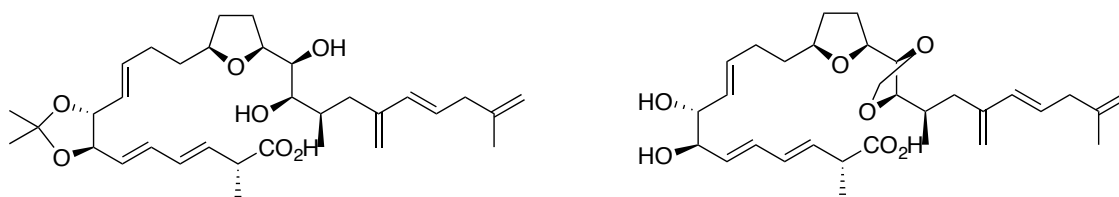
En el nostre cas es va escollir les provar les condicions de Trost, ja que l'anell a formar és de 19 baules. També són les utilitzades per Lee i col·laboradors per la formació la mateixa lactona. La primera etapa és la formació de l'ester d'etoxivinil **77** a partir de l'àcid carboxílic i etoxietí en presència d'un catalitzador de ruteni (Esquema 4.20). La seva formació es va observar per cromatografia en capa fina i es va filtrar en columna cromatogràfica. Cal remarcar que aquesta purificació ha de ser ràpida, sota argó i emprant eluent anhidre; en cas contrari, s'ha observat la hidròlisi de l'ester d'enol donant l'àcid carboxílic de partida.



**Esquema 4.20. Síntesi de la lactona 78**

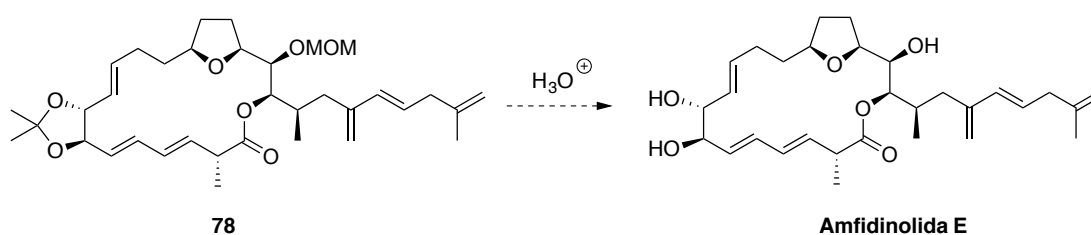
Un cop format l'ester d'etoxivinil **77**, una quantitat catalítica de àcid camforasulfònic en toluè a 50 °C activa l'ester d'enol, que és atacat per l'hidroxil de C18 formant la macrolactona **78**. Degut a les petites quantitats de producte amb que s'han realitzat les reaccions de macrolactonització, només s'ha pogut registrar un espectre de masses exactes per confirmar de la formació de **78**. Cal esmentar que les reaccions no són netes i que s'observen altres pics en els espectre d'ESI, que corresponen a la formació de

productes derivats de la hidròlisi dels grups protectors (l'O-MOM, que és un acetal ROCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> i l'acetal isopropilidènic) (Esquema 4.21).



**Esquema 4.21. Subproductes de la reacció de macrolactonització**

L'etapa final és la desprotecció dels grups protector dels hidroxils de C7, C8 i C18. Són grups acetàtics que en medi àcid s'hidrolitzen donant l'alcohol lliure.



**Esquema 4.22. Etapa final de la síntesi total de l'amfidinolida E**

## 4.6 Conclusions

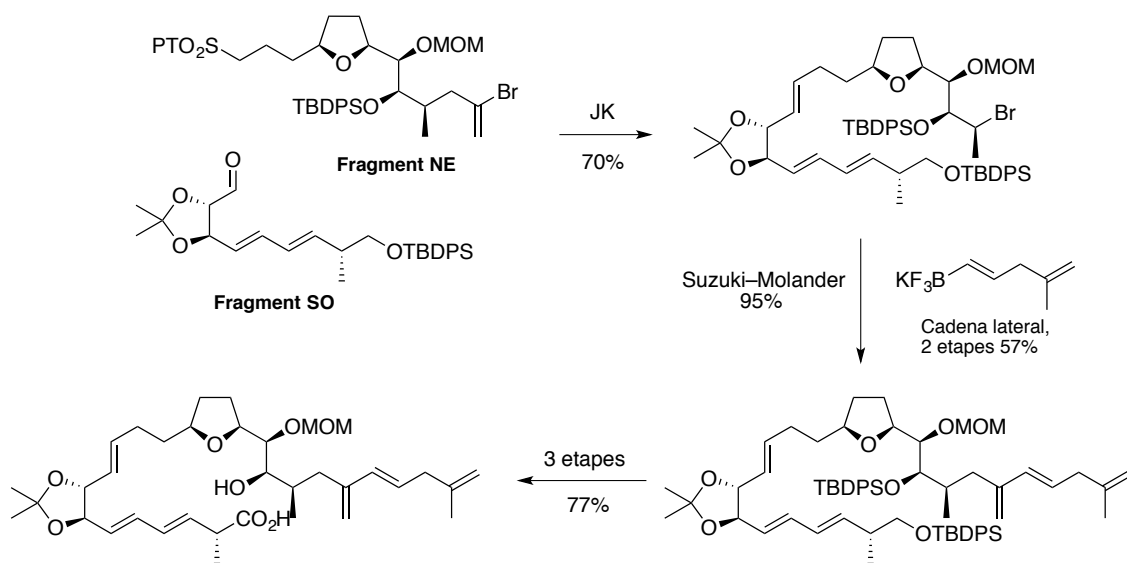
Arran dels resultats presentats en l'últim capítol de la present Tesi, es pot concloure els següents punts:

- S'ha optimitzat la reacció de formació de dobles enllaços, de Julia–Kocienski, per a la unió dels dos fragments principals (NE i SO). Ha calgut protegir de l'alcohol de C18 per tal d'augmentar el rendiment.
- Per a l'acoblament de la cadena lateral, s'ha optimitzat la reacció de Suzuki–Molander en un model i posteriorment s'ha aplicat a la nostra molècula amb bon rendiment.
- Per la síntesi del seco-àcid han estat necessàries tres etapes. La desprotecció de l'alcohol primari, la seva oxidació i la posterior desprotecció de l'alcohol secundari de C18. Pel que fa a l'etapa d'oxidació s'ha efectuat un estudi previ amb un model, ja que és un pas delicat, i s'ha pogut obtenir el producte sense reaccions secundàries.



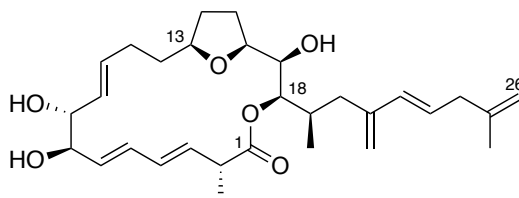
## Síntesi de l'amfidinolida E

- S'ha completat la síntesi formal de l'amfidinolida E amb la desprotecció selectiva de l'hidroxil C18.



**Esquema 4.23. Esquema de la síntesi formal de l'amfidinolida E (resum)**

- Degut a les petites quantitats de material disponible només s'han pogut realitzar algunes proves de macrolactonització del seco-àcid.
- La procedència dels diversos estereocentres i les principals transformacions es poden resumir tal com s'indica en la Taula següent:



Estereocentre	Font	Reactiu o lligand	Reacció
C2	Auxiliar quiral	( <i>R</i> )-Fenilalanina	Addició-eliminació
C7, C8	<i>Pool quiral</i>	Àcid ( <i>S,S</i> )-tartàric	–
C13	Reactiu quiral	(+)-Isopinocanfeïl	Al·lilació asimètrica
C16	<i>Pool quiral</i>	( <i>R</i> )-Glicidol	–
C17, C18	Auxiliar quiral	(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Dihidroxicació de Sharpless
C19	Auxiliar quiral	( <i>R</i> )-Fenilalanina	Alquilació d'Evans

## **Summary and conclusions**

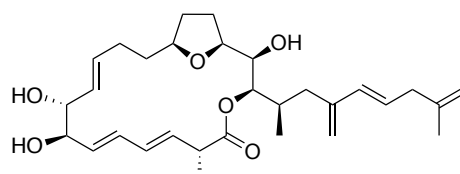
---



## 5 Summary and conclusions

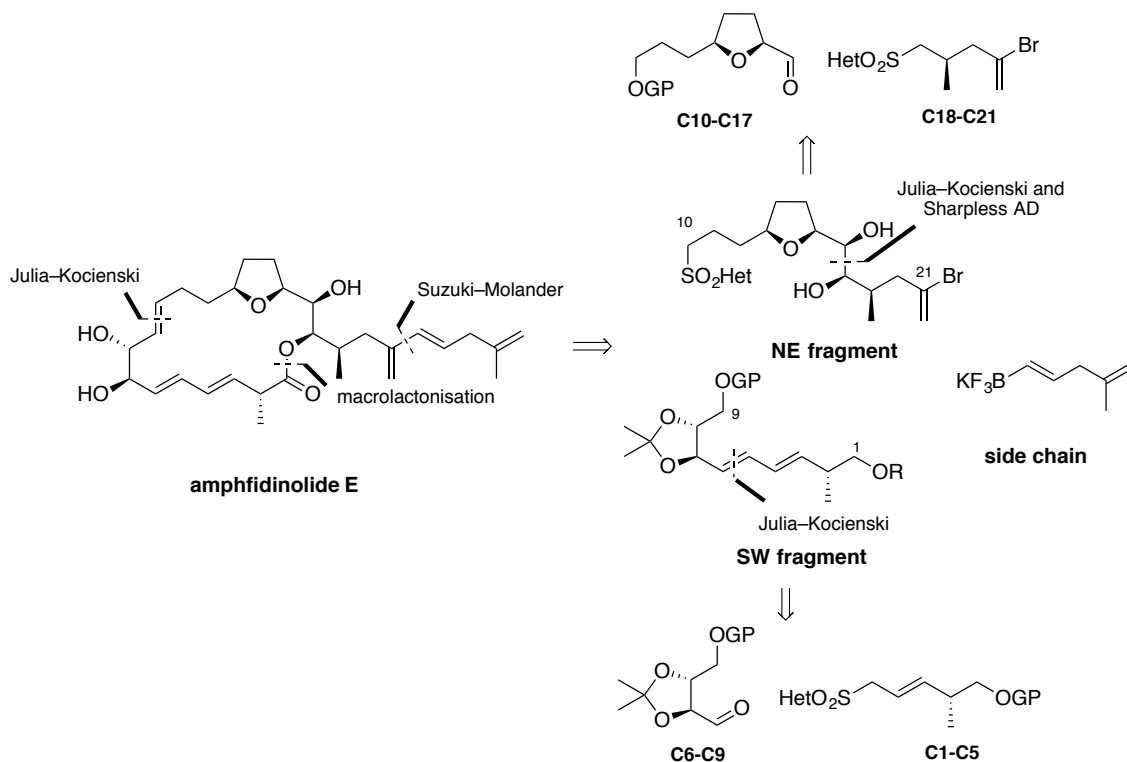
### Introduction

The present Doctoral Thesis describes our efforts towards the total synthesis of Amphidinolide E, a macrolide with cytotoxicity against lymphoma murine cells and humane carcinoma cells. It was isolated by Kobayashi and co-workers in 1990 from the island of Okinawa (Japan). Its absolute stereochemistry was determined in 2002 and was later confirmed by two total syntheses from the groups of Lee and Roush, who also published the synthesis of some stereoisomers. It is a 19-membered macrolactone with an embedded tetrahydrofuran ring, 8  $C_{sp^3}$  stereocenters, two conjugated dienes and an unusual side chain.



**Amphidinolide E**

Our retrosynthetic analysis disconnects the molecule into three fragments: the SW fragment (C1-C9), the NE fragment (C10-C21) and the side chain (C22-C26). The SW and NE fragments can be accessed from four simpler synthons.

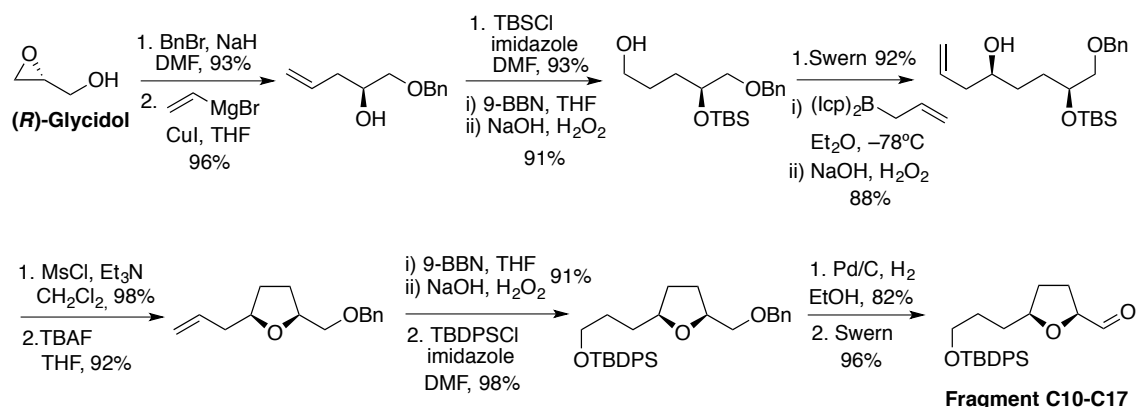


We planned to create the C5–C6 diene using a Julia–Kocienski reaction between fragment C1–C5 and fragment C6–C9. Fragment C10–C17 and fragment C17–C21 could also be joined by a Julia–Kocienski reaction followed by a Sharpless dihydroxylation of the newly formed double bond to install the 1,2-diol moiety. The coupling between the SW fragment and the NE fragment could be performed through another Julia–Kocienski olefination. A Suzuki–Molander reaction was the chosen method to assemble the side chain. A final macrolactonisation should provide the final molecule.

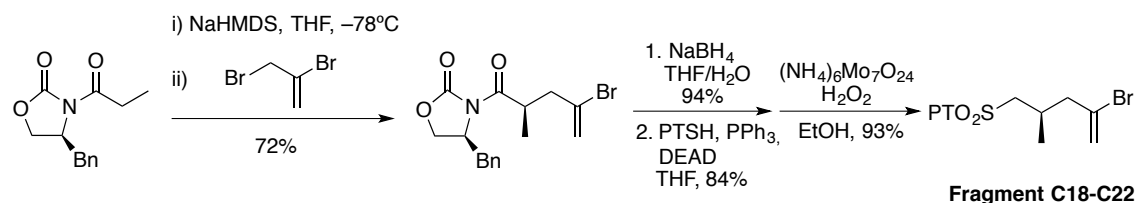
## Synthesis of the NE fragment

In the second chapter of this Thesis the synthesis of the NE Fragment has been optimised. First, we studied the synthesis of the two C10–C17 and C18–C21 synthons and their coupling.

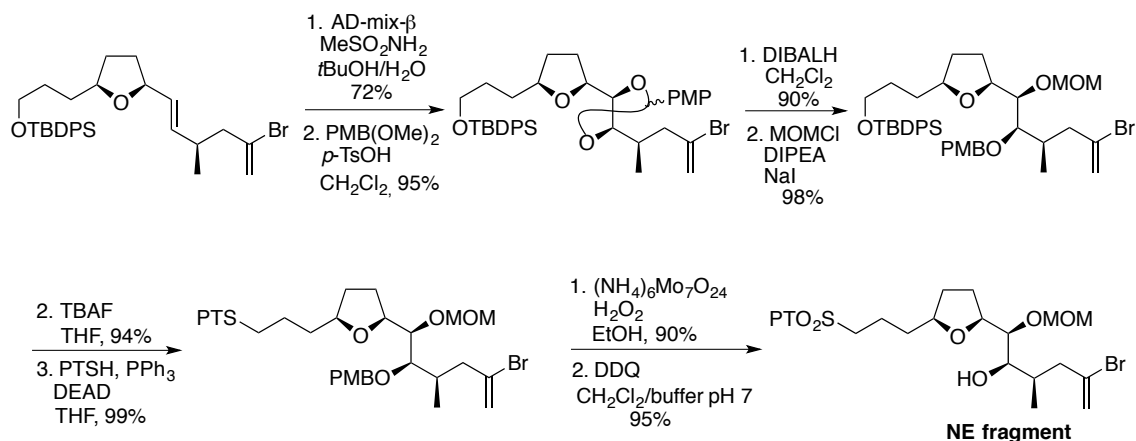
The synthesis of fragment C10–C17 is the longest of all. The crucial steps were an asymmetric allylation and formation of the *cis*-tetrahydrofuran via an S<sub>N</sub>2 intramolecular reaction.



Sulfone C18–C21 was prepared as follows, following standard procedures.



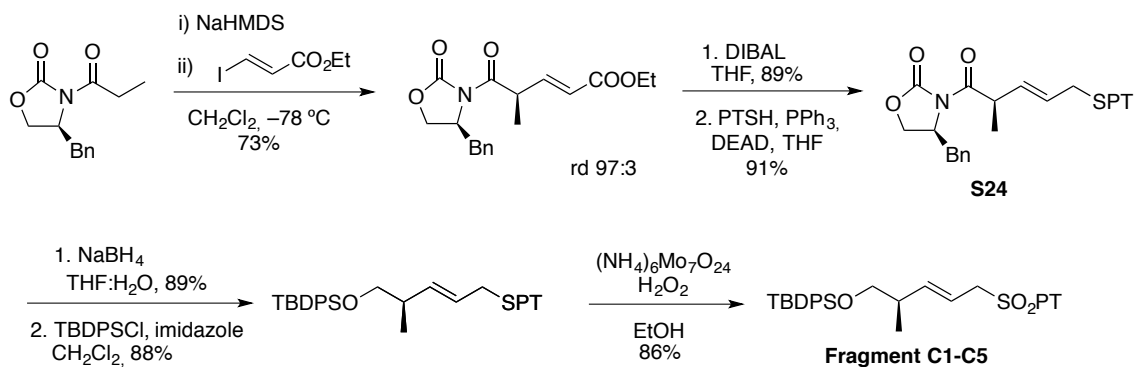
The Julia–Kocienski reaction for the formation of the C17–C18 double bond was studied and optimised until a good yield and diastereoselectivity was obtained. We completed the synthesis of the NE fragment with a Sharpless asymmetric dihydroxylation and several functional group exchanges.



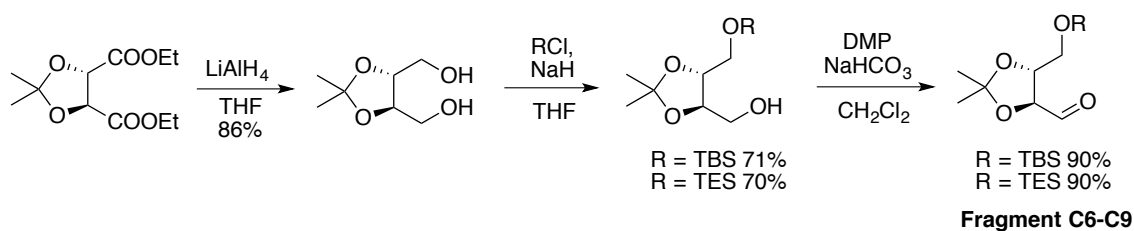
## Synthesis of the SW fragment

Chapter 3 discusses the synthesis of the SW fragment, which was prepared from two simpler synthons (fragments C1–C5 and C6–C9).

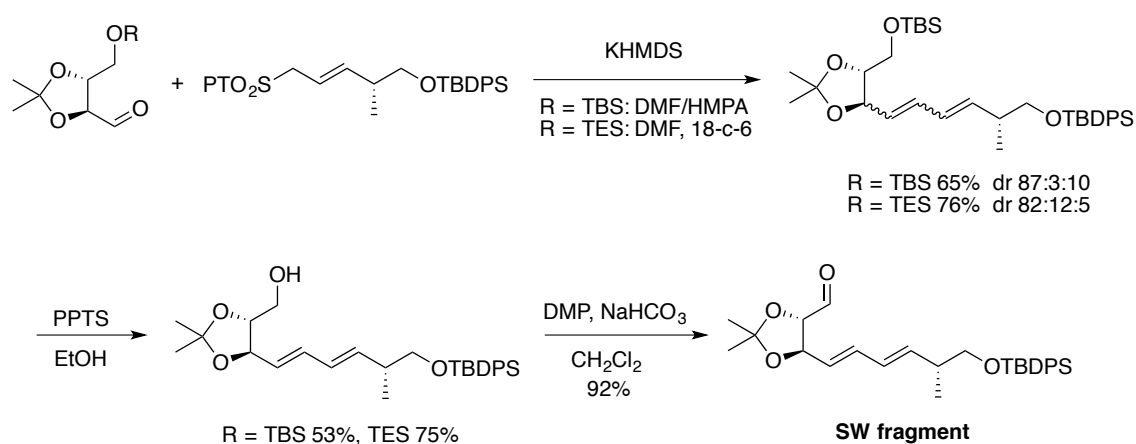
The planned synthetic route towards fragment C1–C5 has to be modified. It was necessary to alter the order of some transformations; also, the oxidation of the thioether proved to be problematic. Good yields were only achieved after optimization of this reaction, which involved a change of a protecting group. The new route is shown below.



Fragment C6–C9 was prepared in three standard steps and with two different protecting groups (TBS or TES) due to a subsequent synthesis modification.



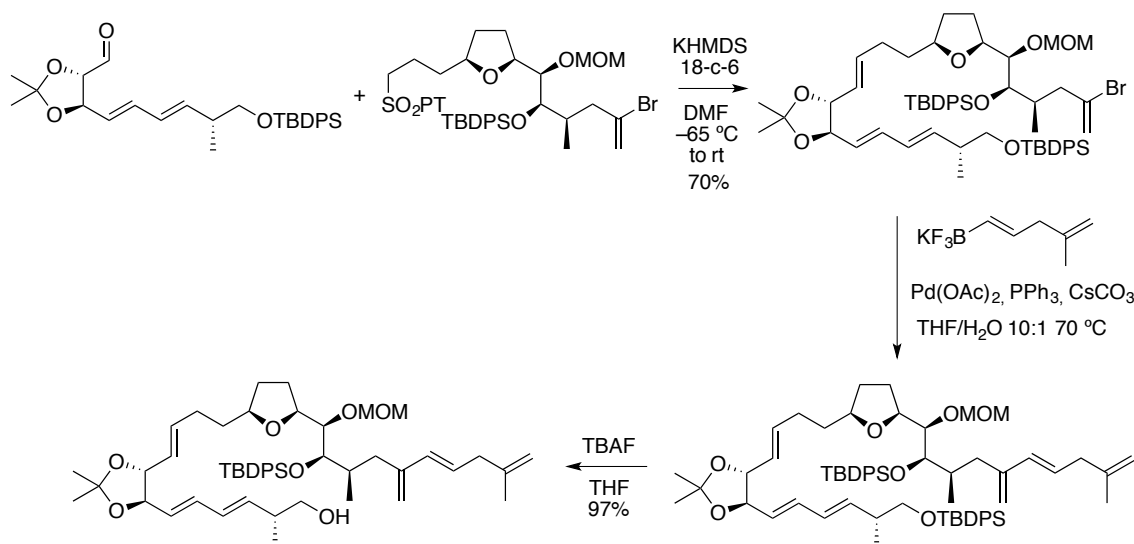
At this point, we explored the Julia–Kocienski reaction of sulfone C1C5 and aldehyde C6-C9 for the formation of the diene. Apart from the desired (3*E*,5*E*)-diene, the (3*E*,5*Z*)-diene and an unexpected isomer were also formed. The reaction conditions had to be optimized to maximize the yield of the desired (3*E*,5*E*)-diene. Finally, a selective deprotection of the TBS ether should have provided the SW fragment, but this transformation couldn't be accomplished in a good yield. However, changing the TBS group for a TES ether the reaction furnished the desired alcohol in good yield.



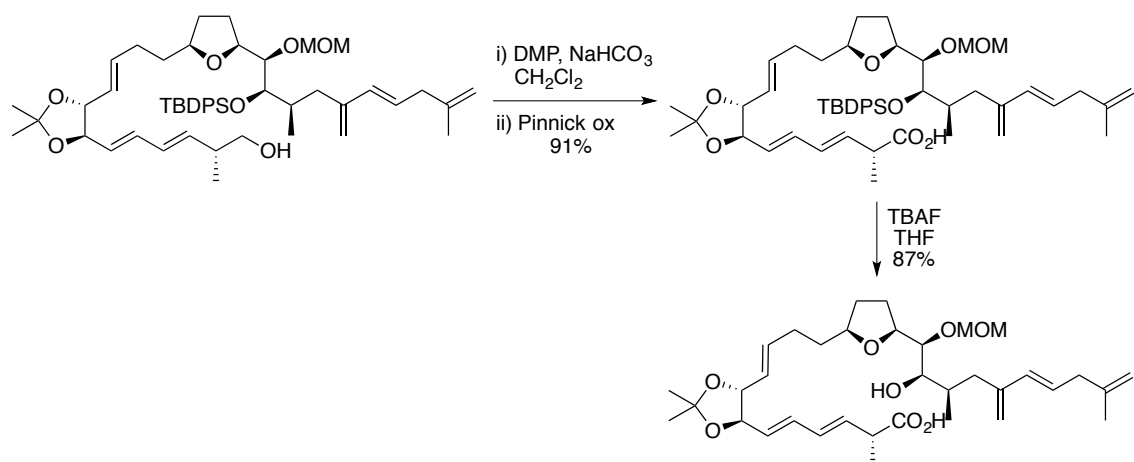
## End-game

With the NE and SW fragments in our hands we were ready to tackle the final steps of the synthesis of Amphidinolide E.

We first attempted the Julia–Kocienski reaction of aldehyde C1–C9 with sulfone C10–C22, hoping to avoid protection of the C18 alcohol. Unfortunately, all the conditions tested afforded low yields and diastereoselectivities. The sulfone was then protected as TBDPS ether and the Julia–Kocienski reaction of the resulting protected alcohol with aldehyde C1–C9 provided the desired olefin as a single stereoisomer. The side chain was introduced via a Suzuki–Molander reaction using a trifluoroborate. Selective deprotection of the primary TBDPS ether with TBAF afforded the desired alcohol.



The next step was the oxidation of the primary alcohol to the corresponding carboxylic acid. This is not a trivial step. Scrambling of the NMR signals of the dienes was observed previously by Lee and Jorge Esteban with a similar substrate. Studies with a model compound were promising and when the amphidinolide E precursor was treated with DMP and  $\text{NaHCO}_3$ , the desired aldehyde was obtained. It was immediately oxidized to the corresponding carboxylic acid by Pinnick oxidation.

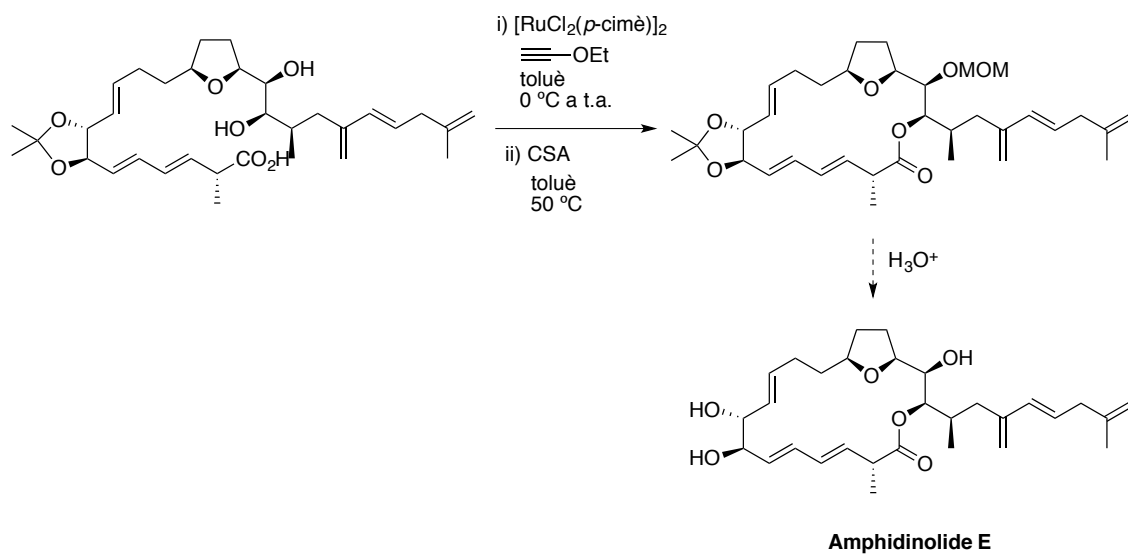


Deprotection of the TBDPDS ether was difficult and an optimization of the reaction conditions was necessary because of the steric hindrance of the protected C18 alcohol. The obtention of this hydroxyacid constitutes a formal total synthesis of amphidinolide E since it has been converted into amphidinolide E by Kita macrolactonization and deprotection of the MOM and acetal groups under acidic conditions as reported by Lee.

We attempted the macrolactonization of the seco acid with a small amount of product and we could identify the desired macrolactone by high resolution mass spectrometry. Unfortunately, we haven't had enough time and product to complete the total synthesis.



## Síntesi de l'amfidinolida E



## **Experimental section**

---



## 6 Experimental section

### General experimental Methods.

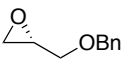
Unless specified otherwise, all starting materials and reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All reactions were conducted in oven-dried glassware, under nitrogen, with anhydrous solvents, which were dried and distilled before use according to standard procedures. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on 0.25 mm silica gel plates (F<sub>254</sub>). The TLCs were analyzed by UV (254 nm) and stained with p-anisaldehyde or KMnO<sub>4</sub>. Retention factors (R<sub>f</sub>) are approximate. Flash column chromatography was performed on Merck silica gel 60 (35–70 μm). The eluent used is indicated for each case. IR spectra were recorded using an attenuated total reflectance FTIR apparatus and the wavenumbers of maximum absorption peaks are reported in cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on Varian Mercury 400 MHz spectrometers; chemical shifts (δ) are reported in ppm, with TMS as internal reference or with the solvent resonance as the internal standard (CHCl<sub>3</sub> impurity in CDCl<sub>3</sub>, δ 7.26 ppm); data are reported in the following order: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, br = broad, m = multiplet), coupling constants in Hz, integration. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> on the above-mentioned spectrometer (100.6 Mz for <sup>13</sup>C), chemical shifts are reported in ppm with the solvent as the internal standard (CDCl<sub>3</sub>, δ 77.2 ppm). Where necessary, 2D NMR experiments (HSQC, HMBC, COSY) were carried out to assist in structure elucidation and signal assignments. Optical rotations were measured on a polarimeter at 20 °C on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter using the D line of sodium (589 nm) and are reported as follows: [α]<sub>D</sub> (c in g/100 mL, solvent). The high-resolution mass spectra (HRMS) were obtained from the Unitat d'Espectrometria de Masses, Serveis Científic–Tècnics de la Universitat de Barcelona by the electrospray ionization (ESI, TOF) technique, in the positive or negative mode (as indicated).



## 6.1 Northeastern fragment

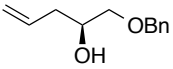
### (S)-2-Benzyloxymethyloxirane (**1**)

BnBr (2 mL, 17 mmol) was added dropwise to a stirring solution of (*R*)-glycidol (1.00 g, 13.5 mmol) in DMF (30 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The reaction was treated with NaH (540 mg, 13.5 mmol). After 18 h at rt the reaction was quenched with water (300 mL). The residue was then diluted with Et<sub>2</sub>O (60 mL), the organic layer was separated, and the aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3x60 mL). The organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated, and the residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 2.0 g (93%) of **1**.

 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.45. **[α]<sub>D</sub>**: -1.7 (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 3062, 2858, 1252. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.62 (dd, *J* = 2.7, 5.0, 1H, H<sub>15</sub>), 2.80 (dd, *J* = 4.1, 5.0, 1H, H<sub>15</sub>'), 3.19 (ddt, *J* = 5.8, 4.1, 2.9, 1H, H<sub>16</sub>), 3.45 (dd, *J* = 5.8, 11.4, 1H, H<sub>17</sub>), 3.78 (dd, *J* = 3.1, 11.4, 1H, H<sub>17</sub>'), 4.55 (d, *J* = 11.9, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d, *J* = 11.9, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 44.2 (C<sub>15</sub>), 50.8 (C<sub>16</sub>), 70.7 (C<sub>17</sub>), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.7 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 137.8 (C, Ph).

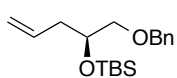
### (S)-1-Benzyloxypent-4-en-2-ol (**2**)

A solution of **1** (362 mg, 2.18 mmol) and CuI (106 mg, 0.25 mmol) in dry THF (9 mL) was treated with a 1 M solution of vinylmagnesium bromide in THF (2.64 mL, 2.64 mmol) at -78 °C under N<sub>2</sub>. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under high pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) yielding 437 mg (96%) of **2**.

 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.35. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.25-2.29 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 2.35 (s broad, 1H, OH), 3.38 (dd, *J* = 9.5, 7.4, 1H, H<sub>17</sub>), 3.52 (dd, *J* = 9.5, 3.4, 1H, H<sub>17</sub>'), 3.85-3.92 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.10-5.15 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 5.83 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1, 1H, H<sub>14</sub>), 7.27-7.38 (m, 5H, Ph). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 37.9 (C<sub>15</sub>), 69.7 (C<sub>16</sub>), 73.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.9 (C<sub>17</sub>), 117.7 (C<sub>13</sub>), 127.7 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 134.2 (C<sub>14</sub>), 138.0 (C, Ph).

**(S)-5-Benzyloxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-pentene (3)**

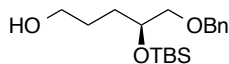
TBSCl (319 mg, 2.12 mmol) and imidazole (292 mg, 4.20 mmol) were added to a solution of alcohol **2** (272 mg, 1.41 mmol) in DMF (3.5 mL) at 0 °C. After 3 h at rt the reaction was quenched with water (30 mL). The residue was then diluted with Et<sub>2</sub>O (30 mL), the organic layer was separated, and the aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3x30 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1) to give 400 mg (93%) of **3**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 9:1): 0.7. **[α]<sub>D</sub>**: -1.7 (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 1641, 1600, 1253, 1115, 835. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.05 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.06 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.87 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 2.22 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 2.35 (m, 1H, H<sub>15</sub>'), 3.39 (d, *J* = 5.9, 2H, H<sub>17</sub>), 3.85-3.91 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.01-5.08 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 5.77-5.88 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.27 (m, 1H, Ph), 7.33-7.34 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -4.7 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), -4.5 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 18.2 (C, <sup>t</sup>Bu), 25.8 (CH<sub>3</sub>, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 39.4 (C<sub>15</sub>), 71.2 (C<sub>16</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.2 (C<sub>17</sub>), 117.0 (C<sub>13</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 135.0 (C<sub>14</sub>), 138.5 (C, Ph). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si [*M*+H]<sup>+</sup>: 307.2088, found 307.2109.

**(S)-5-Benzyloxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentan-1-ol (4)**

A 0.5 M solution of 9-BBN in THF (2 mL, 1 mmol) was added dropwise to a stirring solution of **3** (150 mg, 0.49 mmol) in dry THF (4.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The ice bath was removed and, after 4 h, a 2 M solution of NaOH (1 mL, 2.0 mmol) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/w, 1 mL, 8 mmol) were added. After 18 h at rt, a saturated solution of NaCl (10 mL) was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL). The combined organic layers were extracted with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 143 mg (91%) of **4**.

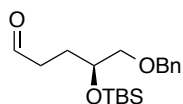


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.3. **[α]<sub>D</sub>**: -11.8 (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 3350, 1099, 1049, 1005. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.06 (s, 3H, O(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.07 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.89 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.52-1.70 (m, 4H, H<sub>14</sub>+H<sub>15</sub>), 1.87 (s broad, 1H, OH), 3.43 (dd, *J* = 9.5, 5.7, 1H, H<sub>17</sub>), 3.39 (dd, *J* = 9.5, 5.8, 1H, H<sub>17</sub>'), 3.58-3.63 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 3.87-3.91 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.48-4.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27-7.36

(m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.8 ( $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), -4.5 ( $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), 18.1 (C,  $^t\text{Bu}$ ), 25.8 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}_{15}$ ), 31.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 63.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 71.1 ( $\text{C}_{16}$ ), 73.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 74.2 ( $\text{C}_{17}$ ), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 138.3 (C, Ph). HRMS (ESI+) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 325.2193, found 325.2214.

#### (S)-5-Benzyloxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanal (5)

(COCl) $_2$  (97  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (161  $\mu\text{L}$ , 2.22 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) at  $-78$  °C under  $\text{N}_2$ . After 10 min, **4** (300 mg, 0.93 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) was transferred via cannula. After 45 min at  $-78$  °C,  $\text{Et}_3\text{N}$  (695 mL, 5.0 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 2 h at rt. Then, it was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) and the organic extract was washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution (30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$ , 7:3) afforded the desired aldehyde **5** (269 mg, 92%)



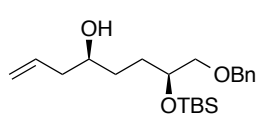
Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  7:3): 0.6.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-17.3$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>93</sup>  $-16.1$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ )]. IR: 2705 1725, 1097, 833, 809.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.04 (s, 3H,  $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$ ), 1.80 (qd,  $J = 14.2, 7.1$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.96-1.87 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.47-2.51 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.34 (dd,  $J = 9.5, 6.3$ , 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.42 (dd,  $J = 9.5, 5.3$ , 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.86-3.92 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 4.48 (d,  $J = 12.0$ , 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (d,  $J = 12.0$ , 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph), 9.77 (t,  $J = 1.7$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.8 ( $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), -4.5 ( $\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2^t\text{Bu}$ ), 18.1 (C,  $^t\text{Bu}$ ), 25.8 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 39.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 70.1 ( $\text{C}_{16}$ ), 73.3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 74.0 ( $\text{C}_{17}$ ), 127.6 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 138.1 (C, Ph), 202.5 ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ). HRMS (ESI+) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 323.2037, found 323.2064.

#### (4S,7S)-8-Benzyloxy-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)oct-1-en-4-ol (6)

A 1 M solution of (+)- $\text{Icp}_2\text{B}$ (allyl)borane in solvent (1.4 mL, 1.4 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was added to a stirred solution of **5** (420 mg, 1.30 mmol) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.3 mL) at  $-78$  °C. After 1 h, a 3 M solution of  $\text{NaOH}$  (0.5 mL, 1.6 mmol) was slowly added, followed by the addition of a 33% solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.5 mL, 4.9 mmol). After stirring at rt for 5 h, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL). The combined organic phases were



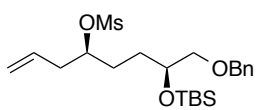
washed with brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded 416 mg (88%) of **6**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.05 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.06 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.88 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.50-1.67 (m, 4H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>), 1.78 (s, 1H, OH), 2.12-2.19 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.26-2.32 (m, 1H, H<sub>12</sub>'), 3.37 (dd,  $J$  = 9.6, 5.5, 1H, H<sub>17</sub>), 3.42 (dd, 1H,  $J$  = 9.6, 5.5, H<sub>17</sub>'), 3.61-3.68 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3.84-3.90 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.49-4.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.10-5.11 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5.13-5.15 (m, 1H, H<sub>10</sub>'), 5.77-5.88 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -4.8 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), -4.3 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 18.1 (C, <sup>t</sup>Bu), 25.9 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.4 (C<sub>14</sub>), 32.0 (C<sub>15</sub>), 41.9 (C<sub>12</sub>), 70.6 (C<sub>13</sub>), 71.4 (C<sub>16</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.2 (C<sub>17</sub>), 117.8 (C<sub>10</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 134.9 (C<sub>11</sub>), 138.3 (C, Ph).

**(4S,7S)-8-Benzyloxy-4-methansulfonyloxy-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)oct-1-ene (7)**

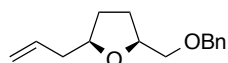
MsCl (129  $\mu\text{L}$ , 1.55 mmol) was added to a stirred solution of **6** (434 mg, 1.19 mmol) and Et<sub>3</sub>N (248  $\mu\text{L}$ , 1.78 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C and for 2 h at rt and then was quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to obtain 518 mg (98%) of **7**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.04 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.05 (s, 3H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.87 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.57-1.80 (m, 4H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>), 2.48 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.96 (s, 3H, Me), 3.30 (dd,  $J$  = 9.6, 5.9, 1H, H<sub>17</sub>), 3.37 (dd,  $J$  = 9.5, 5.4, 1H, H<sub>17</sub>'), 3.81-3.89 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.47-4.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.70-4.78 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 5.12-5.13 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5.16-5.19 (m, 1H, H<sub>10</sub>'), 5.71-5.85 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 7.27-7.38 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -4.8 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), -4.3 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 18.1 (C, <sup>t</sup>Bu), 25.9 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.5 (C<sub>14</sub>), 29.8 (C<sub>15</sub>), 38.7 (C<sub>12</sub>), 39.1 (CH<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>16</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.3 (C<sub>17</sub>), 82.7 (C<sub>13</sub>), 119.0 (C<sub>10</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 132.3 (C<sub>11</sub>), 138.2 (C, Ph).

**(2*R*,5*S*)-2-Allyl-5-(benzyloxymethyl)tetrahydrofuran (8)**

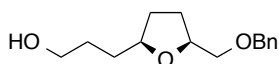
TBAF·3H<sub>2</sub>O (664 mg, 2.10 mmol) was added to a solution of **7** (518 mg, 1.17 mmol) in THF (20 mL). After 18 h, the reaction was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using hexanes/EtOAc (8:2) as eluent. Compound **8** was obtained in 92% yield (250 mg).



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.6. **IR**: 2854, 1641, 1090, 1028, 997, 911. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.52-1.59 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 1.65-1.72 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 1.88-1.98 (m, 2H, H<sub>14</sub>+H<sub>15</sub>), 2.21-2.28 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.36-2.43 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3.45 (dd, *J* = 10.0, 4.9, 1H, H<sub>17</sub>), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 5.8, 1H, H<sub>17</sub>), 3.90-3.97 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.05-4.12 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.54-4.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.02-5.10 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 5.82 (tdd, *J* = 17.2, 10.2, 7.0, 1H, H<sub>11</sub>), 7.26-7.36 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 28.1 (C<sub>15</sub>), 30.1 (C<sub>14</sub>), 40.2 (C<sub>12</sub>), 73.0 (C<sub>17</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.1 (C<sub>16</sub>), 79.2 (C<sub>13</sub>), 116.7 (C<sub>10</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 135.0 (C<sub>11</sub>), 138.4 (C, Ph). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> [*M*+H]<sup>+</sup>: 233.1536, found 233.1556.

**3-((2*S*,5*S*)-5-(Benzyloxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-ol (9)**

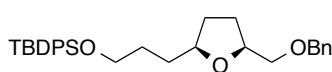
A 0.5 M solution of 9-BBN in THF (2 mL, 1 mmol) was added dropwise to a stirring solution of **8** (122 mg, 0.57 mmol) in dry THF (2 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. After 4 h, the ice bath was removed and a 2 M solution of NaOH (1.1 mL, 2.0 mmol) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/w, 1.1 mL, 8.5 mmol) were added. After 18 h at rt, a saturated solution of NaCl (10 mL) was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL). The organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to give 128 mg (91%) of **9**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.3. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.49-1.75 (m, 6H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>+H<sub>12</sub>+H<sub>11</sub>), 1.89-1.99 (m, 2H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>), 3.47 (d, *J* = 5.4, 2H, H<sub>17</sub>), 3.65-3.68 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.88-3.93 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.08-4.14 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.55 (d, *J* = 12.2, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, *J* = 12.2, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27-7.29 (m, 1H, Ph), 7.33-7.35 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 28.0 (C<sub>11</sub>), 29.7 (C<sub>15</sub>), 31.0 (C<sub>12</sub>), 32.6 (C<sub>14</sub>), 62.8 (C<sub>10</sub>), 72.8 (C<sub>17</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 78.1 (C<sub>16</sub>), 80.0 (C<sub>13</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 138.3 (C, Ph).

**(2S,5S)-5-Benzyloxymethyl-2-(tert-butyldiphenylsilyloxypropyl)tetrahydrofuran (10)**

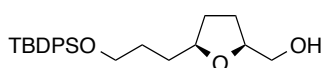
Imidazole (132 mg, 1.92 mmol) was added to a stirred solution of alcohol **9** (240 mg, 0.96 mmol) in THF (4.8 mL). Then TBDPSCI (374  $\mu$ L, 1.44 mmol) was added dropwise at 0  $^{\circ}$ C and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h. The solution was poured into water (20 mL), and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) afforded 462 mg (98%) of **10**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.6. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -2.0 (*c* 1.25, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 2855, 1462, 1110, 1087. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.04 (s, 9H, OSi<sup>t</sup>Bu(Ph)<sub>2</sub>), 1.04-1.72 (m, 6H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>+H<sub>12</sub>+H<sub>11</sub>), 1.88-1.96 (m, 2H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>), 3.43 (dd, *J* = 10.0, 4.9, 1H, H<sub>17</sub>), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 5.9, 1H, H<sub>17</sub>'), 3.65-3.68 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.80-3.86 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.02-4.09 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.52-4.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26-7.42 (m, 10H, Ph), 7.65-7.72 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  19.2 (C, <sup>t</sup>Bu), 26.7 (OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(Ph)<sub>2</sub>), 28.2 (C<sub>11</sub>), 29.2 (C<sub>15</sub>), 30.8 (C<sub>12</sub>), 32.1 (C<sub>14</sub>), 63.9 (C<sub>10</sub>), 73.1 (C<sub>17</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.9 (C<sub>16</sub>), 79.8 (C<sub>13</sub>), 127.4 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 129.4 (CH, Ph), 129.6 (CH, Ph), 134.0 (C, Ph), 134.8 (CH, Ph), 135.5 (CH, Ph), 138.4 (C, Ph). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub>Si [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 506.3085, found 506.3113.

**((2S,5S)-5-(3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)propyl)tetrahydrofuran-2-yl)methanol (11)**

Pd/C (10% Pd, 60 mg, 0.06 mmol) was added to a solution of **10** (299 mg, 0.60 mmol) in absolute EtOH (4 mL) under a N<sub>2</sub> atmosphere. After purging with hydrogen the suspension was energetically stirred for 18 h. The heterogeneous mixture was filtered under Celite<sup>®</sup>, washed with EtOH and the solvent was evaporated under vacuum to afford 200 mg (82%) of the desired alcohol **11**.



Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes EtOAc 7:3): 0.2. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +8.15 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 3420, 1106, 1006, 822. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.05 (s, 9H, OSi<sup>t</sup>Bu(Ph)<sub>2</sub>), 1.43-1.50 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 1.53-1.71 (m, 4H, H<sub>11</sub>+H<sub>12</sub>), 1.84-2.00 (m, 3H, H<sub>14</sub>+H<sub>15</sub>), 3.46 (dd, *J* = 11.3, 5.6, 1H, H<sub>17</sub>), 3.67-3.70 (m, 3H, H<sub>10</sub>+H<sub>17</sub>'), 3.83-3.89 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3.96-4.01 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 7.35-7.42 (m, 6H, Ph), 7.65-7.68 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  19.2 (C, <sup>t</sup>Bu), 26.8 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(Ph)<sub>2</sub>), 27.0 (C<sub>15</sub>), 29.3 (C<sub>11</sub>),

31.4 (C<sub>14</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>), 63.7 (C<sub>17</sub>), 65.3 (C<sub>10</sub>), 79.2 (C<sub>13</sub>), 79.9 (C<sub>16</sub>), 127.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 135.5 (CH, Ph).

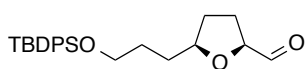
**(2S,5S)-5-(3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propyl)tetrahydrofuran-2-carbaldehyde (12)**

*Dess–Martin oxidation*

A solution of **11** (50 mg, 0.13 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL) was treated with Dess–Martin periodinane (70 mg 0.20 mmol) at 0 °C. After 3 h at rt, the mixture was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 49 mg (82%) of **12**.

*Swern oxidation*

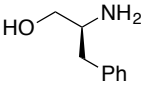
(COCl)<sub>2</sub> (126 μL, 1.2 mmol) was added dropwise to a stirring solution of DMSO (195 μL, 2.4 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) at –78 °C under N<sub>2</sub>. After 10 min, **11** (482 mg, 1.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was transferred via cannula and stirring was continued for 45 min Et<sub>3</sub>N (661 mL, 6.5 mmol) was then added dropwise and the reaction was stirred for 2 h at rt. It was then diluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL) and the organic extract was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) afforded the desired aldehyde **12** (460 mg, 96%).



Yellow oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.05 (s, 9H, OSi<sup>*t*</sup>Bu(Ph)<sub>2</sub>), 1.43 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 1.56-1.75 (m, 4H, H<sub>12</sub>+H<sub>11</sub>), 1.95-2.17 (m, 3H, H<sub>15</sub>+H<sub>14</sub>), 3.70 (dd, *J* = 8.1, 3.9, 2H, H<sub>10</sub>), 3.99-4.05 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.22 (ddd, *J* = 8.4, 5.4, 1.8, 1H, H<sub>16</sub>), 7.35-7.44 (m, 6H, Ph), 7.65-7.68 (m, 4H, Ph), 9.66 (d, *J* = 1.8, 1H, H<sub>17</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 19.2 (C, <sup>*t*</sup>Bu), 26.8 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(Ph)<sub>2</sub>), 27.8 (C<sub>15</sub>), 29.2 (C<sub>11</sub>), 31.1 (C<sub>14</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>), 63.6 (C<sub>10</sub>), 81.1 (C<sub>13</sub>), 82.9 (C<sub>16</sub>), 127.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 135.5 (CH, Ph), 203.3 (CO). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si [*M*+H]<sup>+</sup>: 397.2193, found 397.2185.

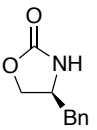
**(S)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (13)**

NaBH<sub>4</sub> (5.6 g, 146 mmol) was dissolved in THF (150 mL) and L-Phenylalanine (10 g, 61 mmol) was then added. The suspension was cooled to 0 °C and a solution of I<sub>2</sub> (15 g, 61 mmol) in THF (50 mL) was carefully added dropwise. The reaction was stirred overnight at reflux. After cooling to room temperature, MeOH was added until a precipitate appeared. Then, a solution of 20% KOH (125 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 4 h. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification.

 White solid. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2): 0.3. **[α]<sub>D</sub>**: -22.4 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>94</sup> -27.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1.58-2.14 (m, 3H, OH, NH<sub>2</sub>), 2.53 (dd, *J* = 13.5, 8.6, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.79 (dd, *J* = 13.5, 5.2, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.08-3.17 (m, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 3.39 (dd, *J* = 10.6, 7.3, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (dd, *J* = 10.6, 3.9, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 7.17-7.27 (m, 3H, Ph), 7.27-7.38 (m, 2H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 40.7 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 126.4 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 138.5 (C).

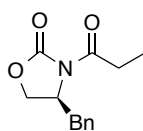
**(S)-4-benzyloxazolidin-2-one (14)**

A round bottom flask equipped with a short path distillation head and a condenser was charged with aminoalcohol **13** (7 g, 42 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 g, 6 mmol) and (EtO)<sub>2</sub>CO (11.2 g, 85 mmol). It was then placed in an aluminium block previously heated to 135 °C. After distilling all the EtOH (5 mL), the mixture was allowed to cool to room temperature before being poured into H<sub>2</sub>O (100 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL) and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was recrystallized in hexanes/EtOAc 1:2 to furnish 7.0 g (85% yield over two steps) of the desired product **14**.

 White solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 1:1): 0.2. **[α]<sub>D</sub>**: +4.8 (*c* 1.1, EtOH) [lit.<sup>95</sup> +4.9 (*c* 1.10, EtOH)]. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 2.86-2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05-4.19 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.45 (t, *J* = 8.2, 1H), 5.48-4.67 (br s, 1H, NH), 7.15-7.36 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 41.3 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (CH), 69.4 (CH<sub>2</sub>), 127.2 (CH), 130.0 (CH), 135.8 (CH), 159.4 (C).

**(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one (15)**

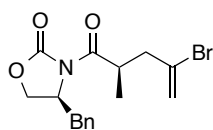
(S)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (4.70 g, 0.03 mol) was dissolved in THF (88 mL) under N<sub>2</sub> and the solution was cooled down to -78 °C. Then, a 1.6 M solution of BuLi (17.4 mL, 0.03 mol) was slowly added and then propionyl chloride (2.60 mL, 1.12 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -78 °C for another 30 min and then allowed to warm up to rt. The excess propionyl chloride was quenched with a saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x50 mL) and the combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 5.62 g (91%) of **15**.



White solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.7. **[α]<sub>D</sub>**: +85.6 (*c* 1.27, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>96</sup> +92.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>)]. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1.21 (t, *J* = 7.4, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.2, 1H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 3.2, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.0, 3.0, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.0, 7.5, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 7.22-7.22 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 8.5 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 135.5 (C), 153.7 (C), 174.3 (C).

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-4-bromo-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (16)**

A 1 M solution of NaHMDS in THF (21 mL, 21 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **15** (4.5 g, 19 mmol) in anhydrous THF (100 mL) at -78 °C. After 30 min, 2,3-dibromopropene (4.7 mL, 39 mmol) was added dropwise via syringe. The resultant mixture was warmed to -50 °C and maintained at that temperature for 4 h. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 7:3) furnishing 4.8 g (72%) of the desired product.

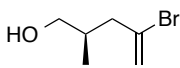


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.6. **[α]<sub>D</sub>**: +37.5 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [lit.<sup>97</sup> +37.8 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)]. **IR**: 3068, 3026, 2974, 1705. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.23 (d, *J* = 6.9, 3H, H<sub>28</sub>), 2.52 (ddd, *J* = 14.5, 6.6, 0.9, 1H, H<sub>20</sub>), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 9.5, 1H, CHHPh), 3.01 (ddd, *J* = 14.5, 7.6, 0.9, 1H, H<sub>20</sub>),

3.28 (dd,  $J = 13.4, 3.4$ , 1H, CHHPh), 4.15-4.24 (m, 3H, OCHHCHNBn+H<sub>19</sub>), 4.67-4.71 (m, 1H, OCHHCHNBn), 5.50 (d,  $J = 1.6$ , 1H, H<sub>29</sub>), 5.66-5.7 (m, 1H, H<sub>29</sub>), 7.19-7.37 (m, 5H, Ph). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.9 (C<sub>28</sub>), 36.6 (C<sub>19</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 44.6 (C<sub>20</sub>), 55.3 (CHBn), 66.0 (COOCH<sub>2</sub>), 119.1 (C<sub>29</sub>), 127.4 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 129.4 (C<sub>21</sub>), 131.1 (C, Ph), 135.2 (CH, Ph), 152.9 (C, CO), 175.7 (C, CO).

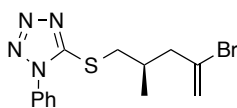
**(R)-4-Bromo-2-methylpent-4-en-1-ol (17)**

NaBH<sub>4</sub> (109 mg, 2.84 mmol) was added in portions for 1 h to a stirring solution of **16** (500 mg, 1.42 mmol) in THF-water 4:1 (14 mL) at 0 °C. The bath was removed and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched with a 2 M HCl solution (1.5 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated, and purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 240 mg (94%) of **17**.

 Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.3.  $[\alpha]_D^{25}$ : +12.9 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>97</sup> +12.8 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>)] IR: 3339, 2935, 2881, 1630. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.96 (d,  $J = 6.8$ , 3H, H<sub>28</sub>), 1.33 (br s, 1H, OH), 2.04-2.16 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 2.24 (ddd,  $J = 14.2, 8.2, 0.8$ , 1H, H<sub>20</sub>), 2.59 (ddd,  $J = 14.2, 6.0, 0.9$ , 1H, H<sub>20'</sub>), 3.54 (d,  $J = 4.5$ , 2H, H<sub>18</sub>), 5.45 (d,  $J = 1.4$ , 1H, H<sub>29</sub>), 5.59-5.60 (m, 1H, H<sub>29</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  15.8 (C<sub>28</sub>), 34.1 (C<sub>19</sub>), 45.1 (C<sub>20</sub>), 70.0 (C<sub>18</sub>), 118.1 (C<sub>29</sub>), 133.1 (C<sub>21</sub>).

**(R)-5-((4-Bromo-2-methylpent-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazole (18)**

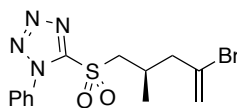
Triphenylphosphine (275 mg, 1.05 mmol) and 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (193 mg, 1.05 mmol) were added to a solution of alcohol **17** (125 mg, 0.70 mmol) in THF (7 mL). The mixture was cooled to 0 °C and DEAD (40% in toluene, 564  $\mu$ L, 1.05 mmol) was added. The solution was stirred for 1 h and it was then quenched by the addition of a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) to obtain 199 mg (84%) of **18**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.8.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-8.2$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR**: 1629, 1495, 1384.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.07 (d,  $J = 6.5$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 2.32-2.42 (m, 2H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.59-2.66 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.35 (dd,  $J = 12.9$ , 6.8, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.49 (dd,  $J = 12.9$ , 6.4, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 5.49 (d,  $J = 1.4$ , 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.60 (m, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 7.55-7.61 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  18.3 ( $\text{C}_{28}$ ), 31.5 ( $\text{C}_{19}$ ), 39.2 ( $\text{C}_{18}$ ), 47.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 118.9 ( $\text{C}_{29}$ ), 123.9 (CH, Ph), 129.8 (CH, Ph), 130.1 (CH, Ph), 131.7 ( $\text{C}_{21}$ ), 133.7 (C, Ph), 154.3 (C, PT). **HRMS** (ESI+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{S}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 339.0274, found 339.0265.

### (*R*)-5-((4-Bromo-2-methylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**19**)

A solution of **18** (100 mg, 0.29 mmol) in EtOH (3 mL) at 0 °C was treated with ammonium molybdate tetrahydrate (73 mg, 0.06 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}_2$  (33% w/w, 276  $\mu\text{L}$ , 2.93 mmol). After stirring the resultant suspension overnight at rt, the solvent was evaporated and the residue was partitioned between water (30 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 7:3) provided 101 mg (93%) of **19**.



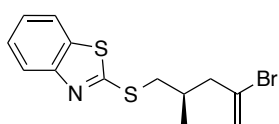
Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.5.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+1.5$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR**: 1629, 1595, 1340, 1151.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.21 (d,  $J = 6.3$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 2.47 (dd,  $J = 14.0$ , 7.3, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.65-2.78 (m, 2H,  $\text{H}_{19}+\text{H}_{20}$ ), 3.65 (dd,  $J = 14.5$ , 7.8, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.84 (dd,  $J = 14.5$ , 4.6, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 5.54 (d,  $J = 1.7$ , 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.66 (br s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 7.60-7.64 (m, 2H, Ph), 7.68-7.70 (m, 3H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  19.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 27.1 ( $\text{C}_{19}$ ), 47.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 60.4 ( $\text{C}_{20}$ ), 120.0 ( $\text{C}_{29}$ ), 125.2 (CH, Ph), 128.8 ( $\text{C}_{21}$ ), 129.7 (CH, Ph), 130.4 (C, Ph), 130.9 (C), 131.5 (CH, Ph). **HRMS** (ESI+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 371.0172, found 371.0205.

### (*R*)-2-((4-Bromo-2-methylpent-4-en-1-yl)thio)-1,3-benzothiazole (**22**)

Triphenylphosphine (206 mg, 0.79 mmol) and 2-mercaptobenzothiazole (136 mg, 0.79 mmol) were added to a solution of alcohol **17** (94 mg, 0.52 mmol) in THF (6 mL). The mixture was cooled to 0 °C and DEAD (40% in toluene, 400  $\mu\text{L}$ , 0.92 mmol) was added. The solution was stirred for 1 h and it was then quenched by the addition of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL),



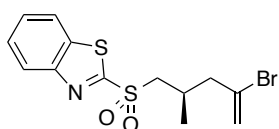
and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to obtain 141 mg (82%) of **22**.



Yellowish solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.7. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.09 (d, *J* = 6.4, 3H, H<sub>28</sub>), 2.33-2.46 (m, 2H, H<sub>19</sub>+H<sub>20</sub>), 2.61-2.70 (m, 1H, H<sub>20'</sub>), 3.27 (dd, *J* = 13.2, 6.4, 1H, H<sub>18</sub>), 3.49 (dd, *J* = 12.9, 5.0, 1H, H<sub>18'</sub>), 5.49 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.64 (s, 1H, H<sub>29'</sub>), 7.28 (t, *J* = 7.6, 1H, BT), 7.40 (t, *J* = 7.7, 1H, BT), 7.74 (d, *J* = 7.7, 1H, BT), 7.86 (d, *J* = 7.8, 1H, PT). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 18.5 (C<sub>28</sub>), 31.7 (C<sub>19</sub>), 39.3 (C<sub>18</sub>), 47.5 (C<sub>20</sub>), 118.7 (C<sub>29</sub>), 120.9 (CH, BT), 121.5 (CH, BT), 124.2 (CH, BT), 126.0 (CH, BT), 132.2 (C), 135.2 (C), 153.2 (C), 166.9 (C).

**(R)-2-((4-Bromo-2-methylpent-4-en-1-yl)sulfonyl)-1,3benzothiazole (23)**

A solution of **22** (141 mg, 0.43 mmol) in EtOH (4 mL) at 0 °C was treated with ammonium molybdate tetrahydrate (106 mg, 0.08 mmol) in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/w, 541 μL, 4.3 mmol). After stirring the resultant suspension overnight at rt, the solvent was evaporated and the crude was partitioned between water (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x40 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) provided 100 mg (65%) of **23**.



Yellowish solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.7. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.20 (d, *J* = 6.6, 3H, H<sub>28</sub>), 2.38-2.47 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 2.59-2.70 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 3.38 (dd, *J* = 14.4, 7.8, 1H, H<sub>18</sub>), 3.62 (dd, *J* = 14.4, 4.2, 1H, H<sub>18'</sub>), 5.49 (d, *J* = 1.7, 1H, H<sub>29</sub>), 5.63 (m, 1H, H<sub>29'</sub>), 7.58-7.67 (m, 2H, BT), 8.02-8.04 (m, 1H, BT), 8.21-8.24 (m, 1H, BT).

**(2S,5S)-5-[(2E,3R)-5-Bromo-3-methyl-1,5-hexadienyl]-2-(3-tert-butylidiphenylsilyloxypropyl) oxolane (21)**

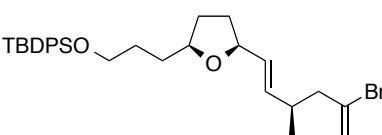
*Julia Kocienski of 19 and 12*

A 0.5 M solution of KHMDS in toluene (2.2 mL, 1.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **19** (434 mg, 1.17 mmol) in DMF (4 mL) at -65 °C under Ar. After 30 min

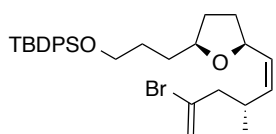
at  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of aldehyde **12** (290 mg, 0.73 mmol) in DMF (3.3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL), the organic phases were combined and washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$  9:1) to afford 320 mg (80%) of **21** as a 95:5 *E/Z* mixture.

*JuliaKocienski of 23 and 12*

A 0.5 M solution of KHMDS in toluene (2.2 mL, 1.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **23** (434 mg, 1.17 mmol) in DMF (4 mL) at  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  under Ar. After 30 min at  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of aldehyde **12** (290 mg, 0.73 mmol) in DMF (3.3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL), the organic phases were combined and washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$  9:1) to afford 260 mg (60%) of **21** as a 97:3 *E/Z* mixture.

 Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  9:1): 0.6.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.00 (d,  $J = 6.7$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47-1.73 (m, 6H,  $\text{H}_{11}+\text{H}_{12}+\text{H}_{14}+\text{H}_{15}$ ), 2.05-1.89 (m, 2H,  $\text{H}_{14}+\text{H}_{15}$ ), 2.28 (dd,  $J = 14.2, 7.7$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.46 (dd,  $J = 14.2, 6.3$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.61-2.51 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.68 (t,  $J = 6.0$ , 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.88-3.78 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.18-4.26 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 5.41 (d,  $J = 1.4$ , 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.48 (dd,  $J = 15.4, 6.6$ , 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 5.53 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.60 (dd,  $J = 15.5, 6.6$ , 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 7.32-7.47 (m, 6H, Ph), 7.69-7.64 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  18.9 ( $\text{C}_{28}$ ), 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{C}_{19}$ ), 48.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 63.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 79.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 79.8 ( $\text{C}_{16}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{28}$ ), 127.6 (CH), 129.5 (Ph), 130.4 ( $\text{C}_{17}$ ), 133.0 (C), 134.0 (C), 135.6 (CH), 135.6 ( $\text{C}_{18}$ ). **MS** (ESI+)  $[M+\text{H}]^+$ : 541.2. Spectroscopic data are in agreement with those previously reported in the literature.<sup>30</sup>

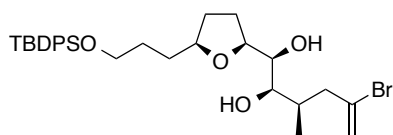
**(2S,5S)-5-[(2Z,3R)-5-Bromo-3-methyl-1,5-hexadienyl]-2-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl) oxolane (21Z)**



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 9:1): 0.6.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.6$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.73-1.46 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10-1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (ddd,  $J = 14.1$ , 7.8, 0.7, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.36 (ddd,  $J = 14.1$ , 6.3, 0.8, 1H,  $\text{H}_{20'}$ ), 2.99-2.87 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.72-3.62 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.80-3.88 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.60 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 5.23-5.14 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 5.38 (m, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.41 (m, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 5.51-5.47 (m, 1H,  $\text{H}_{29'}$ ), 7.45-7.34 (m, 6H, Ph), 7.67 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  19.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.4 ( $\text{C}_{28}$ ), 26.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{C}_{19}$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{C}_{20}$ ), 63.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{16}$ ), 79.4 ( $\text{C}_{13}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{29}$ ), 127.6 (CH), 129.5 (CH), 131.2 ( $\text{C}_{17}$ ), 132.8 (C), 134.1 (C), 135.6 (CH), 135.7 ( $\text{C}_{18}$ ).

**(1S,2R,3R)-5-Bromo-1-((2S,5S)-5-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-3-methylhex-5-ene-1,2-diol (24)<sup>30</sup>**

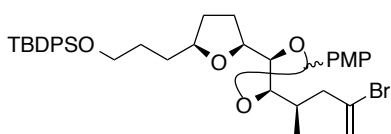
AD-mix- $\beta$  (3.3 g, 2.5 mol% of  $\text{OsO}_4$ ) and methanesulfonamide (226 mg, 2.3 mmol) were added to a solution of **21** (430 mg, 0.79 mmol) in  $^t\text{BuOH}$  (8 mL) and water (8 mL). After stirring overnight, the reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under high pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1 to 8:2) yielding 329 mg (72%) of **24**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.4.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.3$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.05 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.65-1.48 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95-1.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21-2.10 (m, 2H,  $\text{H}_{19}+\text{H}_{20}$ ), 2.47 (d,  $J = 8.1$ , 1H, OH), 2.94 (d,  $J = 11.3$ , 1H,  $\text{H}_{20'}$ ), 3.20 (d,  $J = 3.9$ , 1H, OH), 3.40 (ddd,  $J = 7.2$ , 3.8, 1.4, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.51 (ddd,  $J = 8.1$ , 3.5, 1.4, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.69-3.64 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.89-3.84 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.04-3.94 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 5.45 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.59 (s, 1H,  $\text{H}_{29'}$ ), 7.47-7.35 (m, 6H, Ph), 7.69-7.63 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  15.2 ( $\text{C}_{28}$ ), 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $\text{C}_{19}$ ), 44.4 ( $\text{C}_{20}$ ), 63.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 71.2 ( $\text{C}_{17}$ ), 76.9 ( $\text{C}_{18}$ ), 80.4 ( $\text{C}_{13}$ ), 82.1 ( $\text{C}_{16}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{29}$ ), 127.6 (CH), 129.6 (CH), 133.9 (C), 134.0 (C), 135.6 (CH).

**(2*S*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*,3*R*)-5-Bromo-1,2-dihydroxy-1,2-*O*-((*RS*)-4-methoxyphenylmethylene)-3-methyl-5-hexenyl)-2-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)oxolane (**25**)<sup>30</sup>**

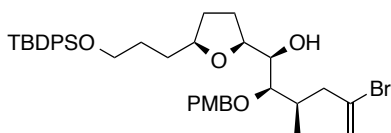
A solution of **24** (319 mg, 0.55 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was treated with *p*-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (226 μL, 0.83 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (11 mg, 0.05 mmol). After stirring at rt for 3 h, the solvent was evaporated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) provide 363 mg of **25** (95%) as a 75:25 mixture of two diastereomers.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.6. **MS** (ESI+)  
[*M*+Na]<sup>+</sup>: 693.2.

**(1*R*,2*R*,3*R*)-5-Bromo-1-((2*S*,5*S*)-5-(3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)oxolan-2-yl)-2-*O*-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-5-hexen-1-ol (**26**)**

A 1 M solution of DIBAL in hexanes (234 μL, 0.23 mmol) was added to the mixture of epimers **25** (54 mg, 0.08 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, the reaction was quenched by addition of EtOAc (5 mL) and the mixture was allowed to reach rt. The reaction mixture was diluted with a saturated solution of sodium potassium tartrate (20 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and stirred for 1 h. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). The organic extracts were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc, 8:2) to give 48 mg (89%) of **26**.

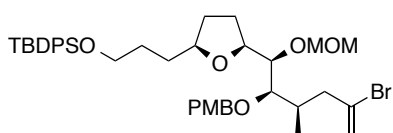


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.5. [**α**]<sub>D</sub>: + 2.7 (c 1.46, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.01 (d, *J* = 6.4, 3H, H<sub>28</sub>), 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43-1.97 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2.21-2.36 (m, 2H, H<sub>20</sub>+H<sub>19</sub>), 2.61 (d, *J* = 6.4, 1H, OH), 2.66 (dd, *J* = 13.1, 3.0, 1H, H<sub>20</sub>), 3.34 (dd, *J* = 4.6, 3.4, 1H, H<sub>18</sub>), 3.47-3.53 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 3.68 (t, *J* = 5.8, 2H, H<sub>10</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81-3.89 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3.90-3.97 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.58 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 5.43 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.57 (s, 1H, H<sub>29'</sub>), 6.83-6.89 (m, 2H, Ar), 7.28 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.34-7.45 (m, 6H, Ph), 7.64-7.70 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 15.7 (C<sub>28</sub>), 19.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (C<sub>19</sub>), 43.9 (C<sub>20</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 63.8 (C<sub>10</sub>), 73.1 (OCH<sub>2</sub>Ar), 73.4 (C<sub>17</sub>), 79.8 (C<sub>13</sub>), 80.2 (C<sub>16</sub>), 81.8

(C<sub>18</sub>), 113.7 (CH, Ar), 118.1 (C<sub>29</sub>), 127.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 129.6 (CH, Ar), 130.5 (C), 133.7 (C), 134.0 (C), 134.1 (C), 135.5 (CH, Ph), 159.2 (C, Ar).

**(2S,5S)-5-((1R,2R,3R)-5-Bromo-2-methoxybenzyloxy-1-methoxymethoxy-3-methyl-5-hexenyl)-2-(3-*tert*-butyldiphenylsilyloxypropyl)oxolane (27)**

DIPEA (450  $\mu$ L, 2.58 mmol), NaI (33 mg, 0.5 mmol) and MOMCl (129  $\mu$ L, 1.72 mmol) were added to a solution of **26** (300 mg, 0.43 mmol) in MeCN (4.3 mL). The mixture was heated to 50 °C for 3 h. Afterwards the reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to give **27** (284 mg, 89%) and 30 mg (10%) of the starting material.

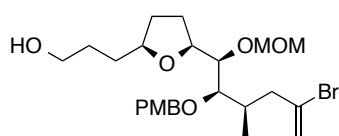


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.45. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +3.1 (*c* 1.46, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.97 (d, *J* = 6.6, 3H, H<sub>28</sub>), 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45-1.51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.81 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.82-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (dd, *J* = 14.0, 10.6, 1H, H<sub>20</sub>), 2.24-2.35 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 2.72 (dd, *J* = 13.7, 2.1, 1H, H<sub>20'</sub>), 3.39-3.45 (m, 4H, H<sub>18</sub>+OCH<sub>3</sub>), 3.61 (t, *J* = 5.5, 1H, H<sub>17</sub>), 3.65-3.72 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.76-3.83 (m, 4H, H<sub>13</sub>+OCH<sub>3</sub>), 4.02-4.10 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.50 (d, *J* = 11.0, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.60 (d, *J* = 11.1, 1H, OCH<sub>2</sub>OAr), 4.78 (d, *J* = 6.8, 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.85 (d, *J* = 6.8, 1H, OCH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>), 5.42 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.57 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 6.84-6.89 (m, 2H, Ar), 7.22-7.28 (m, 2H, Ar), 7.34-7.44 (m, 6H, Ph), 7.64-7.70 (m, 2H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.0 (C<sub>28</sub>), 19.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (C<sub>19</sub>), 43.8 (C<sub>20</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 63.9 (C<sub>10</sub>), 73.1 (OCH<sub>2</sub>OAr), 79.3 (C<sub>13</sub>), 79.5 (C<sub>16</sub>), 80.4 (C<sub>17</sub>), 83.2 (C<sub>18</sub>), 98.1 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 113.7 (CH, Ar), 118.0 (C<sub>29</sub>), 127.6 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ar), 129.5 (CH, Ph), 130.9 (C), 134.1 (C), 135.5 (CH, Ar), 159.1 (C, Ar). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>BrNO<sub>6</sub>Si [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 732.3295, found 732.3293.

**(2S,5S)-5-((1R,2R,3R)-5-Bromo-2-methoxybenzyloxy-1-methoxymethoxy-3-methyl-5-hexenyl)-2-(3-hydroxypropyl)oxolane (28)**

A 1 M solution of TBAF in THF (324  $\mu$ L, 0.324 mmol) was added to a solution of **27** (120 mg, 0.162 mmol) in THF (1.6 mL) under N<sub>2</sub> at 0 °C. The reaction was stirred at rt for 2 h. A

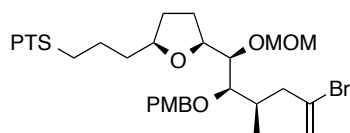
saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) were added to the reaction and the layers were separated. The aqueous extract was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL) and the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1 to 6:4) to yield 76 mg (94%) of **28**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.15. IR: 3370, 2970, 1453.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.99 (d,  $J = 6.3$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.50-1.75 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ), 1.8-2.0 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.16-2.30 (m, 2H,  $\text{H}_{19}+\text{H}_{20}$ ), 2.67 (d,  $J = 11.9$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (dd,  $J = 6.0$ , 4.7,  $\text{H}_{18}$ ), 3.59-3.64 (m, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.64-3.77 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84-3.93 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.08-4.16 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 4.52 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.63 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.80-4.85 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.42 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.57 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 6.85-6.89 (m, 2H, Ar), 7.24-7.28 (m, 2H, Ar).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.2 ( $\text{C}_{28}$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{C}_{19}$ ), 43.5 ( $\text{C}_{20}$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.6 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 79.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 79.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 80.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 83.5 ( $\text{C}_{18}$ ), 98.3 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 113.7 (CH, Ar), 118.1 ( $\text{C}_{29}$ ), 129.3 (CH, Ar), 130.8 (C), 133.9 (C), 159.1 (C). MS (ESI+) [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 523.16.

#### 5-(((2S,5S)-5-((1R,2R,3R)-5-Bromo-2-methoxybenzyloxy-1-methoxymethoxy-3-methyl-5-hexenyl)oxolan-2-yl)propylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (29)

A 40 % (w/w) solution of DEAD in toluene (146  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol) was added dropwise to a stirring solution of **28** (84 mg, 0.17 mmol),  $\text{PPh}_3$  (66 mg, 0.25 mmol) and 1-phenyltetrazole-5-thiol (45 mg, 0.25 mmol) in THF (2 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The ice bath was removed and, after stirring the mixture for 1 h, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution (25 mL) and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). The organic layers were collected, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 108 mg (99%) of **29**.

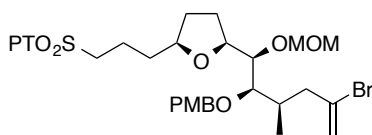


Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.40.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.97 (d,  $J = 6.5$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.47-2.01 (m, 8H,  $\text{H}_{11}+\text{H}_{12}+\text{H}_{14}+\text{H}_{15}$ ), 2.19 (dd,  $J = 13.7$ , 10.5, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.28 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.69 (d,  $J = 12.9$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (m, 3H,  $\text{H}_{10}+\text{H}_{13}$ ), 3.60 (t,  $J = 5.4$ , 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80-3.88 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 4.09 (ddd,  $J = 14.2$ , 12.2, 7.1, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 4.50 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.60 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.79 (d,  $J = 6.8$ ,

$^1\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.82 (d,  $J = 6.8$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.41 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.57 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 6.84-6.90 (m, 2H, Ar), 7.22-7.27 (m, 2H, Ar), 7.49-7.61 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{C}_{19}$ ), 33.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 ( $\text{C}_{20}$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.3 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 78.8 ( $\text{C}_{18}$ ), 79.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 80.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 83.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 98.1 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3\text{O}$ ), 113.7 (CH, Ar), 118.1 ( $\text{C}_{29}$ ), 123.9 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ar), 129.7 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 130.8 (C), 133.7 (C), 134.0 (C), 154.4 (C), 159.1 (C). **HRMS** (ESI+) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}^+$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 661.2054, found 661.2051.

**5-((2*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*,3*R*)-5-Bromo-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-(methoxymethoxy)-3-methylhex-5-en-1-yl)oxolan-2-yl)propyl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (30)**

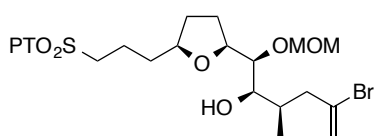
A solution of **29** (30 mg, 0.04 mmol) in EtOH (0.4 mL) at 0 °C was treated with ammonium molybdate tetrahydrate (6 mg, 0.004 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}_2$  (33% w/w, 0.05 mL, 0.4 mmol). After stirring the resultant suspension overnight at rt, the solvent was evaporated and the residue was partitioned between water (25 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc 7:3) provided 27 mg (90%) of **30**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 9:1): 0.2.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.98 (d,  $J = 6.2$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.53-1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.73-1.80 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84-1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94-1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07-2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20-2.28 (m, 2H,  $\text{H}_{20}+\text{H}_{19}$ ), 2.65 (d,  $J = 11.3$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (dd,  $J = 6.3$ , 4.3, 1H,  $\text{CHO}$ ), 3.60 (dd,  $J = 6.3$ , 4.3, 1H,  $\text{CHO}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88-3.92 (m, 3H,  $\text{H}_{10}+\text{CHO}$ ), 4.07-4.14 (m, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.52 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.62 (d,  $J = 11.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.78 (d,  $J = 6.8$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.81 (d,  $J = 6.8$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.42 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.57 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 6.84-6.88 (m, 2H, Ph), 7.24-7.27 (m, 2H, Ph), 7.64-7.56 (m, 3H, Ph), 7.67-7.71 (m, 2H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{C}_{19}$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 ( $\text{C}_{20}$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 78.6 (CH), 79.4 (CH), 80.3 (CH), 83.6 (CH), 98.3 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 113.7 (CH, Ph), 118.1 (CH), 125.0 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 130.9 (C), 131.4 (CH, Ph), 133.0 (C), 134.0 (C), 153.5 (C), 159.1 (C). **HRMS** (ESI+) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BrN}_4\text{O}_7\text{S}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 693.1952, found 693.1949.

**(1*S*,2*R*,3*R*)-5-Bromo-1-(methoxymethoxy)-3-methyl-1-((2*S*,5*R*)-5-(3-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulfonyl)propyl)tetrahydrofuran-2-yl)hex-5-en-2-ol (31)**

DDQ (34 mg, 0.15 mmol) was added to a solution of **30** (78 mg, 0.11 mmol) in a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) and pH 7 buffer (0.2 mL). After 30 min the reaction was quenched by addition of a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (10 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated, and purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2 to 7:3) to give 63 mg (95%) of **31**.



Yellowish oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 5:5): 0.30.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.91 (d,  $J = 6.3$ , 1H, H<sub>28</sub>), 1.05-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.03-1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02-2.20 (m, 4H, H<sub>19</sub>+H<sub>20</sub>+CH<sub>2</sub>), 2.62 (d,  $J = 8.2$ , 1H, OH), 2.89 (d,  $J = 12.5$ , 1H, H<sub>20</sub>), 3.28 (td,  $J = 7.9, 2.6$ , 1H, H<sub>18</sub>), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (dd,  $J = 6.3, 2.7$ , 1H, H<sub>17</sub>), 3.81-3.86 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.87-3.93 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.05-4.17 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.73 (d,  $J = 6.8$ , 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.92 (d,  $J = 6.8$ , 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.44 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.60 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 7.56-7.64 (m, 3H, Ph), 7.67-7.71 (m, 2H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  15.2 (C<sub>28</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C<sub>19</sub>), 40.0 (C<sub>20</sub>), 55.8 (C<sub>10</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 75.7 (C<sub>18</sub>), 78.7 (C<sub>13</sub>), 80.1 (C<sub>17</sub>), 80.6 (C<sub>16</sub>), 97.6 (OCH<sub>2</sub>O), 118.1 (C<sub>29</sub>), 125.0 (CH), 129.7 (CH), 131.4 (CH), 133.0 (C<sub>21</sub>), 134.0 (C), 153.4 (C). **MS** (ESI+) [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 597.

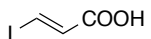




## 6.2 Southwestern fragment

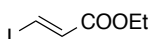
### (*E*)-3-Iodoacrylic acid (**32**)<sup>98</sup>

A mixture of propiolic acid (3.73 g, 53 mmol) and aqueous HI (12 mL, 80 mmol) was heated under reflux overnight. The suspension was cooled and filtered under vacuum. The solid was washed with water (5 mL), hexanes (10 mL) and Et<sub>2</sub>O (5 mL) and was dried to obtain 9.2 g (97%) of **32**.

 White solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.90 (d, *J* = 14.8, 1H, H<sub>3</sub>), 8.06 (d, *J* = 14.8, 1H, H<sub>4</sub>).

### Ethyl (*E*)-3-iodoacrylate (**33**)<sup>98</sup>

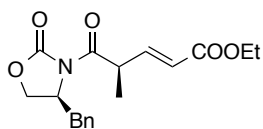
Sulfuric acid (3.7 mL, 66 mmol) was added to a stirred solution of acid **32** (12 g, 66 mmol) in EtOH (78 mL) under nitrogen. The mixture was heated under reflux overnight. After cooling the reaction, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (60 mL) was added until neutral pH. Ethanol was removed under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) afforded 11.1 g (74%) of **33**.

 Pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.29 (t, *J* = 7.1, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (q, *J* = 7.1, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 1.29, *J* = 14.8, 1H, H<sub>3</sub>), 7.87 (d, *J* = 14.8, 1H, H<sub>4</sub>).

### Ethyl-(2*E*,4*R*)-5-((*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-methyl-5-oxopent-2-enoate(**34**)

A 1 M solution of NaHMDS in THF (6.4 mL, 6.4 mmol) was added dropwise to a stirred solution of **15** (1.5 g, 6.4 mmol) in anhydrous THF (128 mL) at -78 ° C. After 30 min, ethyl 3-iodoacrylate (3.2 mL, 14 mmol) was added dropwise via syringe. The resultant mixture was stirred at -78 ° C for 30 min. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl in MeOH (75 mL) was

added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x75 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) furnishing 1.55 g (73%) (dr 97:3) of **34**.



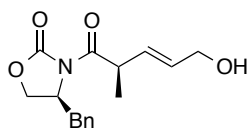
White solid. *R<sub>f</sub>* (hexanes/EtOAc 6:4): 0.5. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.31 (t, *J* = 7.1, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (d, *J* = 6.9, 3H, H<sub>27</sub>), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 9.4, 2H, CHHPh), 3.24 (dd, *J* = 13.4, 3.4, 1H, CHHPh), 4.16-4.27 (m, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+OCHHCHBnNO), 4.60-4.67 (m, 1H, OCHHCHBnNO), 4.67-4.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6.00 (dd, *J* = 15.8, 1.2, 1H, H<sub>4</sub>), 7.09 (dd, *J* = 15.8, 7.7, 1H, H<sub>3</sub>), 7.16-7.20 (m, 2H, Ph), 7.27-7.36 (m, 3H, Ph). Spectroscopic data are in agreement with those previously reported in the literature.<sup>31</sup>

#### Attempt to remove Evan's auxiliary from **34**

NaBH<sub>4</sub> (47 mg, 0.90 mmol) was added in portions for 1 h to a stirring solution of **34** (200 mg, 0.60 mmol) in THF:pH=7 buffer (4:1, 3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was quenched with 2 M HCl (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, concentrated, and purified on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to give 65 mg of a mixture of **37** and others alcohols.

#### ((S)-4-Benzyl-3-((2R,3E)-5-hydroxy-2-methylpent-3-enoyl)1,3-oxazolidin-2-one (**35**))

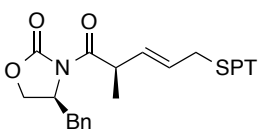
A solution of DIBAL (1.0 M in hexanes, 3.7 mL, 3.7 mmol) was slowly added under nitrogen to a stirred solution of **34** (500 mg, 1.5 mmol) in THF (0.8 mL) at -78 °C. After 1 h at -78 °C the reaction was quenched with EtOAc (10 mL) and was allowed to reach rt. The reaction mixture was diluted with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 mL). The organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2) to yield 388 mg (89%) of **35**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 6:4): 0.2.  $[\alpha]_D^{25}$ : +23.0 ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit. + 49.6 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )].  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.32 (d,  $J = 6.9$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 1.53 (bs, 1H, OH), 2.77 (dd,  $J = 13.4$ , 9.4, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 3.25 (dd,  $J = 13.4$ , 3.3, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.15-4.18 (m, 4H,  $\text{OCHHCHBnNO} + \text{H}_5$ ), 4.45-4.53 (m, 1H,  $\text{OCHHCHBnNO}$ ), 4.65-4.73 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.86-5.90 (m, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_3$ ), 7.16-7.22 (m, 2H, Ph), 7.27-7.38 (m, 3H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 (CH), 55.2 (CH), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 127.3 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH), 135.1 (C), 153.0 (CO), 174.6 (CO). **HRMS** (ESI+) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$  [ $M + \text{H}$ ] $^+$ : 290.1387, found 290.1398.

**(S)-4-Benzyl-3-((2R,3E)-2-methyl-5-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio-3-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (36)**

Triphenylphosphine (3.3 g, 0.012 mol) and 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (2.22 g, 0.012 mol) were added to a solution of alcohol **5** (2.4 g, 0.008 mol) in THF (80 mL). The mixture was cooled to 0 °C and DEAD (40% in toluene, 6.6 mL, 0.014 mol) was added. The solution was stirred for 1 h at rt and then it was quenched by the addition of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (150 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x75 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 6:4) to obtain 3.4 g (91%) of **36**.

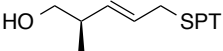


Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 6:4): 0.55.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.9$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 2.74 (dd,  $J = 13.4$ , 9.7, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 3.24 (dd,  $J = 13.4$ , 3.3, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 4.01-4.14 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.14-4.22 (m, 2H,  $\text{OCHHCHBnNO}$ ), 4.44 (p,  $J = 7.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.66 (ddd,  $J = 13.2$ , 7.2, 3.5, 1H,  $\text{OCHHCHBnNO}$ ), 5.84 (dd,  $J = 15.2$ , 7.2, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.00 (dd,  $J = 15.4$ , 7.7, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.17-7.21 (m, 2H, Ph), 7.27-7.35 (m, 3H, Ph), 7.52-7.58 (m, 5H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 (CH), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 127.3 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (C), 130.1 (C), 134.6 (C), 135.2 (CH), 152.9 (CO), 153.6 (C), 174.1 (CO).

**(2R,3E)-2-Methyl-5-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)pent-3-en-1-ol (37)**

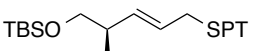
$\text{NaBH}_4$  (67 mg, 1.7 mmol) was added in portions for 1 h to a stirring solution of **36** (619 mg, 1.30 mmol) in THF-water 1:1 (14 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h. The

reaction was then quenched with a 2 M HCl solution (20 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and elimination of solvent the residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to give 330 mg (89%) of **37**.

 White solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.3. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.97 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.82 (bs, 1H, OH) 2.30-2.42 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 7.4, 1H, H<sub>1</sub>), 3.49 (dd, *J* = 10.6, 5.6, 1H, H<sub>1</sub>'), 3.96 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5.64-5.76 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>), 7.55 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 16.0 (C<sub>27</sub>), 35.6 (C<sub>5</sub>), 39.4 (C<sub>2</sub>), 67.0 (C<sub>1</sub>), 123.9 (CH, Ph), 124.1 (CH=CH), 129.8 (CH, Ph), 130.1 (CH, Ph), 133.6 (C), 139.1 (CH=CH), 153.8 (C).

**(2*E*,4*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-[(1'-phenyl-1*H*-tetrazol-5yl)thio]pent-2-ene (**38**)**

TBSCI (191 mg, 1.2 mmol) and imidazole (112 mg, 1.60 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **37** (226 mg, 0.86 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) at rt. After 30 min, water (20 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2) afforded 281 mg (88%) of **38**.

 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 1:1): 0.75. **[α]<sub>D</sub>**: +45.5 (*c* 0.96, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 2.32-2.43 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.42 (d, *J* = 3.8, 1H, H<sub>1</sub>), 3.43 (d, *J* = 3.9, 1H, H<sub>1</sub>'), 4.37 (d, *J* = 7.4, 2H, H<sub>5</sub>), 5.48-5.57 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.93 (dd, *J* = 15.6, 7.1, 1H, H<sub>3</sub>), 7.56-7.68 (m, 5H, Ph), 7.62-7.66 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.2 (C<sub>27</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>5</sub>), 39.1 (C<sub>2</sub>), 67.6 (C<sub>1</sub>), 122.5 (C<sub>4</sub>), 123.8 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 130.1 (C), 139.7 (C<sub>3</sub>).

**Oxidation of 38**

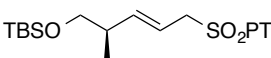
*With (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O*

A solution of ammonium molybdate tetrahydrate (23 mg, 0.02 mmol) in 33% w/w H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.1 mL) was added to a stirring solution of **38** (36 mg, 0.09 mmol) in <sup>t</sup>BuOH (0.9 mL) at 0 °C. After 18 h at rt the reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (10 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL) and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) provided 20 mg (60%) of **41**.

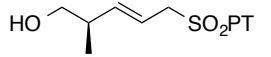
*With Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>*

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.6 mL) was added to a stirring solution of Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (20 mg, 0.05 mmol), (Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (48 mg, 0.14 mmol) and **38** (200 mg, 0.51 mmol) in toluene (5 mL). After 5 h at rt the solvent was removed under high pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to give 35 mg (20%) of **41** and 98 mg (61%) of **42**.

**(2*E*,4*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-1-[(1'-phenyl-1*H*-tetrazol-5yl)sulfonyl]pent-2-ene (41)**

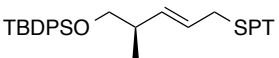
 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5. [**α**]<sub>D</sub>: +49.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 2.28-2.32 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.38-3.45 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.00 (d, *J* = 7.4, 2H, H<sub>5</sub>), 5.58-5.67 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.75 (dd, *J* = 15.4, 7.0, 1H, H<sub>3</sub>), 7.48-7.58 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -4.9 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.4 (C<sub>27</sub>), 18.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.1 (C<sub>2</sub>), 60.4 (C<sub>5</sub>), 67.6 (C<sub>1</sub>), 113.0 (C<sub>4</sub>), 125.6 (CH, Ph), 130.1 (C), 131.9 (CH, Ph), 148.0 (C<sub>3</sub>). **MS** (ESI+) [*M*+H]<sup>+</sup>: 422.6.

**(2*R*,3*E*)-2-Methyl-5-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulfonyl)pent-3-en-1-ol (42)**

 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5): 0.5. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.98 (d, *J* = 7.2, 3H, H<sub>27</sub>), 1.66 (s, 1H, OH), 2.41-2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.42 (dd, *J* = 10.6, 7.5, 1H, H<sub>1</sub>), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 5.3, 1H, H<sub>1</sub>), 4.40-4.36 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5.61 (dt, *J* = 15.0, 7.3, 1H, H<sub>4</sub>), 5.89 (dd, *J* = 15.3, 7.7, 1H, H<sub>3</sub>), 7.68-7.58 (m, 5H, Ph).

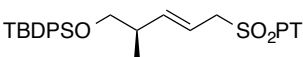
**(2E,4R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methyl-1-((phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)pent-2-ene (43)**

TBDPSCI (423  $\mu$ L, 1.62 mmol) was added dropwise to a stirring solution of alcohol **37** (300 mg, 1.08 mmol) and imidazole (1.49 g, 2.17 mmol) in THF (5.4 mL) at 0 °C. After 1 h at rt the reaction was quenched with water (50 mL) and was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to give 489 mg (96%) of **43**.

 White solid. **mp**: 45-48 °C. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.55. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +2.5 (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3072, 2955, 2921, 2857, 1606, 1499, 1385, 1110, 759, 740, 700. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.99 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.03 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.33-2.45 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.49-3.53 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.01 (d, *J* = 7.1, 2H, H<sub>5</sub>), 5.66 (dtd, *J* = 15.2, 7.1, 0.8, 1H, H<sub>4</sub>), 5.78 (dd, *J* = 15.4, 7.1, 1H, H<sub>3</sub>), 7.33-7.44 (m, 6H, Ph), 7.51-7.58 (m, 5H, Ph), 7.62-7.66 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.2 (C<sub>27</sub>), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.7 (C<sub>5</sub>), 39.1 (C<sub>2</sub>), 68.1 (C<sub>1</sub>), 122.6 (C<sub>4</sub>), 123.7 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 130.0 (C), 133.7 (C), 135.6 (CH), 139.6 (C<sub>3</sub>), 154.0 (C). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>OSSi<sup>+</sup> [*M*+H]<sup>+</sup>: 515.2295, found 515.2318.

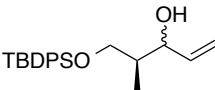
**(2E,4R)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methyl-1-((phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)pent-2-ene (44)**

A solution of ammonium molybdate tetrahydrate (687 mg, 0.55 mmol) in 33% w/w H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7.9 mL) was added to a stirring solution of **43** (714 mg, 1.38 mmol) in EtOH (27.6 mL) at 0 °C. After 3 h at rt the reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (80 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 mL) and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) provided 666 mg (88%) of **44**.

 Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.6. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +9.6 (*c* 1.36, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3070, 2930, 1471, 1345, 1112. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.98 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.03 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.36-2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.50 (d, *J* = 6.3, 2H, H<sub>1</sub>), 4.35 (d, *J* = 7.4, 2H, H<sub>5</sub>), 5.52 (dt, *J* = 15.6, 7.4, 1H, H<sub>4</sub>), 5.93

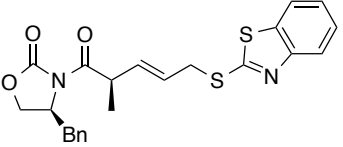
(dd,  $J = 15.5, 7.2$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.34-7.45 (m, 8H, Ph), 7.54-7.66 (m, 7H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.0 (C<sub>27</sub>), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.6 (C<sub>2</sub>), 59.9 (C<sub>5</sub>), 67.8 (C<sub>1</sub>), 112.7 (C<sub>4</sub>), 125.2 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 131.4 (CH, Ph), 133.0 (C, Ph), 133.6 (C, Ph), 134.8 (CH, Ph), 135.6 (CH, Ph), 147.4 (C<sub>3</sub>), 153.2 (C, PT). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi<sup>+</sup> [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 569.2013, found 569.1998.

**(4S)-5-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylpent-1-en-3-ol (45)**

 Mixture of diastereomers (0.7:1.3). Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.65. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.86 (d,  $J = 7.0$ , 6H, H<sub>27</sub>), 1.07 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.81-1.86 (m, 1.3H, H<sub>2</sub>), 1.99 (ddd,  $J = 12.4, 6.8, 3.3$ , 0.7H, H<sub>2</sub>), 3.63 (dd,  $J = 10.2, 7.2$ , 1.4H, H<sub>1</sub>), 3.67-3.71 (m, 1.4H, H<sub>1</sub>), 3.81 (dd,  $J = 4.1, 10.2$ , 1.2H, H<sub>1</sub>), 4.12 (t,  $J = 6.8$ , 1.3H, H<sub>3</sub>), 4.35-4.39 (m, 0.7H, H<sub>3</sub>), 5.17-5.20 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5.30-5.36 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5.82-5.95 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.36-7.47 (m, 12H, Ph), 7.66-7.75 (m, 8H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.3 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (C), 19.1 (C), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH), 40.0 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 75.3 (CH), 77.7 (CH), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 115.8 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (C), 132.8 (C), 134.8 (CH), 135.2 (CH), 135.6 (CH), 138.7 (CH), 139.6 (CH).

**(S)-4-Benzyl-3-[(2R,3E)-5-(1-benzothiazol-2-yl)thio]-2-methylpent-3-enoyl-1,3-oxazolidin-2-one (52)**

A 40% (w/w) solution of DEAD in toluene (1.3 mL, 3.0 mmol) was added dropwise to a stirring solution of **35** (500 mg, 1.72 mmol), PPh<sub>3</sub> (679 mg, 2.59 mmol) and 2-mercaptobenzothiazole (434 mg, 2.59 mmol) in THF (17 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. The ice bath was removed and after 3 h the reaction was quenched with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). The organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 900 mg of **52**.

 Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +4.8 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3235, 2985, 1774, 1748, 1693, 1530, 1425, 1209. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.26 (s, 3H, H<sub>27</sub>), 2.50 (dd,  $J = 13.4, 9.7$ , 1H, CHHPh), 3.10 (dd,  $J = 13.3, 3.4$ , 1H, CHHPh), 4.00 (d,  $J = 7.0$ , 2H,



H<sub>5</sub>), 4.07 (dd,  $J = 9.1, 3.1$ , 1H, OCHHCHBnNO), 4.13-4.18 (m, 1H, OCHHCHBnNO), 4.43-4.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.59-4.65 (m, 1H, OCHHCHBnNO), 5.90 (dt,  $J = 15.2, 7.3$ , 1H, H<sub>4</sub>), 6.03 (dd,  $J = 15.3, 7.8$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.09-7.11 (m, 2H, Ph), 7.23-7.33 (m, 4H, BT+Ph) 7.36-7.40 (m, 1H, BT), 7.87 (d,  $J = 8.0$ , 1H, BT), 7.72 (d,  $J = 8.0$ , 1H, BT). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): 16.9 (CH<sub>3</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 120.9 (CH), 121.6 (CH), 124.2 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 133.6 (CH), 135.1 (C), 135.2 (C), 152.9 (C), 153.1 (C), 165.9 (C), 174.2 (C). **MS** (ESI+) [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 439.1.

**(*R,E*)-5-(1-Benzothiazol-2ylthio)-2-methylpent-3-en-1-ol (53)**

NaBH<sub>4</sub> (85 mg, 2.2 mmol) was added in portions for 1 h to a stirring solution of **52** in THF-water 1:1 (16 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction was quenched with a 2 M HCl solution (20 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 6:4) to give 290 mg (65% over two steps) of **53**.



White solid. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.25. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +18.5 ( $c$  0.89, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3345, 3051, 2926, 1647, 1454, 1424, 996. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.98 (d,  $J = 6.8$ , 3H, H<sub>27</sub>), 1.65 (s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.38 (dd,  $J = 10.6, 7.7$ , 1H, H<sub>1</sub>), 3.50 (dd,  $J = 10.6, 5.4$ , 1H, H<sub>1</sub>), 3.89-4.00 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 5.65 (ddt,  $J = 15.3, 7.7, 0.9$ , 1H, H<sub>3</sub>), 5.77 (dtd,  $J = 15.2, 6.8, 0.7$ , 1H, H<sub>4</sub>), 7.31 (ddd,  $J = 8.2, 7.4, 1.2$ , 1H, BT, CH), 7.42 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.2$ , 1H, CH BT), 7.76 (d,  $J = 8.0$ , 1H, CH BT), 7.90 (d,  $J = 8.2$ , 1H, CH BT). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.1 (C<sub>6</sub>), 36.1 (C<sub>5</sub>), 39.5 (C<sub>2</sub>), 67.1 (C<sub>1</sub>), 120.9 (CH, BT), 121.6 (CH, BT), 124.4 (CH, BT), 125.5 (C<sub>4</sub>), 126.1 (CH,BT), 135.3 (C,BT), 137.8 (C<sub>3</sub>), 153.2 (C,BT), 166.1 (C, BT). **MS** (ESI+) [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 266.1.

**(*2E,4R*)-2-((5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylpent-2-en-1-yl)thio)1-benzothiazole(54)**

TBDPSCI (400  $\mu$ L, 1.54 mmol) was added dropwise to a stirring solution of alcohol **53** (273 mg, 1.03 mmol) and imidazole (1.38 g, 2.06 mmol) in THF (5.1 mL) at 0 °C. After 1 h at rt the reaction mixture was quenched with water (25 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25

mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1) to give 489 mg (96%) of **54**.

Colourless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 8:2): 0.70.  $[\alpha]_D^{25}$ : +4.1 ( $c$  2.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2928, 1597, 1454, 1426, 1100, 1077, 700.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.99 (d,  $J = 6.8$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.33-2.45 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.45-3.54 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.95 (d,  $J = 6.8$ , 2H,  $\text{H}_5$ ), 5.60-5.69 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.75 (dd,  $J = 15.3$ , 7.0, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.22-7.29 (m, 1H, BT), 7.44-7.33 (m, 7H, Ph+BT), 7.67-7.61 (m, 4H, Ph), 7.71 (ddd,  $J = 8.0$ , 1.2, 0.6, 1H, BT), 7.86 (ddd,  $J = 8.1$ , 1.1, 0.6, 1H, BT).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 19.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.0 ( $\text{C}_5$ ), 39.1 ( $\text{C}_2$ ), 68.3 ( $\text{C}_1$ ), 120.9 (CH, BT), 121.5 (CH, BT), 123.4 ( $\text{C}_4$ ), 124.1 (CH, BT), 126.0 (CH, BT), 127.6 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 138.5 (C), 135.2 (C), 135.6 (CH, Ph), 138.5 ( $\text{C}_3$ ), 153.2 (C, BT) 166.5 (C, BT). MS (ESI)  $[M+H]^+$ : 504.2.

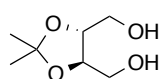
**(*R,E*)-2-(5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methylpent-2-enyl)sulfonyl)1-benzothiazole (**55**)**

A solution of ammonium molybdate tetrahydrate (114 mg, 0.17 mmol) in 33% w/w  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.62 mL) was added to a stirring solution of **54** (273 mg, 0.54 mmol) in  $t\text{BuOH}$ . After 1.5 h the solvent was evaporated and the crude was partitioned between water (30 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x30 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. Flash chromatography (hexanes/EtOAc 85:15) provided 250 mg (84%) of **55**.

Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 9:1): 0.45.  $[\alpha]_D^{25}$ : +11.1 ( $c$  1.74,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.83 (d,  $J = 6.8$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.28-2.35 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.26-3.34 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 4.14 (d,  $J = 7.2$ , 2H,  $\text{H}_5$ ), 5.45-5.54 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.61 (dd,  $J = 15.5$ , 7.1, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.33-7.45 (m, 6H, Ph), 7.50-7.62 (m, 6H, 2CH BT+Ph), 7.87 (d,  $J = 8.0$ , 1H, BT), 8.18 (d,  $J = 8.2$ , 1H, BT).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  15.9 ( $\text{C}_{27}$ ), 19.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.4 ( $\text{C}_2$ ), 58.6 ( $\text{C}_5$ ), 67.7 ( $\text{C}_1$ ), 114.4 ( $\text{C}_4$ ), 122.2 (CH, BT), 125.4 (CH, BT), 127.6 (CH, Ph), 127.9 (CH, BT), 129.6 (CH, Ph), 133.6 (C), 135.5 (CH), 136.7 (C), 137.4 (C), 145.5 ( $\text{C}_3$ ), 152.6 (C), 165.2 (C). HRMS (ESI+) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Si}^+$   $[M+H]^+$ : 536.1744, found 536.1768.

**(2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropylidene threitol (47)**

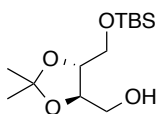
A solution of dimethyl 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-tartrate (2.6 g, 12 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was slowly added to LiAlH<sub>4</sub> (0.95 g, 24 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. After 30 min, the reaction was quenched with a 15% solution of NaOH (0.9 mL) and H<sub>2</sub>O (3 mL). The mixture was stirred for 1 h and filtered with Celite<sup>®</sup>. The concentrated crude product was purified by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) to obtain 1.68 g (86%) of **47**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5): 0.2. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.44 (s, 6H, OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.18 (bs, 1H, OH), 2.31 (bs, 1H, OH), 3.66-3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78-3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.99-4.02 (m, 2H, 2xCH).

**(4*R*,5*R*)-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (48)**

NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.99 g, 0.62 mmol) was added to a solution of diol **47** (2.0 g, 12 mmol) in anhydrous THF (23 mL) at 0 °C, followed by TBSCl (1.86 mL, 12.4 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h, poured into water (50 mL) and extracted with EtO<sub>2</sub> (2x50 mL). The organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under high pressure. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc 6:4) afforded 2.38 g (71%) of **48**.

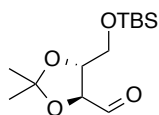


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.3 **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.01 (s, 6H, 2xSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (s, 3H, OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.56-3.72 (m, 3H, H<sub>6</sub>+H<sub>9</sub>), 3.75-3.82 (m, 2H, H<sub>9</sub>+H<sub>8</sub>), 3.90-3.94 (m, 1H, H<sub>7</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.6 (2xSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.9 (OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62.6 (C<sub>6</sub>), 63.6 (C<sub>9</sub>), 77.8 (C<sub>8</sub>), 79.9 (C<sub>7</sub>), 109.0 (OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(4*S*,5*R*)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (49)**

A solution of **48** (394 mg, 1.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was treated with NaHCO<sub>3</sub> (1.26 g, 15.0 mmol) and Dess–Martin periodinane (984 mg 1.50 mmol) under N<sub>2</sub> at rt. After 1 h the

mixture was quenched with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10 mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , concentrated, and the residue was purified on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$  8:2) to give 354 mg (90%) of **49**.



Yellowish oil.  $R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  8:2): 0.50.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 6H,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{OOC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{OOC}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.80 (dd,  $J = 4.4, 0.6$ , 2H,  $\text{H}_9$ ), 4.12 (dt,  $J = 7.2, 4.4$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 4.33 (dd,  $J = 7.2, 1.6$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 9.77 (d,  $J = 1.6$ , 1H,  $\text{H}_6$ ).

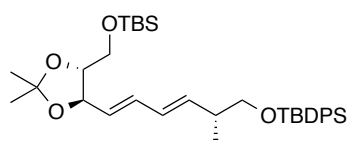
**(2R,3E,5E,7R,8R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tert-butyldiphenylsilyloxy-7,8-O-(1,1-dimethylmethylene)-2-methyl-3,5-nonadiene (50)**

*Via JuliaKocienski of 44 and 49*

A solution of  $\text{KHMDS}$  (348 mg, 1.70 mmol) in anhydrous  $\text{DMF/HMPA}$  1:1 (2 mL) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **44** (530 mg, 0.96 mmol) in dry  $\text{DMF}$  (1 mL) at  $-65^\circ\text{C}$  under Ar. After 30 min at  $-65^\circ\text{C}$ , a solution of aldehyde **49** (265 mg, 1.05 mmol) in dry  $\text{DMF}$  (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL), the organic phases were combined, washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$  9:1) to afford 376 mg (65%) (dr 87:3:10) of **50**.

*Via JuliaKocienski of 55 and 49*

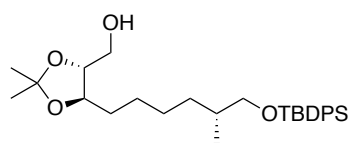
A solution of  $\text{KHMDS}$  (348 mg, 1.70 mmol) in anhydrous  $\text{DMF/HMPA}$  1:1 (2 mL) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **55** (530 mg, 0.96 mmol) in dry  $\text{DMF}$  (1 mL) at  $-65^\circ\text{C}$  under Ar. After 30 min at  $-65^\circ\text{C}$ , a solution of aldehyde **49** (265 mg, 1.05 mmol) in dry  $\text{DMF}$  (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x20 mL), the organic phases were combined, washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$  9:1) to afford 308 mg (50%) (dr 70:30) of **50**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 90:10): 0.7.  $[\alpha]_D^{25}$ : +4.5 ( $c$  0.43,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>25</sup> +6.1 ( $c$  0.70,  $\text{CHCl}_3$ )]. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2857, 1471, 1427, 1378, 1252, 1111.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.01-0.02 (m, 6H,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ), 0.84 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95-1.01 (m, 12H,  $\text{H}_{27} + \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 2.37-2.51 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.46-3.58 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.72-3.79 (m, 3H,  $\text{H}_9 + \text{H}_8$ ), 4.36-4.40 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.58 (dd,  $J = 15.2$ , 7.5, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.68 (dd,  $J = 15.2$ , 7.3, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.07 (dd,  $J = 15.4$ , 10.6, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.27 (dd,  $J = 15.3$ , 10.6, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.38-7.45 (m, 6H, Ph), 7.64-7.69 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ ), 16.4 ( $\text{C}_{27}$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 39.3 ( $\text{C}_2$ ), 62.3 ( $\text{C}_9$ ), 68.4 ( $\text{C}_1$ ), 78.7 ( $\text{C}_7$ ), 81.5 ( $\text{C}_8$ ), 108.9 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 127.6 (CH Ph), 128.0 ( $\text{C}_6$ ), 128.9 ( $\text{C}_4$ ), 129.5 (CH, Ph), 133.8 (C, Ph), 134.1 ( $\text{C}_5$ ), 135.6 (CH, Ph), 138.4 ( $\text{C}_3$ ). MS (ESI+) [ $M + \text{NH}_4$ ] $^+$ : 612.3.

**(2*R*,3*R*,8*R*)-9-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2,3-*O*-(1,1-dimethylmethylene)-8-methyl-nonan-1-ol (51)**

Pd/C (10% Pd, 3 mg, 0.003 mmol) was added to a solution of **59** (mixture of diastereomers) (17 mg, 0.003 mmol) in absolute EtOH (0.2 mL) under a  $\text{N}_2$  atmosphere. After purging with hydrogen the suspension was energetically stirred for 18 h. The heterogeneous mixture was filtered under Celite<sup>®</sup>, washed with EtOH and the solvent was evaporated under vacuum to afford 12 mg (85%) of **51**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 90:10): 0.45.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.83 (d,  $J = 6.7$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.98 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11-1.26 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.43-1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.62 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.36 (dd,  $J = 9.8$ , 6.3, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.43 (dd,  $J = 9.8$ , 5.7, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.51 (dd,  $J = 12.1$ , 4.0, 1H,  $\text{H}_9$ ), 3.61-3.68 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.73 (dd,  $J = 11.8$ , 2.8, 1H,  $\text{H}_9$ ), 3.80 (dd,  $J = 7.9$ , 4.5, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.27-7.38 (m, 6H, Ph), 7.56-7.61 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): 16.8 ( $\text{C}_{27}$ ), 19.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{C}_2$ ), 62.0 ( $\text{C}_9$ ), 68.9 ( $\text{C}_1$ ), 76.9 ( $\text{C}_8$ ), 81.4 ( $\text{C}_7$ ), 108.6 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 127.5 (CH, Ph), 129.5 (CH, Ph), 134.1 (C, Ph), 135.6 (CH, Ph). MS (ESI+) [ $M + \text{NH}_4$ ] $^+$ : 502.3.

**Attempts at selective deprotection of 50***With PPTS or p-TsOH*

PPTS or *p*-TsOH was added to a solution of **50** (20 mg, 0.03 mmol) in EtOH or MeOH (0.15 mL) at rt or 60 °C. The reaction was stirred overnight at rt. Et<sub>3</sub>N (0.1 mL) was then added to the reaction and the solvent was removed under high pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1) to yield **56** and **50**.

Reactant (equiv)	T (°C)	Solvent	Conversion (%)	Yield 56(%)
PPTS (0.3)	t.a.	EtOH	20	16
PPTS (0.5)	t.a.	EtOH	60	53
PPTS (1)	t.a.	EtOH	100	50
PPTS (0.3)	t.a.	MeOH	100	35
PPTS (0.3)	60	EtOH	80	46
<i>p</i> -TsOH (1)	t.a.	EtOH	100	60

*With HF in Et<sub>3</sub>N*

HF·Et<sub>3</sub>N (20 μL, 0.36 mmol) was added to a solution of **50** (36 mg, 0.06 mmol) in THF (0.1 mL) at rt. After stirring the reaction overnight, the solvent was removed under high pressure. Analysis by <sup>1</sup>H NMR showed a mixture of products from the deprotection of one or two silyloxy protecting groups.

*With DIBAL*

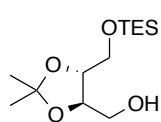
A solution of DIBAL (1.0 M in hexanes, 168 μL, 0.17 mmol) was slowly added under nitrogen to a stirred solution of **50** (20 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL) at -40 °C. After stirring at -20 °C overnight, the reaction was quenched with EtOAc (10 mL). The reaction mixture was diluted with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). The organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture showed no reaction.

*With TMSOTf*

Lutidine (2  $\mu$ L, 0.02 mmol) and TMSOTf (43  $\mu$ L, 0.25 mmol) were added a solution of **50** (59 mg, 0.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under nitrogen at  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ .  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1 mL) was added to the reaction. After 15 min, the mixture was partitioned with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). The organic extracts were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Analysis of the residue by  $^1\text{H}$  NMR showed degradation products.

**((4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-(((triethylsilyl)oxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (57)**

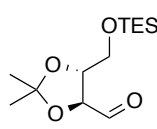
$\text{NaH}$  (60% dispersion in mineral oil, 492 mg, 0.012 mol) was added to a solution of diol **47** (1.90 g, 0.01 mol) in anhydrous THF (58 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , followed by  $\text{TESCl}$  (20 mL, 0.01 mol). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h, poured into water (150 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 mL). The organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under high pressure. The flash column chromatography was eluted (hexanes/ $\text{EtOAc}$  6:4) to afford 2.23 g (70%) of **57**.



Colorless oil.  $R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  7:3): 0.3.  $[\alpha]_D$ :  $-15.6$  ( $c$  2.07,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3465, 2912, 1239, 1079, 1003.  **$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.62 (q,  $J = 7.9$ , 1H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 (t,  $J = 8.0$ , 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 3.65 (dd,  $J = 11.3$ , 8.4, 1H,  $\text{H}_9$ ), 3.74 (dd,  $J = 4.7$ , 3.1, 2H,  $\text{H}_6$ ), 3.85-3.91 (m, 2H,  $\text{H}_9+\text{H}_8$ ), 3.97 (dt,  $J = 7.6$ , 4.7, 1H,  $\text{H}_7$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  4.1 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 6.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3\text{CH}_3)$ ), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3\text{CH}_3)$ ), 62.7 ( $\text{C}_6$ ), 63.3 ( $\text{C}_9$ ), 78.3 ( $\text{C}_8$ ), 80.1 ( $\text{C}_7$ ), 109.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). **MS** (ESI+)  $[M+\text{NH}_4]^+$ : 299.2.

**((4*R*,5*R*)-5-((Triethylsilyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (59)**

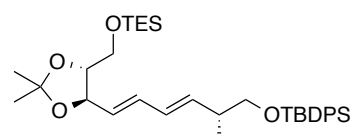
A solution of **57** (525 mg, 1.89 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL) was treated with  $\text{NaHCO}_3$  (1.60 g, 19.0 mmol) and Dess–Martin periodinane (860 mg 2.02 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After 1 h at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  the mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 mL) and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x70 mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated, and the residue was purified on silica gel (hexanes/ $\text{EtOAc}$  7:3) to give 500 mg (90%) of **59**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 8:2): 0.45. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -4.1 (*c* 1.56, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2912, 2876, 1735, 1456, 1239, 1077. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.62 (q, *J* = 8.0, 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.9, 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (dd, *J* = 4.5, 1.2, 2H, H<sub>9</sub>), 4.12 (td, *J* = 7.3, 4.6, 1H, H<sub>7</sub>), 4.31 (dd, *J* = 7.3, 1.6, 1H, H<sub>8</sub>), 9.77 (d, *J* = 1.6, 1H, H<sub>6</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  4.3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.3 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 26.6 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 62.8 (C<sub>9</sub>), 77.6 (C<sub>8</sub>), 82.0 (C<sub>7</sub>), 111.5 (C), 200.7 (C<sub>6</sub>). **MS** (ESI+) [*M*+H]<sup>+</sup>: 275.2.

**(2R,3E,5E,7R,8R)-1-tert-Butyldiphenylsilyloxy-9-triethylsilyloxy-7,8-O-(1,1-dimethylmethylene)-2-methyl-3,5-nonadiene (59)**

A solution of KHMDS (66 mg, 0.33 mmol) and 18-crown-6 (88 mg, 0.33 mmol) in dry DMF (0.7 mL) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **44** (73 mg, 0.13 mmol) and aldehyde **59** (50 mg, 0.16 mmol) in dry DMF (0.6 mL) at -65 °C under Ar. After the addition, the temperature was raised to -40 °C and stirring was continued for 6 h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x10 mL), the organic phases were combined and washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1) to afford 60 mg (80%) of a 82:13:5 mixture of **59** (dr 82:13:5).



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 9:1): 0.7. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +8.4 (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 1955, 2930, 2875, 1460, 1427, 1251, 1116, 1087. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.61 (q, *J* = 7.9, 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.9, 9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 12H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H<sub>27</sub>), 1.41 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 2.49-2.36 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 6.6, 1H, H<sub>1</sub>), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 6.4, 1H, H<sub>1</sub>'), 3.63-3.82 (m, 3H, H<sub>9</sub>+H<sub>8</sub>), 4.33 (t, *J* = 7.5, 1H, H<sub>7</sub>), 5.56 (dd, *J* = 15.2, 7.4, 1H, H<sub>6</sub>), 5.66 (dd, *J* = 15.3, 7.3, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (dd, *J* = 15.3, 10.5, 1H, H<sub>4</sub>), 6.26 (dd, *J* = 15.2, 10.4, 1H, H<sub>5</sub>), 7.33-7.45 (m, 5H, Ph), 7.63-7.67 (m, 5H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  4.4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.4 (C<sub>27</sub>), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 39.3 (C<sub>2</sub>), 62.3 (C<sub>9</sub>), 68.4 (C<sub>1</sub>), 78.7 (C<sub>7</sub>), 81.6 (C<sub>8</sub>), 109.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 127.6 (CH Ph), 127.0 (C<sub>6</sub>), 128.9 (C<sub>4</sub>), 129.5 (CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 134.1 (C<sub>5</sub>), 135.6 (CH, Ph), 138.4 (C<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>35</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup> [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 612.3899, found 612.3952.



### Synthesis of Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>99</sup>

PdCl<sub>2</sub> (361 mg, 2.0 mmol) was suspended in MeCN (43 mL) and heated to reflux for 2 h. The hot solution was filtered and the filtrate was cooled at 0 °C until a precipitate appeared. The yellow solid was recovered by filtration with a Buchner.

Yellow solid. IR (cm<sup>-1</sup>): 2333, 2302. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.38 (s, CH<sub>3</sub>).

### Attempts to isomerize 59

#### *With Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>*

Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 0.006 mmol) was added to a solution of **59** (as a 3E5E, 3E5Z, 3Z5E mixture) (12 mg, 0.02 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL) under nitrogen. After 18 h, the solvent was evaporated. <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture showed no reaction.

#### *With iodine*

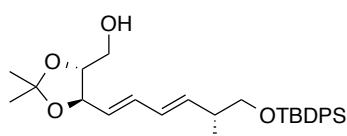
I<sub>2</sub> (1 mg, 0.003 mmol) was added to a solution of **59** (as a 3E5E, 3E5Z, 3Z5E mixture of diastereomers) (20 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). After 2 h, the solvent was removed under high pressure. Analysis by <sup>1</sup>H NMR showed degradation of the product.

### Direct oxidation of 59 to the aldehyde

(COCl)<sub>2</sub> (37 μL, 0.43 mmol) was added dropwise to a stirred solution of DMSO (62 μL, 0.9 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) at -78 °C under N<sub>2</sub>. After 10 min, **59** (64 mg, 0.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was transferred via cannula. After 45 min at -78 °C, Et<sub>3</sub>N (180 μL, 1.3 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 5 h at rt. Then, it was diluted with Et<sub>2</sub>O (25 mL) and the organic extract was washed with water (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) afforded 33 mg (65%) of aldehyde **60**.

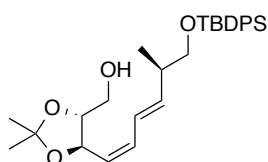
**(2R,3R,4E,6E,8R)-9-tert-Butyldiphenylsilyloxy-2,3-O-(1,1-dimethylmethylene)-8-methyl-4,6-nonadien-1-ol (56)**

PPTS (98 mg, 0.39 mmol) was added to a solution of **59** (289 mg, 0.49 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and EtOH (3.3 mL) at 0 °C. The reaction was stirred overnight at rt. Et<sub>3</sub>N (0.1 mL) was added to the reaction and the solvent was removed under high pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to yield 174 mg of **56** (75%) and 50 mg (20%) of **56Z**.



Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 9:1): 0.20. **[α]<sub>D</sub>**: +3.4 (*c* 1.15, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>25</sup> +4.4 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>)]. **IR** (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2874, 1590, 1456, 1427, 1250, 1080. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.03 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.04 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39-2.48 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.47-3.55 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.56-3.62 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.75-3.80 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.80-3.86 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4.35 (t, *J* = 8.2, 1H, H<sub>7</sub>), 5.53 (dd, *J* = 15.2, 7.9, 1H, H<sub>6</sub>), 5.68 (dd, *J* = 15.3, 7.3, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (dd, *J* = 15.3, 10.4, 1H, H<sub>4</sub>), 6.28 (dd, *J* = 15.2, 10.4, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.44 (m, 6H, Ph), 7.63-7.67 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 16.3 (C<sub>27</sub>), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 39.3 (C<sub>2</sub>), 60.7 (C<sub>9</sub>), 68.3 (C<sub>1</sub>), 77.8 (C<sub>7</sub>), 81.1 (C<sub>8</sub>), 109.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 127.0 (C<sub>6</sub>), 127.4 (CH Ph), 128.7 (C<sub>4</sub>), 129.5 (CH, Ph), 133.8 (C, Ph), 135.0 (C<sub>5</sub>), 135.6 (CH, Ph), 139.0 (C<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 498.3034, found 498.3032.

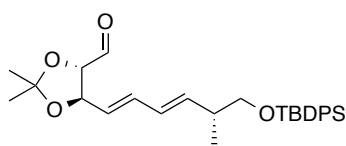
**(2R,3R,4Z,6E,8R)-9-tert-Butyldiphenylsilyloxy-2,3-O-(1,1-dimethylmethylene)-8-methyl-4,6-nonadien-1-ol (56Z)**



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.05 (s, 12H, H<sub>27</sub>+ SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 6H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 2.42-2.53 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.48-3.59 (m, 3H, H<sub>9</sub>+H<sub>1</sub>), 3.72-3.77 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.82 (dd, *J* = 12.1, 2.8, 1H, H<sub>9</sub>), 4.85 (t, *J* = 8.7, 1H, H<sub>7</sub>), 5.27-5.35 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.73 (dd, *J* = 15.0, 7.4, 1H, H<sub>3</sub>), 6.18 (t, *J* = 11.0, 1H, H<sub>5</sub>), 6.35 (dd, *J* = 15.0, 11.1, 1H, H<sub>4</sub>), 7.32-7.46 (m, 6H, Ph), 7.62-7.68 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 16.4 (C<sub>27</sub>), 19.3 (C, <sup>t</sup>Bu), 26.9 (3xCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 27.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 39.5 (C<sub>2</sub>), 60.4 (C<sub>9</sub>), 68.4 (C<sub>1</sub>), 72.9 (C<sub>7</sub>), 81.4 (C<sub>8</sub>), 109.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 124.4 (C<sub>4</sub>), 124.8 (C<sub>6</sub>), 127.6 (CH Ph), 129.5 (CH, Ph), 133.9 (C, Ph), 134.1 (C<sub>5</sub>), 135.6 (CH, Ph), 140.9 (C<sub>3</sub>). **MS** (ESI+) [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 498.3.

**(2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,7*R*)-9-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-8-methyl-2,3-*O*-(1,1-dimethylmethylene)-4,6-nonadien-1-ol (60)**

A solution of **56** (48 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was treated with NaHCO<sub>3</sub> (8 mg, 0.1 mmol) and Dess–Martin periodinane (55 mg 0.12 mmol) under N<sub>2</sub> at rt. After 1 h the mixture was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL) and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 70:30) to give 34 mg (92%) of **60**.

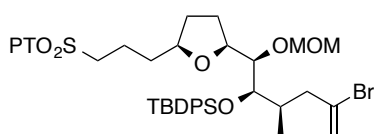


Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 70:30): 0.60. [**α**]<sub>D</sub>: +4.8 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>25</sup> +11.7 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>)]. **IR** (cm<sup>-1</sup>): 2929, 2856, 1735, 1427, 1214, 1111, 1073. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.03 (d, *J* = 6.7, 3H, H<sub>27</sub>), 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 2.38-2.50 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.50 (dd, *J* = 9.7, 6.5, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 6.3, 1H, H<sub>1</sub>), 4.06 (dd, *J* = 7.7, 2.1, 1H, H<sub>8</sub>), 4.51 (t, *J* = 7.3, 1H, H<sub>7</sub>), 5.58 (dd, *J* = 15.2, 7.3, 1H, H<sub>6</sub>), 5.71 (dd, *J* = 15.3, 7.3, 1H, H<sub>3</sub>), 6.05 (dd, *J* = 15.4, 10.4, 1H, H<sub>4</sub>), 6.29 (dd, *J* = 15.2, 10.4, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.44 (m, 6H, Ph), 7.63-7.65 (m, 4H, Ph), 9.72 (d, *J* = 2.1, 1H, H<sub>9</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 16.3 (C<sub>27</sub>), 19.3 (C, <sup>t</sup>Bu), 26.2 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 26.8 (3xCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu), 26.9 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 39.3 (C<sub>2</sub>), 68.3 (C<sub>1</sub>), 77.8 (C<sub>7</sub>), 84.7 (C<sub>8</sub>), 111.3 (C, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 125.8 (C<sub>6</sub>), 127.6 (CH, Ph), 128.4 (C<sub>4</sub>), 129.6 (CH, Ph), 133.8 (C, Ph), 135.1 (C<sub>5</sub>), 135.6 (CH, Ph), 135.6 (CH, Ph), 139.8 (C<sub>3</sub>), 199.7 (C<sub>9</sub>). **MS** (ESI+) [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 496.3.

## 6.3 End-game

### 5-(((2*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*,3*R*)-5-Bromo-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1-(methoxymethoxy)-3-methylhex-5-en-1-yl)oxolan-2-yl)propyl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (**62**)

TBPSOTf (122  $\mu$ L, 0.36 mmol) was added dropwise to a stirring solution of alcohol **31** (70 mg, 0.12 mmol) and lutidine (52  $\mu$ L, 0.49 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.9 mL) under  $\text{N}_2$ . After stirring the reaction overnight at rt, it was quenched with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL). The organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to give 86 mg (87%) of **62**.

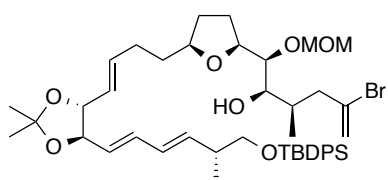


Yellowish oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5.  $[\alpha]_D^{25}$ : +0.77 (*c* 0.52,  $\text{CHCl}_3$ ). IR: 2930, 1637, 1340, 1151, 1104, 1073, 1037, 703.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.84 (d,  $J = 6.8$ , 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 1.08 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.37-1.45 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.76 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.84-1.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.99 (m, 1H,  $\text{H}_{20'}$ ), 1.99-2.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17-2.24 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.79-2.86 (m, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.22 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (dd,  $J = 5.7$ , 3.6, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.75 (dd,  $J = 5.9$ , 3.6, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.78-3.85 (m, 3H,  $\text{H}_{13}+\text{H}_{10}$ ), 4.06-4.13 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 4.41-4.49 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.34 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 5.43 (s, 1H,  $\text{H}_{29'}$ ), 7.35-7.45 (m, 6H, Ph), 7.58-7.63 (m, 3H, Ph), 7.67-7.72 (m, 6H, Ph).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.0 ( $\text{C}_{28}$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{C}_{19}$ ), 44.8 ( $\text{C}_{20}$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 77.2 ( $\text{C}_{18}$ ), 78.2 ( $\text{C}_{13}$ ), 78.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 81.8 ( $\text{C}_{17}$ ), 97.3 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 117.7 ( $\text{C}_{29}$ ), 125.1 (CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 129.8 (CH, Ph), 131.4 (CH, Ph), 133.1 (C), 133.6 (C), 133.6 (C), 134.2 (C), 136.2 (CH, Ph), 136.3 (CH, Ph), 153.5 (C). HRMS (ESI+) calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{BrNO}_6\text{SSi}^+ [M+\text{NH}_4]^+$ : 828.2820, found 828.2801.

### Compound 61

A 0.5 M solution of KHMDS in toluene (209  $\mu$ L, 0.10 mmol) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **31** (18 mg, 0.03 mmol), aldehyde **60** (20 mg, 0.04 mmol) in dry DMF/HMPA (4:1, 0.8 mL) at  $-65$   $^\circ\text{C}$  under Ar. After the addition, the temperature was

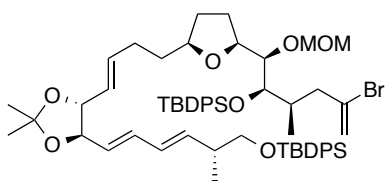
raised to rt and the reaction mixture was stirred for 3 h. The reaction was then quenched with a pH=7 solution (15 mL) and Et<sub>2</sub>O (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL), the organic phases were combined and washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1 to 7:3) to afford 8 mg (30%) of **61**.



Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.5. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.90 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>28</sub>), 1.01-1.105 (m, 12H, H<sub>30</sub> + SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41-1.47 (m, 7H, 2xC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.47-1.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.87-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.39-2.49 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.58-2.61 (m, 1H, OH), 2.95 (d, *J* = 11.0, 1H, H<sub>20'</sub>), 3.22-3.26 (m, 1H, OCH), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.46-3.60 (m, 3H, OCH<sub>2</sub> + H<sub>1</sub>), 3.82 (dd, *J* = 13.0, 6.4, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.99-4.12 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 4.73 (d, *J* = 6.7, 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.97 (d, *J* = 6.8, 1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.37-5.45 (m, 2H, H<sub>29</sub>+H<sub>9</sub>), 5.46-5.54 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.59 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.64 (dd, *J* = 15.4, 7.3, 1H, H<sub>3</sub>), 5.73-5.84 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 6.05 (dd, *J* = 15.1, 10.5, 1H, H<sub>4</sub>), 6.24 (dd, *J* = 15.1, 10.5, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.45 (m, 6H, Ph), 7.61-7.68 (m, 4H, Ph). **MS** (ESI+) [M+Na]<sup>+</sup>: 842.4072.

### Compound 63

A 0.5 M solution of KHMDS in toluene (225 μL, 0.11 mmol) was added dropwise to a stirred solution of sulfone **62** (61 mg, 0.07 mmol), aldehyde **60** (43 mg, 1.2 mmol) and 18-crown-6 (30 mg, 0.11 mmol) in dry DMF (0.9 mL) at -65 °C under Ar. After the addition, the temperature was raised to rt and the reaction mixture was then stirred for 4 h. The reaction was quenched with a pH=7 buffer (15 mL) and Et<sub>2</sub>O (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL), the organic phases were combined and washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1 to 7:3) to afford 55 mg (68%) of **63** and 16 mg of **62**.

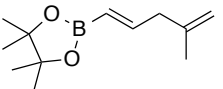


Colorless oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 9:1): 0.45. [α]<sub>D</sub>: -2.3 (c 0.59, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 2957, 2930, 2856, 1624, 1472, 1427, 1383, 1241, 1150, 1111, 1050. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.84 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>28</sub>), 1.02-1.05 (m, 12H, H<sub>27</sub>+SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.09 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29-1.39 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.49 (m, 7H,

2xC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.54-1.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.77 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 1.80-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (dd, *J* = 14.1, 10.7, 1H, H<sub>20</sub>), 2.05-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.24 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 2.37-2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.77-2.81 (m, 1H, H<sub>20'</sub>), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.56 (m, 3H, H<sub>17</sub>+H<sub>1</sub>), 3.72-3.76 (m, 2H, H<sub>13</sub>+H<sub>18</sub>), 4.02-4.11 (m, 3H, H<sub>16</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>), 4.50 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.34 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 5.38-5.45 (m, 2H, H<sub>29</sub>+H<sub>9</sub>), 5.50 (dd, *J* = 15.2, 6.8, 1H, H<sub>6</sub>), 5.64 (dd, *J* = 15.3, 7.3, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (dt, *J* = 13.6, 6.5, 1H, H<sub>10</sub>), 6.05 (dd, *J* = 15.5, 10.3, 1H, H<sub>4</sub>), 6.25 (dd, *J* = 15.2, 10.4, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.45 (m, 12H, Ph), 7.63-7.67 (m, 4H, Ph), 7.67-7.72 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 15.7 (C<sub>28</sub>), 16.3 (C<sub>27</sub>), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C<sub>15</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (C<sub>19</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (C<sub>2</sub>), 44.9 (C<sub>20</sub>), 55.6 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 68.4 (C<sub>1</sub>), 77.1 (C<sub>18</sub>), 78.4 (C<sub>13</sub>), 78.7 (OCH), 81.7 (OCH), 82.0 (C<sub>17</sub>), 82.3 (OCH), 97.3 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 108.6 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 117.6 (C<sub>29</sub>), 125.8 (C<sub>9</sub>), 126.6 (C<sub>6</sub>), 127.5 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 128.9 (C<sub>4</sub>), 129.5 (CH, Ph), 129.7, 129.7, 133.6 (C, Ph), 133.7 (C, Ph), 133.8 (C, Ph), 133.9 (C, Ph), 134.2 (C<sub>21</sub>), 134.2 (C<sub>5</sub>), 135.6 (CH, Ph), 136.2 (CH, Ph+C<sub>10</sub>), 136.3 (CH, Ph), 138.4 (C<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>61</sub>H<sub>87</sub>BrNO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 1080.5199, found 1080.5212.

**(E)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-methylpenta-1,4-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (65)**<sup>30</sup>

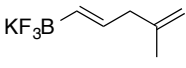
A solution of 2nd generation Hoveyda–Grubbs catalyst (127 mg, 0.02 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added via cannula to a mixture of vinylboronic acid pinacol ester (1.7 mL, 0.10 mmol) and 2-methyl-1,4-pentadiene (1.0 g, 0.11 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL). After refluxing the mixture for 20 h, the solvent was evaporated and the residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 95:5) to give 1.7 g (80%) of **65**.

 **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.24 (s, 12H, 4 CH<sub>3</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>30</sub>), 2.84 (d, *J* = 6.6, 2H, H<sub>24</sub>), 4.70-4.73 (m, 1H, H<sub>26</sub>), 4.75-4.78 (m, 1H, H<sub>26'</sub>), 5.47 (dt, *J* = 17.8, 1.5, 1H, H<sub>22</sub>), 6.62 (dt, *J* = 17.8, 6.6, 1H, H<sub>23</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 22.4 (C<sub>30</sub>), 24.7 (4 CH<sub>3</sub>), 44.4 (C<sub>24</sub>), 83.0 (2 C<sub>q</sub>), 111.6 (C<sub>26</sub>), 143.2 (C<sub>23</sub>), 153 (C<sub>25</sub>).

**Potassium trifluoro[(E)-2-methyl-1,4-pentadienyl]borate (66)**

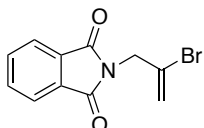
**65** (712 mg, 3.4 mmol) was stirred in acetonitrile/water (1:1, 16 mL) in the presence of KF (1.28 g, 13.6 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.5 mL). After 5 min, tartaric acid (1.05 g, 2.05 mmol) in THF (6

mL) and water (0.5 mL) was added and a white solid precipitated. After 10 min, the solid was filtrated and the solvent was evaporated. The precipitated was stirred with hexanes for 30 min, filtered and washed with hexanes to obtain a **66** as a solid (456 mg, 71%).

 Pale brown solid.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz):  $\delta$  1.69 (s, 3H,  $\text{C}_{30}$ ), 2.67 (d,  $J = 6.4$ , 2H,  $\text{H}_{24}$ ), 4.63-4.67 (m, 2H,  $\text{H}_{26}$ ), 5.31-5.41 (m, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 5.56-5.67 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  22.5 ( $\text{C}_{30}$ ), 45.2 ( $\text{C}_{24}$ ), 110.1 ( $\text{C}_{26}$ ), 134.3 (q,  $J = 4.5$ ,  $\text{C}_{23}$ ), 147.0 ( $\text{C}_{25}$ ). Spectroscopic data are in agreement with those previously reported in the literature.<sup>30</sup>

### 2-(2-Bromoallyl)isoindoline-1,3-dione (**67**)

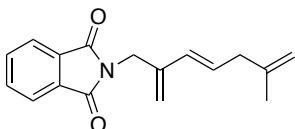
2,3-dibromoprop-1-ene (1 mL, 9 mmol) was added to a suspension of potassium phthalimide (2 g, 0.01 mol) in DMF (20 mL). The mixture was stirred for 18 h at rt and was quenched with water (100 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 mL) and the combined organic extracts were washed with a 0.2 M solution NaOH (100 mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford 1.6 g (60%) of **67**.



White solid.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 1:1): 0.6.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4.49 (d,  $J = 1.3$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.53-5.59 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.78-5.71 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7.68-7.74 (m, 2H, Ar), 7.78-7.87 (m, 2H, Ar).

### General procedure for the Suzuki–Molander cross-coupling reactions

A solution of **67** (20 mg, 0.08 mmol), organotrifluoroborate **66** (28 mg, 0.15 mmol),  $\text{CsCO}_3$  (73 mg, 0.23 mmol), the corresponding Pd source (0.004 mmol) and phosphine in  $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 1.5 mL) was heated for 4 h at 70 °C under an Ar atmosphere. The reaction was then quenched with water (10 mL) and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The residue was analysed by  $^1\text{H NMR}$ .

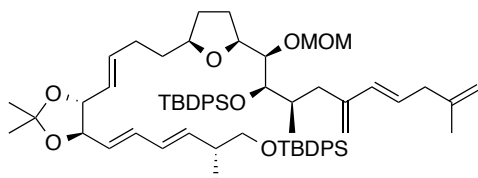


$R_f$  (hexanes/EtOAc 6:4): 0.4.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.72

(s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ), 2.81 (d,  $J = 6.8$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{C}$ ), 4.46 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.72 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 4.75 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 4.91 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5.09 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5.90-5.97 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 6.15 (d,  $J = 16.0$ , 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 7.72-7.75 (m, 2H, Ar), 7.86-7.89 (m, 2H, Ar).

### Compound 69

A solution of **63** (68 mg, 0.06 mmol), organotrifluoroborate **66** (30 mg, 0.15 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.3 mg, 0.02 mmol),  $\text{PPh}_3$  (10 mg, 0.03 mmol) and  $\text{CsCO}_3$  (62 mg, 0.2 mmol) in degassed THF:H<sub>2</sub>O (10:1, 1.3 mL) was heated for 4 h at 70 °C and under an Ar atmosphere. The reaction was quenched with water (20 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3x10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1) to give 64 mg (95%) of **3**.



Yellowish oil.  $R_f$  (hexanes/EtOAc 9:1): 0.45.  $[\alpha]_D$ :

-3.5 ( $c$  1.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR: 3071, 2957, 2929, 2856, 1653, 1590, 1471, 1461, 1427, 1377, 1110.  $^1\text{H}$

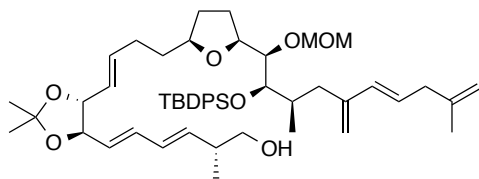
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.83 (d,  $J = 6.7$ , 3H,

$\text{H}_{28}$ ), 1.00-1.05 (m, 12H,  $\text{H}_{27}+\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 1.08 (s, 9H,  $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 1.28-1.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (s, 7H,  $2\times\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2+\text{CH}_2$ ), 1.68-1.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{H}_{30}$ ), 1.71-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97-2.12 (m, 3H,  $\text{H}_{19}+\text{CH}_2$ ), 2.38-2.48 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.65-2.76 (m, 3H,  $\text{H}_{20}+\text{H}_{24}$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.45-3.56 (m, 3H,  $\text{H}_{17}+\text{H}_1$ ), 3.68-3.73 (m, 2H,  $\text{H}_{13}+\text{H}_{18}$ ), 3.96-4.12 (m, 3H,  $\text{H}_{16}+\text{H}_7+\text{H}_8$ ), 4.50-4.54 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.72 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 4.74 (s, 2H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 4.89 (s, 1H,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5.40 (dd,  $J = 15.3, 7.2$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.50 (dd,  $J = 15.1, 6.8$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.65 (dd,  $J = 15.5, 7.2$ , 2H,  $\text{H}_3+\text{H}_{23}$ ), 5.77 (dt,  $J = 14.6, 6.9$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 5.94-6.09 (m, 2H,  $\text{H}_{22}+\text{H}_4$ ), 6.25 (dd,  $J = 15.1, 10.4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.33-7.44 (m, 12H, Ph), 7.61-7.67 (m, 4H, Ph), 7.67-7.77 (m, 4H, Ph).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  16.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 16.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 19.3 ( $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 19.7 ( $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 22.5 ( $\text{C}_{30}$ ), 26.9 ( $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 27.1 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 27.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{C}_{19}$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{C}_{20}$ ), 39.3 ( $\text{C}_2$ ), 41.4 ( $\text{C}_{24}$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 68.4 ( $\text{C}_1$ ), 78.0 (OCH), 78.3 (OCH), 79.2 ( $\text{C}_{16}$ ), 81.8 (OCH), 82.0 ( $\text{C}_{17}$ ), 82.3 (OCH), 97.3 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 108.6 ( $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 110.8 ( $\text{C}_{26}$ ), 115.1 ( $\text{C}_{29}$ ), 125.7 ( $\text{C}_9$ ), 126.6 ( $\text{C}_6$ ), 127.6 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 128.9 ( $\text{C}_4$ ), 129.5 (CH, Ph), 133.7 ( $\text{C}_{22}$ ), 133.8 (C), 133.8 (C), 133.9 (C), 133.9 (C), 134.9 ( $\text{C}_5$ ), 134.8 (CH, Ph), 135.6 (CH, Ph), 136.2 (CH, Ph+ $\text{C}_{10}$ ), 136.4 (CH, Ph), 138.3 ( $\text{C}_3$ ), 144.6 ( $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 144.7 ( $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ). HRMS (ESI+) calcd for  $\text{C}_{67}\text{H}_{96}\text{NO}_7\text{Si}_2^+$  [ $M+\text{NH}_4$ ] $^+$ : 1082.6720, found 1082.6700.



**Alcohol 70**

A 1 M solution of TBAF in THF (31  $\mu$ L, 0.03 mmol) was added to a solution of **69** (30 mg, 0.28 mmol) in THF (2.8 mL) under Ar at 0 °C. After 18 h at 4 °C, SiO<sub>2</sub> was added to the reaction and the solvent was removed under high pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to yield 22 mg (97%) of **28**.



Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.45.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +3.7 (*c* 0.78, CHCl<sub>3</sub>). **IR**: 3481, 2928, 2856, 1458, 1427, 1376, 1217, 1105, 1038. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.83 (d, *J* = 6.7, 3H, H<sub>28</sub>),

1.01 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.08 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30-1.32 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.39-1.45 (m, 7H, 2xC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.59-1.66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.75 (m, 5H, H<sub>30</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.79-1.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.95-2.13 (m, 3H, H<sub>19</sub>+CH<sub>2</sub>), 2.37-2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.60-2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.74 (d, *J* = 7.1, 2H, H<sub>24</sub>), 3.24 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.43 (dd, *J* = 10.4, 7.4, 1H, H<sub>1</sub>), 3.48-3.54 (m, 2H, H<sub>1</sub>+H<sub>17</sub>), 3.69-3.75 (m, 2H, H<sub>13</sub>+H<sub>18</sub>), 3.98-4.10 (m, 3H, H<sub>16</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>), 4.52 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.58-4.75 (m, 3H, C=CH<sub>2</sub>), 4.89 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 5.40 (dd, *J* = 15.3, 7.2, 1H, H<sub>9</sub>), 5.51-5.68 (m, 3H, H<sub>3</sub>+H<sub>6</sub>+H<sub>23</sub>), 5.76 (dt, *J* = 15.4, 6.7, 1H, H<sub>10</sub>), 5.99 (d, *J* = 15.8, 1H, H<sub>22</sub>), 6.14 (dd, *J* = 15.3, 10.3, 1H, H<sub>4</sub>), 6.28 (dd, *J* = 15.2, 10.5, 1H, H<sub>5</sub>), 7.34-7.43 (m, 6H, Ph), 7.66-7.76 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  16.1 (C<sub>28</sub>), 16.3 (C<sub>27</sub>), 19.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.5 (C<sub>30</sub>), 27.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (C<sub>19</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (C<sub>2</sub>), 41.4 (C<sub>24</sub>), 55.6 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 67.2 (C<sub>1</sub>), 78.0 (OCH), 78.3 (OCH), 79.2 (C<sub>16</sub>), 81.7 (OCH), 82.0 (C<sub>17</sub>), 82.3 (OCH), 97.3 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 108.6 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 110.8 (C=CH<sub>2</sub>), 115.1 (C=CH<sub>2</sub>), 125.6 (C<sub>9</sub>), 127.4 (CH=CH+2xCH, Ph), 127.7 (C<sub>23</sub>), 129.6 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 130.2 (C<sub>4</sub>), 133.6 (C<sub>22</sub>), 133.7 (C<sub>5</sub>), 133.9 (C), 133.9 (C), 136.2 (C<sub>10</sub>), 136.4 (CH, Ph), 137.7 (C), 144.6 (C=CH<sub>2</sub>), 144.7 (C=CH<sub>2</sub>). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>51</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>7</sub>Si<sup>+</sup> [*M*+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 844.5542, found 844.5539.

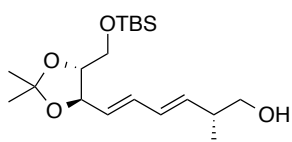
**(2R,3E,5E,7R,8R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-7,8-O-(1,1-dimethylmethylene)-3,5-nonadien-1-ol (71)**

*Via selective deprotection of 50*

NaH (6 mg, 0.16 mmol) was added to a solution of **50** (81 mg, 0.13 mmol) in HMPA (1.3 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub>. After 3 h at 0 °C, 2 M solution of HCl (55 μL) was added to the reaction and the solvent was removed under high pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 9:1 to 8:2) to yield 56 mg of **50** (70%) and 23 mg (30%) of **56**.

*Via Julia–Kocienski of 49 and 42*

A solution of **49** (110 mg, 0.30 mmol), **42** (93 mg, 0.31 mmol), 18-crown-6 (210 mg, 0.77 mmol) in anhydrous DMF (3.1 mL) under Ar at –65 °C was treated with KHMDS (0.5 M solution in toluene, 1.6 mL, 0.79 mmol). After 5 hours at –40 °C, the mixture was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with Et<sub>2</sub>O (2x50 mL). The organic extracts were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to give 20 mg (19%) of **71**.

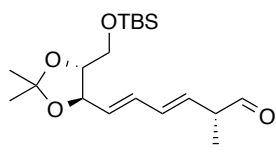


Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.45. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.06 (s, 6H, 2xSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H, H<sub>27</sub>), 1.41 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35-2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 7.4 1H, H<sub>1</sub>), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 5.7, 1H, H<sub>1</sub>), 3.71-3.77 (m, 3H, H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>), 4.32-4.40 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.60 (dd, *J* = 15.2, 7.9, 1H, H<sub>3</sub>), 5.63 (dd, *J* = 15.2, 7.5, 1H, H<sub>6</sub>), 6.13 (dd, *J* = 15.2, 10.3, 1H, H<sub>4</sub>), 6.28 (dd, *J* = 15.1, 10.4, 1H, H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ –5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.3 (C<sub>27</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 36.7 (C<sub>2</sub>), 62.4 (C<sub>9</sub>), 67.2 (C<sub>1</sub>), 78.7 (C<sub>7</sub>), 81.3 (C<sub>8</sub>), 109.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.9 (C<sub>6</sub>), 130.3 (C<sub>4</sub>), 133.4 (C<sub>5</sub>), 137.4 (C<sub>3</sub>). **MS** (ESI+) [*M*+Na]<sup>+</sup>: 379.2276.

**(2R,3E,5E,7R,8R)-9-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-7,8-O-(1,1-dimethylmethylene)-3,5-nonadienal (72)**

A solution of **71** (20 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was treated with NaHCO<sub>3</sub> (7 mg, 0.09 mmol) and Dess–Martin periodinane (23 mg 0.05 mmol) under N<sub>2</sub> at rt. After 30

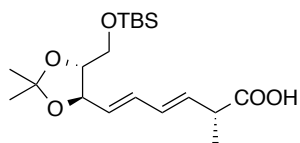
minutes the mixture was quenched with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10 mL). The organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , concentrated and used directly in the next oxidation.



$R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  70:30): 0.7.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.07 (s, 6H, 2x $\text{SiCH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.23 (d,  $J = 7.0$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 3.07-3.17 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.71-3.79 (m, 3H,  $\text{H}_8+\text{H}_9$ ), 4.38 (t,  $J = 7.1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.65 (dd,  $J = 14.0$ , 7.4, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.70 (dd,  $J = 14.8$ , 7.0, 1H,  $\text{H}_6$ ), 6.19 (dd,  $J = 15.5$ , 10.1, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.32 (dd,  $J = 15.1$ , 10.4, 1H,  $\text{H}_5$ ), 9.56 (d,  $J = 1.6$ , 1H,  $\text{H}_1$ ).

**(2*R*,3*E*,5*E*,7*R*,8*R*)-9-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-7,8-*O*-(1,1-dimethylmethylene)-3,5-nonadienoic acid (73)**

Crude aldehyde **72** was directly dissolved in  $t\text{BuOH}$  (1.8 mL) and water (1.8 mL). After cooling to 0 °C, 2-methyl-2-butene (0.19 mL),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (44 mg, 0.36 mmol) and  $\text{NaClO}_2$  (21 mg, 0.18 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was stirred vigorously for 2.5 h at rt, diluted with  $\text{EtOAc}$  (10 mL), and quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with  $\text{EtOAc}$  (2x10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated. Flash column chromatography (hexanes/ $\text{EtOAc}$  8:2) provided acid **73** (5 mg, 40% over 2 steps).

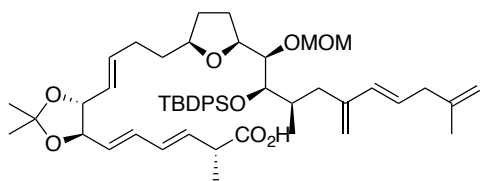


Yellowish oil.  $R_f$  (hexanes/ $\text{EtOAc}$  7:3): 0.35.  $\text{IR}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2926, 2854, 1709, 1461, 1252, 1082.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (d,  $J = 7.0$ , 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CCH}_3\text{CH}_3$ ), 3.19-3.26 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.69-3.78 (m, 3H,  $\text{H}_8+\text{H}_9$ ), 4.37 (t,  $J = 7.1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.67 (dd,  $J = 15.1$ , 7.3, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.78 (dd,  $J = 15.1$ , 7.9, 1H,  $\text{H}_6$ ), 6.16 (dd,  $J = 15.1$ , 10.3, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.29 (dd,  $J = 15.2$ , 10.5, 1H,  $\text{H}_5$ ).  $\text{MS}$  (ESI-)  $[M+\text{H}]^-$ : 369.2.

**Acid 74**

A suspension of **70** (11 mg, 0.01 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (5 mg, 0.05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) was treated with Dess–Martin periodinane (7.3 mg 0.017 mmol) under Ar at rt. After 1 h the mixture was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL) and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x5 mL). The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The aldehyde was used directly in the next step.

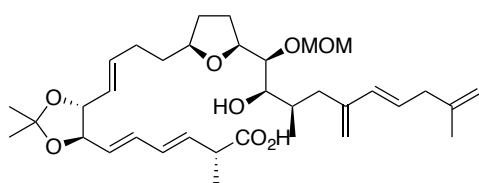
NaClO<sub>2</sub> (6 mg, 0.06 mmol) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (16 mg, 0.3 mmol) in water (0.7 mL) were added to a solution of the crude aldehyde in <sup>t</sup>BuOH (0.7 mL), 2-methyl-2-butene (71 μL, 0.6 mmol) and isoprene (13 μL, 0.6 mmol). After 1 h at 0 °C, the reaction was quenched with water (10 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (3x5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) to give 10 mg (91%) of the acid **74**.



Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** (hexanes/EtOAc 7:3): 0.15. **[α]<sub>D</sub>**: -10.5 (*c* 0.96, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3448, 2927, 2855, 1734, 1711, 1462, 1424, 1377, 1238, 1109, 1038, 704. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.83 (d, *J* = 6.6, 3H, H<sub>28</sub>), 1.08 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 (d, *J* = 7.0, 3H, H<sub>27</sub>), 1.23-1.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 6H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42-1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, H<sub>30</sub>), 1.66-1.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.87-2.04 (m, 5H, H<sub>19</sub>+CH<sub>2</sub>), 2.66-2.74 (m, 2H, H<sub>24</sub>), 3.22 (m, 4H, H<sub>2</sub>+OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.53 (m, 1H, OCH), 3.68-3.78 (m, 2H, OCH), 3.98-4.10 (m, 3H, OCH), 4.50-4.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 4.74 (s, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 4.89 (s, 1H, C=CH<sub>2</sub>), 5.32-5.32 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 5.51-5.68 (m, 2H, CH=CH), 5.70-5.79 (m, 2H, CH=CH), 5.98 (d, *J* = 15.8, 1H, H<sub>22</sub>), 6.05-6.20 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 6.22-6.30 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.33-7.43 (m, 6H, Ph), 7.66-7.76 (m, 4H, Ph). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 16.1 (C<sub>28</sub>), 17.0 (C<sub>27</sub>), 19.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.5 (C<sub>30</sub>), 27.0 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (C<sub>19</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (C<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 77.9 (OCH), 78.2 (OCH), 79.3 (OCH), 82.7 (OCH), 82.2 (OCH), 82.4 (OCH), 97.2 (OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 108.8 (CCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 110.8 (C=CH<sub>2</sub>), 115.1 (C=CH<sub>2</sub>), 125.5 (C<sub>9</sub>), 127.7 (CH=CH), 127.5 (CH, Ph), 128.5 (CH=CH), 129.7 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 130.7 (C<sub>4</sub>), 133.1 (CH=CH), 133.4 (CH=CH), 133.7 (C<sub>22</sub>), 133.8 (C, Ph), 133.9 (C, Ph), 136.2 (CH, Ph), 136.4 (CH, Ph), 136.7 (CH=CH), 144.6 (C=CH<sub>2</sub>), 144.7 (C=CH<sub>2</sub>), 176.9 (C, COOH). **HRMS** (ESI+) calcd for C<sub>51</sub>H<sub>71</sub>O<sub>8</sub>Si<sup>-</sup> [*M*-H]<sup>-</sup>: 839.4924, found 839.4934.

**Seco acid 76**

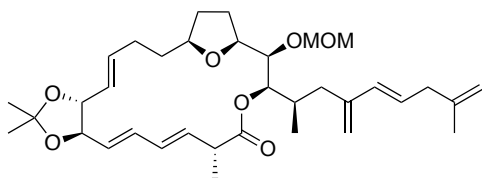
A 1 M solution of TBAF in THF (21  $\mu$ L, 0.02 mmol) was added to a solution of **74** (6 mg, 0.007 mmol) in THF (0.23 mL) under Ar at 0 °C. The reaction was stirred at 45 °C for 2 h and 1 M solution of TBAF in THF (21  $\mu$ L, 0.01 mmol) was added and stirred for 2 h before the addition of the last portion of 1 M solution of TBAF (21  $\mu$ L, 0.01 mmol). The reaction was finished within 2 h and filtered through a short path of silica (hexanes/EtOAc/AcOH 1:1:0.01). After concentration, the residue was purified on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5) to give 3.5 mg (95%) of the seco-acid **76**.



Colorless oil.  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5): 0.3. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.85 (d,  $J$  = 6.5, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 7.0, 3H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 3.63 (d,  $J$  = 8.3, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.7-2.79 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 10.2, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.62 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 4.69-4.71 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 6.8, 1H), 5.38 (dd,  $J$  = 14.9, 7.4, 1H), 5.55 (dd,  $J$  = 14.7, 7.8, 1H), 5.61-5.79 (m, 3H), 6.06 (d,  $J$  = 15.5, 1H), 6.13-6.23 (m, 1H). HRMS (ESI+) calcd for C<sub>35</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 601.3746, found 601.3736.

**Macrolactone 77**

Ethoxyacetylene (40% in hexanes, 4  $\mu$ L, 0.02 mmol) was added to a solution of the seco acid **76** (5 mg, 0.009 mmol) and [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub> (0.25 mg, 0.0004 mmol) in toluene (0.8 mL) at 0 °C. The mixture was warmed to rt and stirred for 1 h. The solution was filtered through a pad of silica gel, and silica gel was washed with dry Et<sub>2</sub>O (7 mL) under Ar atmosphere. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (0.4 mL) and added to a solution of CSA (10 mg/10 mL toluene, 0.2 mL, 0.0009 mmol) in toluene (1 mL). The reaction mixture was heated to 50 °C for 2 h and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc 8:2 to EtOAc) to afford lactone **77** (1 mg).



**HRMS** (ESI+) calcd for  $C_{35}H_{53}NaO_7^+$   $[M+Na]^+$ :  
607.3605, found 607.3619.



## **Acrònims i abreviacions**

---





## 7 Acrònims i abreviacions

La majoria dels acrònims i abreviatures utilitzats estan basats en la llista “*Standard abbreviations and acronyms, Guidelines for authors*” *J. Org. Chem.* N'hem afegit alguns més tal com s'indica a continuació:

9-BBN	9-borabiclo[3.3.1]nonà
BT	benzotiazol-2-il
<i>c</i>	concentració
CSA	àcid camforasulfònic
dba	dibenzilidenacetona
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilat de dietil
DIBALH	hidrur de diisobutilalumini
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
Diss	dissolvent
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	Periodinà de Dess–Martin
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
DMSO	Dimetil sulfòxid, sulfòxid de dimetil
ET	estat de transició
GP	grup protector
Het	heterocicle
HMDS	hexametildisilazà
JK	reacció de Julia–Kocienski
lit.	literatura
H–G II	catalitzador de Hoveyda–Grubbs de segona generació
HMPA	hexametilfosforamida
IBX	àcid 2-iodobenzoic
MTI	<i>Microtubule Inhibitors</i>
MOM	metoximetil
MP	material de partida
Ms	mesil (metilensulfonil)
ox	oxidant
PMB	<i>p</i> -metoxibenzil
PMP	<i>p</i> -metoxifenil

## Síntesi de l'amfidinolida E

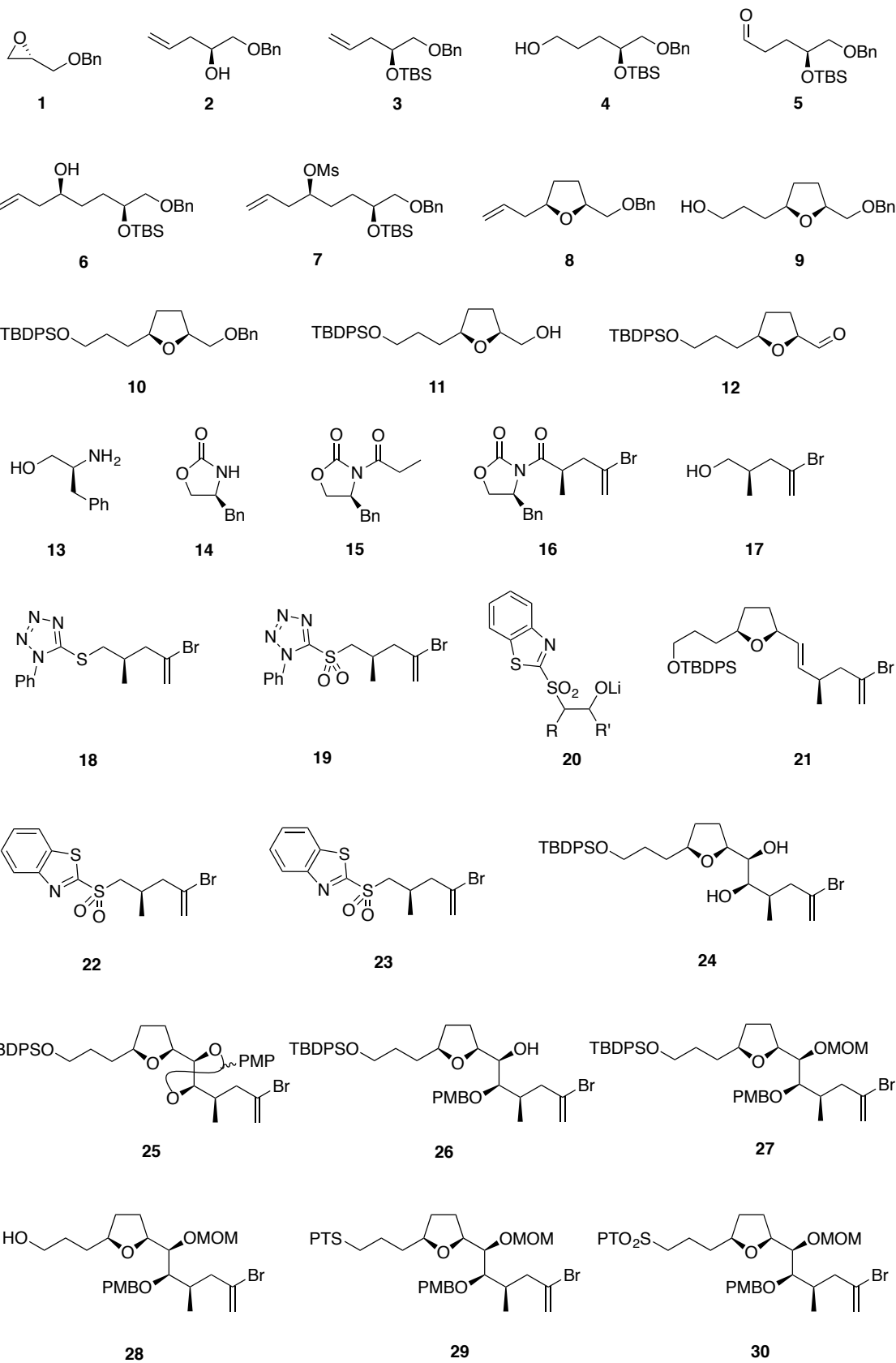
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
PT	1-fenil-1- <i>H</i> -tetrazol-5-il
RCM	ring closing metathesis
rd	realció diastereomèrica
Rdt	rendiment
t.a.	temperatura ambient
TBAF	fluorur de tetrabutilamoni
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TES	trietilsilil
Tf	triflil (trifluorometansulfonil)
THF	tetrahidrofurà
TIPS	triisopropilsilil
TMS	trimetilsilil
Ts	tosil ( <i>p</i> -toluensulfonat)
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantena
X <sub>E</sub>	auxiliar quiraral d'Evans
XPhos-Pd-G3	(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladi(II) metansulfonat

## Índex de compostos

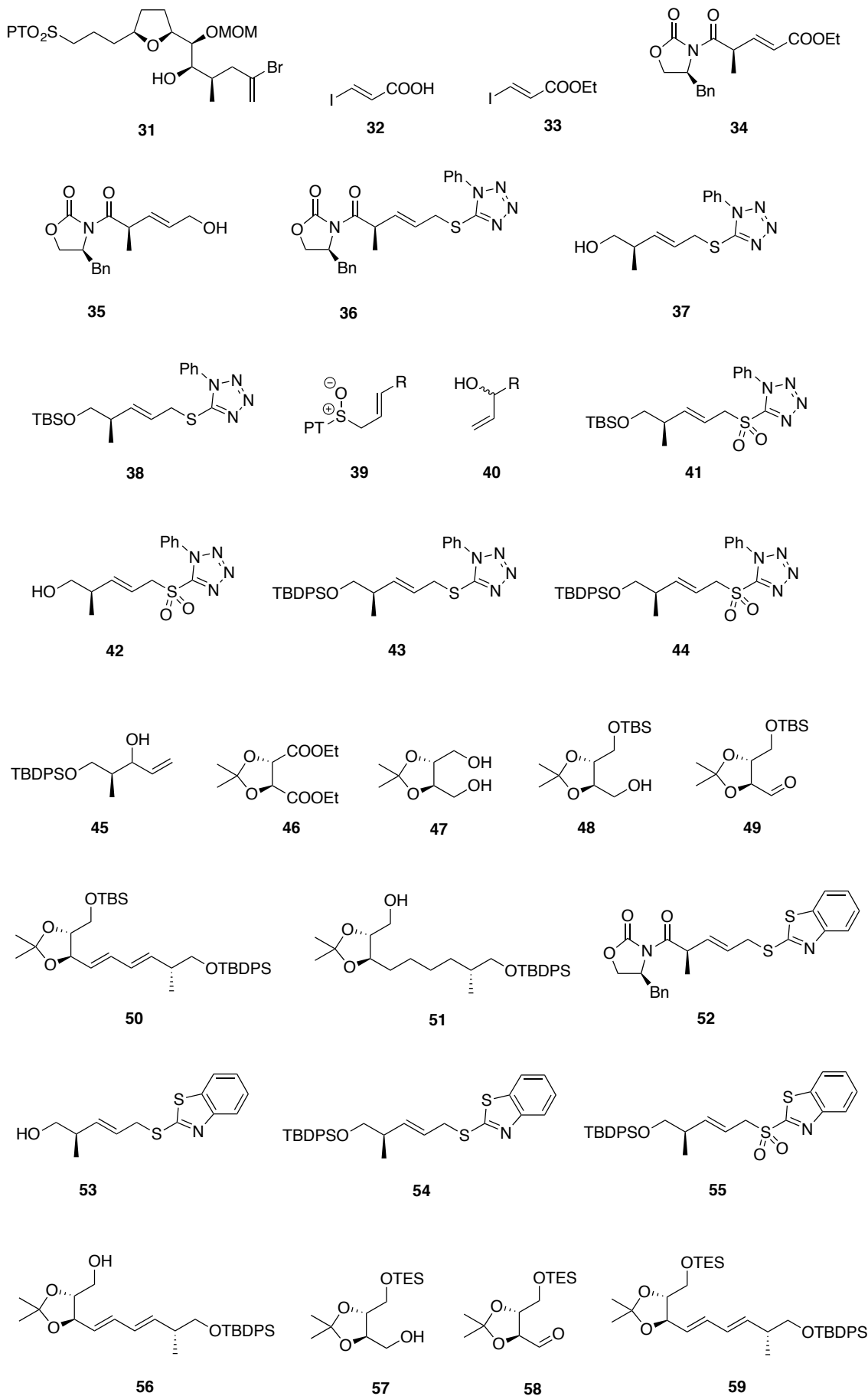
---

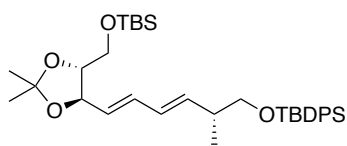


## 8 Índex de compostos

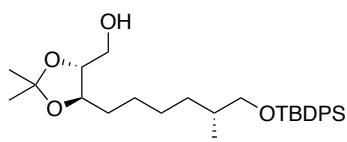


Síntesi de l'amfidinolida E

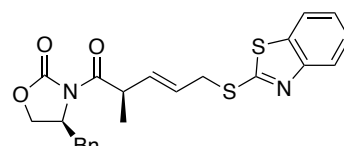




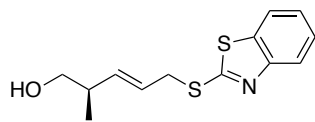
50



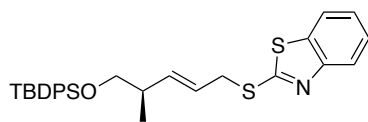
51



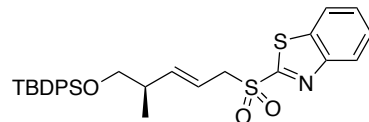
52



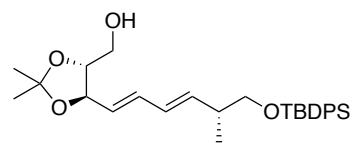
53



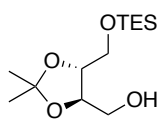
54



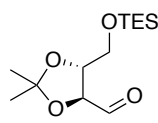
55



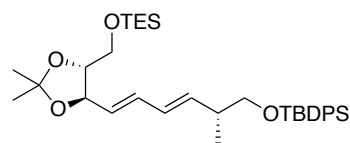
56



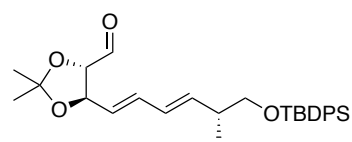
57



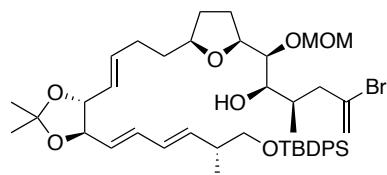
58



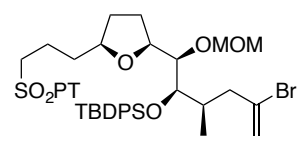
59



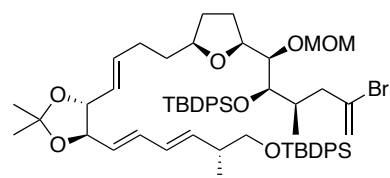
60



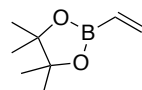
61



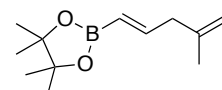
62



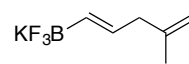
63



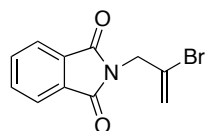
64



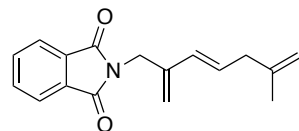
65



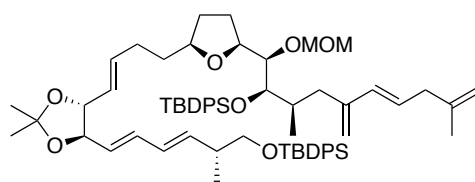
66



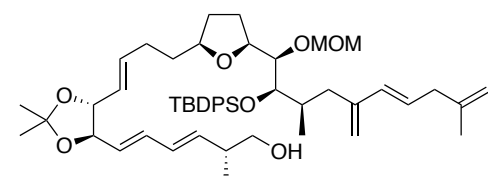
67



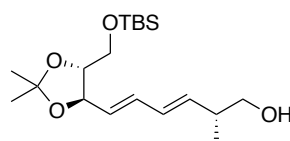
68



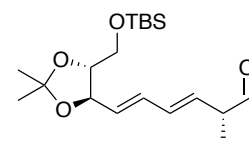
69



70



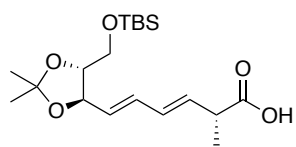
71



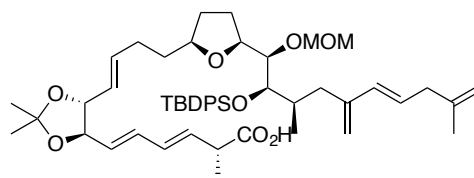
72



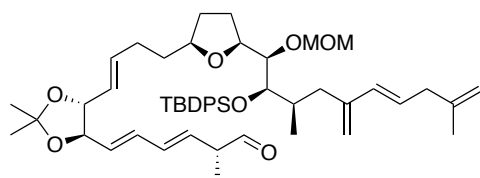
Síntesi de l'amfidinolida E



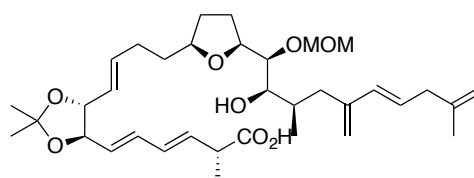
73



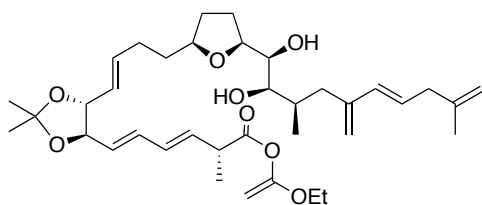
74



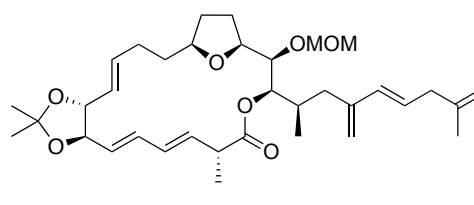
75



76



77



78

## **Bibliografia**

---



## 9 Bibliografia

- (1) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. prof.* **2007**, *70*, 461.
- (2) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16* (6), 981.
- (3) Olivera, B. M. *Drugs from Sea* **2000**, 74.
- (4) Wallace, M. S. *Expert Rev. Neurother.* **2006**, *6* (10), 1423.
- (5) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. a; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (15), 4512.
- (6) Mayer, A. M. S.; Glaser, K. B.; Cuevas, C.; Jacobs, R. S.; Kem, W.; Little, R. D.; McIntosh, J. M.; Newman, D. J.; Potts, B. C.; Shuster, D. E. *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31* (6), 255.
- (7) Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753.
- (8) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Walchli, M. R.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (2), 490.
- (9) Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21* (1), 77.
- (10) Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451.
- (11) Kobayashi, J. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2008**, *61* (5), 271.
- (12) Perez, E. a. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8* (8), 2086.
- (13) Usui, T.; Kazami, S.; Dohmae, N.; Mashimo, Y.; Kondo, H.; Tsuda, M.; Terasaki, A. G.; Ohashi, K.; Kobayashi, J.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11* (9), 1269.
- (14) Saito, S. Y.; Feng, J.; Kira, A.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *320* (3), 961.
- (15) Trigili, C.; Pera, B.; Barbazanges, M.; Cossy, J.; Meyer, C.; Pineda, O.; Rodríguez-Escrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Díaz, J. F.; Barasoain, I. *ChemBioChem* **2011**, *12* (7), 1027.
- (16) Sánchez, D.; Andreou, T.; Costa, A. M.; Meyer, K. G.; Williams, D. R.; Barasoain, I.; Díaz, J. F.; Lucena-Agell, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 150623081629002.
- (17) Rodríguez-Escrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5191.
- (18) Mola, L.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (4), 900.
- (19) Jun'ichi Kobayashi, Masami Ishibashi, Tetsuya Murayama, Masako Takamatsu, Michiko Iwamura, Y. O. and T. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (10), 3421.

- (20) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (5), 1651.
- (21) Gurjar, M. K.; Mohapatra, S.; Phalgune, U. D.; Puranik, V. G.; Mohapatra, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (42), 7899.
- (22) Bertrand, P.; El Sukkari, H.; Gesson, J.-P.; Renoux, B. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, *1999* (02), 330.
- (23) Mohapatra, S.; Nayak, S.; K. Mishra, S.; Pattanaik, P. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10* (1), 65.
- (24) Marshall, J. a.; Schaaf, G.; Nolting, A. *Org. Lett.* **2005**, *7* (23), 5331.
- (25) Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (47), 8019.
- (26) Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E. *Chem. Asian J.* **2008**, *3* (8-9), 1523.
- (27) Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (50), 15960.
- (28) Va, P.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2007**, *9* (2), 307.
- (29) Va, P.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **2007**, *63* (26), 5768.
- (30) Esteban, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 4843.
- (31) Esteban, J.; Costa, A. M.; Gómez, A.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10* (1), 65.
- (32) Ballesteros, J. E. Síntesis total de la Anfidinolida E, 2004.
- (33) Andreou, T.; Costa, A. M.; Esteban, L.; González, L.; Mas, G.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (19), 4083.
- (34) Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (7), 2092.
- (35) Brown, H. C. R. U. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (5), 401.
- (36) Evans, D. a; Kim, a S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (9), 5921.
- (37) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833.
- (38) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (49), 7105.
- (39) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. a.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (9), 1175.
- (40) Plesniak, K.; Zarecki, A.; Wicha, J. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275* (June 2006), 163.
- (41) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, *1998* (01), 26.

- (42) Aïssa, C. *European J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (12), 1831.
- (43) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, No. 23, 2563.
- (44) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (18), 2348.
- (45) Legnani, L.; Porta, A.; Caramella, P.; Toma, L.; Zanoni, G.; Vidari, G. *J. Org. Chem.* **2015**, No. iv, 150227150418000.
- (46) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (12), 4263.
- (47) Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.
- (48) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94 (8), 2483.
- (49) Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (8), 3038.
- (50) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. a; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (10), 2768.
- (51) Français, A.; Bedel, O.; Haudrechy, A. *Tetrahedron* **2008**, 64 (11), 2495.
- (52) Rappoport, Z. V. I. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25 (5), 474.
- (53) Prashad, M.; Har, D.; Kim, H.-Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (39), 7067.
- (54) Hilpert, H.; Wirz, B. *Tetrahedron* **2001**, 57 (4), 681.
- (55) Evans, D. a; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7 (5), 147.
- (56) McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y. I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (17), 3388.
- (57) Billard, F.; Robiette, R.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (14), 6358.
- (58) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336.
- (59) *Org. Bio. Chem* **2014**, 12, 7537.
- (60) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2013**, 69 (11), 2383.
- (61) Peter G. M. Wuts, T. W. G. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition*; 2007.
- (62) Kuranaga, T.; Ishihara, S.; Ohtani, N.; Satake, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (48), 6345.
- (63) Bou, V.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (4), 567.
- (64) Aiguade, J.; Hao, J.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2001**, 3 (7), 979.

- (65) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (15), 4683.
- (66) Phillip Kennedy, J.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (18), 2493.
- (67) Yu, J.; Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (13), 4627.
- (68) Tan, E. H. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N.; Lennox, A. J. J.; Mills, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50* (41), 9602.
- (69) Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (30), 10986.
- (70) Afonso, C. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1221.
- (71) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062.
- (72) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437.
- (73) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457.
- (74) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1417.
- (75) Matos, K.; Soderquist, J. a. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (3), 461.
- (76) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (1), 412.
- (77) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (1), 288.
- (78) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (4), 275.
- (79) Stefani, H. a.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63* (18), 3623.
- (80) Molander, G. a. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (16), 7837.
- (81) Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49* (30), 5156.
- (82) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (15), 6031.
- (83) Funk, T. W.; Efskind, J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2005**, *7* (2), 187.
- (84) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (37), 9385.
- (85) Molander, G. a; Felix, L. a. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3950.
- (86) Shekhani, M. S.; Khan, K. M.; Mahmood, K.; Mozzam Shah, P.; Malik, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (12), 1669.
- (87) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37* (11), 2091.
- (88) Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, *18* (6), 6230.

- (89) Parenty, a; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), PR1.
- (90) Kita, Y.; Maeda, H.; Omori, K.; Okuno, T.; Tamura, Y. *Synlett* **1993**, *1993* (04), 273.
- (91) Trost, B. M.; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (21), 3743.
- (92) Ohba, Y.; Takatsuji, M.; Nakahara, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (14), 3526.
- (93) Fuwa, H.; Nakajima, M.; Shi, J.; Takeda, Y.; Saito, T. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 1106.
- (94) Umbreen, S.; Brockhaus, M.; Ehrenberg, H.; Schmidt, B. *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (20), 4585.
- (95) Oishi, S.; Yoshimoto, J.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (25), 8748.
- (96) Tyrrell, E.; Tsang, M. W. H.; Skinner, G. A.; Fawcett, J. *Tetrahedron* **1996**, *52* (29), 9841.
- (97) Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2011**, *13* (18), 4934.
- (98) Cox, L. R.; Deboos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M.; Spencer, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (2), 347.
- (99) Rimoldi, M.; Ragaini, F.; Gallo, E.; Ferretti, F.; Macchi, P.; Casati, N. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (13), 3648.