



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Aproximació a la síntesi de la iriomoteolida-2a i avaluació *in silico* de la interacció amb actina. Intents d'un nou mètode de RCM amb formació de dobles enllaços trisubstituïts

Cristian Marco Correas

**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

**Aproximació a la síntesi de la iriomoteolida-2a i avaluació *in silico* de la interacció amb actina. Intents d'un nou mètode de RCM amb formació de dobles enllaços trisubstituïts.**

*Tesi Doctoral presentada per:*

**Cristian Marco Correas**

*Dirigida i revisada per:*

**Dr. Jaume Vilarrasa Llorens**

**Dra. Anna Maria Costa Arnau**

Secció de Química Orgànica

Departament de Química Inorgànica i Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Barcelona, Setembre 2019



En primer lugar, me gustaría dar las gracias a los doctores Jaume Vilarrasa y Anna Maria Costa por darme la oportunidad de formarme como doctor y adquirir así un amplísimo bagaje en muchos campos de la química orgánica, como son la síntesis total, la metodología sintética, los cálculos computacionales y la organocatálisis. Gracias, Jaume, por esas ingeniosas charlas donde siempre me dabas nuevas ideas y enfoques para seguir avanzando ante cualquier problema. Te debo mi perseverancia y rigurosidad científica. Gracias, Anna Maria, por estar siempre pendiente de mis avances a lo largo de estos años, por todos los excelentes consejos y directrices que me has dado y, en cuanto al ámbito personal, gracias por romper la barrera profesor-estudiante y poder contar contigo para expresarte mis inquietudes, confidencias...

Han sido unos años un poco complicados. Por no disponer de una beca predoctoral he tenido que compaginar mis estudios de doctorado a tiempo completo con trabajos a media jornada. Suerte he tenido por compartir ese tiempo con gente excepcional.

Primero de todo, agradecer a mis antecesores en el grupo, Dani, Elena, Héctor, Laura, Mar, Jokin, Jordi, Lluís y Alejandro por tantas horas de convivencia, música a todo volumen, alguna qué otra discusión, clases de gym... Particularmente, me gustaría agradecer a Alejandro todo lo que he aprendido de química computacional.

Segundo, y no por ello menos importante, a mis *mindus*: Ester (por nuestras horas de gym intempestivas con cante previo en el laboratorio), Juanjo (por su especial motivación y ganas de aprender más y más), Jordi (por su vitrina desordenada y por ser el saqueador oficial del laboratorio) y a Anna P. (*No facis veure que estàs treballant, eh!*). También me gustaría nombrar a otros *mindus* que han pasado por el laboratorio: Anna B. (*¡sólo me importa mi tesis!*), Laura (*¿las uñas de panda pa' cuando?*), Sergi (*No veas ayer tu madre...*), Jaume C. (*quedem a s'hora baixa?* y la famosa *coquiesquiores*), Tania (por nuestras charlas de scape rooms y series), Xavi (por los vicios a Clash Royale y sopa de miso), Christian (por tu asombroso interés en las anfidinolidas) y Conon (our PA).

Y como no, no me podía olvidar de dos personillas: Fernanda (FAC para los amigos) siempre dispuesta a echar una mano en todo (sobretudo a ganar peso con sus dulces: ¡adoro tus alfajores!) y a cotillear de todo. Como diría ella: estar contigo ha sido *chachi pistachis*. Víctor (bien sabe tu madre lo bien que te conozco...) con tus expresiones "no me renta" y "del chill" has enriquecido nuestro laboratorio. Junto a tus gramos y más gramos de material de partida, ha sido un placer estar contigo.

A pesar de no haber tenido mucho tiempo de estar con ellos, quisiera dar las gracias a Stuart, Ari, Marina, Héctor, Macarena, Roser, Tomeu, Roberto, Elisenda, Anna, Javi y Alejandro por todas las risas, anécdotas, cotilleos... a la hora de comer.

Para acabar esta parte, quisiera dedicar un especial agradecimiento a Tariq. He trabajado para él (feb. 2018-ene. 2019) en la unidad RAMAN de los CCIUB. Ha sido la mejor de las experiencias. A parte de conocer a un excelente supervisor y profesional, me he llevado a un muy buen amigo. Miles de gracias por todo.

*Son mis amigos, por encima de todas las cosas...* Cristina, Dani, Leire, Sandra, Guille (x2), Aitor, Andrea, Ari, César, Eli, Javi, Jesús, María, Vanesa, Óscar, Patri, Adri y Silvia... *LDS*, Sisamón, a parte de darme momentos de desconexión, me ha dado a la familia que se escoge. Siempre que me he marchado del pueblo ha sido con alguna lagrimilla, por algo será. Sisamón también me ha dado la oportunidad de llevarme a un shurprimo'H: Miki. A ti te debo, junto a mi prima Noemí, haberme vuelto un verdadero frikkie (hasta antes de conocerte, El Señor de los Anillos y Star Wars eran basura).

Por otro lado, los cuatro largos años de carrera ha fraguado dos grandes grupos de amistades. Natalia, Pedro (C-I-P), Álex y Raúl... *KFCeros*, lástima que nos veamos poco, pero siempre os tengo en mente. Xavi, Albert, Judit, Clara, Alejandro, Sara, Lucia, Adrián, Marta, Álex, Laura y Luís... *Divertigrupo*, aún convirtiéndonos en unos viejóvenes, prometo solemnemente que los exámenes de inglés no me privarán más de veros.

Hablando de amigos... hará cerca de 3 años, amplié mi círculo de amigos gracias al amor. Paula, Alberto, Imma, Albert, Aran, Yaiza, Raúl, Kai, Lidia, Yussa, Cristian y Sara. Como bien sabe Manel, hubo un antes y un después en la boda de *Galifornia*: comencé a sentir que pasabais de ser amigos de Manel, a ser mis amigos. Gracias por todo.

Y acabando con el pack amigos, no me podría dejar a mi grupo de amigas *bi-viciosas* (Luisa, Desirée, Brenda, Marina, Vero y Virginia). Desde muy pequeños, hemos estado juntos y eso ha hecho compartir miles de vivencias, como por ejemplo: *Marco, soy una...*, *Desi, échalo todo...*, llorar por teléfono, caídas en mitad del pasillo, lanzar una botella de agua y golpear a Luisa, ser víctima de las *chispitas* de Marina, etc. etc. etc. y un sinfín de cosas más. Os quiero mucho, futuras damas de honor.

Para acabar esta parte, quisiera también agradecer a Rosa Navarro todos los conocimientos, inquietudes y valores que me transmitió como profesora en el instituto. Era y es más que una profesora, es una amiga. Mil gracias.

Y para acabar, mi familia. Rafi, Frasqui, Rosa, Cande... En vosotros he conocido los valores de la edad. Me habéis transmitido respeto, ternura, amor... y muchas ganas de jugar a cartas. Jordi y Ayelén, mis mejores primos, ascensoristas y jugones.

Conchi, Manolo, Inma, Andrés, Erik, Arnau (y Odie)... mi familia política que tantas ganas quería tener. En todo momento me he sentido arropado y querido por vosotros. Conchi, no he ganado una suegra contigo, sino una segunda madre. Gracias, gracias y gracias por todo el amor y energía que me das.

Muchísimas gracias a la familia sin lazos de sangre. Isa, Pepe, Víctor, Dani, Laura (y Koby)... os considero mi familia y, por eso, no dudé en ningún momento de volver a unir nuestras dos familias en el aniversario de mi madre.

También me gustaría agradecer a Noemí y Diego, mis primos. Gracias por todas las conversaciones sin tabúes, confidencias, historias de miedo, *scape rooms*... y, sobre todo, por iniciarnos en el rol.

A lo largo de mi vida siempre me han acompañado mis tíos, primos y abuelos. Muchas gracias a Susana, Javi, Iván, Dafne, Jordi, Paqui, Jose, Jose, Aarón, Aleix, Amelia, Bartolomé, Isabel (mi mami del cielo), Matías, Teresa, Salvador, Maritere.

Como animalista que soy, no podía dejar de mencionar a mis mascotas. Ares (mi perrita), tienes robado mi corazón... qué gran verdad cuando dicen que el perro es el mejor amigo del hombre. Tu amor incondicional, tus ansías... me llenan de alegría cada día. Cuánto costó que entrara un perro en casa... y ahora nos tienes enamorados a todos (aunque no se te pueda tocar cuando tienes un hueso cerca). Huguito (mi canario), siempre mosqueado cuando le ponen de comer o cuando lo vas a ver con una toalla en el pelo; tu canto me revitaliza el alma. Nala (mi *callejera street fighter*), no empezamos con buen pie: estabas un poco celosa de mí porque te había robado a tu papi y yo tampoco sabía bien como cuidar a una felina... Ahora me demuestras día a día cuánto me quieres y no sabes lo feliz que eso me hace.

Ahora les toca el turno a las personas que más amo. Noelia, sabes que, desde el primer momento, yo quería un hermano... y mira, aquí estás. Anda que no me chinchabas de pequeña... Nunca has valorado mis muestras de cariño, como aquella vez que te diste un golpe con el mueble y te desmayaste, o la bien merecida patada en la espalda... Me alegro mucho de tenerte siempre tan presente aun no estando yo en casa. Me encanta cuando vienes a pasar los fines de semana conmigo. Te quiero mucho. Cuenta conmigo siempre.

Isa y Salva... mis padres. Soy quien soy gracias a vosotros. Me lo habéis dado todo y de forma incondicional. Siento mucho si alguna vez no he sido el buen hijo que debiera ser, porque os merecéis lo mejor. Gracias por estar siempre a mi lado, levantándome cuando me he caído. Os amo.

Y finalmente, quisiera dar las gracias a mi compañero de vida (como él dice, mi otra cereza, mi pingüino). Comencé la tesis soltero y la defenderé casado, de tu mano. Te conocí en uno de los peores momentos de mi vida y no sabes cuán agradecido estoy de estar contigo. Gracias por darme lo más valioso que tienes, tu tiempo. Tenemos toda una vida para disfrutar juntos, porque *marito meno*... ¡Manel, te amo para todas las vidas!



# ÍNDEX

## **BLOC A: Aproximació a la síntesi de la iriomoteolida-2a**

<b>A.1. Introducció</b> .....	<b>15</b>
A.1.1. Preàmbul .....	15
A.1.2. Productes naturals .....	15
A.1.3. Càncer .....	15
A.1.3.1. Etiologia .....	15
A.1.3.2. Tractament .....	15
A.1.4. Principals fonts d'obtenció de productes naturals amb activitat antitumoral .....	16
A.1.4.1. Origen vegetal .....	16
A.1.4.2. Microorganismes .....	17
A.1.4.3. Origen marí .....	17
A.1.5. Síntesi de productes naturals .....	20
A.1.6. Amfidinolides .....	20
A.1.6.1. Aïllament .....	29
A.1.6.2. Elucidació estructural .....	30
A.1.6.3. Biosíntesi .....	30
A.1.6.4. Activitat biològica .....	32
A.1.6.4.1. Actina .....	32
A.1.6.4.2. Mecanisme d'acció de les amfidinolides .....	33
A.1.7. Iriomoteolides .....	33
A.1.7.1. Mecanisme d'acció .....	36
A.1.7.2. Iriomoteolida-2a .....	36
A.1.7.2.1. Precedents sintètics .....	36
A.1.7.2.1.1. Fuwa i col·laboradors (2018) .....	36
A.1.7.2.1.2. Guo–Ye i col·laboradors (2018) .....	42
A.1.7.2.1.3. Dai i col·laboradors (2019) .....	44
A.1.7.2.1.4. Fuwa i col·laboradors (2019).....	46
A.1.7.2.1.5. Resum .....	48
A.1.7.2.2. Anàlisi retrosintètica .....	49
A.1.8. Objectius .....	49
<b>A.2. Síntesi del fragment oriental</b> .....	<b>51</b>
A.2.1. Desconnexions .....	51
A.2.2. Desconnexió A .....	51
A.2.2.1. Aldehid 1 .....	51
A.2.2.1.1. Anàlisi retrosintètica .....	51
A.2.2.1.2. Desconnexió A .....	52
A.2.2.1.2.1. Resolució cinètica hidrolítica de Jacobsen .....	52
A.2.2.1.2.2. Epoxidació asimètrica d'olefines terminals de Berkessel.....	53
A.2.2.1.2.3. Addició-1,4 (conjugada) .....	53
A.2.2.1.2.4. Transposició d'oxi-Cope .....	55
A.2.2.1.2.5. Dihidroxilació asimètrica de Sharpless (SADH) .....	56



A.2.2.1.3. Desconnexió B .....	59
A.2.2.1.3.1. Síntesi .....	60
A.2.2.1.4. Desconnexió C .....	63
A.2.2.1.4.1. Síntesi .....	64
A.2.2.2. Cetona <b>2</b> .....	66
A.2.2.2.1. Anàlisi retrosintètica .....	66
A.2.2.2.2. Desconnexió A .....	66
A.2.2.3. Unió dels fragments <b>1</b> i <b>2</b> : reacció aldòlica .....	69
A.2.3. Conclusions .....	71
<b>A.3. Síntesi del fragment occidental. Part I .....</b>	<b>73</b>
A.3.1. Desconnexions .....	73
A.3.2. Desconnexió A .....	73
A.3.2.1. Alcohol <b>36</b> .....	74
A.3.2.1.1. Anàlisi retrosintètica .....	75
A.3.2.1.2. Proves model .....	76
A.3.2.1.3. Alquí <b>40</b> .....	79
A.3.2.1.4. Aldehid <b>41</b> .....	81
A.3.2.1.4.1. Desconnexió A .....	81
A.3.2.1.4.2. Desconnexió B .....	84
A.3.2.1.4.3. Alternatives .....	84
A.3.2.2. Alcohol <b>37</b> .....	85
A.3.3. Síntesi total i revisió de l'estereoquímica de la iriomoteolida-2a .....	86
<b>A.4. Síntesi del fragment occidental. Part II .....</b>	<b>89</b>
A.4.1. Anàlisi retrosintètica .....	89
A.4.2. Síntesi del fragment C <sub>13</sub> -C <sub>17</sub> .....	89
A.4.2.1. Desconnexió 1 .....	90
A.4.2.2. Desconnexió 2 .....	92
A.4.2.3. Desconnexions 3 i 4 .....	92
A.4.3. Síntesi del fragment C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> .....	93
A.4.3.1. Desconnexió A .....	94
A.4.3.1.1. Hidròlisi i obertura d'un epòxid terminal .....	94
A.4.3.1.2. Síntesi racèmica del fragment <b>67</b> .....	97
A.4.3.1.3. Síntesi estereoselectiva del fragment <b>67</b> .....	99
A.4.3.2. Desconnexió B: síntesi alternativa del fragment <b>67</b> .....	100
A.4.4. Conclusions .....	103
<b>A.5. Etapes finals .....</b>	<b>105</b>
A.5.1. Fragments sintetitzats .....	105
A.5.2. Fragment Oriental .....	105
A.5.3. Fragment Occidental .....	106
A.5.3.1. Fragment III .....	106
A.5.4. <i>End game</i> .....	106
 <b><u>BLOC B: Avaluació <i>in silico</i> de l'afinitat de la iriomoteolida-2a amb actina</u></b>	
<b>B.1. Introducció .....</b>	<b>109</b>
B.1.1. Anàlisi conformacional .....	109

B.1.1.1. OMEGA .....	110
B.1.2. Docking .....	111
B.1.2.1. Tècniques .....	111
B.1.2.1.1. Complementarietat de forma .....	111
B.1.2.1.2. Simulació .....	111
B.1.2.2. Funcionament .....	111
B.1.2.2.1. Cerca de l'algoritme .....	111
B.1.2.2.2. Funció de puntuació .....	112
B.1.2.2.2.1. Tipus .....	112
B.1.2.2.2.1.1. Camp de força (basats en la física) .....	112
B.1.2.2.2.1.2. Empírics .....	113
B.1.2.2.2.1.3. Basats en el coneixement (funcions potencials) .....	113
B.1.2.2.2.1.4. Aprenentatge automàtic (basat en descriptors) .....	113
B.1.2.3. Quadricula ( <i>grid box</i> ) .....	114
B.1.2.4. <i>Root-Mean-Square Deviations</i> (RMSD) .....	114
B.1.2.5. Mètodes .....	114
B.1.2.5.1. AUTODOCK .....	114
B.1.2.5.2. X-SCORE .....	116
B.1.2.5.3. MM/GBSA .....	118
B.1.3. Objectius .....	119
<b>B.2. Docking molecular .....</b>	<b>121</b>
B.2.1. Preparació de la proteïna .....	121
B.2.2. Preparació del lligand (iriomoteolida-2a) .....	121
B.2.3. Aproximació del càlcul .....	121
B.2.4. Anàlisi del lloc d'unió .....	121
B.2.5. <i>Docking</i> molecular .....	123
B.2.5.1. Cerca conformacional (OMEGA) .....	123
B.2.5.2. Cerca de les poses (AUTODOCK VINA) .....	123
B.2.5.3. <i>Rescoring</i> .....	124
B.2.5.3.1. AUTODOCK 4.2 .....	124
B.2.5.3.1.1. Càlculs .....	124
B.2.5.3.1.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina .....	125
B.2.5.3.2. MM/GBSA .....	126
B.2.5.3.2.1. Càlculs .....	126
B.2.5.3.2.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina .....	127
B.2.5.3.3. X-SCORE .....	128
B.2.5.3.3.1. Càlculs .....	128
B.2.5.3.3.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina .....	129
B.2.5.3.4. Comparativa de poses .....	130
B.2.5.3.4.1. Pose 62_3 .....	131
B.2.5.3.4.2. Pose 619_1 .....	132
B.2.5.4. RMSD .....	133
B.2.6. Conclusions .....	133

## **BLOC C: Intents de desenvolupar un nou mètode de macrociclació en macròlids**

<b>C.1. Introducció</b> .....	<b>137</b>
C.1.1. Preorganització conformacional, configuracional i/o induïda estructuralment .....	137
C.1.2. Metodologia sintètica de macrociclació .....	138
C.1.2.1. Macrolactonització .....	139
C.1.2.2. Macrolactamització .....	139
C.1.2.3. Reaccions de <i>cross-coupling</i> C-C catalitzades per metalls de transició .....	140
C.1.2.4. <i>Ring-closing</i> metàtesi (RCM) .....	140
C.1.2.5. Reaccions click (CuAAC, <i>copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i> ) .....	141
C.1.3. Metàtesi .....	143
C.1.3.1. Tipus de metàtesi d'olefines .....	144
C.1.3.2. Mecanisme de reacció .....	145
C.1.3.2.1. Elucidació: resum històric .....	145
C.1.3.2.2. Mecanisme .....	148
C.1.4. Equilibris en <i>ring-closing</i> metàtesi .....	148
C.1.4.1. Factors termodinàmics .....	148
C.1.4.2. Probabilitat de ciclació .....	149
C.1.4.3. Coproductes olefínics: volatilitat i reversibilitat .....	149
C.1.4.4. Dimerització del substrat .....	150
C.1.5. Catalitzadors de Schrock .....	150
C.1.6. Catalitzadors de Grubbs .....	152
C.1.7. Metàtesi d'olefines estereoselectiva .....	154
C.1.7.1. Aplicació a la síntesi enantioselectiva de productes naturals .....	156
C.1.8. Metàtesi de carbonil-olefina .....	158
C.1.8.1. Antecedents .....	158
C.1.8.2. Mètodes comuns .....	158
C.1.8.2.1. Metàtesi fotoquímica .....	158
C.1.8.2.2. Metàtesi mediada per metall .....	158
C.1.8.2.3. Metàtesi organocatalítica .....	159
C.1.8.2.4. Metàtesi catalitzada per un àcid de Lewis .....	159
C.1.8.3. Altres .....	159
C.1.8.4. Limitacions .....	160
C.1.9. Objectius .....	160
<b>C.2. Optimització de la reacció de RCM amb generació de dobles enllaços trisubstituïts</b> ..	<b>161</b>
C.2.1. Precedents del grup .....	161
C.2.1.1. Amfidinolida X .....	161
C.2.1.2. Amfidinolida Y .....	161
C.2.2. Estudi sistemàtic de la reacció de RCM .....	162
C.2.3. Mecanisme de reacció .....	168
C.2.3.1. Evidències experimentals .....	168
C.2.3.1.1. Efecte de l'etè .....	168

C.2.3.1.2. Reversibilitat dels productes .....	168
C.2.3.1.3. Determinació de l'estructura del CD per anàlisi de MS del producte d'hidròlisi ..	170
C.2.3.2. Mecanisme .....	170
C.2.4. Optimització de les condicions de reacció .....	171
C.2.4.1. Captació d'etè .....	171
C.2.4.2. Optimització de la concentració .....	172
C.2.4.3. Altres dissolvents .....	172
C.2.4.4. Optimització de la càrrega catalítica .....	172
C.2.5. Càlculs computacionals .....	173
C.2.6. Aplicació a la macrolactona de 18 membres .....	178
C.2.7. Conclusions .....	179
<b>C.3. Intents de macrociclació per RCM de (<math>\omega</math>-1)-diazó-1-alquens .....</b>	<b>181</b>
C.3.1. Plantejament inicial .....	181
C.3.2. Síntesi alternativa dels complexos de Grubbs .....	183
C.3.3. Síntesi de diazocompostos no estabilitzats .....	187
C.3.3.1. Tractament oxidatiu d'una hidrazona .....	187
C.3.3.2. Piròlisi d'una arilsulfonilhidrazona .....	190
C.3.4. Relació RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /PhCHN <sub>2</sub> 1:2 .....	191
C.3.5. Conclusions .....	193
<b>BLOC D: Resum i conclusions .....</b>	<b>197</b>
<b>BLOC E: Experimental section .....</b>	<b>203</b>
E.1. General experimental methods .....	205
E.2. Bloc A: Experimental procedures .....	205
E.2.1. Capítol A.2 .....	205
E.2.2. Capítol A.3 .....	218
E.2.3. Capítol A.4 .....	234
E.3. Bloc C .....	245
E.3.1. Capítol C.2: Experimental procedures .....	245
E.3.1.1. Synthetic strategy .....	245
E.3.1.2. Synthesis of the Petasis reagent .....	246
E.3.1.3. Starting material for the synthesis of the 16-membered macrolactone .....	246
E.3.1.4. Starting material for the synthesis of the 18-membered macrolactone .....	247
E.3.1.5. Synthesis of 16- and 18-membered macrolactones .....	248
E.3.1.6. Computational calculations .....	250
E.3.1.6.1. Molecular mechanics .....	250
E.3.1.6.2. DFT calculations .....	250
<b>BLOC F: Índex de compostos .....</b>	<b>253</b>
<b>BLOC G: Acrònims i abreviacions .....</b>	<b>259</b>
<b>BLOC H: Bibliografia .....</b>	<b>263</b>



## **BLOC A**

**Aproximació a la síntesi de la iriomoteolida-2a**



## Capítol A.1. Introducció

### **A.1.1. Preàmbul**

La recerca del nostre grup se centra en la síntesi total de macròlids antitumorals (molècules que interaccionen amb actina i/o tubulina),<sup>1</sup> la síntesi d'agents antivirals (anti-HIV),<sup>2</sup> l'organocatàlisi,<sup>3</sup> el descobriment i desenvolupament de nous mètodes sintètics,<sup>4</sup> i els càlculs computacionals per al disseny de medicaments i catalitzadors.<sup>5</sup>

### **A.1.2. Productes naturals**

Des de l'origen dels temps, la humanitat s'ha abastit dels recursos del seu entorn per combatre tot tipus de malalties. Les grans cultures del món (xinesa, grega, romana, àrab, índia...) van contribuir al descobriment de medicaments en base a l'aïllament i aprofitament de productes naturals de microbis i plantes d'origen terrestre i marí. Arran del desenvolupament tecnològic, es va incrementar de forma exponencial el desenvolupament de nous fàrmacs sia per síntesi de nous compostos (*de novo* o per inspiració en els productes naturals), per modificació dels mateixos (síntesi d'anàlegs) o per aïllament de fonts anteriorment inabastables.

La recerca de nous fàrmacs és un objectiu prioritari per a la teràpia del càncer. La ràpida resistència que generen els fàrmacs actuals, la seva elevada toxicitat associada i els seus indesitjables efectes secundaris fan augmentar la demanda de nous tractaments antitumorals més selectius i efectius.

### **A.1.3. Càncer**

El càncer (neoplàsia maligna) és un tipus de malaltia que implica un creixement cel·lular anormal i descontrolat (les cèl·lules es divideixen més enllà dels límits normals) amb potencial d'estendre's a altres parts del cos (metàstasi).

#### **A.1.3.1. Etiologia**

Gairebé tots els càncers són provocats per anormalitats en el material genètic de les cèl·lules transformades. Aquestes anormalitats poden ser degudes als efectes de carcinògens (p. ex., el fum del tabac, radiacions, substàncies químiques o agents infecciosos). Les anormalitats genètiques que promouen càncer es poden adquirir aleatòriament per culpa d'errors en la replicació de l'ADN, o són heretades.

#### **A.1.3.2. Tractament**

El càncer se sol tractar amb una combinació de cirurgia, quimioteràpia, radioteràpia i/o immunoteràpia, gens específica, afectant tant a cèl·lules canceroses com a normals.

A mesura que s'ha anat desenvolupant la recerca en aquesta àrea, els tractaments es van tornant més específics per a les diferents varietats de càncer. Actualment, la recerca s'està encaminant a l'ús de fàrmacs selectius (molts d'ells d'origen natural) que interaccionen amb els microfilaments d'actina, tot induint la inhibició de la divisió cel·lular. En estudis preliminars *in vitro*, es disposa de tota una biblioteca de compostos amb diferents línies cel·lulars per avaluar l'especificitat i el potencial de tots els possibles agents antitumorals (Taula 1).



línia cel·lular	tipus de càncer
P388	limfoma de ratolins
L1210	leucèmia en ratolins
KB	adenocarcinoma endocervical relacionat amb el virus del papil·loma humà
HL60	leucèmia mieloide aguda en adults
LoVo	adenocarcinoma de còlon i metastasi en gangli limfàtic supraclavicular esquerre
K562	leucèmia mieloide crònica
L5178Y	leucèmia en ratolins
HCT116	carcinoma de còlon
DG-75	limfoma de Burkitt humà
HeLa	adenocarcinoma endocervical relacionat amb el virus del papil·loma humà
EBV-B	mononucleosi aguda infecciosa (virus de Epstein–Barr)
MH134	carcinoma hepatocel·lular del ratolí
A549	adenocarcinoma pulmonar

Taula 1: Principals línies cel·lulars per a estudis preliminars *in vitro*

#### A.1.4. Principals fonts d'obtenció de productes naturals amb activitat antitumoral

Els productes naturals, especialment els metabòlits secundaris de plantes i microbis terrestres, han estat una font tradicional de fàrmacs durant molt anys. A la llista model de medicaments essencials de l'Organització Mundial de la Salut s'inclou tot un conjunt d'antineoplàstics (compostos que prevenen o inhibeixen el desenvolupament del càncer) d'origen natural, sintètic o semisintètic.<sup>6</sup>

##### A.1.4.1. Origen vegetal

antineoplàstic	planta	diana terapèutica
vinblastina	<i>Catharanthus roseus</i>	pit, limfoma, cèl·lula germinal, ronyons
vincristina	<i>Catharanthus roseus</i>	leucèmia, limfoma, pit, pulmó
etopòsid	semisintètic (podofilotoxina) <i>Podophyllum species</i>	pulmó
paclitaxel	<i>Taxus brevifolia</i>	ovari, pit, pulmó, bufeta, cap, coll
docetaxel	semisintètic ( <i>Taxus baccata</i> )	pit, pulmó
topotecan	semisintètic (captocecina) <i>Camptotheca acuminata</i>	ovari, pulmó
irinotecan	semisintètic (captocecina) <i>Camptotheca acuminata</i>	colorectal, pulmó

Taula 2: Alguns compostos antitumorals d'origen vegetal

## A.1.4.2. Microorganismes

antineoplàstic	microorganisme	diana terapèutica
dactinomicina	<i>Streptomyces spp.</i>	sarcoma, cèl·lules germinals
mitomicina C	<i>Streptomyces caespitosus.</i>	estómac, colorectal, anal, pulmó
bleomicina	<i>Streptomyces verticillus</i>	cèl·lules germinals, cèrvix, cap, coll
daunorrubicina	<i>Streptomyces coeruleorubidus</i>	leucèmia
doxorubicina	<i>Streptomyces pneuceticus</i>	limfoma, pit, ovari, pulmó, sarcoma
epirubicina	<i>Streptomyces pneuceticus</i>	pit
idarrubicina	<i>Streptomyces pneuceticus</i>	pit, leucèmia

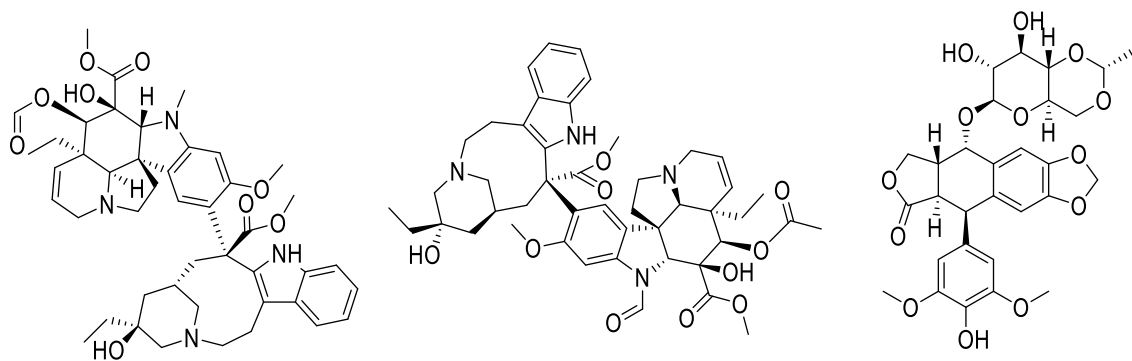
Taula 3: Alguns compostos antitumorals sintetitzats per microorganismes

## A.1.4.3. Origen marí

L'ecosistema marí ha esdevingut una font il·limitada de nous compostos bioactius amb estructures químiques molt diverses que es consideren fonts potents per al descobriment de medicaments (Taula 4, Figura 3). El refinament tecnològic i el desenvolupament de noves tècniques analítiques i de caracterització estructural han augmentat l'interès en els productes naturals marins no explorats.

producte natural	font	IC <sub>50</sub> (µg/mL)					
		P388	L1210	KB	HL60	LoVo	K562
alteramida A (alcaloide)	<i>Alteromonas sp.</i>	0.1	1.7	5.0	-	-	-
briostatina 1 (policètid)	<i>Bugula neritina</i>	0.89	-	-	-	-	-
tandyukisin E (terpè)	<i>Trichoderma harzianum</i> OUPS-111D-4	2.17	3.6	-	2.22	-	-
apratoxina A (pèptid)	<i>Lyngbya majuscula</i>	-	-	0.0004	-	0.0003	-
stichoposida C (carbohidrat)	<i>Thelenota anax</i>	-	-	-	0.43	-	0.72

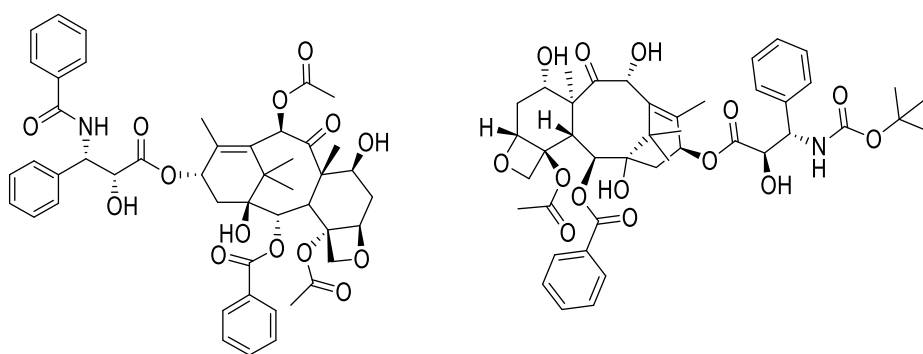
Taula 4: Alguns compostos antitumorals d'origen marí



**vinblastina**

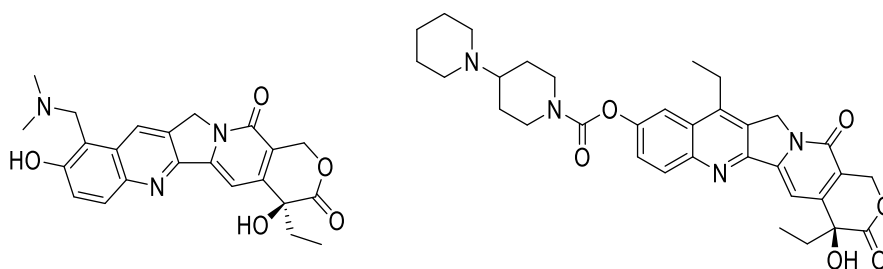
**vincristina**

**etopòsid**



**paclitaxel**

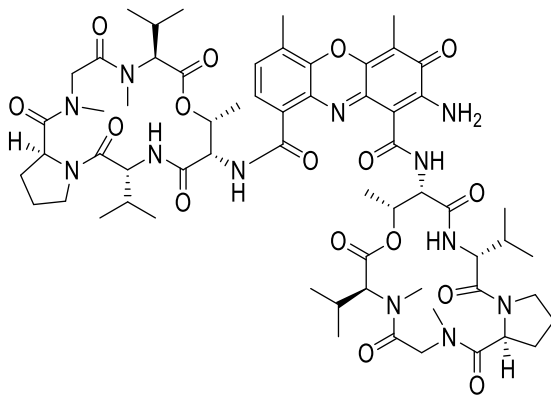
**docetaxel**



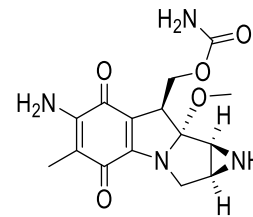
**topotecan**

**irinotecan**

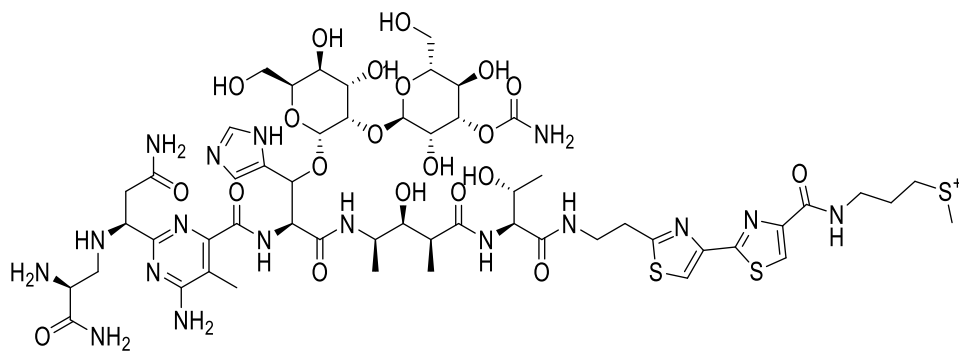
**Figura 1:** Alguns compostos antitumorals d'origen vegetal



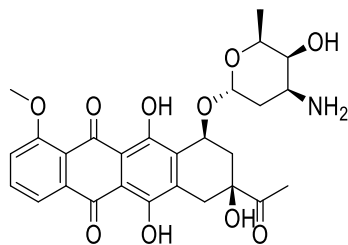
**dactinomicina**



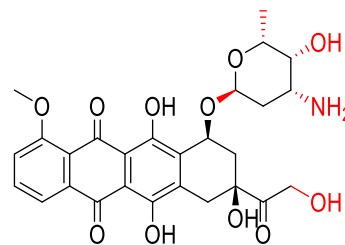
**mitomicina C**



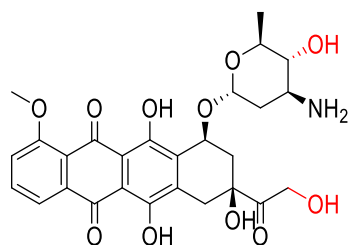
**bleomicina**



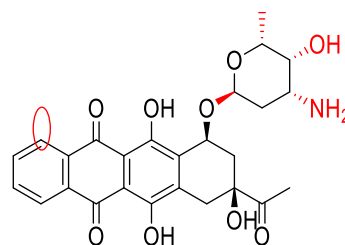
**daunorubicina**



**doxorubicina**



**epirubicina**



**idarubicina**

**Figura 2:** Compostos antitumorals sintetitzats per microorganismes

### A.1.5. Síntesi de productes naturals

L'escassa disponibilitat d'aquests productes naturals, la necessitat de confirmar la seva estructura tridimensional i l'interès a conèixer els mecanismes d'acció amb la respectiva molècula diana (activitat biològica) per futurs tractaments quimioterapèutics han promogut llur síntesi.

Pel que fa referència a la química orgànica moderna, els principals exponents en l'àmbit de la síntesi total han estat:

- R. B. Woodward. Guardonat amb el premi Nobel en Química el 1965, va ser una figura prominent en el desenvolupament de síntesis totals de molècules orgàniques complexes (quinina, colesterol, estricnina, àcid lisèrgic, reserpina, clorofil·la, colquicina, vitamina B<sub>12</sub>, prostaglandina F-2a...).
- V. du Vigneaud. Guardonat amb el premi Nobel en Química el 1955 per les síntesis totals dels polipèptids naturals oxitocina i vasopressina.
- E. J. Corey. Guardonat amb el premi Nobel en Química el 1990 pel desenvolupament de la teoria i metodologia de la síntesi orgànica, especialment de l'anàlisi retrosintètica.

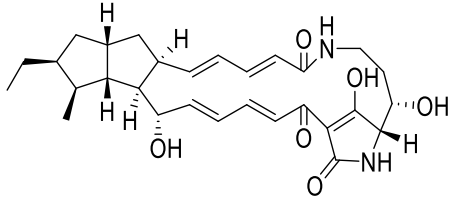
### A.1.6. Amfidinolides

Els dinoflagel·lats marins, un grup d'eucariotes unicel·lulars que formen part del plàncton marí, han esdevingut una de les principals fonts de productes naturals bioactius. El grup de J. Kobayashi ha aïllat i estudiat contínuament l'estructura intrínseca i l'activitat biològica de macròlids bioactius i policètids de diferents soques de dinoflagel·lats de l'espècie *Amphidinium sp.*, que conviuen en simbiosi amb els platihelminths d'Okinawa *Amphiscolops sp* (Figura 4).

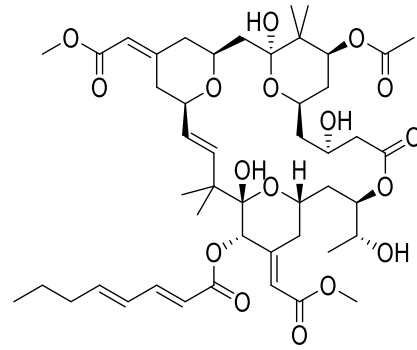
Degut a les insòlites estructures i potents citotoxicitats que presenten (Taula 5),<sup>7</sup> les amfidinolides, nom assignat a aquests metabòlits citotòxics, han esdevingut dianes ideals per a la síntesi total (Figura 5). El nostre grup ha aconseguit la síntesi total de les amfidinolides K<sup>1b</sup> i X<sup>1g</sup>, la síntesi formal de les amfidinolides E<sup>1a</sup> i Y<sup>1d</sup> i està treballant actualment en la síntesi total de l'amfidinolida B<sub>2</sub>.



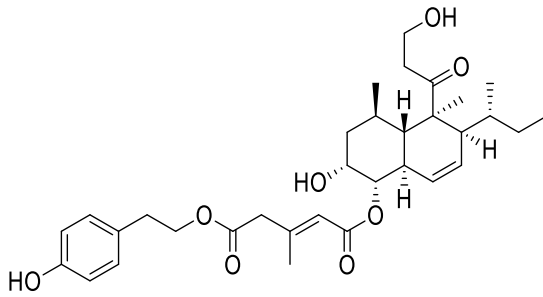
Figura 4: Okinawa (Japó)



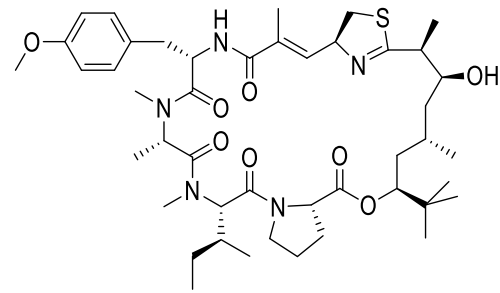
**alteramida A**



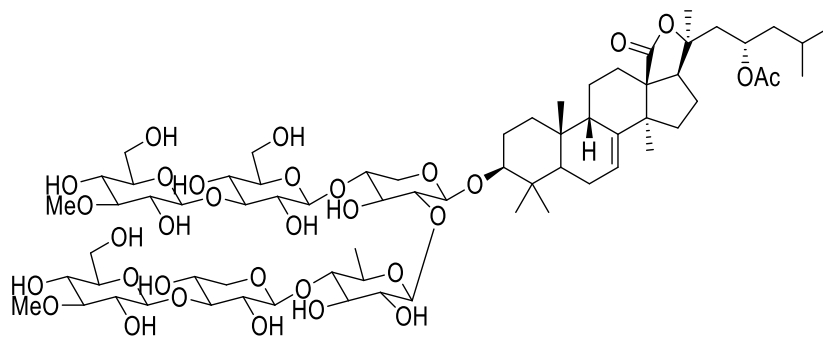
**briostatina 1**



**tandukisin E**

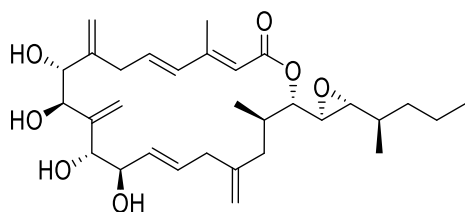


**apratoxina A**



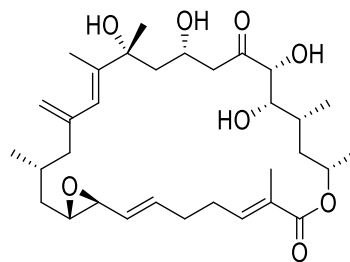
**stichoposida C**

**Figura 3:** Compostos antitumorals d'origen marí



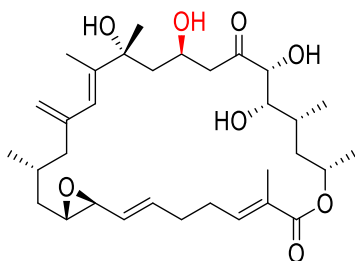
**amfidinolida A**

Kobayashi (*TL* 1986)<sup>a</sup>  
Pattenden (*ACIE* 2002)<sup>b</sup>  
Maleczka (*OL* 2002)  
Trost (*JACS* 2004)



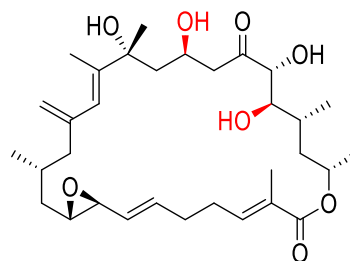
**amfidinolida B<sub>1</sub>**

Kobayashi (*JCS, Chem. Commun.* 1987)<sup>a</sup>  
Carter (*JACS* 2008)<sup>b</sup>  
Fürstner (*Chem. Eur. J.* 2009)  
Nishiyama (*ACIE* 2012)



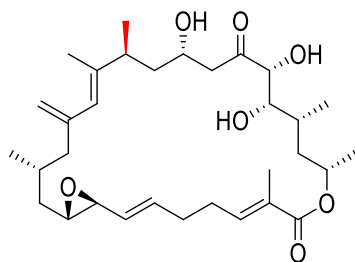
**amfidinolida B<sub>2</sub>**

Shimizu & Clardy (*JACS* 1994)<sup>a</sup>  
Carter (*JACS* 2008)<sup>b</sup>



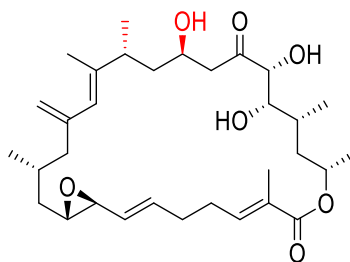
**amfidinolida B<sub>3</sub>**

Shimizu & Clardy (*JACS* 1994)<sup>a</sup>



**amfidinolida B<sub>4</sub>**

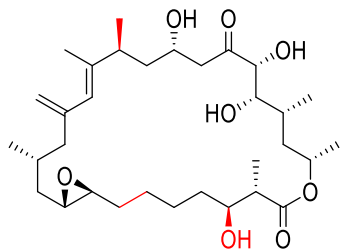
Kobayashi (*Mar. Drugs* 2005)<sup>a</sup>  
Fürstner (*Chem. Eur. J.* 2009)<sup>b</sup>



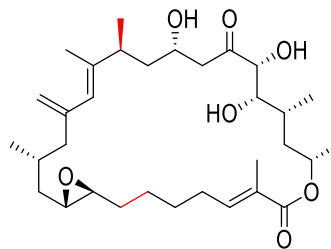
**amfidinolida B<sub>5</sub>**

Kobayashi (*Mar. Drugs* 2005)<sup>a</sup>

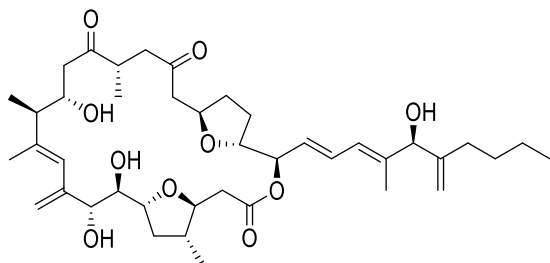
**Figura 5a:** Amfidinolides A-B<sub>5</sub> (a = aïllament, b = síntesi)



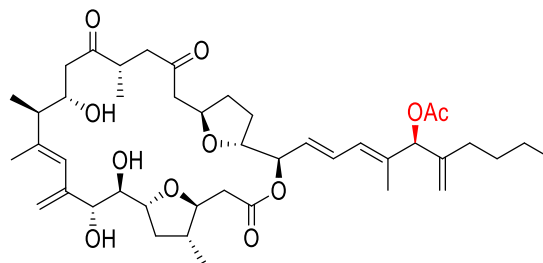
**amfidinolida B<sub>6</sub>**  
Tsuda (*J. Nat. Prod.* 1994)<sup>a</sup>



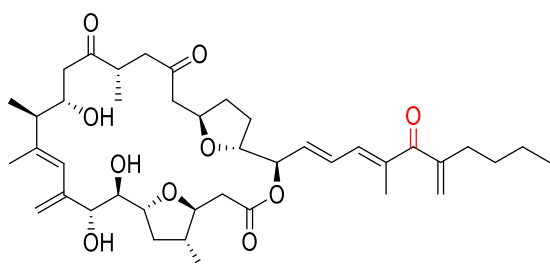
**amfidinolida B<sub>7</sub>**  
Tsuda (*J. Nat. Prod.* 1994)<sup>a</sup>



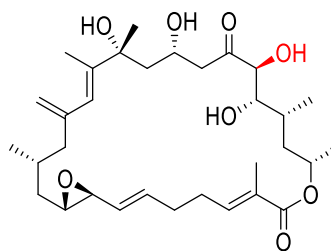
**amfidinolida C<sub>1</sub>**  
Kobayashi (*JACS* 1988)<sup>a</sup>  
Fürstner (*Chem. Eur. J.* 2015)<sup>b</sup>



**amfidinolida C<sub>2</sub>**  
Kobayashi (*Mar. Drugs* 2004)<sup>a</sup>



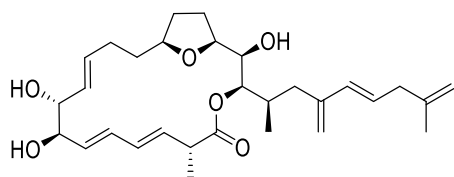
**amfidinolida C<sub>3</sub>**  
Kobayashi (*Heterocycles* 2010)<sup>a</sup>



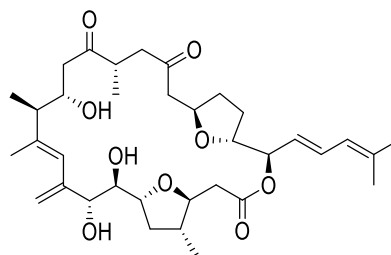
**amfidinolida D**  
Kobayashi (*J. Nat. Prod.* 1989)<sup>a</sup>

**Figura 5b:** Amfidinolides B<sub>6</sub>-D (a = aïllament, b = síntesi)

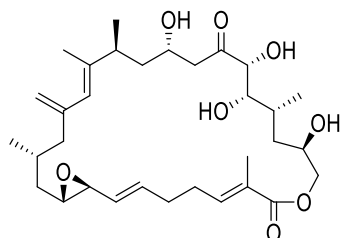




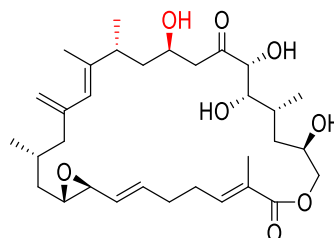
**amfidinolida E**  
Kobayashi (*JOC* 1989)<sup>a</sup>  
Roush (*JACS* 2006)<sup>b</sup>  
Lee (*ACIE* 2006)  
Vilarrasa & Costa (*JOC* 2017, [formal](#))



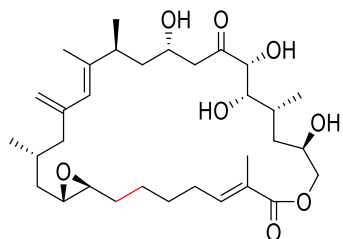
**amfidinolida F**  
Kobayashi (*J. Antibiotics* 1991)<sup>a</sup>  
Carter (*ACIE* 2012)<sup>b</sup>  
Fürstner (*ACIE* 2013)  
Ferrié & Figadère (*OL* 2018)



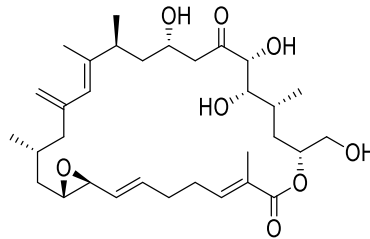
**amfidinolida G<sub>1</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 1991)<sup>a</sup>  
Fürstner (*ACIE* 2007)<sup>b</sup>  
Nishiyama (*ACIE* 2012)



**amfidinolida G<sub>2</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>

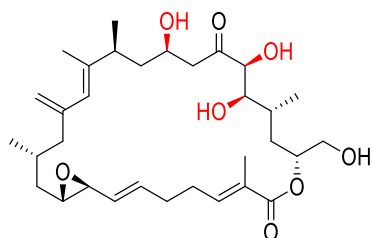


**amfidinolida G<sub>3</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>

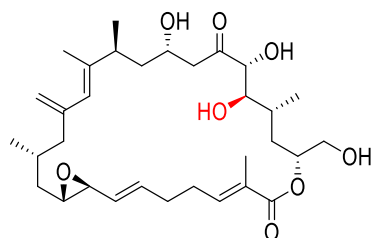


**amfidinolida H<sub>1</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 1991)<sup>a</sup>  
Fürstner (*ACIE* 2007)<sup>b</sup>  
Nishiyama (*ACIE* 2012)

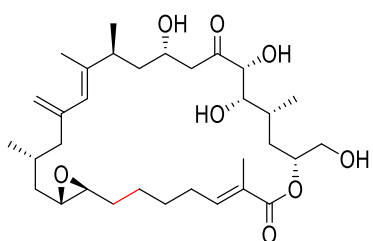
**Figura 5c:** Amfidinolides E-H<sub>1</sub> (a = aïllament, b = síntesi)



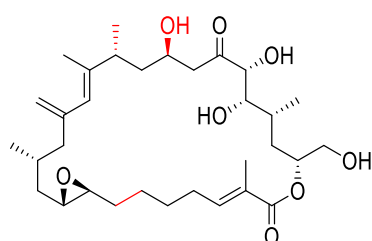
**amfidinolida H<sub>2</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>  
Fürstner (*Chem. Eur. J.* 2009)<sup>b</sup>



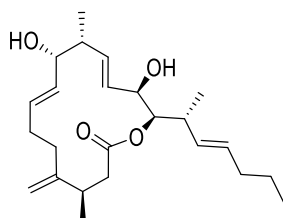
**amfidinolida H<sub>3</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>



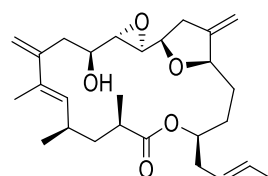
**amfidinolida H<sub>4</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>



**amfidinolida H<sub>5</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>

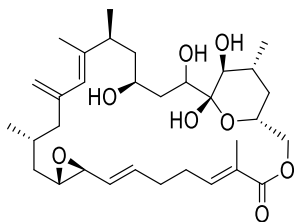


**amfidinolida J**  
Kobayashi (*JOC* 1993)<sup>a</sup>  
Williams (*JACS* 1998)<sup>b</sup>  
Meyer & Cossy (*OL* 2008)

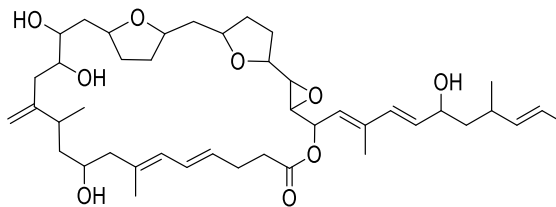


**amfidinolida K**  
Kobayashi (*JOC* 1993)<sup>a</sup>  
Williams (*JACS* 2001, **enantiòmer**)<sup>b</sup>  
Lee (*ACIE* 2009)  
Vilarrasa (*JOC* 2015)

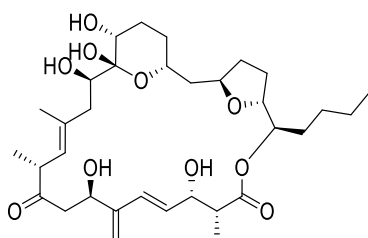
**Figura 5d:** Amfidinolides H<sub>2</sub>-K (a = aïllament, b = síntesi)



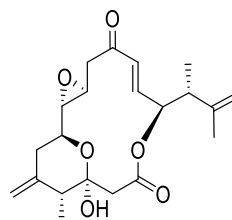
**amfidinolida L**  
Kobayashi (JOC 1994)<sup>a</sup>



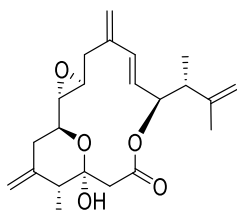
**amfidinolida M**  
Kobayashi (JOC 1994)<sup>a</sup>



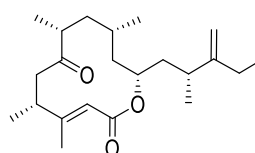
**amfidinolida N**  
Kobayashi (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994)<sup>a</sup>  
Nicolau (Org. Biomol. Chem. 2006, **iso-epoxy**)<sup>b</sup>  
Takahashi (J. Antibiotics 2013, **estructura revisada**)  
Trost (JACS 2018, **des-epoxy**)<sup>b</sup>



**amfidinolida O**  
Kobayashi (JOC 1995)<sup>a</sup>  
Lee (OL 2013, **enantiòmer**)<sup>b</sup>

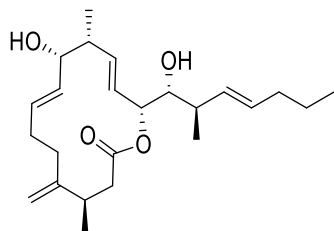


**amfidinolida P**  
Kobayashi (JOC 1995)<sup>a</sup>  
Williams (OL 2000, **enantiòmer**)<sup>b</sup>  
Chakraborty (TL 2001, **formal - enantiòmer**)  
Trost (JACS 2004, **enantiòmer**)  
Williams (JOC 2013, **producte natural**)  
Lee (OL 2013, **enantiòmer**)  
Diver (OL 2015, **enantiòmer**)

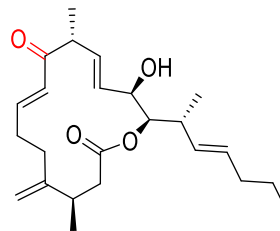


**amfidinolida Q**  
Kobayashi (TL 1996)<sup>a</sup>  
Kobayashi (OL 2009)<sup>b</sup>  
Maier (JOC 2016, **formal**)

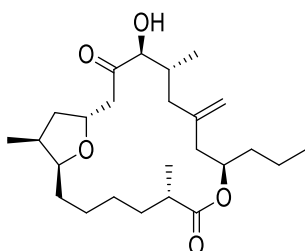
**Figura 5e:** Amfidinolides L-Q (a = aïllament, b = síntesi)



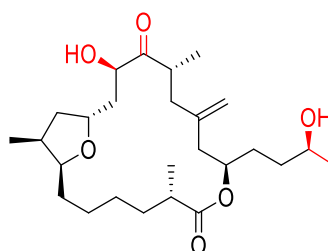
**amfidinolida R**  
Kobayashi (*Tetrahedron* 1997)<sup>a</sup>  
Meyer & Cossy (*OL* 2008)<sup>b</sup>



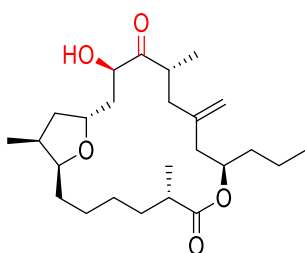
**amfidinolida S**  
Kobayashi (*Tetrahedron* 1997)<sup>a</sup>



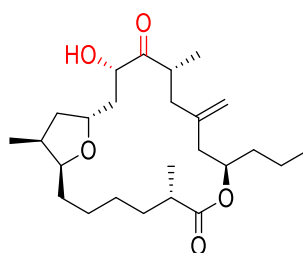
**amfidinolida T<sub>1</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2000)<sup>a</sup>  
Fürstner (*JACS* 2003)<sup>b</sup>  
Ghosh (*JACS* 2003)  
Jamison (*JACS* 2004)  
Yadav (*OL* 2009)  
Dai (*Synlett* 2011)  
Clark (*ACIE* 2013)



**amfidinolida T<sub>2</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2001)<sup>a</sup>  
Dai (*Chem. Eur. J.* 2010)<sup>b</sup>

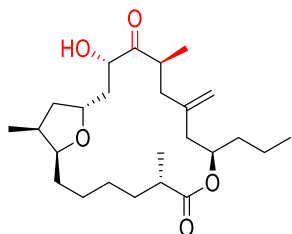


**amfidinolida T<sub>3</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2001)<sup>a</sup>  
Fürstner (*JACS* 2003)<sup>b</sup>  
Zhao (*JOC* 2006)  
Dai (*Synlett* 2011)  
Clark (*ACIE* 2013)

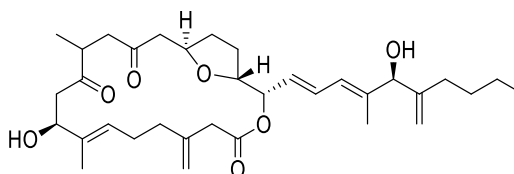


**amfidinolida T<sub>4</sub>**  
Kobayashi (*JOC* 2001)<sup>a</sup>  
Fürstner (*ACIE* 2002)<sup>b</sup>  
Jamison (*JACS* 2005)  
Dai (*Synlett* 2011)  
Clark (*ACIE* 2013)

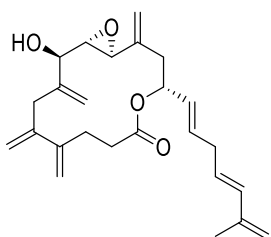
**Figura 5f:** Amfidinolides R-T<sub>4</sub> (a = aïllament, b = síntesi)



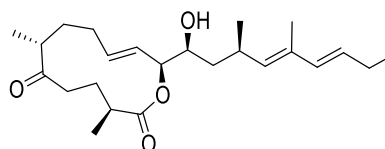
**amfidinolida T<sub>5</sub>**  
Kobayashi (*Tetrahedron* 2001)<sup>a</sup>  
Fürstner (*JACS* 2003)<sup>b</sup>



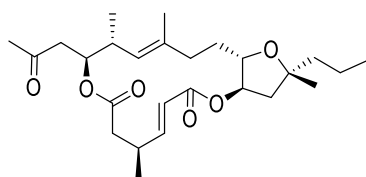
**amfidinolida U**  
Kobayashi (*Tetrahedron* 1999)<sup>a</sup>



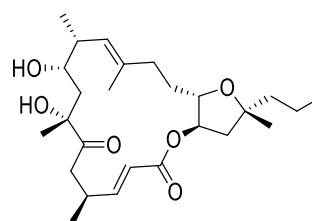
**amfidinolida V**  
Kobayashi (*TL* 2000)<sup>a</sup>  
Fürstner (*ACIE* 2007, **diastereòmers**)<sup>b</sup>  
Fürstner (*Chem. Eur. J.* 2009)  
Lee (*JACS* 2013, **enantiòmer**)



**amfidinolida W**  
Kobayashi (*JOC* 2002)<sup>a</sup>  
Ghosh (*JACS* 2004)<sup>b</sup>



**amfidinolida X**  
Kobayashi (*JOC* 2003)<sup>a</sup>  
Fürstner (*JACS* 2004)<sup>b</sup>  
Dai (*Synlett* 2008)  
Vilarrasa & Urpí (*OL* 2008)  
Lee (*ACIE* 2009)



**amfidinolida Y**  
Kobayashi (*JOC* 2003)<sup>a</sup>  
Fürstner (*JACS* 2006)<sup>b</sup>  
Dai (*OL* 2007)  
Vilarrasa & Urpí (*TL* 2014, **formal**)

**Figura 5g:** Amfidinolides T<sub>5</sub>-Y (a = aïllament, b = síntesi)

amfidinolida	IC <sub>50</sub> (µg/mL)					
	L1210	L5178Y	KB	HCT116	DG-75	P388
A	2.4	3.9	5.7	-	-	-
B <sub>1</sub>	0.00014	-	0.0042	0.122	-	-
B <sub>2</sub>	0.019	-	0.08	7.5	-	-
B <sub>3</sub>	-	-	-	0.206	-	-
B <sub>4</sub>	0.00012	-	0.001	-	-	-
B <sub>5</sub>	0.0014	-	0.004	-	-	-
B <sub>6</sub>	-	-	-	-	0.02	-
B <sub>7</sub>	-	-	-	-	0.4	-
C <sub>1</sub>	0.0058	-	0.0046	-	-	-
C <sub>2</sub>	0.8	-	3	-	-	-
C <sub>3</sub>	7.6	-	10	-	-	2.9
D	0.019	-	0.08	-	-	-
E	2	4.8	10	-	-	-
F	1.5	-	3.2	-	-	-
G <sub>1</sub>	0.0054	-	0.0046	-	-	-
G <sub>2</sub>	0.3	-	0.8	-	-	-
G <sub>3</sub>	0.72	-	1.3	-	-	-
H <sub>1</sub>	0.00048	-	0.00052	-	-	-
H <sub>2</sub>	0.06	-	0.06	-	-	-
H <sub>3</sub>	0.002	-	0.022	-	-	-
H <sub>4</sub>	0.18	-	0.23	-	-	-
H <sub>5</sub>	0.2	-	0.6	-	-	-
J	2.7	-	3.9	-	-	-
K	1.65	-	2.9	-	-	-
L	0.092	-	0.1	-	-	-
M	1.1	-	0.44	-	-	-
N	0.00005	-	0.00006	-	-	-
O	1.7	-	3.6	-	-	-
P	1.6	-	5.8	-	-	-
Q	6.4	-	-	-	-	-
R	1.4	-	0.67	-	-	-
S	4	-	6.5	-	-	-
T <sub>1</sub>	18	-	35	-	-	-
T <sub>2</sub>	10	-	11.5	-	-	-
T <sub>3</sub>	7	-	10	-	-	-
T <sub>4</sub>	11	-	18	-	-	-
T <sub>5</sub>	15	-	20	-	-	-
U	12	-	20	-	-	-
V	3.2	-	7	-	-	-
W	3.9	-	-	-	-	-
X	0.6	-	7.5	-	-	-
Y	0.8	-	8	-	-	-

Taula 5: Citotoxicitat de les amfidinolides

#### A.1.6.1. Aïllament

El procediment d'aïllament de les amfidinolides comença amb un cultiu dels dinoflagel·lats *Amphidinium sp.* en aigua de mar enriquida amb el suplement Erd-Schriber (ES) de Provalosi (NaNO<sub>3</sub> / glicerofosfat de sodi / FeEDTA / solució metàl·lica (BO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> i Co<sup>2+</sup>) / vitamina B<sub>12</sub> / vitamina B<sub>1</sub> / biotina / TRIS(aq) / pH 7.8). Es realitza una incubació estàtica amb il·luminació en un cicle de 16 h de llum i 8 h d'obscuritat durant 2 setmanes a 25 °C. Seguidament, es recol·lecten els cultius per eliminació de la fase sobrenedant per succió i centrifugació. El residu de cèl·lules d'algues s'extreuen amb MeOH/toluè, i els extractes se sotmeten a separació sistemàtica emprant diferents cromatografies per obtenir els macròlids citotòxics.

### A.1.6.2. Elucidació estructural

El grup de Kobayashi va fer ús d'un ampli ventall de tècniques de caracterització estructural. Per mitjà de l'espectroscòpia d'RMN mono- ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i DEPT) i la dimensional ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  TOCSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY, principalment) es descriu l'esquelet del macròlid, corroborat per la relació  $m/z$  exacta aportada per HRMS. La configuració absoluta d'alguns C estereogènics es pot confirmar per anàlisi dels esters de Mosher. Amb mesures de rotació òptica i HPLC quiral s'avalua com d'enriquit, en termes de quiralitat, és el producte (molts grups de recerca han sintetitzat anàlegs enantio- i/o diastereomèrics per compararlos cromatogràficament amb la molècula original, en cas de no arribar a esbrinar la configuració absoluta amb les opcions abans esmentades) i, en cas d'ésser cristal·lí, la difracció de raigs X pot acabar de definir, sense errors, l'estructura tridimensional.

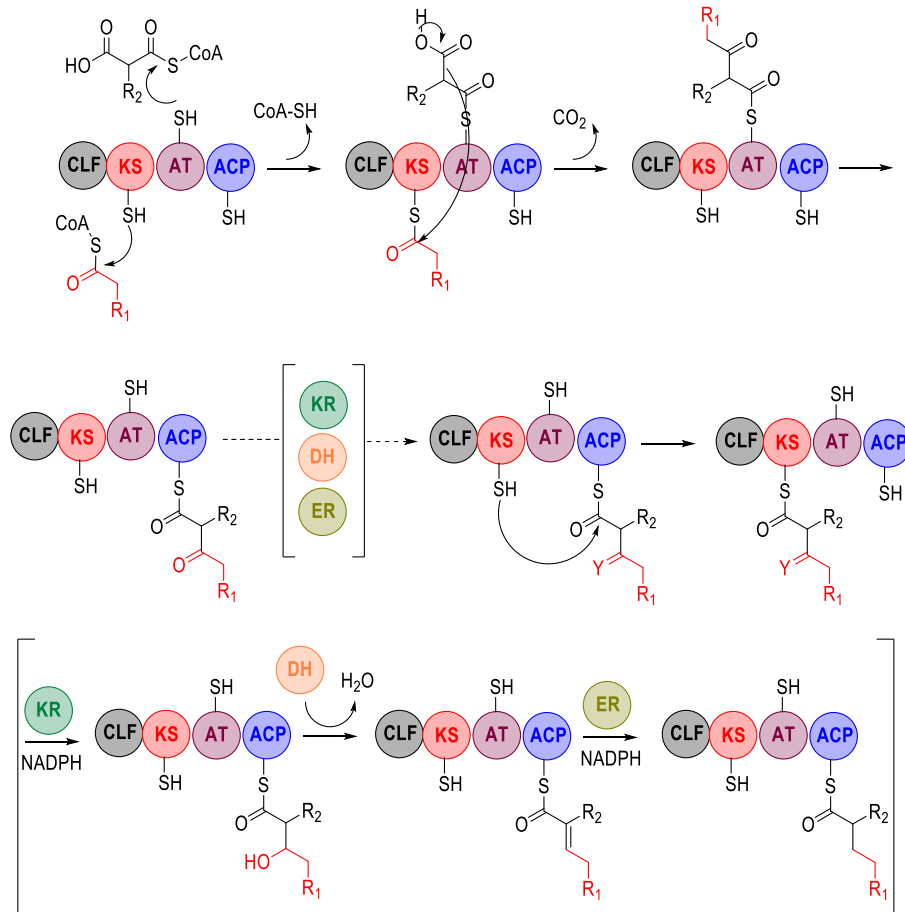
### A.1.6.3. Biosíntesi

Els policètics són biosintetitzats per la polimerització de subunitats d'acetil i propionil (unitats d'iniciació) obtingudes per descarboxilació de (metil)malonil coenzim A (unitat d'extensió) en un procés similar a la biosíntesi dels àcids grassos.<sup>8</sup>

Els policètics són sintetitzats per complexos enzimàtics anomenats policètid sintasa (PKS, de l'anglès *polyketide synthase*), on l'enzim KS (de l'anglès *ketoacyl synthase*) catalitza la reacció de condensació (Claisen) entre el complex (metil)malonil-SAT i el complex acetil-SKS. Seguidament, l'enzim AT (de l'anglès *acyl transferase*) transfereix l'adducte format al domini ACP (de l'anglès *acyl carrier protein*), on es redueix el grup cetona generat (explicació a continuació) o bé es torna a transferir al domini KS per tal que la proteïna AT torni a captar una altra unitat de (metil)malonil coenzim A i comenci de nou el cicle catalític i, d'aquesta manera, elongar el policètid (Esquema 1).

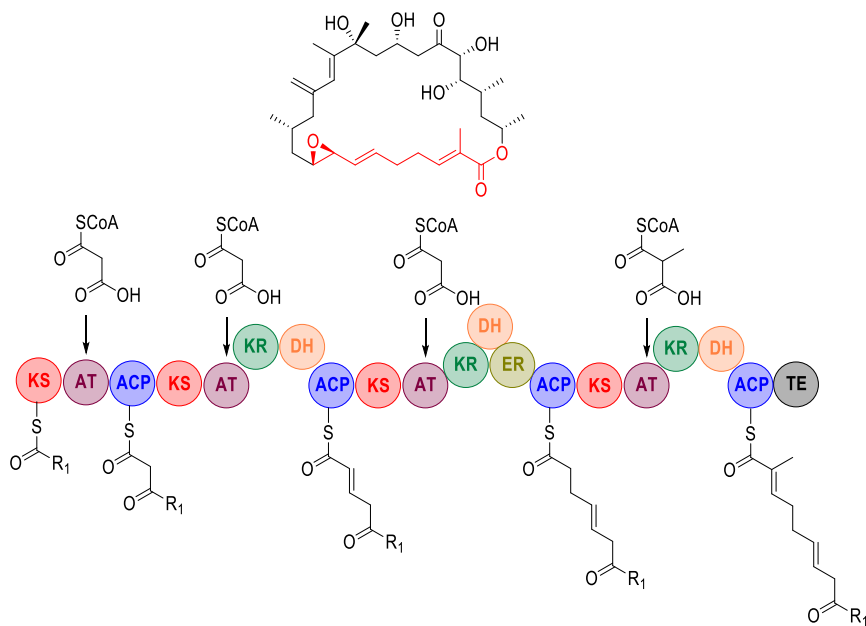
Les PKS modulares estan organitzades en sèries de subunitats enzimàtiques que redueixen parcialment o total (o poden no reduir) el grup cetona generat, d'acord a la codificació de les subunitats enzimàtiques KR, DH i ER, fet que aporta diversitat estructural. En el cas de la FAS (àcid gras sintasa, de l'anglès *fatty acid synthase*), es duu a terme una reducció del grup carbonil del  $\beta$ -cetoàcid fins a un grup metilè, primer reduït a alcohol (enzim KR, de l'anglès *keto reductase*), deshidratant l'alcohol format (enzim DH, de l'anglès *dehydratase*) i, finalment, hidrogenant l'enol (enzim ER, *enoyl reductase*).

Els policètics precursors poden modificar-se després de l'assemblatge per reaccions posteriors de ciclació, oxidació, reducció, descarboxilació, transposició, alquilació, conjugació a altres molècules o dimerització. Aquestes possibilitats de reaccions posteriors contribueixen significativament a l'alta diversitat d'estructures dels policètics.



Esquema 1: Biosíntesi de policètids

En forma d'exemple, una plausible ruta biosintètica per al fragment C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> de l'amfidinolida B<sub>1</sub> seria la que es mostra a continuació (Esquema 2).



Esquema 2: Exemple de ruta biosintètica del fragment C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> de l'amfidinolida B<sub>1</sub>

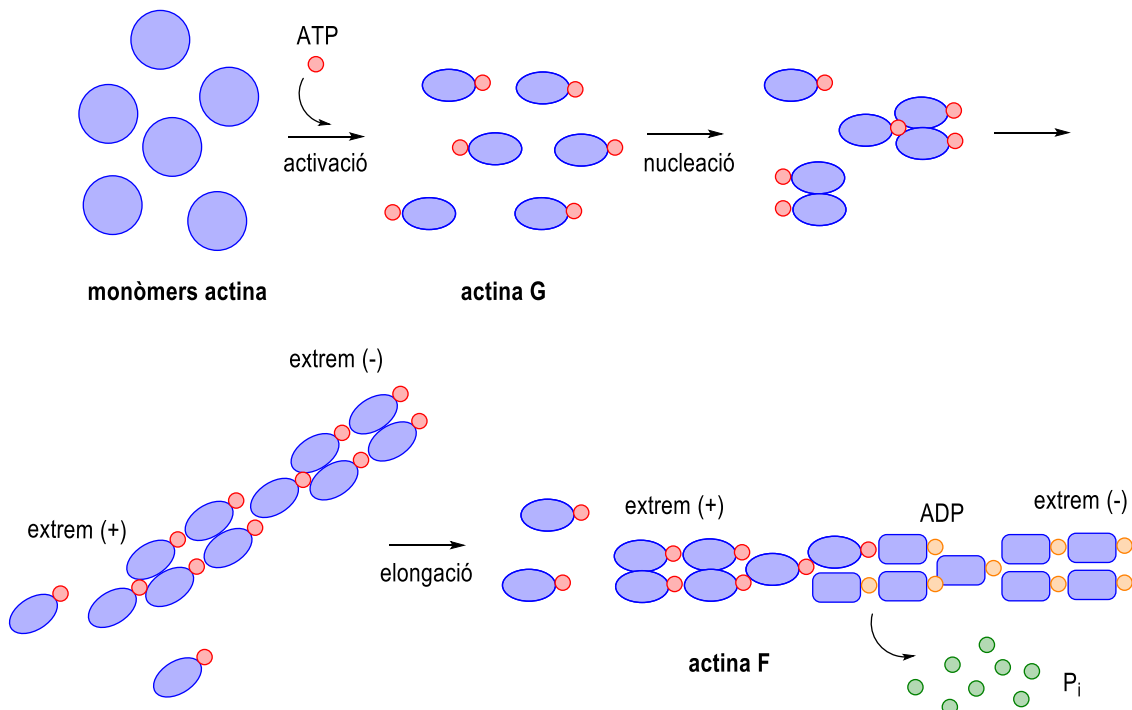


### A.1.6.4. Activitat biològica

#### A.1.6.4.1. Actina

L'actina és una proteïna globular que forma els microfilaments (actina F), un dels components fonamentals (junt amb els microtúbuls i els filaments intermedis) del citoesquelet de les cèl·lules eucariotes. És present a la cèl·lula en dues formes: com a monòmers globulars denominats *actina G* i com a polímers filamentosos anomenats *actina F* (filaments compostos de multitud de monòmers d'actina G), que són essencials per a la mobilitat i contracció de la cèl·lula durant la divisió cel·lular. A cada bri d'actina s'uneix una molècula d'ATP o d'ADP, al seu torn associada a un catió  $Mg^{2+}$ . De les diferents combinacions possibles, en la cèl·lula predominen l'actina G-ATP i l'actina F-ADP.

Els estudis de la dinàmica d'addició i pèrdua de subunitats dels microfilaments es van realitzar *in vitro* (*in vivo* són difícils d'observar). *In vitro*, succeeix de la següent manera (Esquema 3): a) fase d'activació, on els monòmers d'actina experimenten un canvi conformacional per unió amb molècules d'ATP i el bescanvi de cations divalents tot donant el que es coneix amb el nom d'actina G; b) fase de nucleació, on les molècules d'actina G s'uneixen en petits agregats de manera inestable que evoluciona amb l'inici d'un filament; c) fase d'elongació, on el filament es forma i creix ràpidament per mitjà de l'addició reversible de nous monòmers i la monodesfosforilació de l'ATP a ADP (Esquema 3).



Esquema 3: Formació dels microfilaments d'actina

#### A.1.6.4.2. Mecanisme d'acció de les amfidinolides

Algunes amfidinolides interaccionen amb l'actina modificant la seva estructura tridimensional (terciària) i, per tant, la seva funcionalitat. D'aquesta forma, s'inhibeix la divisió cel·lular (funció associada directament als microfilaments d'actina F) i la proliferació de cèl·lules cancerígenes.

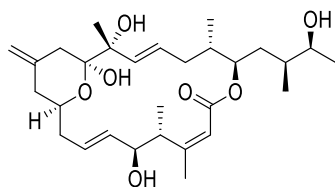
- Amfidinolida B<sub>1</sub>: millora la interacció actina-miosina i incrementa la sensibilitat als ions Ca<sup>2+</sup> de l'aparell contràctil, resultant en un augment de l'activitat ATPasa de l'actomiosina i, per tant, millora la resposta contràctil del miofilament.<sup>9</sup>
- Amfidinolida H<sub>1</sub>: estimula la polimerització de l'actina G i estabilitza els microfilaments d'actina F (evita la despolimerització) per unió covalent amb l'actina.<sup>10</sup>
- Amfidinolida K: estabilitza els microfilaments d'actina F (aprox. 70% en comparació amb la fal·loïdina, micotoxina que afavoreix la unió entre els monòmers d'actina G que componen l'actina F i inhibeix l'activitat hidrolasa d'ATP).<sup>1b</sup>
- Amfidinolides J, X i Y: interactuen *in vitro* amb l'actina G però no mostren cap efecte sobre l'actina F, fet que suggereix que inhibeixen l'addició de monòmers d'actina G a filaments preexistents d'actina F (però la inhibició és més feble que la induïda per la citocalasina B).<sup>1e</sup>

#### A.1.7. Iriomoteolides

El grup de M. Tsuda (successor de J. Kobayashi) va realitzar posteriors anàlisis (assaigs genètics i metabòlics) de dinoflagel·lats de l'espècie *Amphidinium sp.* trobats a l'illa d'Iriomote (Figura 6) que van permetre d'identificar la soca HYA024 com a font de metabòlits desconeguts: les *iriomoteolides*. Com les amfidinolides, són macròlids d'origen marí altament citotòxics i (Taula 6), per tant, s'han convertit també en engrescadors objectius sintètics (Figura 7).

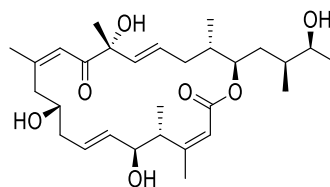


Figura 6: L'illa d'Iriomote (Japó)



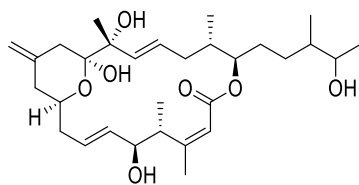
**iriomoteolida-1a**

Tsuda (*JOC* 2007, **estr. prop.**)<sup>a</sup>  
 Home (*Chem. Commun.* 2010, **discord. estr.**)<sup>b</sup>  
 Yang (*OL* 2010, **2E-diast.**)  
 Ghosh (*OL* 2010, **discord. estr.**)  
 Dai (*Synlett* 2011, **diast. 2E,4R,5S i 2E,4S,5R**)  
 Yang (*Synlett* 2012,  
**(2E,4S,9R,13S,14S,18R,19S,21S)-diast.**)



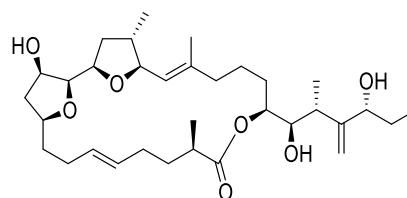
**iriomoteolida-1b**

Tsuda (*J. Nat. Prod.* 2007, **estr. prop.**)<sup>a</sup>  
 Ghosh (*OL* 2010, **discord. estr.**)<sup>b</sup>  
 Zhao (*Tetrahedron* 2011, **discord. estr.**)



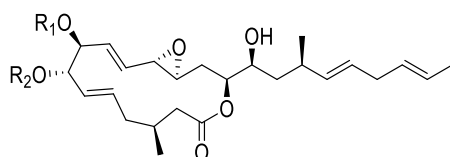
**iriomoteolida-1c**

Tsuda (*J. Nat. Prod.* 2007)<sup>a</sup>




**iriomoteolida-2a**

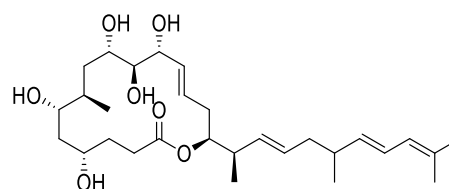
Tsuda (*Heterocycles* 2015, **prop.: (9R,11S,12R)-diast.**)<sup>a</sup>  
 Fuwa (*ACIE* 2018, **prod. nat. + (9R,11S,12R)-diast. i (9R,11S,12R,13S,15R,16R)-diast.**)<sup>b</sup>  
 Fuwa (*Chem. Eur. J.* 2019, **enantiòmer, (2S,9R,11S,12R,13S,15R,16R)-diast. i (9R,11S,12R,13S,15R,16R,22R)-diast.**)



**iriomoteolida-3a**,  $R_1 = R_2 = H$

**iriomoteolida-3a acetonide**,  $R_1, R_2 =$  

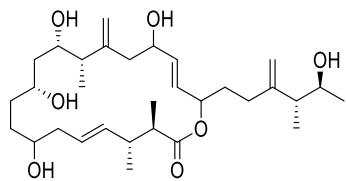
Tsuda (*JOC* 2008)<sup>a</sup>  
 Nevado (*ACIE* 2009)<sup>b</sup>  
 Zhao (*Org. Biomol. Chem.* 2011, **acetonide**)  
 Prasad (*Chem. Asian J.* 2014, **sintesi formal**)



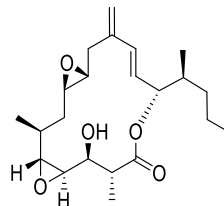
**iriomoteolida-4a**

Tsuda (*Heterocycles* 2013)<sup>a</sup>

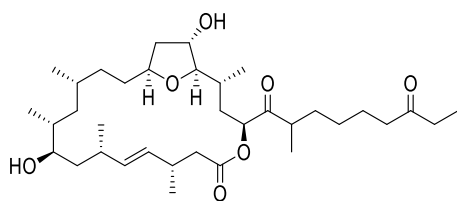
**Figura 7a:** Iriomoteolides 1a-4a (a = aïllament, b = síntesi)



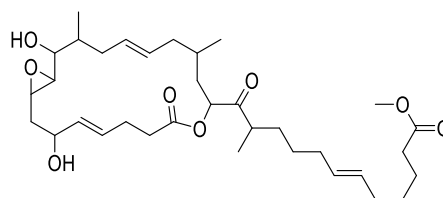
**iriomoteolida-5a**  
Tsuda (*Heterocycles* 2013)<sup>a</sup>



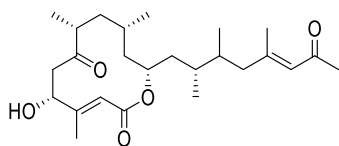
**iriomoteolida-9a**  
Tsuda (*J. Nat. Med.* 2017)<sup>a</sup>



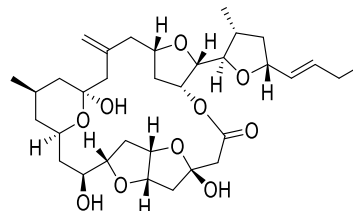
**iriomoteolida-10a**  
Tsuda (*Chem. Pharm. Bull.* 2016)<sup>a</sup>



**iriomoteolida-11a**  
Tsuda (*J. Nat. Med.* 2017)<sup>a</sup>



**iriomoteolida-12a**  
Tsuda (*Chem. Pharm. Bull.* 2016)<sup>a</sup>



**iriomoteolida-13a**  
Tsuda (*Tetrahedron* 2014)<sup>a</sup>

**Figura 7b:** Iriomoteolides 5a-13a (a = aïllament, b = síntesi)

iriamoteolida	IC <sub>50</sub> (µg/mL)				
	DG-75	HeLa	EBV-B	P388	MH134
1a	0.002	-	0.003	-	-
1b	0.9	-	-	-	-
1c	0.002	-	0.004	-	-
2a	0.006	0.03	-	0.2 mg/kg	-
3a	0.08	-	0.05	-	-
3a acetonide	0.02	-	0.02	-	-
4a	0.8	-	-	-	-
5a	1.0	-	-	-	-
9a	-	5.68	-	-	-
10a	0.71	0.89	-	-	21.03
11a	-	1.18	-	-	-
12a	0.05	-	-	-	-
13a	-	0.5	-	-	-

Taula 6: Citotoxicitat de les iriomoteolides

#### A.1.7.1. Mecanisme d'acció

Nevado *et al*<sup>11</sup> van generar una petita biblioteca d'anàlegs no naturals de la iriomoteolida-3a, per descobrir aquells grups funcionals imprescindibles per a la major interacció amb l'actina (farmacòfors). Van observar que aquests metabòlits secundaris inhibeixen la migració cel·lular, indueixen canvis morfològics cel·lulars importants i causen una retracció citoplasmàtica reversible i una reducció dels filaments d'actina F en funció del temps i la dosi. Aquests resultats evidencien la capacitat de la iriomoteolida-3a i els seus anàlegs per establir els microfilaments d'actina F millorant la polimerització de l'actina G i inhibint la despolimerització de l'actina F. A diferència de l'amfidinolida H<sub>1</sub>, aquests macròlids interaccionen amb l'actina de forma reversible i no covalent.

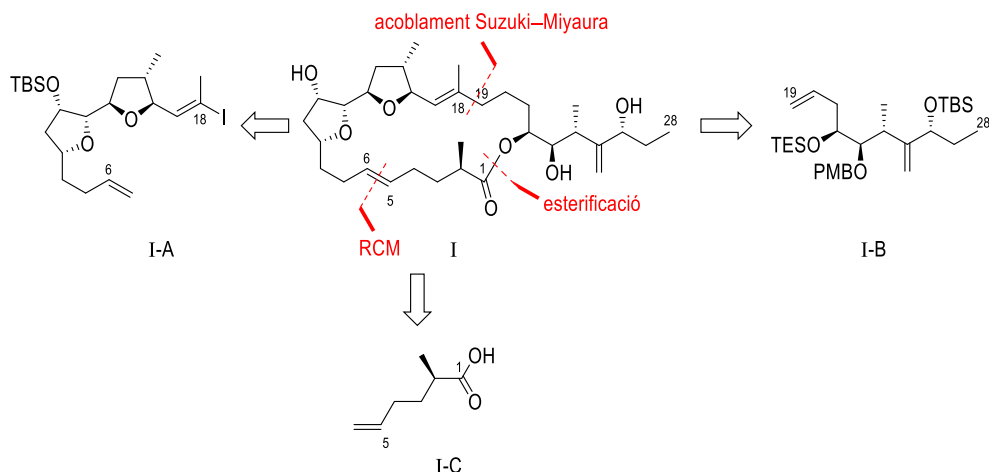
#### A.1.7.2. Iriomoteolida-2a

La iriomoteolida-2a és un macròlid de 23 baules (consistent en una cadena policètida contínua) aïllat l'any 2015 per M. Tsuda de dinoflagel·lats bentònics marins de l'espècie *Amphidinium* a l'illa d'Iriomote, al Japó. L'estructura va ser determinada en base a una anàlisi detallada de les dades de RMN de 2D. L'estereoquímica relativa va ser assignada segons les constants d'acoblament i les dades del ROESY, i la configuració absoluta (dels centres estereogènics C<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>23</sub> i C<sub>26</sub>) es va elucidar per anàlisi de les dades d'RMN dels esters MTPA del macròlid i del seu producte reduït. Tot i que algunes amfidinolides (C, F i M) tenen dos anells tetrahidrofurànics en les seves estructures, la iriomoteolida-2a és l'únic macròlid que posseeix un sistema bis-tetrahidrofurà. Presenta activitat citotòxica contra els limfòcits B de cèl·lules DG-75 (IC<sub>50</sub>: 0.006 µg/mL) i l'adenocarcinoma de coll uterí humà de cèl·lules HeLa (IC<sub>50</sub>: 0.03 µg/mL).<sup>12</sup>

#### A.1.7.2.1. Precedents sintètics

##### A.1.7.2.1.1. Fuwa i col·laboradors (2018)

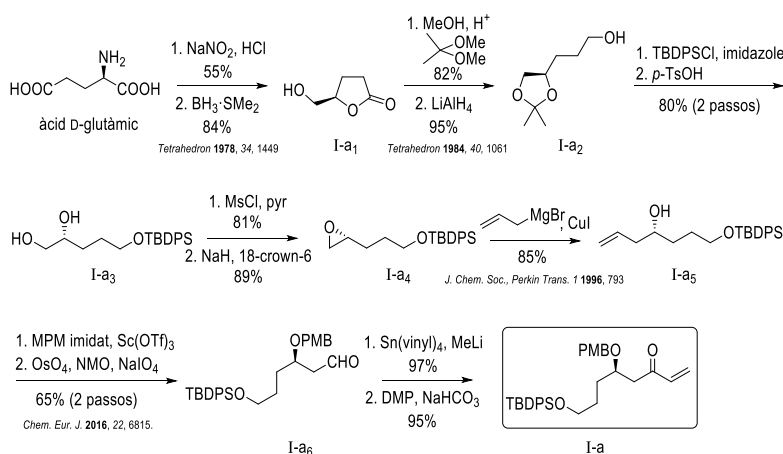
Al cap de 3 anys i, per confirmar la configuració absoluta de la iriomoteolida-2a, Fuwa *et al* (en col·laboració amb Tsuda) van sintetitzar diversos anàlegs del macròlid a través d'una aproximació convergent, desconnectant la molècula en els sintons I-A (iodur de vinil), I-B (olefina) i I-C (àcid carboxílic) a través d'un acoblament de Suzuki–Miyaura, una esterificació i una *ring-closing metathesis* (Esquema 4).<sup>13</sup>



Esquema 4: Anàlisi retrosintètica de la irimoteolida-2a per Fuwa *et al*

### Síntesi de la subunitat I-a

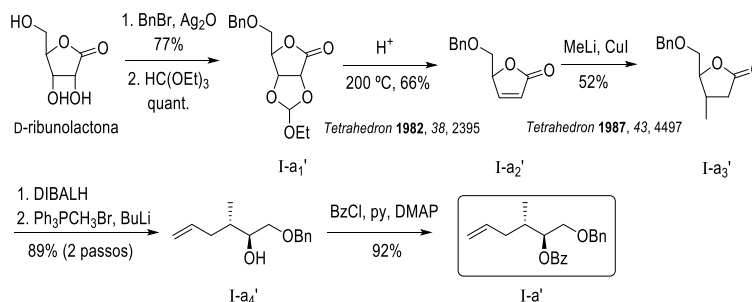
A partir de la sal de diazoni de l'àcid D-glutàmic es va generar la  $\gamma$ -butirolactona amb retenció de la configuració, compost que es va reduir al respectiu alcohol I-a<sub>1</sub>.<sup>14</sup> Es va formar el corresponent acetònid (acetal isopropenilidènic) i es va reduir l'àcid carboxílic resultant a alcohol I-a<sub>2</sub>.<sup>15</sup> Després d'una etapa de protecció i desprotecció, es va realitzar l'obertura regioselectiva de l'epòxid terminal I-a<sub>4</sub> (generat per activació de l'alcohol primari del diol I-a<sub>3</sub>), tot donant l'alcohol I-a<sub>5</sub>,<sup>16</sup> que es va protegir. Per trencament oxidatiu de l'olefina I-a<sub>5</sub> (oxidació de Malaprade-Lemieux-Johnson) es va obtenir l'aldehid I-a<sub>6</sub>,<sup>17</sup> que es va derivatitzar en la corresponent enona I-a (Esquema 5).



Esquema 5: Síntesi de l'enona I-a

### Síntesi de la subunitat I-a'

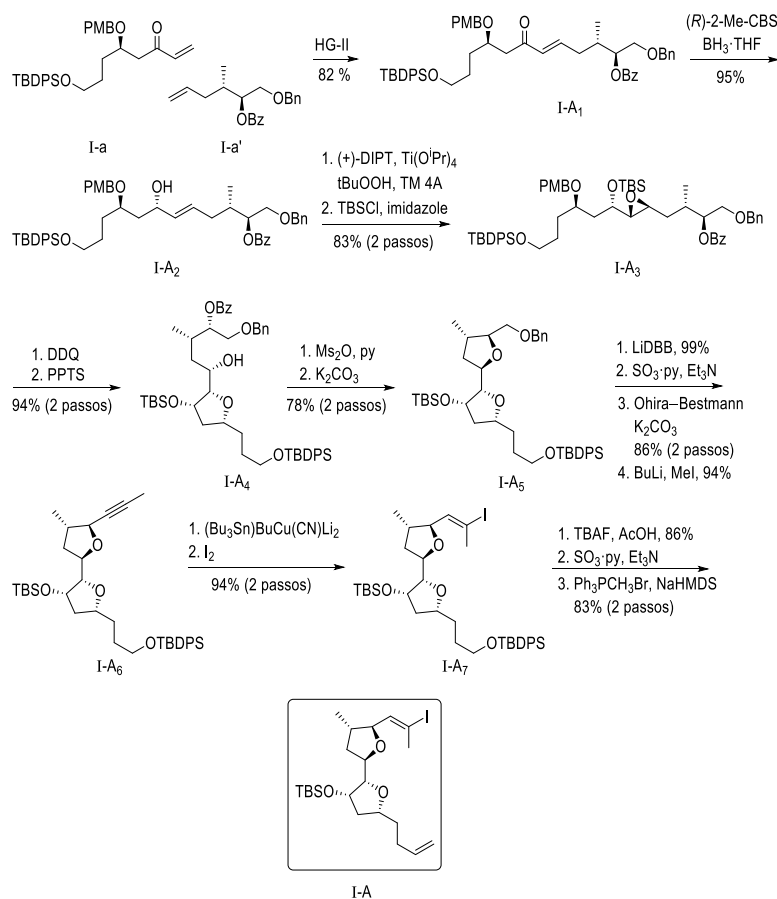
Per protecció del 5-OH de la D-ribonolactona en forma d'èter benzílic i del sistema 2,3-diol amb ortoformiat de trietil es va obtenir el dioxolà I-a<sub>1</sub>', que va donar la furanosa I-a<sub>2</sub>' per piròlisi.<sup>18</sup> Per addició conjugada d'un organocuprat es va obtenir la lactona I-a<sub>3</sub>'<sup>19</sup> que es va reduir al respectiu aldehyd i, seguidament, va derivar a l'olefina I-a<sub>4</sub>' (Wittig). Finalment, es va protegir l'alcohol en forma de benzoat (olefina I-a', Esquema 6).



Esquema 6: Síntesi de l'olefina I-a'

### Síntesi del fragment I-A

L'enona I-A<sub>1</sub> es va sintetitzar per *cross-metathesis* (HG-II) entre l'enona I-a i l'olefina I-a', que es va reduir al corresponent alcohol al·lílic I-A<sub>2</sub> emprant com a catalitzador l'oxazaborolidina de Corey–Bakshi–Shibata. L'epoxidació asimètrica de Sharpless, seguida de la sililació de l'alcohol van donar l'epòxid I-A<sub>3</sub>. L'ús del reactiu DDQ va permetre la desprotecció quimiosselectiva del grup PMB, tot obtenint un alcohol secundari lliure que, en presència d'un catalitzador àcid (PPTS), va induir l'obertura estereoselectiva de l'epòxid amb formació d'un anell de tetrahidrofurà (cicloeterificació). L'alcohol I-A<sub>4</sub> resultant es va transformar en un bon grup sortint i, d'aquesta forma, poder-lo atacar per un altre grup alcohol (a 5 enllaços de distància, resultant de la desprotecció quimiosselectiva del grup Bz) per donar un altre sistema tetrahidrofurànic. Per desprotecció del grup Bn del sistema bis-THF I-A<sub>5</sub>, oxidació de l'alcohol resultant, homologació de l'aldehyd a alquí (alquinilació d'Ohira–Bestmann) i metilació es va obtenir l'alquí I-A<sub>6</sub>, que per estannil-cupració i iodòlisi va donar el producte I-A<sub>7</sub>. Finalment, per desprotecció regioselectiva de l'alcohol primari, oxidació i metilenació es va generar el iodur de vinil I-A (Esquema 7).

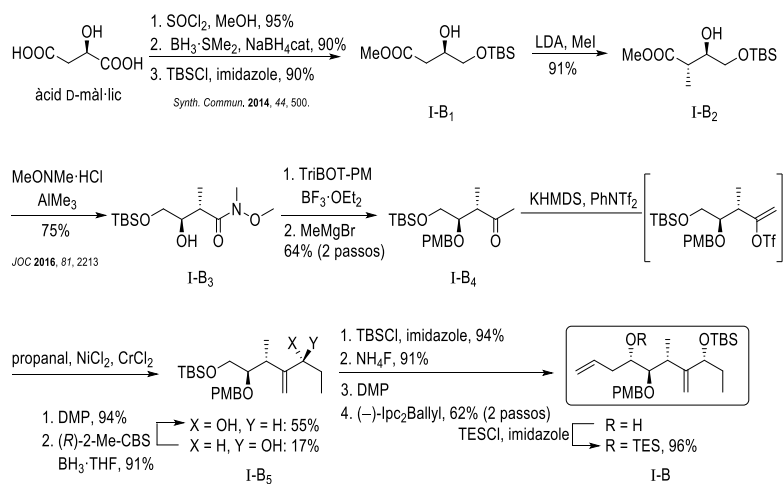


Esquema 7: Síntesi de l'iodur de vinil I-A

### Síntesi del fragment I-B

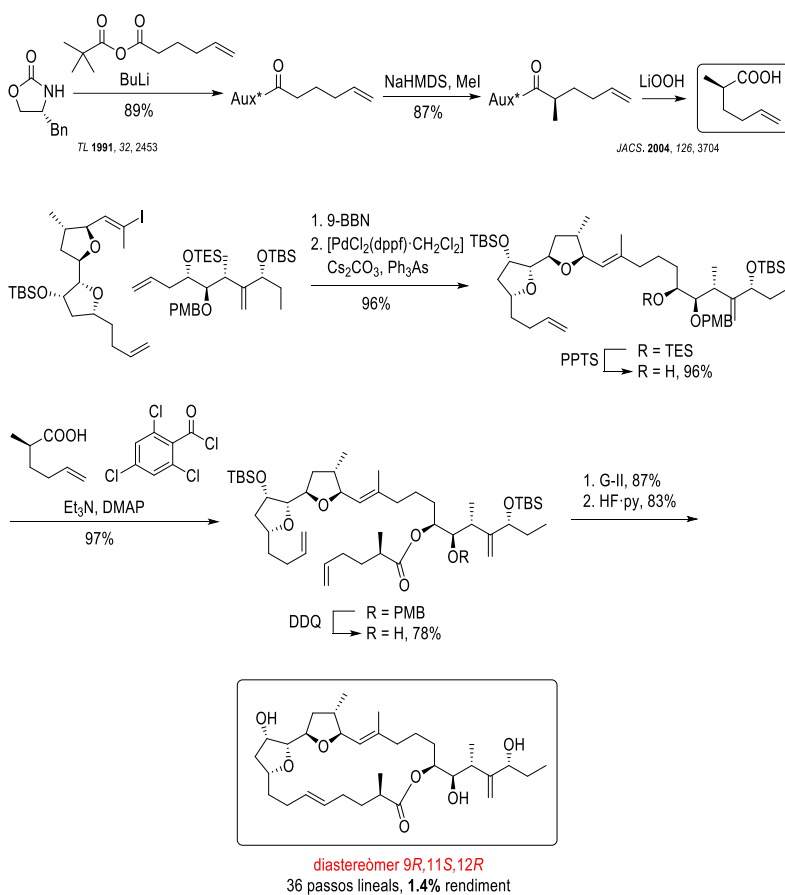
L'alcohol I-B<sub>1</sub><sup>20</sup> es va obtenir per reducció de l'èster dimetilic de l'àcid D-màlic i subseqüent siliació. Posteriorment, es va alquilar estereoselectivament per control de substrat tot obtenint I-B<sub>2</sub>, que es va transformar en la corresponent amida de Weinreb I-B<sub>3</sub>,<sup>21</sup> a partir de la qual es va obtenir la cetona I-B<sub>4</sub>. El triflat d'enol d'I-B<sub>4</sub> es va acoblar amb propanal (Nozaki–Hiyama–Kishi *coupling*) tot donant una mescla diastereomèrica d'alcohols al·lilics que es va enriquir en l'estereoisòmer *syn* I-B<sub>5</sub> per oxidació/reducció (CBS), posteriorment protegit en forma d'èter de silil. Per desprotecció regioselectiva de l'alcohol primari, oxidació a aldehyd, posterior al·lilació de Brown i protecció del grup alcohol generat es va arribar a l'olefina I-B (Esquema 8).





Esquema 8: Síntesi de l'olefina I-B

Sota les condicions de Suzuki–Miyaura, l'alquilborà, obtingut per hidroboració selectiva de l'olefina I-B, es va acoblar amb el iodur de vinil I-A, tot donant l'olefina *E* que, un cop desprotegit el grup TES, es va esterificar (segons les condicions de Yamaguchi) amb l'àcid carboxílic I-C (generat a través de l'oxazolidinona d'Evans<sup>22</sup> a partir de l'anhídrid mixt amb clorur de pivaloi<sup>23</sup>). Finalment, per *ring-closing metathesis* (RCM) i desprotecció dels grups silil es va obtenir l'estructura proposada de la iriomoteolida-2a (Esquema 9).

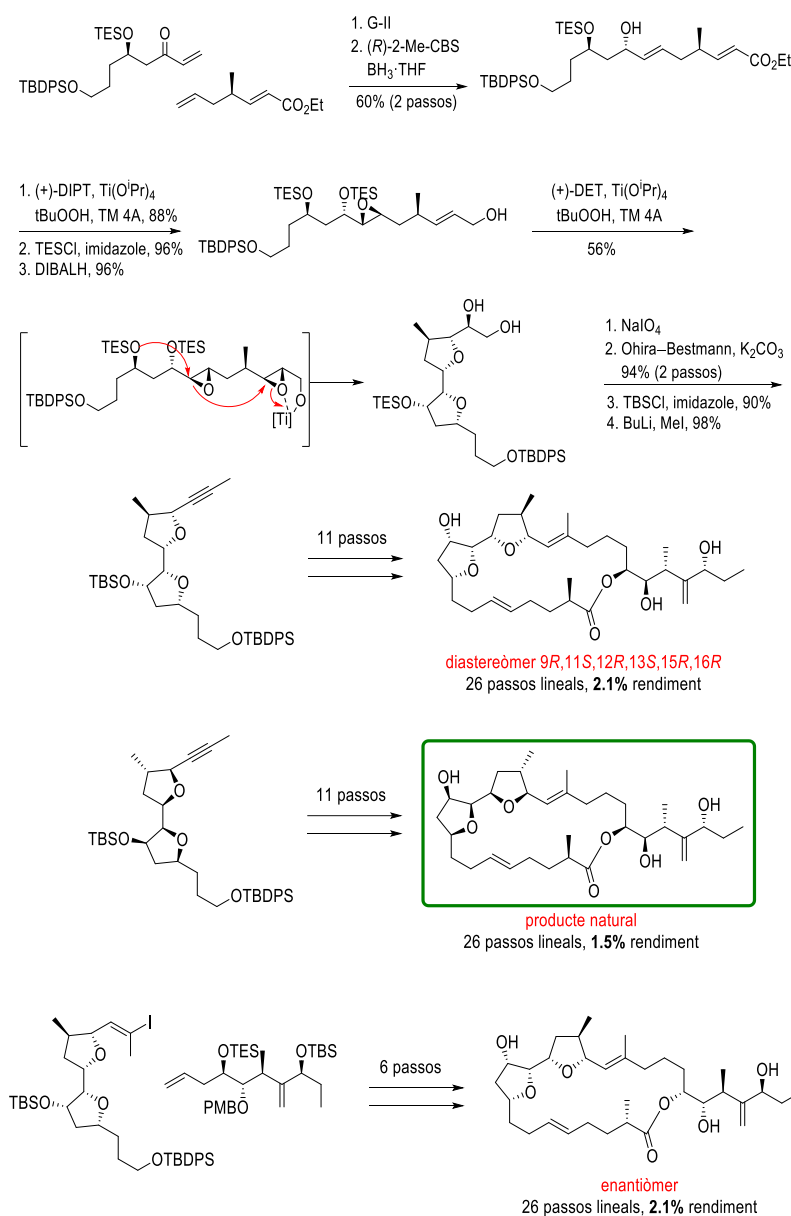


**Esquema 9:** Síntesi del diastereòmer 9R,11S, 12R

Desafortunadament, els espectres d'RMN del producte sintetitzat van resultar clarament diferents d'aquells descrits per al producte natural, tot indicant que l'estructura proposada era incorrecta.

A través de diferents estudis comparatius, es va detectar que la configuració relativa de C<sub>12</sub>/C<sub>13</sub> podia haver estat assignada incorrectament com a *threo*. Els estereoisòmers *erythro* van ser considerats potencials candidats per a l'estructura correcta de la iriomoteolida-2a.

La síntesi estereoselectiva del nou sistema bis-THF d'aquests compostos es va realitzar a través d'una epoxidació asimètrica que va promoure una ciclació en cascada dels dos epòxids (Esquema 10).


**Esquema 10:** Síntesi de diversos estereoisòmers de la iriomoteolida-2a

Finalment, tot i que la comparació per RMN i LC-MS va confirmar l'estructura original de la iriomoteolida-2a, cal remarcar que les mesures de rotació òptica diferien significativament (Taula 7).

iriomoteolida-2a	$[\alpha]_D$
producte natural	+44
producte sintetitzat	-4.2
enantiòmer sintetitzat	+3.1

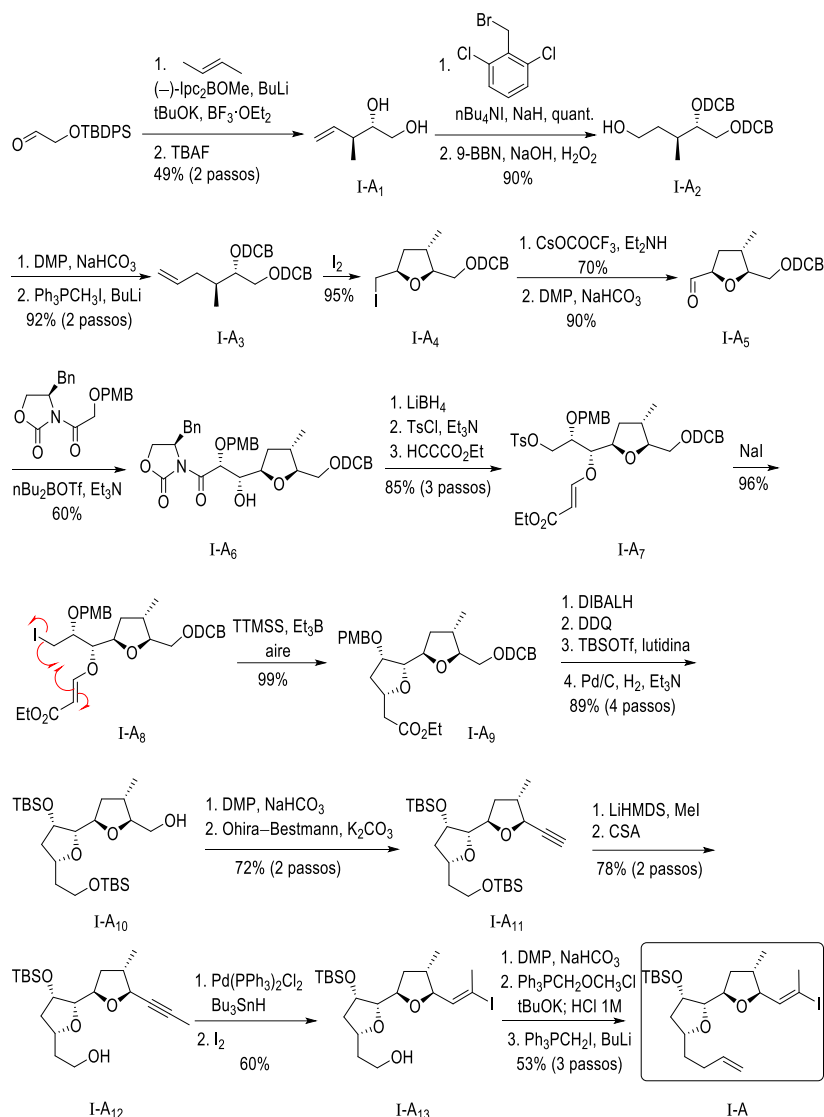
Taula 7: Mesures de rotació òptica de diferents estructures de la iriomoteolida-2a

#### A.1.7.2.1.2. Guo–Ye i col·laboradors (2018)

El mateix any que el grup de Fuwa i Tsuda va publicar la primera síntesi total i la revisió de l'estereoquímica de la iriomoteolida-2a, el grup de Guo i Ye van publicar la síntesi del fragment C<sub>6</sub>-C<sub>28</sub> de l'estructura proposada inicialment (que va esdevenir una assignació incorrecta).<sup>24</sup> De la mateixa forma que Fuwa, la seva anàlisi retrosintètica desconnecta el macròlid en els mateixos tres fragments anteriors: I-A (iodur de vinil), I-B (olefina) i I-C (àcid carboxílic).

#### Síntesi fragment I-A

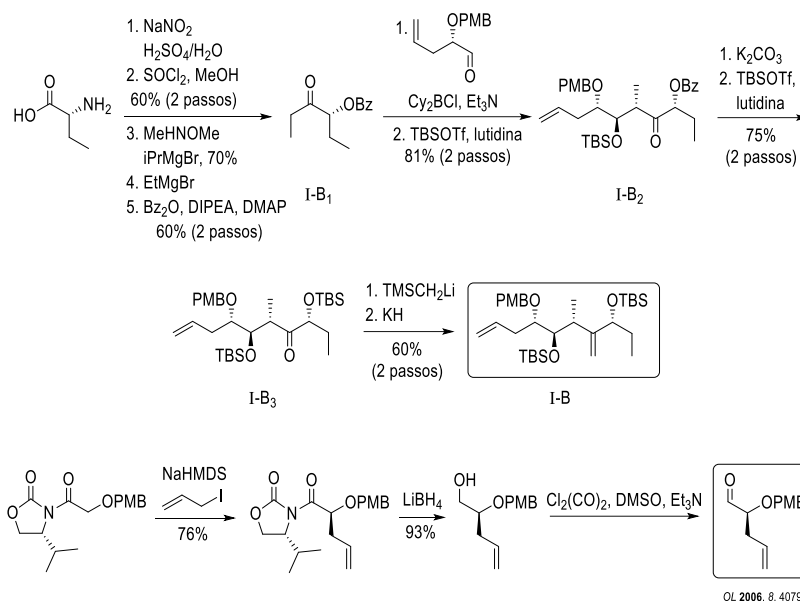
El diol I-A<sub>1</sub> es va obtenir a través d'una crotilació asimètrica de Brown i desprotecció del grup OTBDPS. Aquest compost es va protegir en forma de benzil èter i es va funcionalitzar per hidroboració i oxidació del doble enllaç terminal. L'elongació de l'alcohol I-A<sub>2</sub> es va realitzar per oxidació a aldehyd i metilenació, donant l'olefina I-A<sub>3</sub>. Per addició de I<sub>2</sub> a l'olefina es va generar un ió iodoni com a intermedi, que va col·lapsar a l'anell de tetrahidrofurà I-A<sub>4</sub>. L'àtom de iode es va bescanviar a alcohol a través del corresponent trifluoroacetat. L'alcohol es va oxidar a l'aldehyd I-A<sub>5</sub>, que es va sotmetre a una addició aldòlica estereocontrolada per l'auxiliar d'Evans, emprant l'enolat estàndard de bor per fornir l'aldol *syn* I-A<sub>6</sub>. Després de l'eliminació reductora de l'oxazolidinona, es va activar l'alcohol primari resultant i l'alcohol secundari (provinent de l'aldòlica) es va fer reaccionar amb propiolat d'etil, donant l'èter vinílic I-A<sub>7</sub>. Es va desplaçar l'alcohol activat amb NaI tot obtenint el compost I-A<sub>8</sub>, que va ciclar sota condicions radicalàries fornint el sistema bis-THF I-A<sub>9</sub>. Per reducció de l'ester a aldehyd, desprotecció ortogonal del grup PMB, protecció en forma d'èter de silil i hidrogenòlisi del grup Bn es va formar l'alcohol I-A<sub>10</sub>, que per oxidació i elongació emprant el reactiu d'Ohira–Bestmann va donar l'alquí I-A<sub>11</sub>. L'alquilació amb MeI seguida d'una desililació selectiva amb catàlisi àcida va proveir l'alcohol I-A<sub>12</sub>. Per hidroestannilació/iodinació es va generar el iodur de vinil I-A<sub>13</sub>, del qual es va oxidar l'alcohol a aldehyd. L'aldehyd resultat es va homologar en un carboni, hidrolitzant l'èter d'enol a aldehyd. Finalment, es va generar l'olefina I-A mitjançant una metilenació de Wittig (Esquema 11).



Esquema 11: Síntesi de l'olefina I-A

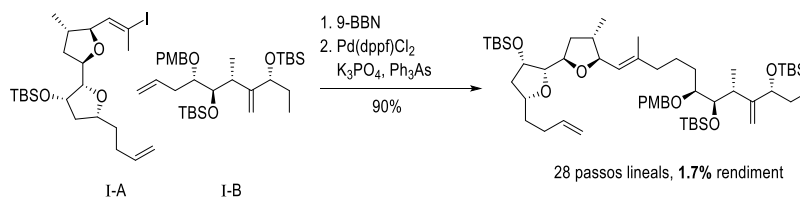
### Síntesi del fragment I-B

La cetona I-B<sub>1</sub> es va generar per diazotització de l'àcid (*R*)-2-aminobutíric, formació de l'amida de Weinreb a través del respectiu èster, addició de l'organomagnesià i benzoilació de l' $\alpha$ -OH. La reacció aldòlica sota les condicions de Paterson entre l'(*E*)-enolat de bor de la cetona I-B<sub>1</sub> i l'aldehid (generat per al·lilació de l'enolat del glicolat amb l'oxazolidinona d'Evans<sup>25</sup>) va proporcionar l'aldol *anti* I-B<sub>2</sub>, que es va protegir com a èter de silil. A continuació, es va desprotegir ortogonalment el grup Bz per protegir-lo, també, en forma d'èter de silil (TBS). Finalment, es va dur a terme una olefinació de Peterson de la cetona I-B<sub>3</sub> per obtenir l'olefina I-B (Esquema 12).



Esquema 12: Síntesi de l'olefina I-B

Per acabar, la unió entre els fragments I-A i I-B es va realitzar per hidroboració de l'olefina I-B, seguit d'un acoblament de Suzuki amb el iodur de vinil I-A (Esquema 13).



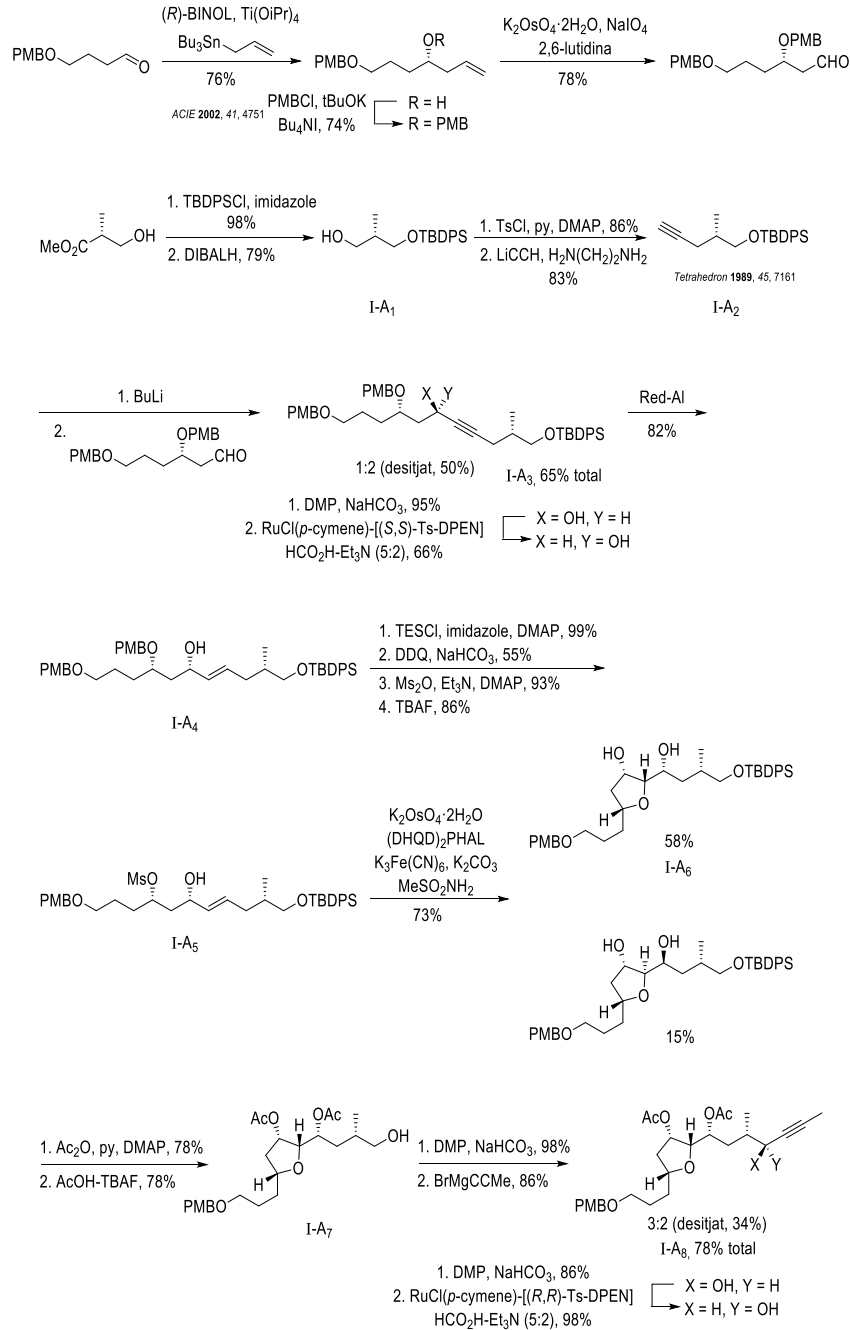
Esquema 13: Unió dels fragments I-A i I-B per a l'obtenció del fragment  $\text{C}_6\text{-C}_{28}$

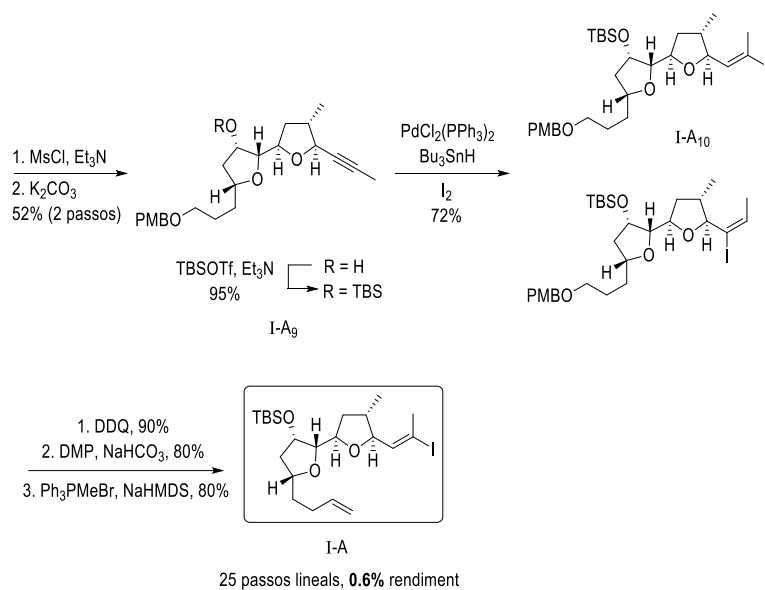
#### A.1.7.2.1.3. Dai i col·laboradors (2019)

Independentment de les dues síntesis abans esmentades i, tot i que ja es coneixia la revisió de la configuració absoluta de la iriomoteolida-2a, el grup de Dai *et al* va publicar la síntesi del fragment  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$  (I-A) de l'estructura originalment proposada.<sup>26</sup>

La síntesi del fragment I-A comença amb la protecció i reducció de l'(*R*)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil per a donar l'alcohol I-A<sub>1</sub>, que es va transformar en l'alquí I-A<sub>2</sub>.<sup>27</sup> L'acetilur corresponent es va afegir a l'aldehid  $\beta$ -OPMB (provinent del trencament oxidatiu de l'alcohol homaal·lílic generat prèviament per al·lilació asimètrica amb un estannà<sup>28</sup>), obtenint una mescla diastereomèrica que es va enriquir en l'alcohol propargílic I-A<sub>3</sub>. Aquest, es va reduir a l'alcohol al·lílic I-A<sub>4</sub>. Van ser necessàries quatre etapes de protecció i desprotecció quimio- i regioselectiva per transformar aquest alcohol en I-A<sub>5</sub>. Per dihidroxilació asimètrica de Sharpless es va generar *in situ* un diol que va evolucionar espontàniament cap a la formació del primer sistema tetrahidrofurànic I-A<sub>6</sub> per cicloeterificació amb el mesilat. Per protecció dels dos grups alcohol amb anhídrid acètic i desprotecció selectiva es va formar l'alcohol I-A<sub>7</sub>. Aquest es va oxidar al

corresponent, que es va sotmetre a una alquinilació per obtenir una mescla diastereomèrica que es va enriquir en l'alquí I-A<sub>8</sub>. Per activació de l'alcohol resultant i desprotecció dels grups OAc es va promoure espontàniament la formació del segon anell de tetrahidrofurà I-A<sub>9</sub>. La hidroestannilació catalitzada per Pd i posterior iodonòlisi va formar el iodur de vinil I-A<sub>10</sub>. Finalment, per desprotecció quimioselectiva del grup OPMB, oxidació a aldehyd i metilenació es va obtenir el fragment I-A (Esquema 14).





Esquema 14: Síntesi del fragment C<sub>6</sub>–C<sub>18</sub>

#### A.1.7.2.1.4. Fuwa i col·laboradors (2019)

L'article *ACIE* del 2018 es tracta d'una comunicació breu on s'exposen totes aquelles discrepàncies estructurals amb l'assignació de la configuració absoluta proposada i, per tant, les diferències entre la primera molècula sintetitzada amb el producte natural.

Després<sup>29</sup> van voler confirmar la configuració dels estereocentres C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub> i C<sub>26</sub> de la cadena lateral. Per això, van sintetitzar 4 diastereomèrics model diferent (Figura 8).

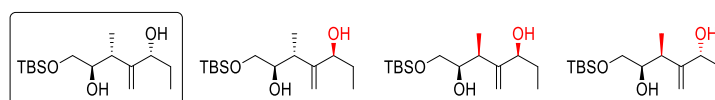
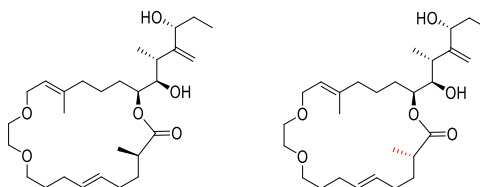


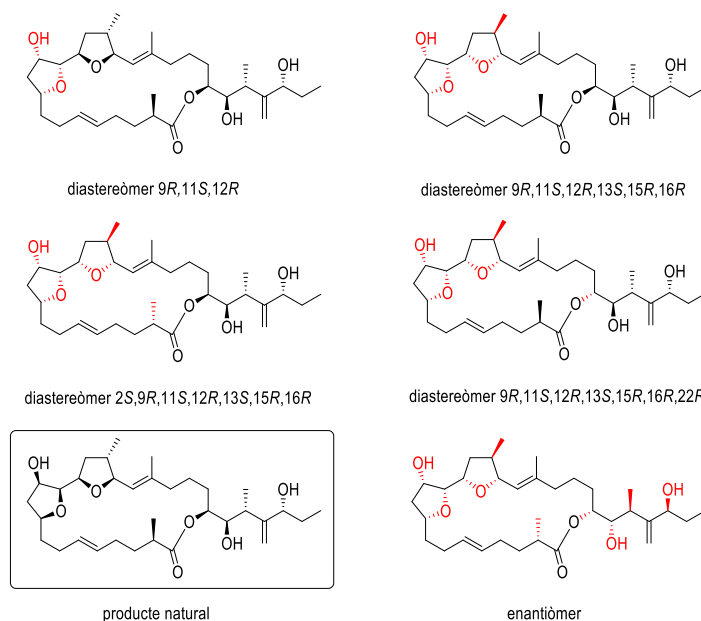
Figura 8: Síntesi de 4 models diastereomèrics amb els estereocentres C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub> i C<sub>26</sub>

Les dades de RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C del sistema emmarcat estan en concordança amb les dades reportades del producte natural, tot indicant que la configuració relativa dels C<sub>23</sub>/C<sub>24</sub> i C<sub>24</sub>/C<sub>26</sub> havia estat correctament assignada en l'estructura proposada.

D'altra banda, analitzant les dades espectroscòpiques de dos models cíclics on només variava la configuració absoluta del C<sub>2</sub> (Figura 9), van confirmar que la configuració relativa entre els C<sub>22</sub>/C<sub>23</sub> proposada era la correcta. A la vegada, no van observar cap influència del centre estereogènic C<sub>2</sub> sobre la cadena lateral.


**Figura 9:** Síntesi de 2 models cíclics on només canvia l'estereocentre C2

Finalment, van considerar que per corroborar la configuració relativa entre els C<sub>2</sub>/C<sub>22</sub> i C<sub>2</sub>/C<sub>23</sub> calia una confirmació que només podia ser aportada per síntesi total de diversos estereoisòmers i, per tant, s'havien d'avaluar també els possibles isòmers del sistema bis-THF (Figura 10).


**Figura 10:** Estereoisòmers sintetitzats

De tots ells, l'estructura emmarcada va ser la que presentava més coincidències espectroscòpiques amb les reportades originalment. Ara bé, tal com es va descriure en la primera comunicació, tot i corroborar per LC/MS la configuració absoluta del macròlid, les dades de rotació òptica diferien significativament.

A més a més, a diferència de les dades de citotoxicitat que es troben publicades a l'article original (2015), van detectar que el macròlid sintetitzat no mostrava una activitat antiproliferativa a l'escala nanomolar, sinó que es va observar una activitat marginal (1000 vegades més feble que la reportada per a cèl·lules HeLa). L'enantiòmer, també sintetitzat, era una mica més actiu, però encara rondava en una concentració micromolar (Taula 8)

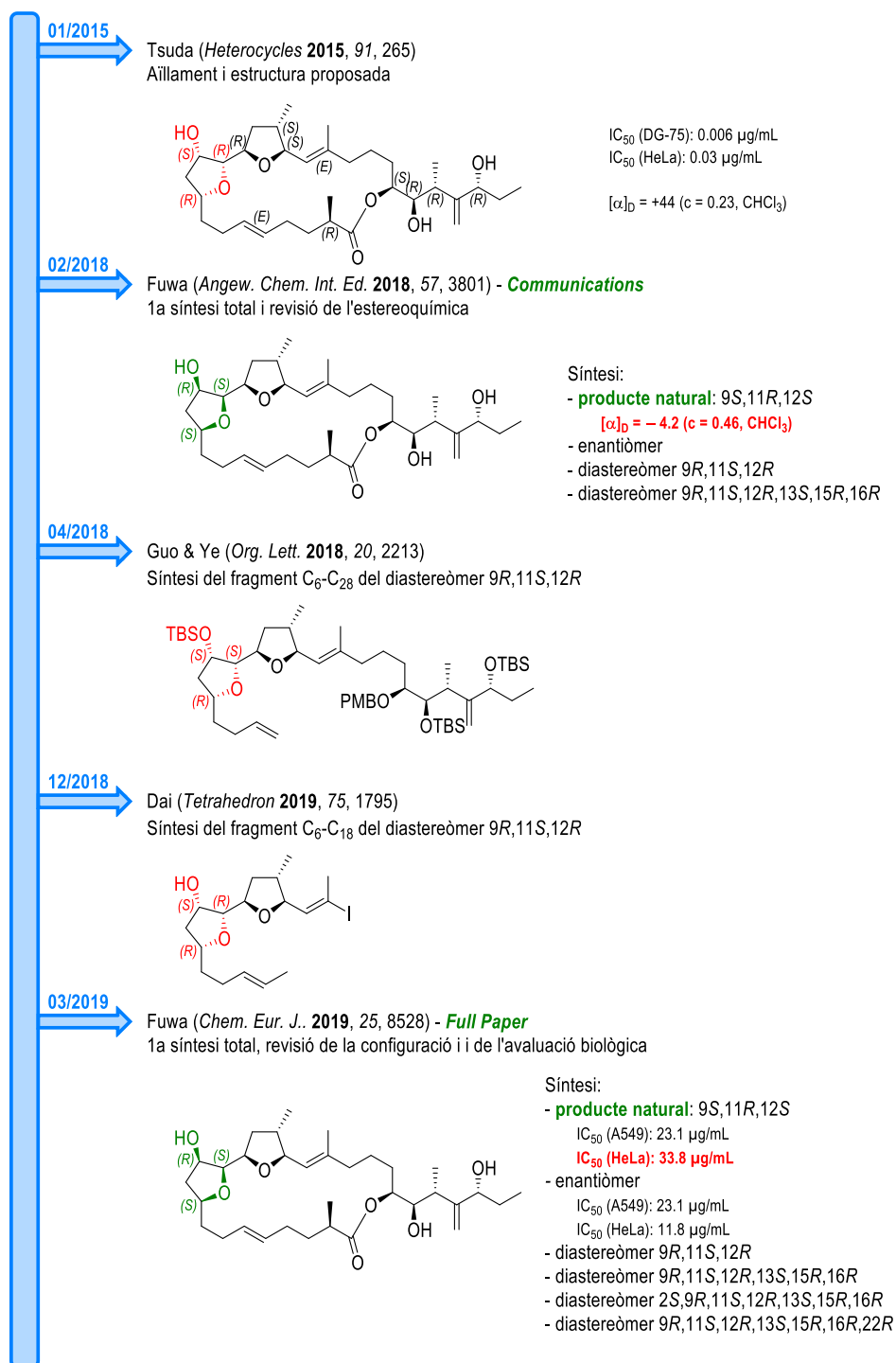
IC <sub>50</sub> (µg/mL)	producte natural	producte sintetitzat	enantiòmer sintetitzat
HeLa	0.03	33.8	11.8
A549	-	23.1	23.1

**Taula 8:** Citotoxicitats de diferents derivats de la iriomoteolida-2a



Els autors consideren com plausibles motius d'aquestes discordances una contaminació d'agents altament potents a nivell de traça a la mostra original de la iriomoteolida-2a, els diferents orígens dels cultius cel·lulars emprats en els assajos biològics o un simple error de manipulació dels compostos. Ara per ara, els autors no poden aprofundir en l'anàlisi d'aquestes significants discordances degut a l'escassa disponibilitat de la iriomoteolida-2a a la natura.

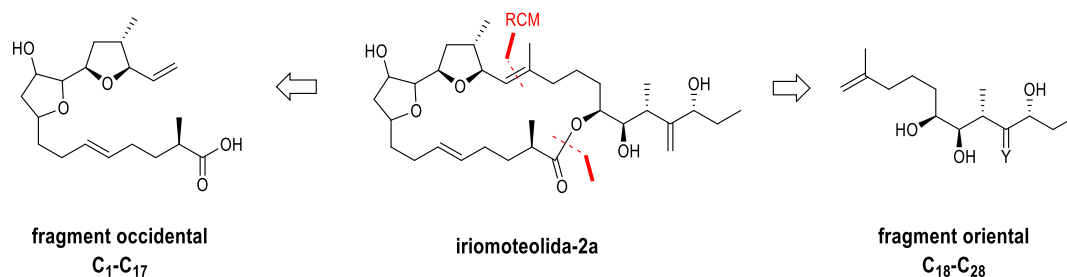
### A.1.7.2.1.5. Resum



Esquema 15: Resum esquemàtic dels precedents sintètics

### A.1.7.2.2. Anàlisi retrosintètica

L'anàlisi retrosintètica plantejada en aquesta Tesi Doctoral, que fou establerta el 2015, abans de les publicacions de 2018-19, desconnecta el macròlid, a través d'una reacció de macroclicació de *ring-closing* metàtesi i d'una esterificació, en els fragments occidental (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) i oriental (C<sub>18</sub>-C<sub>28</sub>)(Esquema 16).



**Esquema 16:** Desconnexió plantejada per a la iriomoteolida-2a de la present Tesi Doctoral

Cal fer notar que no s'indica l'estereoquímica dels centres estereogènics C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> i C<sub>12</sub>, ja que quan la configuració absoluta d'aquests estereocentres es va corregir es va haver de modificar la síntesi del fragment occidental.

### A.1.8. Objectius

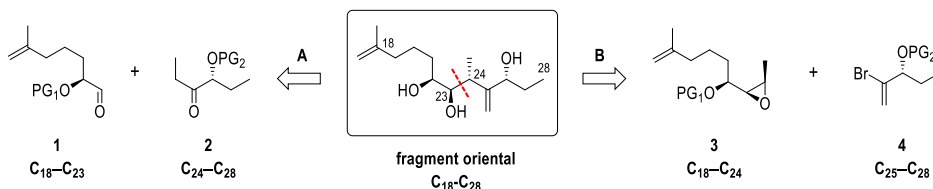
L'objectiu d'aquest Bloc A és iniciar la síntesi de la iriomoteolida-2a i descriure la síntesi del major nombre de subunitats i fragments que componen el macròlid.



## Capítol A.2. Síntesi del fragment oriental

### A.2.1. Desconnexions

Per a la síntesi del fragment oriental (C<sub>18</sub>–C<sub>28</sub>) es van plantejar dues desconnexions possibles (Esquema 17): la desconnexió A uneix l'aldehid **1** i la cetona **2** a través d'una addició aldòlica estereocontrolada, mentre que la desconnexió B parteix de l'obertura regioselectiva de l'epòxid **3** per atac nucleòfil d'un organocuprat derivat del bromur vinílic **4**.



Esquema 17: Anàlisi retrosintètica del fragment oriental

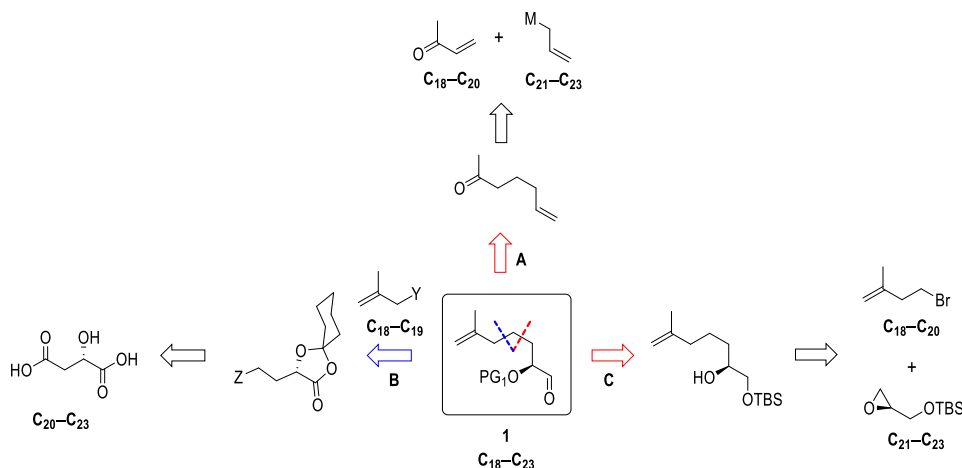
### A.2.2. Desconnexió A

Només es va estudiar la desconnexió A, que finalment va resultar exitosa. La desconnexió B es va començar amb la preparació del bromur vinílic **4**. Es van sintetitzar un parell de precursors.<sup>30</sup> A mesura que s'avançava en la síntesi i s'avaluava el potencial de la desconnexió A, es va descartar la desconnexió B que, ara per ara, roman sense explorar.

#### A.2.2.1. Aldehid 1

##### A.2.2.1.1. Anàlisi retrosintètica

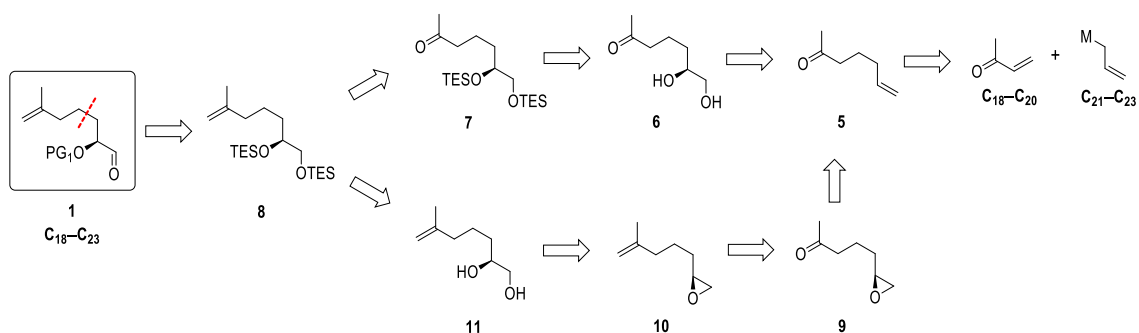
L'aldehid **1** es pot desconnectar per l'enllaç C<sub>19</sub>–C<sub>20</sub> a través d'un *cross coupling* partint de l'àcid L-màlic (desconnexió B, Esquema 18). Per partició de l'enllaç C<sub>20</sub>–C<sub>21</sub>, sorgeixen dues retrosíntesis: mentre que la desconnexió A (Esquema 18) implica l'addició (directa o conjugada) d'un compost organometàl·lic sobre la metil vinil cetona, a la desconnexió C es produeix l'obertura o apertura regioselectiva del glicidol protegit en forma d'èter de silil.



Esquema 18: Possibles desconnexions de l'aldehid 1

### A.2.2.1.2. Desconnexió A

S'han avaluat dues rutes possibles que convergeixen en l'aldehid **1** partint de l'olefina **5**, generada per addició conjugada d'un "organometall" a la metil vinil cetona (Esquema 19). D'una banda, per dihidroxilació asimètrica de Sharpless (SADH), diprotecció del sistema 1,2-diol **6** en forma d'èter de trietilsilil **7** i metilenació s'obtindria l'olefina **8**. De l'altra, per epoxidació asimètrica de l'olefina terminal, o bé epoxidació racèmica seguida d'una resolució cinètica, es formaria l'epòxid **9**, que per metilenació (olefina **10**) i posterior obertura hidrolítica del grup epòxid (diol **11**), també generaria l'olefina **8**. En condicions d'oxidació de Swern, es desprotegiria de forma orthogonal l'alcohol primari de l'olefina **8** i s'oxidaria formint l'aldehid **1**.



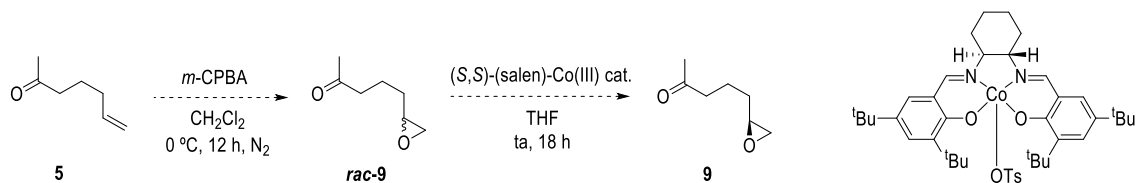
Esquema 19: Desconnexió A de l'aldehid **1**

Aquesta segona ruta no es va avaluar, ja que, des de bon començament i per diverses raons, va esdevenir poc viable (vegeu els apartats següents 2.2.1.2.1 i 2.2.1.2.2).

#### A.2.2.1.2.1. Resolució cinètica hidrolítica de Jacobsen

Mentre que s'obtenen excel·lents enantioselectivitats emprant les metodologies d'epoxidació emprades per Sharpless, Shi, Jacobsen..., cap d'aquests mètodes permet la síntesi asimètrica d'epòxids terminals.

Una primera solució per a aquest problema va ser el que es coneix avui dia com la *resolució cinètica hidrolítica de Jacobsen* (HKR).<sup>31</sup> Una resolució cinètica es basa en la diferenciació de dos enantiòmers en una mescla racèmica. Els dos enantiòmers reaccionen amb velocitats diferents en una reacció amb un agent (catalitzador) quiral, tot donant una mostra enriquida en el producte enantiopur menys reactiu. En aquest sentit, la HKR comença a induir l'apertura hidrolítica d'un enantiòmer (al corresponent diol) restant inalterat l'altre fins a la consumició del primer (Esquema 20).



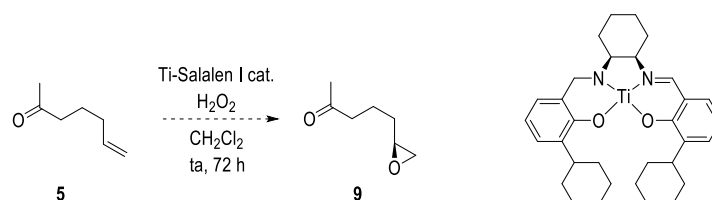
Esquema 20: Exemple de HKR de l'epòxid *rac*-9

El problema que té associat aquest camí és el seu rendiment, atès que, en el millor dels casos, s'arribarà a un rendiment màxim del 50% (pel fet de partir d'una mescla racèmica).

#### A.2.2.1.2.2. Epoxidació asimètrica d'olefines terminals de Berkessel

T. Katsuki va introduir els complexos Ti-salalen com a nous catalitzadors enantioselectius per a l'epoxidació asimètrica d'olefines no funcionalitzades, emprant  $H_2O_2$  com a agent oxidant.<sup>32</sup> A. Berkessel, per simplificar els complexos de T. Katsuki, va desenvolupar tota una sèrie de nous lligands.<sup>33</sup>

Remarcablement, els catalitzadors de Ti-Salalen donen excel·lents rendiments i enantioselectivitats amb olefines terminals no conjugades (que són substrats prou difícils, Esquema 21).



Esquema 21: Exemple d'epoxidació asimètrica de l'olefina 5

Aquesta ruta té l'inconvenient que els catalitzadors no són comercials i la síntesi dels mateixos suposa un gran nombre de passos sintètics addicionals.

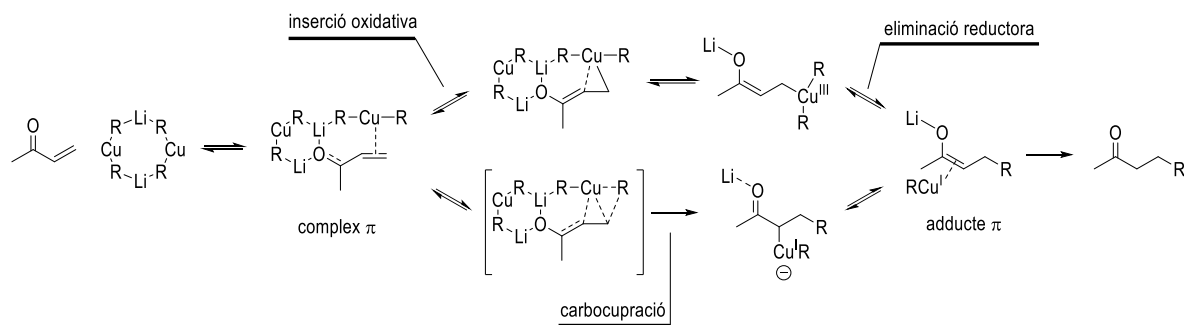
#### A.2.2.1.2.3. Addició-1,4 (conjugada)

Reprement la primera ruta sintètica (5→1), el primer pas per a la síntesi de l'aldehid 1 és l'addició-1,4 (conjugada) d'un derivat organometàl·lic a la metil vinil cetona (enona) per a obtenir la corresponent olefina 5. Els complexos organometàl·lics de coure presenten reactivitats diverses segons la seva composició (Taula 9).

Compost	Fórmula	Formació	Reactivitat
Organocoure	RCu	$CuX + RLi \longrightarrow RCu + LiX$	addició conjugada (amb LA)
Cuprats d'ordre baix (reactius de Gilman)	$R_2CuLi$	$CuX + 2RLi \longrightarrow R_2CuLi + LiX$ $RCu + RLi \longrightarrow R_2CuLi$	substitució, addició conjugada o carbocupració
Cianocuprats d'ordre baix	$RCu(CN)Li$	$CuCN + RLi \longrightarrow RCu(CN)Li$	$S_N2'$ (electròfils al·lílics) i addició conjugada (enones)
Cianocuprats d'ordre alt	$R_2Cu(CN)Li_2$	$CuCN + 2RLi \longrightarrow R_2Cu(CN)Li_2$	més reactius (vs. anteriors)

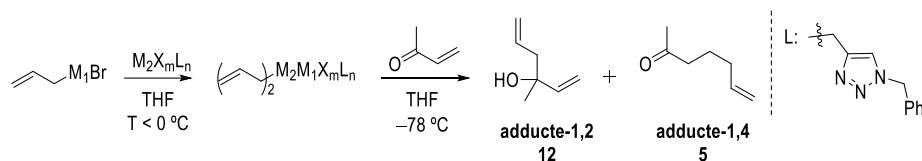
Taula 9: Principals compostos organometàl·lics de Cu

El mecanisme actualment acceptat presenta dues possibles vies, en funció de les condicions de reacció i dels substrats:<sup>34</sup> o bé implica una seqüència d'inserció oxidativa-eliminació reductora en presència de  $Cu^{III}$ , o bé té lloc a través d'una carbocupració del sistema olefínic (Esquema 22).



**Esquema 22:** Mecanisme d'addició conjugada d'un compost organometàl·lic a una enona

Es va voler provar l'addició-1,4 per transmetal·lació del bromur d'al·lilmagnesi amb una sal metàl·lica i addició conjugada a l'enona (metil vinil cetona):



entrada	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	equiv		% producte (RMN de <sup>1</sup> H)		Complex de Cu
			RM <sub>1</sub> Br	M <sub>2</sub> X <sub>m</sub> L <sub>n</sub>	add.-1,2 (12)	add.-1,4 (5)	
1	Mg	-	2.5	-	100	0	-
2	Mg	CuCl	2.5	0.3	94	6	cat.
3	Mg	CuCl	1.2	1.2	96	4	organocoure
4	Mg	CuCl	3.0	1.0	79	21	cuprat OB
5	Mg	Cu(TMEDA)Cl	3.0	1.0	87	13	cuprat OB
6	Mg	Cu(NL <sub>3</sub> )CN	1.1	1.2	74	26	cianocuprat OB
7	Mg	CuCN·2LiCl	1.1	1.2	86	14	cianocuprat OB
8	Mg	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	1.1	1.2	51	49	organocoure
9	Mg	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (NL <sub>3</sub> )	1.1	1.2	56	44	organocoure
10	Mg	ZnBr <sub>2</sub>	3.0	1.0	88	12	-
11	Mg	Zn(TMEDA)Br <sub>2</sub>	3.0	1.0	78	22	-
13	Zn	-	1.1	-	mescla complexa		-
14	Zn	CuCN·2LiCl	1.1	1.1	mescla complexa		cianocuprat OB
15	Zn	CuCN·2LiCl	2.0	2.0	mescla complexa		cianocuprat OB

**Taula 10:** Assaigs d'addició conjugada de diferents compostos organometàl·lics de Cu a la MVK (enona)

Com es pot observar, cal la presència d'una sal de Cu(I) per promoure en menor o major grau l'addició-1,4 (entrada 1, Taula 10). Fent ús de CuCl, tant en condicions catalítiques com per formació del respectiu compost d'organocoure, la formació de l'adducte-1,4 era negligible (entrades 2 i 3, respectivament, Taula 10). En canvi, treballant amb el corresponent reactiu de Gilman (entrades 4 i 5, Taula 10) la formació del producte 5 començava a ser notable, de la mateixa forma que passava quan es feia servir el cianocuprat d'ordre baix (entrades 6 i 7, Taula 10). Els millors resultats es van obtenir fent ús del derivat generat a partir de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (entrades 8 i 9, Taula 10) presentant una ràtio adducte-1,2 / adducte-1,4 igual a 1:1.

També es va treballar amb organozincs. Per transmetal·lació amb Zn (entrades 10 i 11, Taula 10) l'olefina 5 es va generar en petita proporció (com en les entrades 4-7, Taula 10). Partint del bromur d'al·lilzinc (per inserció directa del Zn(0) al bromur d'al·lil, avaluat per reacció amb

benzaldehyd) i transmetal·lació al corresponent cianocuprat d'ordre baix (entrades 13-15, Taula 10) va donar una mescla complexa d'analitzar on no quedava material de partida.

De tots aquests assaigs, les millors condicions de reacció que es van trobar van ser emprar quantitats equimolars de l'enona, l'organomagnesià i  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  com a sal de Cu(I) (adducte-1,2 / adducte-1,4 en relació 1:1).

Donat que els rendiments no eren prou bons, es va decidir de sintetitzar l'adducte-1,4 en dos passos: addició-1,2 (diè **12**) seguida d'una transposició d'oxi-Cope (olefina **5**).

#### A.2.2.1.2.4. Transposició d'oxi-Cope

Les transposicions sigmatròpiques són un tipus de reaccions pericíclics on un enllaç  $\sigma$  (que es trenca) es canvia per un altre enllaç  $\sigma$  (que es genera) en un procés intramolecular i no catalitzat (migració d'un enllaç  $\sigma$  a través d'un sistema conjugat).

Fent ús de l'aproximació dels orbitals frontera (HOMO i LUMO) i les regles de Woodward–Hoffmann, es pot assumir que la reacció de Cope (transposició sigmatròpica [3,3] amb tots els àtoms de carboni) evoluciona a través d'un estat de transició cíclic de tipus cadira que requereix de dues unitats al·lil: l'anió al·lil (HOMO) i el catió al·lil (LUMO), que reaccionen de forma concertada i suprafacial (Figura 11).

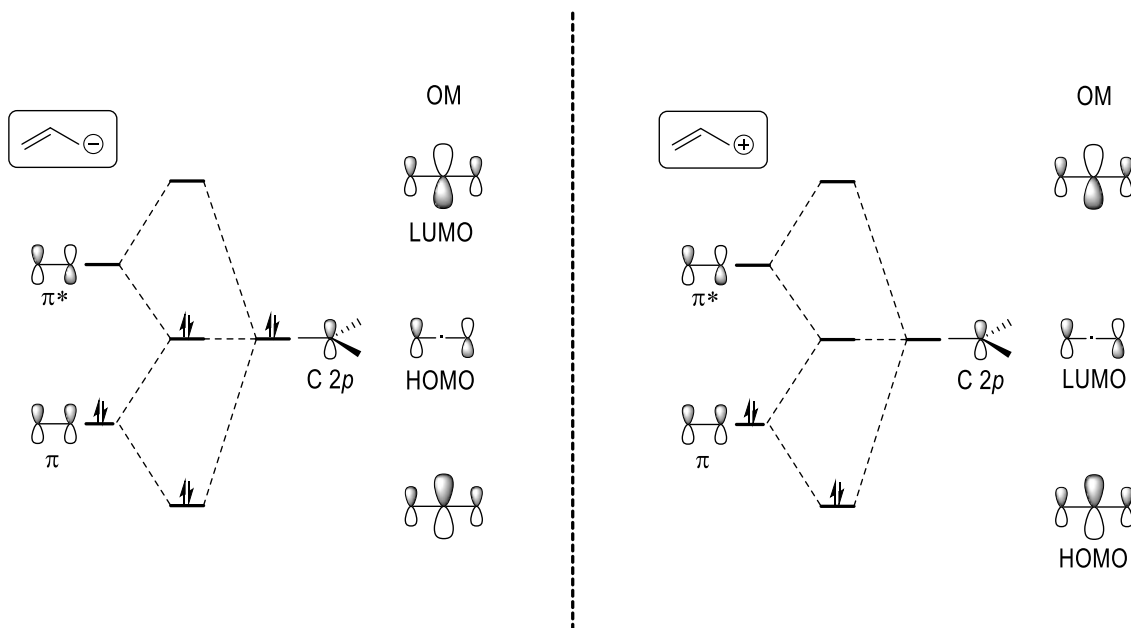


Figura 11a: Orbitals Moleculars de l'HOMO i del LUMO



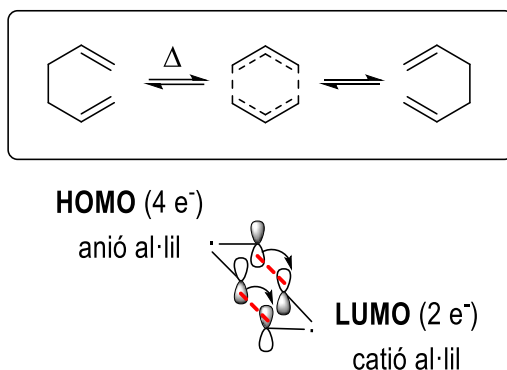
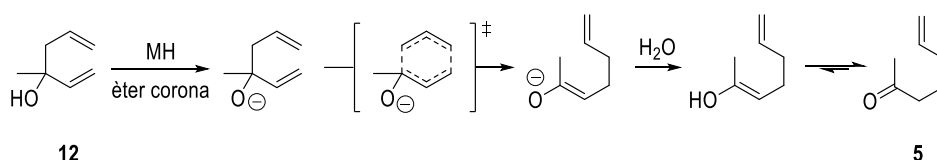


Figura 11b: Estat de transició cíclic de tipus cadira

La variant d'oxi-Cope presenta una força motriu que és la formació d'un grup carbonil per tautomeria enol/cetona. A més a més, l'ús d'una base (treballar amb un substituent alcoxi) accelera la reacció.<sup>35</sup>

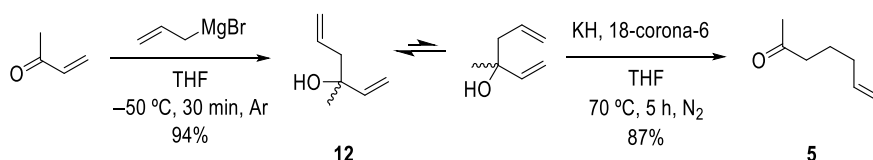
Es van assajar diferents condicions de reacció per sintetitzar l'olefina **5** a través d'una transposició d'oxi-Cope (Taula 11).



entrada	MH	èter corona	% producte (RMN de <sup>1</sup> H)	
			12	5
1	NaH	15-corona-5	96	4
2	NaH	18-corona-6	85	15
3	KH	18-corona-6	12	88

Taula 11: Assaigs de condicions de reacció per a la transposició d'oxi-Cope

Finalment, l'olefina **5** es va sintetitzar amb excel·lents rendiments a partir de la metil vinil cetona per addició directa amb bromur de vinilmagnesi donant el diè **12**, compost susceptible d'experimentar una transposició d'oxi-Cope, fent ús de KH i 18-corona-6, a la corresponent olefina **5** (Esquema 23).<sup>36</sup>



Esquema 23: Síntesi de l'olefina **5**: addició directa + transposició d'oxi-Cope

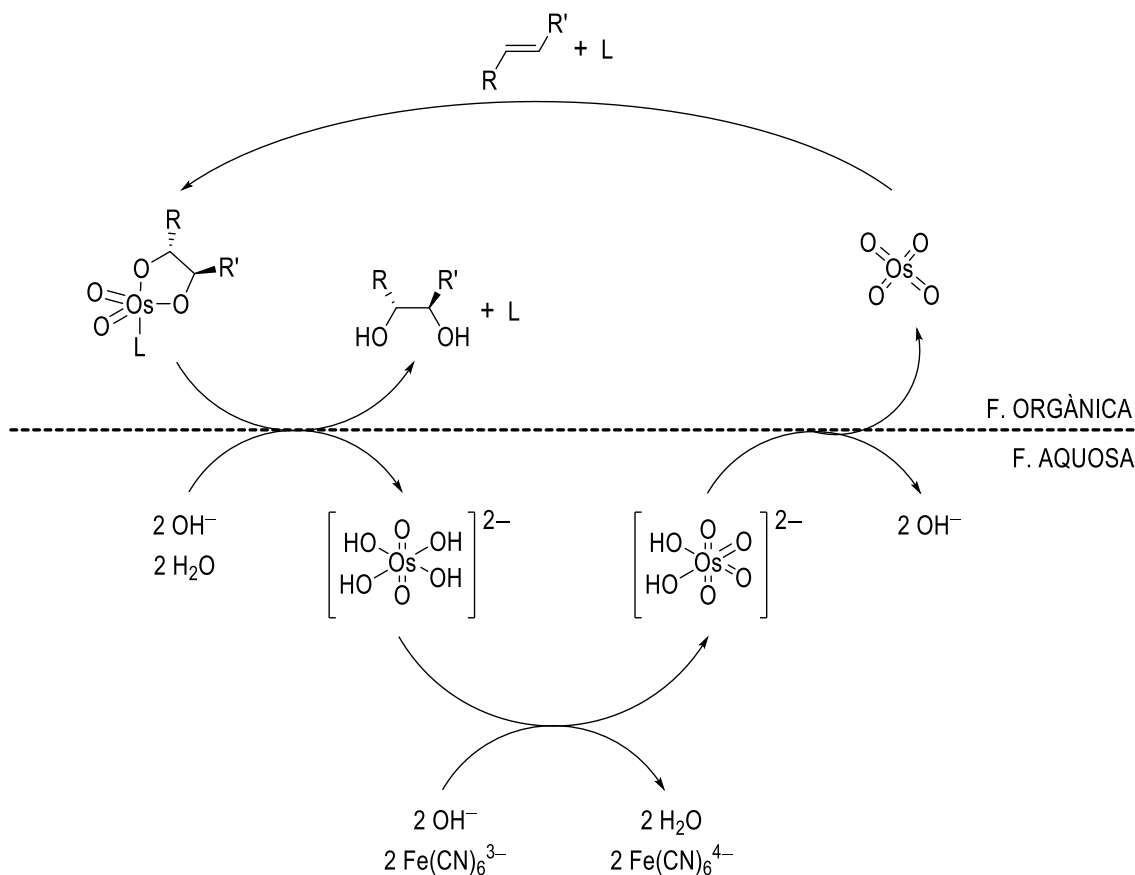
#### A.2.2.1.2.5. Dihidroxilació asimètrica de Sharpless (SADH)

La primera versió catalítica de la dihidroxilació asimètrica es basa en el procés de Upjohn, emprant NMO com a reoxidant en quantitats estequiomètriques.<sup>37</sup> Un protocol alternatiu molt més simple<sup>38</sup> fa servir K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> com a reoxidant estequiomètric<sup>39</sup> en un sistema de dissolvent

heterogeni (tBuOH/H<sub>2</sub>O). L'èxit d'aquest sistema rau en el desacoblament de l'osmilació de l'olefina i la reoxidació de l'osmi, ja que tenen lloc en fases diferents (Esquema 24).

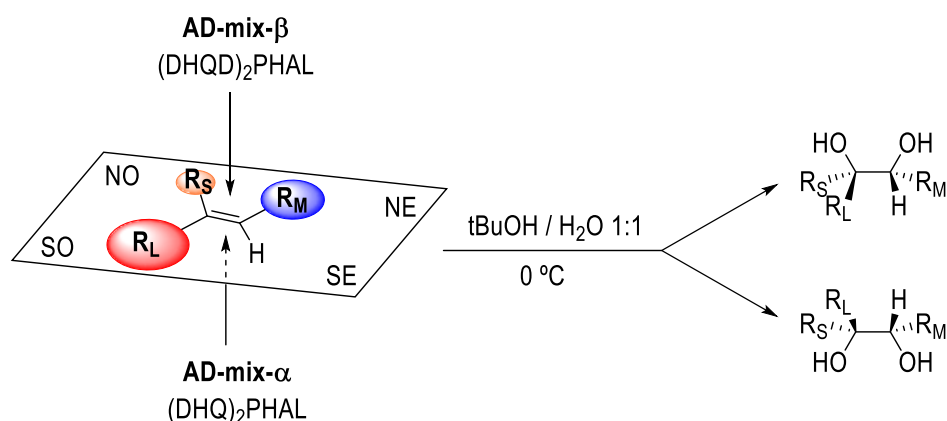
La hidròlisi del glicolat d'osmi(VI) esdevé l'etapa limitant del procés, sobretot per a olefines amb elevat impediment estèric. Amberg i Xu van descobrir que les alquilsulfonamides, com ara la metansulfonamida, acceleren considerablement la hidròlisi d'aquesta espècie.<sup>40</sup>

Un desenvolupament adicional va ser la formulació, disponible comercialment, d'una mescla de reactius, anomenat AD-mix, que conté tots els ingredients per a la SADH en condicions heterogènies, incloent K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> com a font no volàtil d'osmi.



**Esquema 24:** Cicle catalític de la SADH

La selectivitat facial de la dihidroxilació es pot predir emprant una regla mnemotècnica. El pla de l'olefina es divideix en quatre quadrants i cadascun dels substituents es disposa en una quadrícula en funció d'unes determinades restriccions.<sup>40,41</sup> El quadrant SE és inaccessible estèricament i cap substituent a excepció de l'hidrogen s'hi pot col·locar. El quadrant NO (a la diagonal del SE) està una mica més obert, i el quadrant NE sembla ser bastant espaiós. El quadrant SO presenta certa dependència amb el lligand. Tot i que normalment accepta el substituent més voluminós (R<sub>L</sub>), especialment en el cas del lligand PYR, és especialment apropiat per als grups aromàtics en el cas del lligand PHAL. Seguint aquestes especificacions, es pot predir quin estereoisòmer es formarà en funció del lligand que s'empra (Esquema 25).



Esquema 25: Regla mnemotècnica de predicció de l'estereoisòmer que se sintetitzarà per SADH

Tot i ser emprada sovint la formulació de l'AD-mix amb els lligands PHAL, aquests donen pitjors resultats en olefines alifàtiques, especialment si hi ha ramificacions a prop del doble enllaç o si són substituents petits. Uns desenvolupaments més recents han proveït de lligands amb un àmbit d'aplicació encara més ampli (Taula 12, Figura 12).

olefina						
ligand	<u>R = Ar</u> DPP, PHAL <u>R = alifàtic</u> AQN <u>R = ramif.</u> PYR	<u>R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Ar</u> DPP, PHAL <u>R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alifàtic</u> AQN <u>R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = ramif.</u> PYR	<u>acíclic</u> IND <u>cíclic</u> PYR, DPP, AQN	<u>R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Ar</u> DPP, PHAL <u>R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alifàtic</u> AQN	PHAL, DPP, AQN	PYR, PHAL

Taula 12: Lligands més adients segons el tipus d'olefina de partida

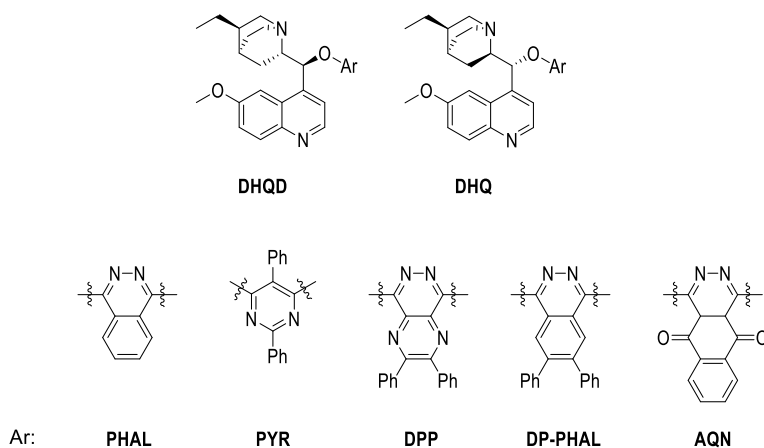
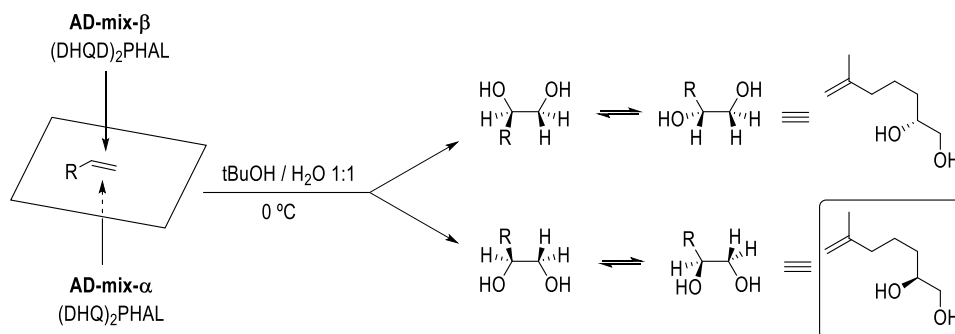
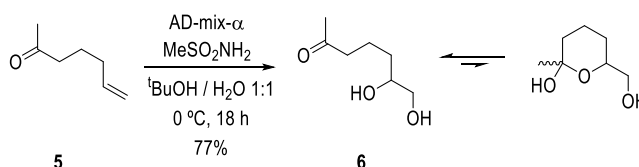


Figura 12: Llistat de lligands per a la SADH

Segons la regla mnemotècnica per a la SADH, s'hauria de fer servir el format AD-mix- $\alpha$  (Esquema 26).

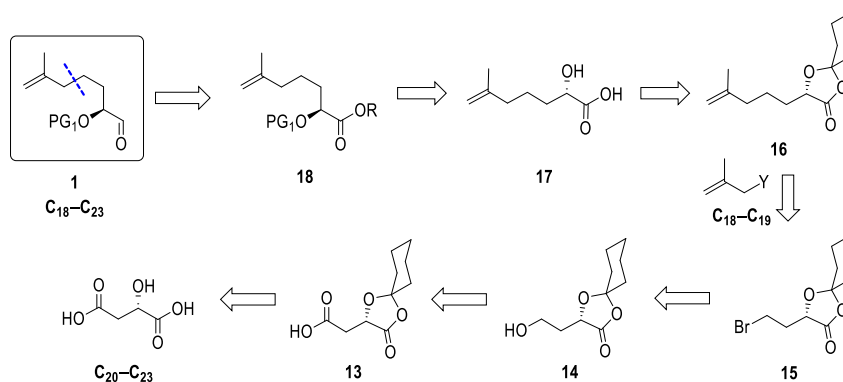

**Esquema 25:** Selecció de la formulació d'AD-mix a emprar segons la regla mnemotècnica

Està descrita a la literatura la dihidroxilació enantioselectiva de l'olefina **5** (amb AD-mix- $\alpha$ ) tot donant el S-diol **6**, que tractat directament amb una solució d'HCl de pH 2 forneix el corresponent hemiacetal cíclic amb una raó anomèrica 8:2.<sup>42</sup> Repetint les condicions de reacció es va confirmar que, com era d'esperar, el lligand PHAL no era prou discriminadori (selectiu) per a un doble enllaç terminal i alifàtic. S'hauria d'haver avaluat el lligand AQN. A més a més, en alguns casos es van detectar traces del derivat hemiacetalic (Esquema 26). Per tots aquests detalls, així com per problemes de solubilitat, es va descartar aquesta primera desconnexió.


**Esquema 26:** Intent de SADH enantioselectiva

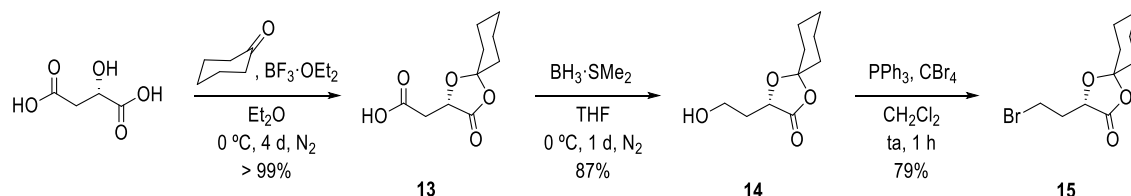
### A.2.2.1.3. Desconnexió B

Aquesta segona desconnexió parteix de l'àcid L-màlic. L'anàlisi retrosintètica plantejada comença amb la protecció de l' $\alpha$ -hidroxiàcid en forma de cetal cíclic i tota una sèrie de bescanvis fins a obtenir el bromoderivat **15**, que per mitjà d'un *cross coupling* i posterior hidròlisi del cetal generaria l' $\alpha$ -hidroxiàcid **17**. Finalment, per protecció de l'alcohol secundari i reducció del grup ester es formarà l'aldehid **1** (Esquema 27).


**Esquema 27:** Desconnexió B de l'aldehid **1**

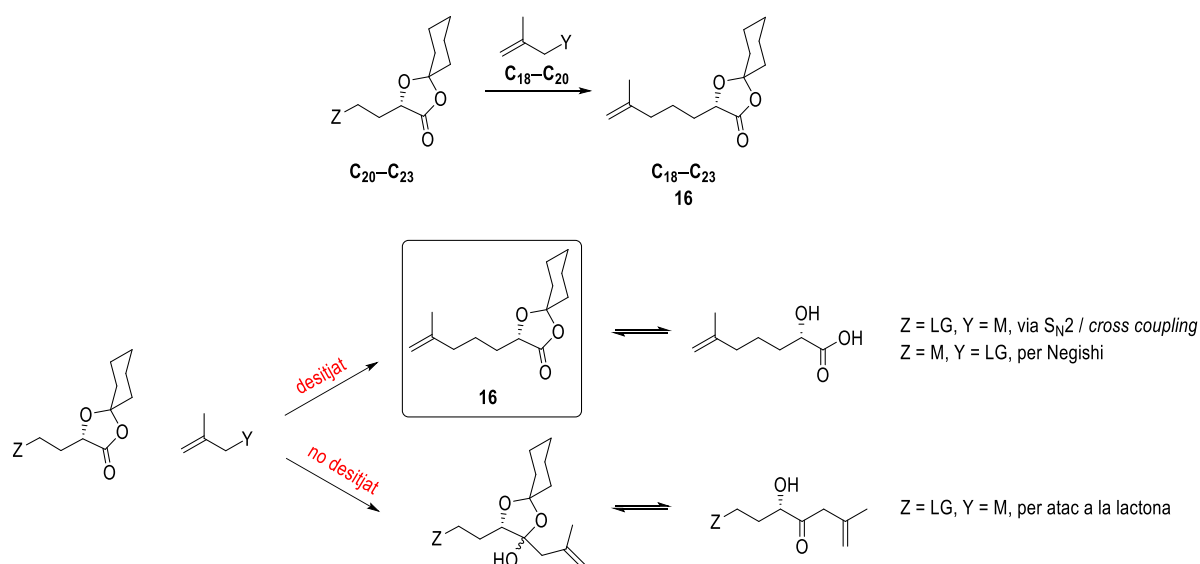
### A.2.2.1.3.1. Síntesi

El sistema  $\alpha$ -hidroxiàcid de l'àcid L-màlic es va protegir en forma de cetal cíclic fornint l'àcid **13**, susceptible d'ésser reduït a l'alcohol **14**, i que es va funcionalitzar en el corresponent bromoderivat **15** (reacció d'Appel)(Esquema 28). Aquesta seqüència ha estat descrita i utilitzada abans per altres membres del nostre grup (doctoranda Elena Petit i postdoc Lluís Bosch) en connexió amb la síntesi de microbicides.



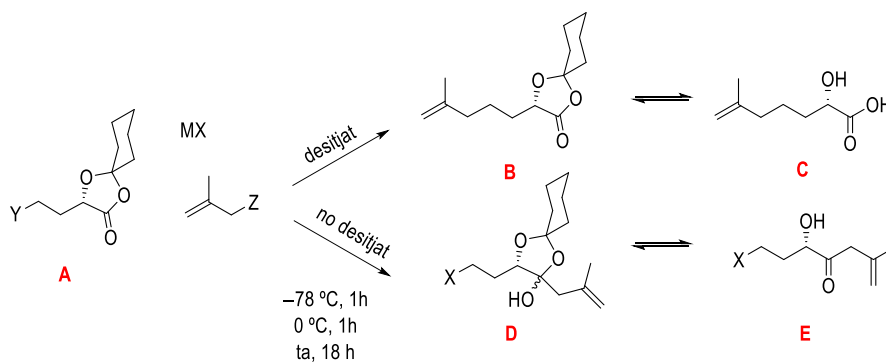
Esquema 28: Primeres etapes de la síntesi de l'aldehid **1** (formació del precursor **15**)

El següent pas consistia en l'elongació o allargament de la cadena a través d'un *cross coupling*. En tot moment s'ha de contemplar la possibilitat de certa desprotecció del cetal com de, malauradament, l'atac per la banda de la lactona (Esquema 29).



Esquema 29: Possibles productes que es poden generar en la formació del producte **16**

Es van assajar unes condicions de reacció inicials enfocades a l'ús de cianocuprats d'ordre baix (entrada 2, Taula 13) i d'ordre alt (entrada 3, Taula 13).

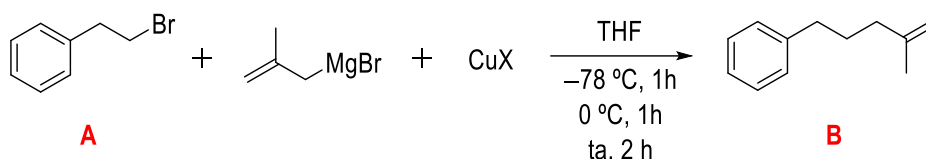


entrada	Y	Z	MX	A	B	C	D	E
1	Br	MgBr (1.1 equiv)	-	sí	-	-	-	sí
2	Br	MgBr (1.1 equiv)	CuCN (1.1 equiv)	mescla complexa				
3	Br	MgBr (1.0 equiv)	CuCN (0.5 equiv)	mescla complexa				

**Taula 13:** Ús de cianocuprats per a la formació del producte **16**

En cap cas es va observar la formació de l'espècie **B (16)**. En tots el casos es va obtenir una mescla complexa d'analitzar, veient per ESI(+)/MS a l'entrada 1 la generació de l'espècie **E**, provinent de l'atac a la lactona i posterior hidròlisi del cetal.

En vistes d'aquests resultats es va procedir a optimitzar les condicions de reacció començant amb models més simplificats i emprant diferents complexos de Cu (Taula 14).



entrada	equiv RMgBr	equiv CuX	complex Cu	% producte ( <sup>1</sup> H-RMN)	
				A	B
1	1.2	-	-	98	2
2	1.0	0.5 CuCN	cianocuprat OA	100	0
3	1.0	1.0 Cul	organocoure	83	17
4	2.0	1.0 Cul	cuprat OB	5	95

**Taula 14:** Optimització de les condicions de reacció: ús de diferents complexos de Cu

Com era d'esperar, tant el magnesià com el cianocuprat (entrades 1 i 2, respectivament, Taula 14) no van reaccionar. Amb l'organocoure generat a partir de Cul, tot i no ser suficientment reactiu, es van començar a detectar certes conversions (entrada 3, Taula 14). L'ús del reactiu de Gilman va proporcionar conversions quantitatives (entrada 4, Taula 14).

Aplicant aquestes condicions de reacció al nostre substrat es va detectar per ESI(+)/MS una conversió minoritària a l'espècie **B (16)**, recuperant material de partida i obtenint significativament l'espècie **E**.

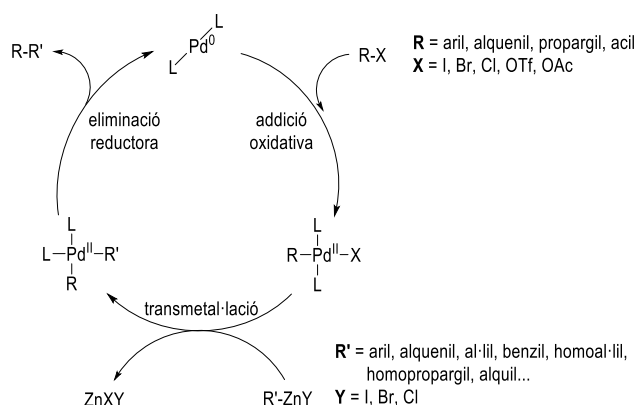
A més a més, es van avaluar complexos de Cu provinents de zincats (Taula 15).

entrada	Y	Z	MX	Cu	A	B	C	D	E
1	Br	ZnBr (1.2 equiv)	-	-	sí	-	-	-	-
2	Br	ZnBr (2.5 equiv)	Cul (1.2 equiv)	cuprat OB	sí	-	-	-	-
3	ZnX	Br (0.5 equiv)	Cul (0.5 equiv)	organocoure	hidròlisi organometall				

**Taula 15:** Ús d'organozincs per a la formació del producte **16**

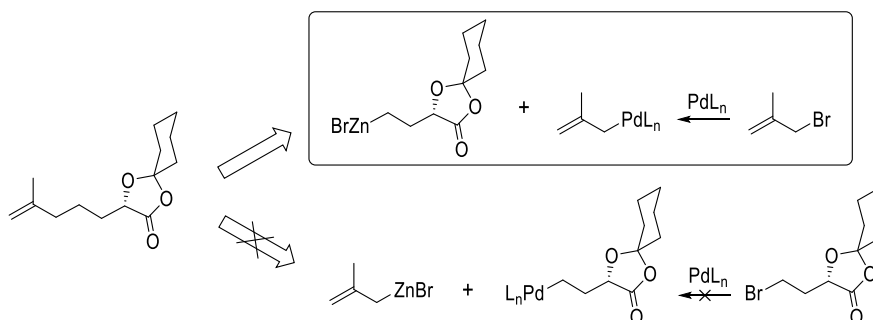
L'organozinc, generat per inserció directa del Zn<sup>0</sup> sobre el bromur de metilal·lil, no va reaccionar amb el bromoderivat **15** (entrada 1, Taula 15), de igual forma que el corresponent reactiu de Gilman a partir de Cul (entrada 2, Taula 15). Per acabar, es va sintetitzar el zincat del bromoderivat **15**, per activació del zinc sota les condicions de Knochel,<sup>43</sup> que es va derivatitzar en el corresponent organocoure, i es va addicionar una solució de bromur de metilal·lil (entrada 3, Taula 15). No es va formar l'espècie **B**; només es va observar la hidròlisi de l'organometall.

En un darrer intent, es va aplicar la metodologia d'acoblament de Negishi al nostre sistema. La reacció de Negishi es basa en un mètode de formació d'enllaços C-C a partir de  $RZnX$ , catalitzat per Pd (Esquema 30).<sup>44</sup>



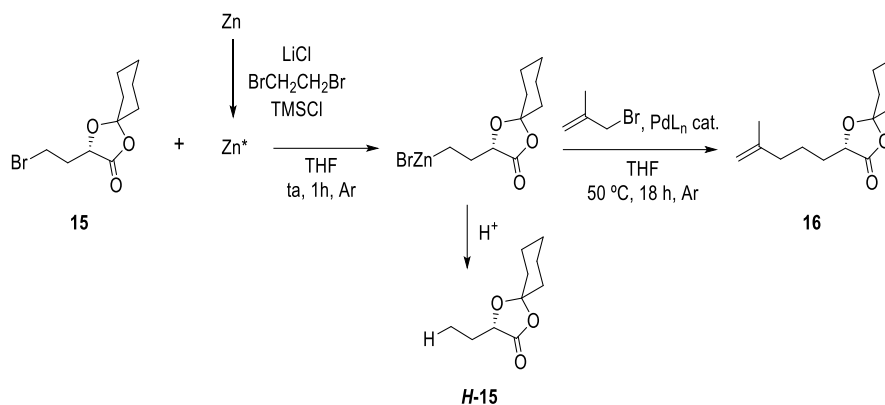
**Esquema 30:** Cicle catalític de la reacció d'acoblament de Negishi

Pel fet de treballar amb un sistema difuncionalitzat, resulten dues combinacions possibles, essent només viable l'acoblament de Negishi entre el zincat generat a partir del bromoderivat **15** i el bromur de metilal·lil, ja que no es pot efectuar l'addició oxidant d'un complex de Pd sobre el bromoderivat alifàtic **15**. Els complexos de Pd només s'insereixen a  $Csp^2-X$ ,  $Ar-Z$ ,  $ArCH_2-X$  i  $R-CH=CH-CH_2-X$ , però no a  $Csp^3-X$  (almenys no directament, Esquema 31).



**Esquema 31:** Anàlisi de possibilitats en la reacció d'acoblament de Negishi

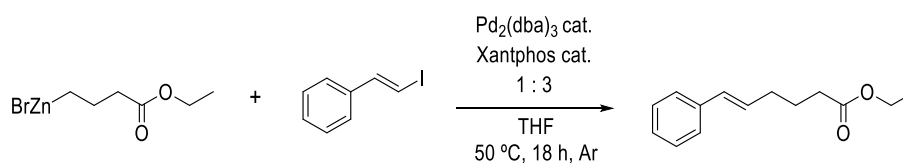
Com s'ha explicat abans, la formació del zincat es va realitzar seguint el procediment d'activació de Knochel. Es van assajar diferents condicions de reacció. En cap d'elles es va observar acoblament. Tant per RMN de  $^1H$  com per ESI/MS es va detectar en tot moment el producte d'hidròlisi de l'organozinc (Taula 16).



entrada	Pd	L	H-15	16
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>		100	0
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Xantphos	100	0
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	XPhos	100	0
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	RuPhos	100	0

Taula 16: Assaigs per avaluar l'acoblament de Negishi en la síntesi del precursor 16

Per confirmar les condicions d'acoblament, es va realitzar una prova addicional, partint d'un zincat alifàtic comercial i de l'*E*-iodoestirè, i emprant les condicions de reacció de l'entrada 2. Es va obtenir quantitativament el producte de *cross coupling* (Esquema 32).



Esquema 32: Reacció de Negishi estàndard

Així doncs, o bé s'estava hidrolitzant prematurament el zincat generat, o bé el sistema Pd-metil·lil era massa estable per reaccionar, com és ben conegut (Figura 13).

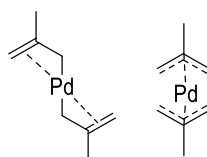


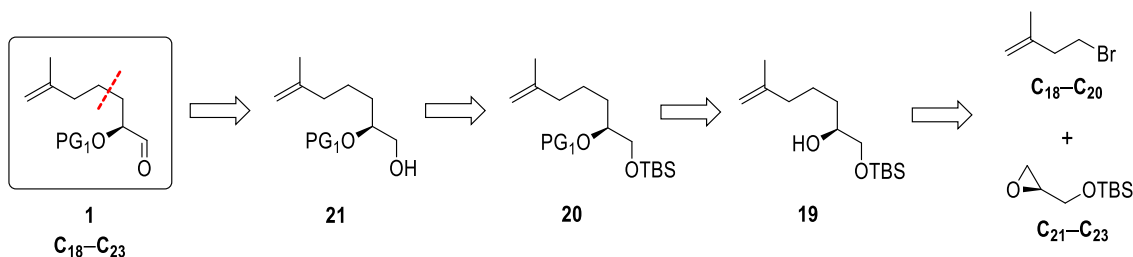
Figura 13: Formació de complexos de Pd amb el bromur de metil·lil (reacció secundària)

Segui com sigui, en aquest punt es va optar per descartar aquesta ruta sintètica i avaluar-ne d'altres.

#### A.2.2.1.4. Desconnexió C

Aquesta darrera desconnexió començava amb l'obertura regioselectiva de l'epòxid a l'alcohol 19 que, a través d'una etapa de protecció i desprotecció ortogonal, va derivar en l'alcohol 21, oxidable al corresponent aldehyd 1 (Esquema 33).

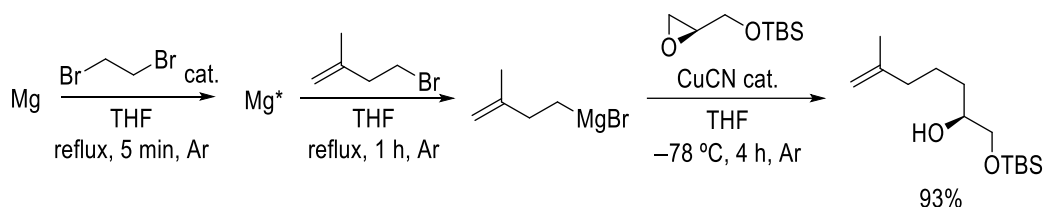




Esquema 33: Desconnexió C de l'aldehid 1

#### A.2.2.1.4.1. Síntesi

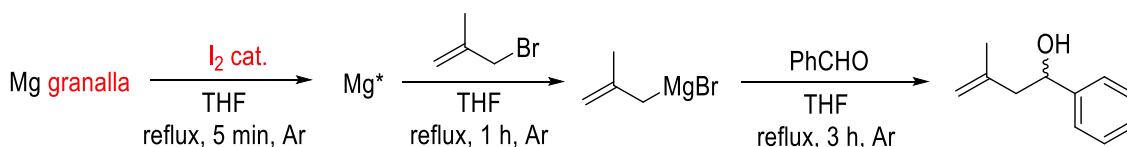
La reacció d'apertura de l'epòxid per a aquest substrat ja estava descrita.<sup>45</sup> Per inserció de Mg activat ( $Mg^*$ , amb 1,2-dibromoetà) al 4-bromo-2-metilbut-1-è es va generar el corresponent organomagnesià, que a través del seu derivat de Cu (cianocuprat) va promoure l'obertura regioselectiva del grup epòxid (Esquema 34).



Esquema 34: Condicions de reacció descrites per a l'apertura regioselectiva de l'epòxid

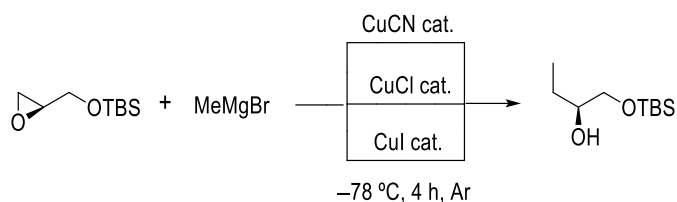
Repetint diversos cops el procediment de formació de l'organomagnesià, partint tant del 4-bromo-2-metilbut-1-è com del 4-iodo-2-metilbut-1-è, variant la temperatura i els temps de reacció, i avaluant la seva formació per addició a benzaldehyd, es generava majoritàriament el producte d'acoblament de Wurtz amb recuperació de l'aldehyd de partida i, en molt petita proporció, l'alcohol provinent de l'addició del magnesià a l'aldehyd.

Quan es va fer servir  $I_2$  (en comptes d'1,2-dibromoetà) com a activador, tractant prèviament la granalla de Mg amb HCl 2 M,  $H_2O$  i acetona, assecant-lo a la línia de buit, es va obtenir l'adducte desitjat (Esquema 35).



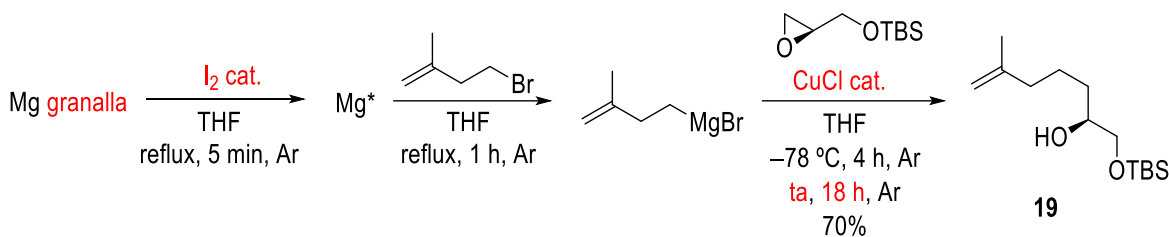
Esquema 35: Activació del Mg granalla, prèviament tractat, amb  $I_2$

Aplicant aquests canvis al nostre substrat (referent a la generació de l'organomagnesià) i sense variar les condicions descrites d'obertura de l'epòxid, es va formar minoritàriament l'alcohol **19**. Va ser doncs quan es va avaluar aquesta segona etapa i es van assajar diferents sals de Cu<sup>I</sup> (Esquema 36).



**Esquema 36:** Assaigs de diferents sals de Cu<sup>I</sup> per a l'obertura regioselectiva d'un epòxid amb MeMgBr

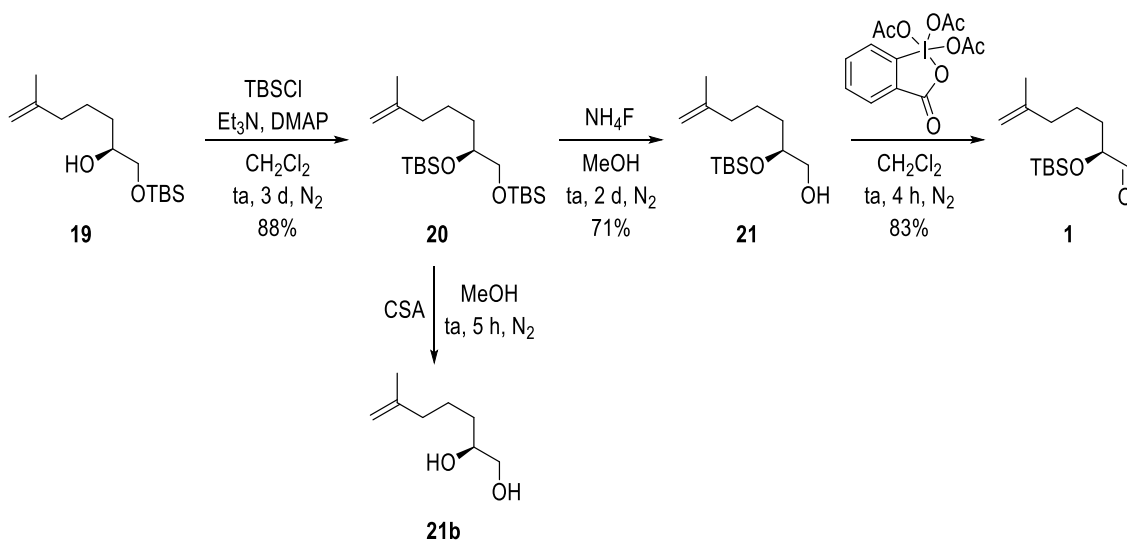
Totes tres sals de Cu<sup>I</sup> donaven exclusivament l'adducte desitjat. Per tant, es va avaluar l'ús de CuCl (en comptes de CuCN, tot i funcionar en l'anterior model simplificat) i allargar els temps de reacció per al nostre substrat (Esquema 37).



**Esquema 37:** Optimització de les condicions de reacció per a l'apertura regioselectiva de l'epòxid

Després de l'optimització de les condicions de reacció es va obtenir amb molts bons rendiments (tenint en compte que aquest procés implica la formació d'un organomagnesià alifàtic) l'alcohol **19**.

Els següents passos de la síntesi de l'aldehid **1** no van donar gaire problemes. Es va protegir l'alcohol **19** en forma de TBS, es va desprotegir de forma ortogonal l'alcohol primari del diOTBS **20** fent ús de NH<sub>4</sub>F (també es va provar infructuosament amb CSA, desprotegint sense selectivitat ambdós grups OTBS, tot donant el diol **21b**), i es va oxidar l'alcohol resultant **21** a l'aldehid **1** (Esquema 38).



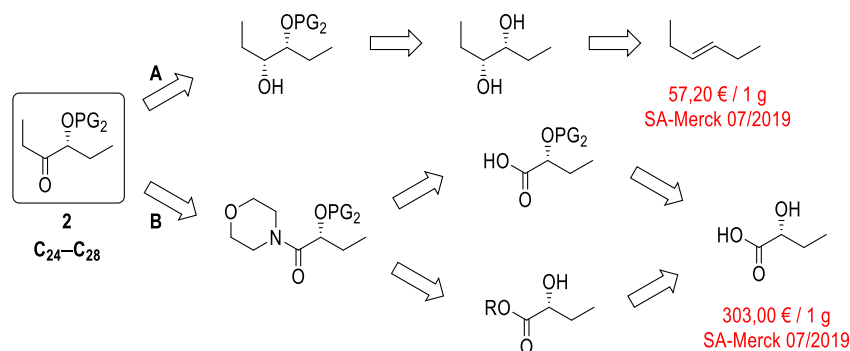
**Esquema 38:** Etapes finals de la síntesi de l'aldehid **1**

Així doncs, es va completar la síntesi de l'aldehid **1** en 4 passos amb un rendiment global del 36%.

## A.2.2.2. Cetona 2

### A.2.2.2.1. Anàlisi retrosintètica

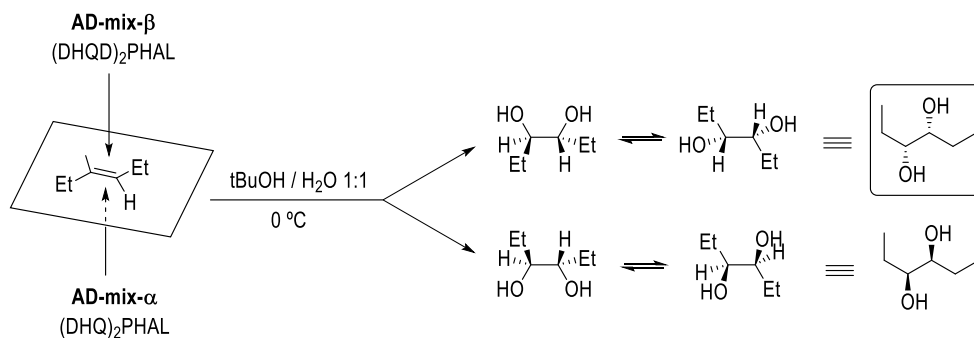
Per a la cetona **2** es van plantejar dues anàlisis retrosintètiques, de les quals es va descartar la segona per l'elevat preu del material de partida. Mentre que la desconexió A parteix d'una dihidroxilació asimètrica del (*E*)-hex-3-è, seguida d'una monoprotecció i posterior oxidació a la cetona **2**, la desconexió B comença amb una protecció apropiada de l'àcid (*2R*)-hidroxibutíric i subseqüent formació de l'amida de la morfolina per a la monoaddició del bromur d'etil·magnesi (Esquema 39).



Esquema 39: Anàlisi retrosintètica de la cetona **2**

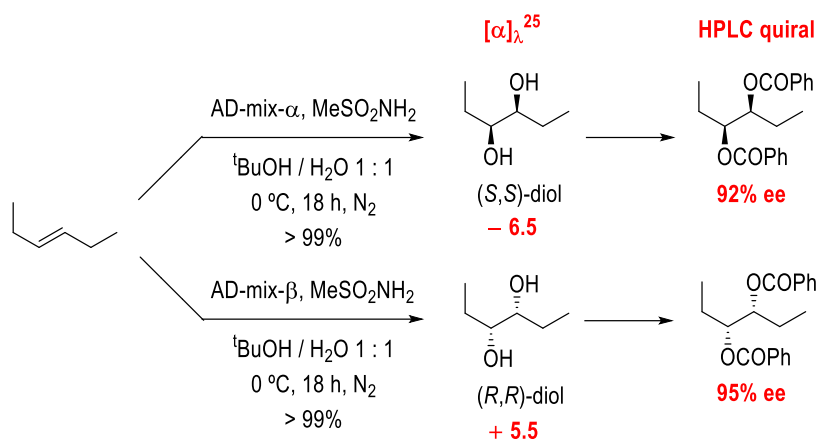
### A.2.2.2.2. Desconnexió A

Segons la regla mnemotècnica per a la SADH, s'hauria de fer servir el preparat AD-mix- $\beta$ . (Esquema 40).



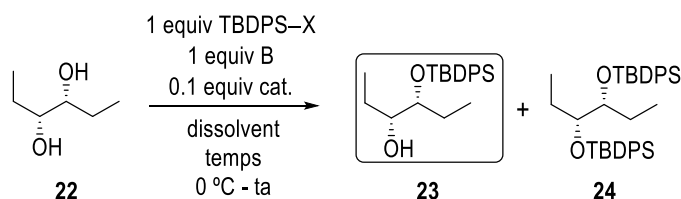
Esquema 40: Selecció de la formulació d'AD-mix a emprar segons la regla mnemotècnica

Per avaluar l'estereoselectivitat de la SADH es van sintetitzar els dos enantiòmers *syn* del 3,4-hexandiòl, es va determinar la corresponent rotació òptica i es va analitzar l'excés enantiomèric per HPLC quiral dels corresponents diòls protegits en forma d'ester de fenil (Esquema 41).


**Esquema 41:** Avaluació de l'estereoselectivitat de la SADH a l'(E)-hex-3-è

Un cop corroborada l'estereoselectivitat de la SADH es va procedir a la monoprotecció del sistema 3,4-diol. Es van assajar diferents grups protectors i diverses condicions de reacció per cadascun d'ells. La finalitat d'avaluar diversos grups protectors rau en la necessitat de tenir un ampli ventall de possibilitats a l'hora d'unir l'aldehid **1** amb la cetona **2**.

### TBDPS-X

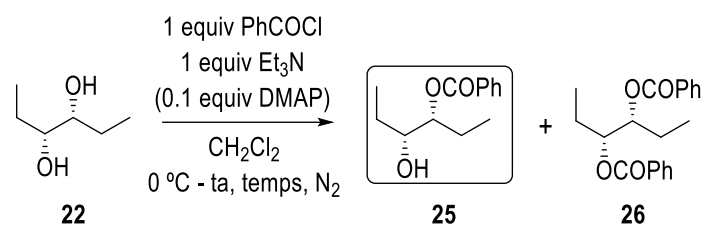


entrada	X	B	cat.	dissolvent	temps (d)	% conversió (% rendiment)		
						22	23	24
1	Cl	NaH	-	THF	2	> 99	0	0
2	Cl	imidazol	-	THF	1	61	39	0
3	Cl	imidazol	DMAP	DMF	1	f. aq.	(12)	0
4	Cl	imidazol	DMAP	DMF	4	7	83 (52)	10
5	OTf	2,6-lutidina	-	DCM	1	0	55 (20)	45 (26)

**Taula 17:** Condicions de reacció per a la monoprotecció del sistema 3,4-diol amb TBDPS-X

Mentre que l'ús de NaH com a base no va proporcionar cap conversió (entrada 1, Taula 17), l'imidazol i la DMAP, tant en THF (entrada 2, Taula 17) com en DMF (entrada 3, Taula 17), en cert grau, sí. Al cap de 4 dies de reacció en DMF es va obtenir l'alcohol **23** en quantitats significatives (entrada 4, Taula 17). En canvi, en unes condicions de reacció més agressives, com l'ús del triflat de TBDPS (molt més reactiu), la presència del compost diprotegit (diOTBDPS, **24**) va ésser notable (entrada 5, Taula 17).

### PhCOCl

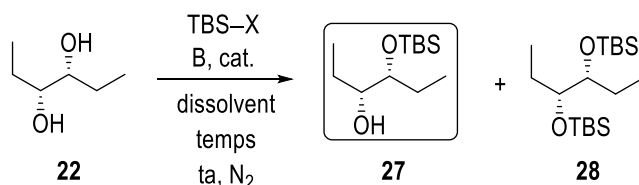


entrada	DMAP	temps (d)	% conversió (% rendiment)		
			<b>22</b>	<b>25</b>	<b>26</b>
1	sí	1	f. aq.	43 (27)	57 (30)
2	-	1	0	73	27
3	-	3	0	82 (74)	18 (7)

Taula 18: Condicions de reacció per a la monoprotecció del sistema 3,4-diol amb PhCOCl

L'ús de DMAP va disparar la reacció i va afavorir en gran mesura la formació de l'espècie diprotegida (diOCOPh, **26**). En absència de DMAP i deixant més temps de reacció es va formar de forma majoritària l'alcohol **25** (entrades 2 i 3, Taula 18).

### TBS-X

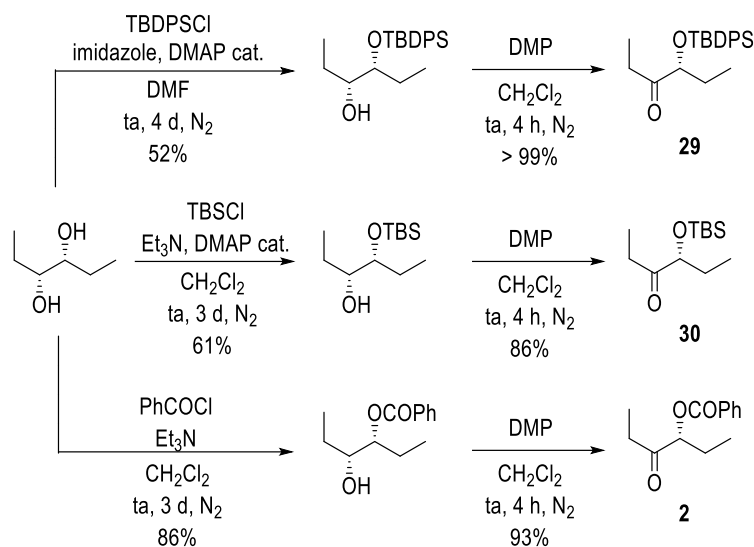


entrada	X	B	cat.	dissolvent	temps (d)	% 27
1	Cl (1.0 equiv)	imidazol (1.1 equiv)	DMAP (0.1 equiv)	DMF	4	55
2	Cl (1.5 equiv)	imidazol (2.0 equiv)	DMAP (0.1 equiv)	DMF	2	51
3	Cl (1.0 equiv)	imidazol (1.1 equiv)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	17
4	Cl (1.5 equiv)	imidazol (2.0 equiv)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	33
5	Cl (2.0 equiv)	Et <sub>3</sub> N (2.1 equiv)	DMAP (0.1 equiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	61
6	OTf (1.1 equiv)	Et <sub>3</sub> N (1.1 equiv)	DMAP (0.1 equiv)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	17 (83% <b>28</b> )

Taula 19: Condicions de reacció per a la monoprotecció del sistema 3,4-diol amb TBS-X

Les millors condicions de reacció que es van trobar van ser treballar amb imidazol i DMAP en DMF sense importar gaire el temps de reacció (entrades 1 vs. 2, Taula 19), de igual manera que el sistema Et<sub>3</sub>N i DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrada 5, Taula 19), que va donar els millors resultats. Com s'ha comentat anteriorment, l'ús del triflat de TBS, degut a la seva elevada reactivitat, va promoure de forma majoritària la formació del producte diprotegit **28** (entrada 6, Taula 19).

Finalment, un cop optimitzades les condicions de reacció per a la monoprotecció del diol **22** amb els diferents grups protectors, es va realitzar la seva oxidació a cetona (Esquema 42).

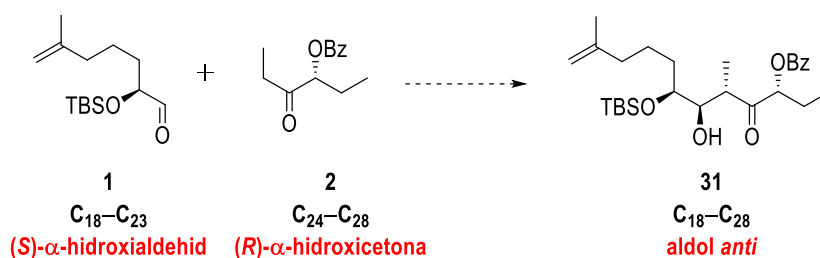


Esquema 42: Oxidació de Dess–Martin

Com es veurà en el següent apartat, la cetona necessària per dur a terme de forma estereocontrolada la unió entre els fragments és la cetona **2**, que es va sintetitzar en 3 etapes amb un rendiment global del 79%.

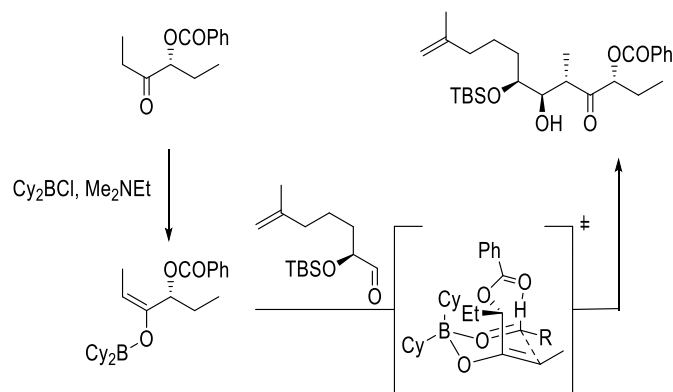
### A.2.2.3. Unió dels fragments 1 i 2: reacció aldòlica

Per a l'obtenció de l'aldol *anti* desitjat es va recórrer a una reacció aldòlica entre un enolat de B de la (*R*)- $\alpha$ -hidroxicetona protegida en forma de OBz i el (*S*)- $\alpha$ -hidroxialdehid, en les condicions desenvolupades per Paterson (Esquema 43).<sup>46</sup>



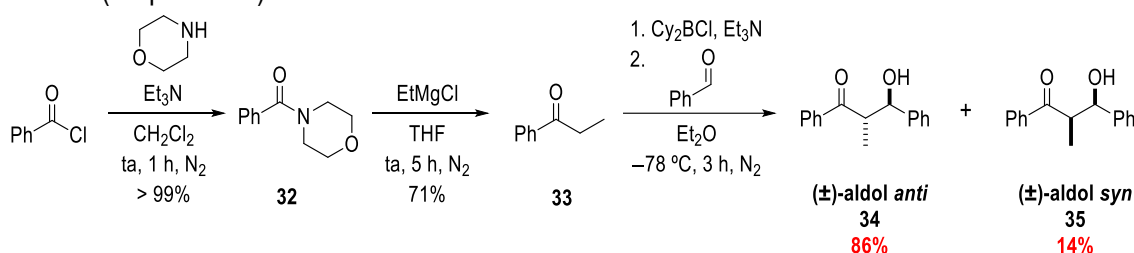
Esquema 43: Reacció aldòlica segons les condicions de Paterson

És ben conegut que els enolats *E* de cetones derivades del lactat reaccionen amb aldehids a través d'un estat de transició Zimmerman–Traxler en què es minimitza la tensió al·lilica A(1,3) i que està estabilitzat per un enllaç d'H entre el OBz i el H de l'aldehid, tot fent preferentment l'aldol *anti* (Esquema 44).



Esquema 44: Estat de transició Zimmerman–Traxler

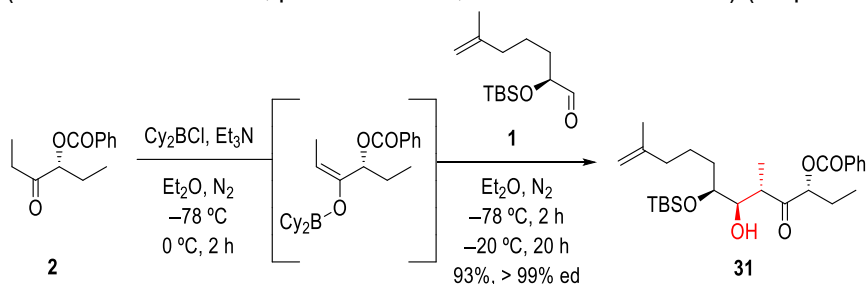
Abans d'abordar aquesta reacció, es va estudiar un model més simple per posar a punt el mètode (Esquema 45).<sup>47</sup>



Esquema 45: Model del mètode desenvolupat per Paterson per a la reacció aldòlica

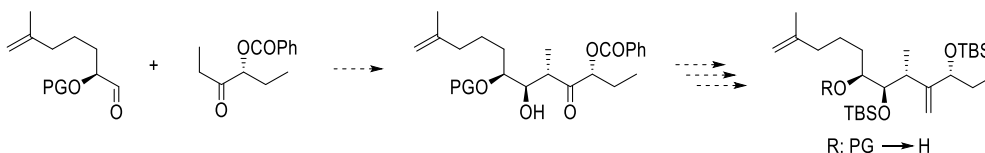
Es va obtenir una relació d'aldols *anti/syn* 86:14, confirmant el biaix del mètode cap a la formació de l'aldol *anti*.

Aplicant aquest robust mètode, es va formar l'aldol *anti* **31** amb rendiment i diastereoselectivitat excel·lents (només es va detectar, per RMN de <sup>1</sup>H, un únic estereoisòmer) (Esquema 46).

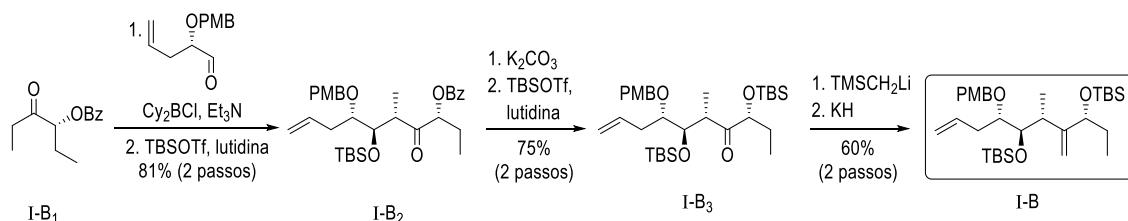


Esquema 46: Formació de l'aldol *anti* **31** per reacció aldòlica diastereocontrolada entre l'al·lel **1** i la cetona **2**

El grup α-OBz, necessari per a la formació de l'aldol *anti*, s'haurà de bescanviar més tard per un grup protector permanent (p. ex., TBS). També s'haurà de protegir el grup alcohol resultant de la reacció aldòlica. Aquests silil èters romandran inalterables al llarg de la síntesi. Per tant, s'haurà de provar la reacció aldòlica partint d'un al·lel amb un grup α-OPG (p. ex., MOM, PMB) ortogonal amb TBS. A més a més, s'haurà de metil·lenar la cetona (Esquema 47).


**Esquema 47:** Modificació i canvis en la formació del fragment oriental

El treball de Guo–Ye sobre la síntesi del fragment C<sub>6</sub>-C<sub>28</sub> de l'estructura inicialment proposada per Tsuda<sup>24</sup> descriu sorprenentment la mateixa unió entre la cetona **2** (I-B<sub>1</sub>) i un aldehyd molt similar a l'**1** (generat per al·lilació de l'enolat del glicolat amb l'oxazolidinona d'Evans) a través de les condicions de Paterson, proporcionant l'aldol *anti* I-B<sub>2</sub>. Així se soluciona el problema anteriorment plantejat: van partir d'un aldehyd α-OPMB (grup protector que es podrà desprotegir selectivament quan s'hagi d'efectuar l'esterificació), van protegir l'alcohol Guo–Ye generat durant la reacció aldòlica com a èter de silil (TBS), de la mateixa forma que van fer un cop estava desprotegit el grup OBz. Per acabar, van realitzar una olefinació de Peterson (després de provar altres alternatives) de la cetona I-B<sub>3</sub> per obtenir l'olefina I-B (Esquema 48).


**Esquema 48:** Descripció de les etapes posteriors a la reacció aldòlica (treball de Guo–Ye)

Actualment, ens trobem en aquest punt. Els futurs col·laboradors haurien de tornar a començar la síntesi partint d'un aldehyd α-OPMB (o innovar i avaluar la diastereoselectivitat que proporciona un aldehyd α-OPG diferent, com ara OMOM) i efectuar tots els passos descrits a la bibliografia per completar la síntesi del fragment oriental.

### A.2.3. Conclusions

S'ha descrit tant la síntesi (i totes les vies avaluades) de l'aldehyd **1** i de la cetona **2** (d'ara en endavant, fragments **I** i **II**) com la seva unió per reacció aldòlica. Per acabar la síntesi del fragment oriental, s'haurà de partir d'un aldehyd amb un altre PG i seguir les modificacions descrites per Guo–Ye a partir de l'aldol *anti*.

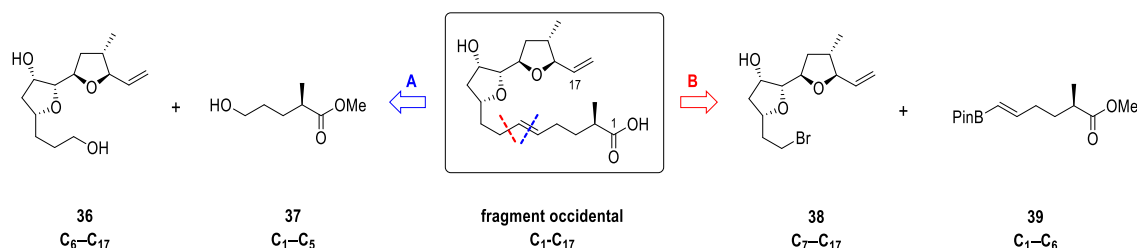




## Capítol A.3. Síntesi del fragment occidental. Part I

### A.3.1. Desconnexions

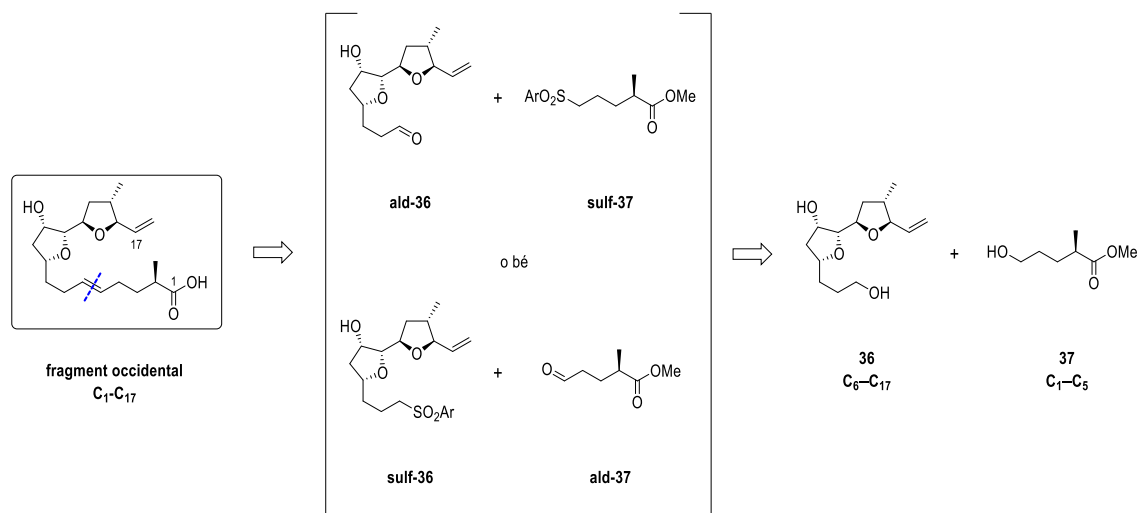
Es van explorar dues possibles retrosíntesis per al fragment occidental (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>, Esquema 49). La desconnexió A parteix dels alcohols **36** i **37**, precursors de l'aldehid i la sulfona (o viceversa) necessaris per a l'olefinació de Julia-Kocienski. La retrosíntesi B desconnecta el fragment en dos sintonis a través d'una reacció d'acoblament creuat (*cross coupling*) entre un vinilboronat i un bromur d'alquil emprant la modificació de Nishihara<sup>48</sup> a les condicions originals de Fu:<sup>49</sup>



Esquema 49: Principals desconnexions del fragment occidental

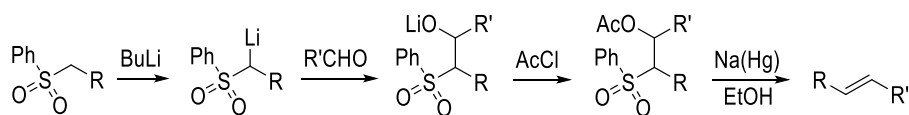
### A.3.2. Desconnexió A

Els alcohols **36** i **37** es poden convertir en els corresponents aldehid i sulfona per efectuar l'olefinació de Julia-Kocienski. Qualsevol dels alcohols es pot derivatitzar en aldehid (**ald-X**) i sulfona (**sulf-X**), havent-hi doncs dues possibilitats d'unió per a la síntesi del fragment occidental (Esquema 50).



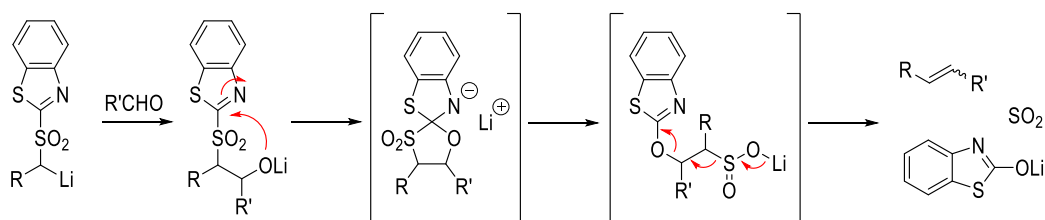
Esquema 50: Possibilitats d'unió per Julia-Kocienski

L'olefinació clàssica de Julia (també coneguda amb el nom de reacció de Julia-Lythgoe) va ser reportada per primera vegada per M. Julia i J.-M. Paris el 1973.<sup>50</sup> Aquesta reacció implica 4 etapes sintètiques (Esquema 51): a) formació de l'anió de la sulfona; b) addició de l'anió a l'aldehid; c) acilació del grup hidroxil; d) eliminació reductora de l'alcoxisulfona. Aquesta transformació és altament estereoselectiva i afavoreix la formació de l'olefina *trans*.



Esquema 51: Olefinació clàssica de Julia-Lythgoe

Kende *et al.* van introduir una primera modificació (ús de sulfones del 1-metilimidazol) que va fer innecessari el pas d'acilació.<sup>51</sup> L'any 1991, S. Julia va introduir diverses heteroarilsulfones (R-SO<sub>2</sub>Ar), que reduïen la transformació en un sol pas (olefinació de Julia modificada).<sup>52</sup> La primera heteroarilsulfona que es va emprar va ser la sulfona del benzotiazol (BT). El seu caràcter electròfil fa possible una transposició de Smiles *in situ*, amb l'alliberament de SO<sub>2</sub> i la formació directa de l'olefina desitjada (Esquema 52).<sup>53</sup>

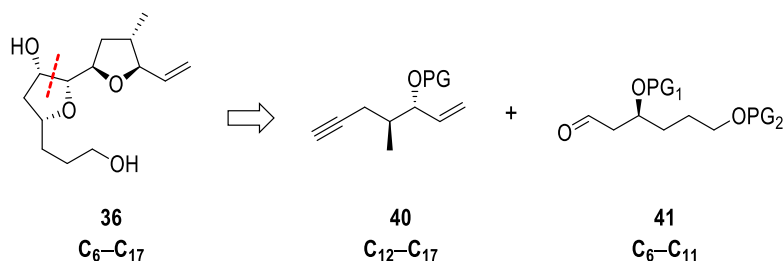


Esquema 52: Mecanisme de la reacció d'olefinació de Julia modificada

La tendència que presenten les sulfones del BT a l'autocondensació en condicions bàsiques va ser resolta per P. J. Kocienski, que va emprar les sulfones del 1-fenil-1*H*-tetrazol, que no poden experimentar l'autocondensació degut a l'elevat impediment estèric que presenten.<sup>54</sup> Aquesta darrera modificació és coneguda amb el nom d'olefinació de Julia-Kocienski i és altament selectiva (predominen els isòmers *E*).

### A.3.2.1. Alcohol 36

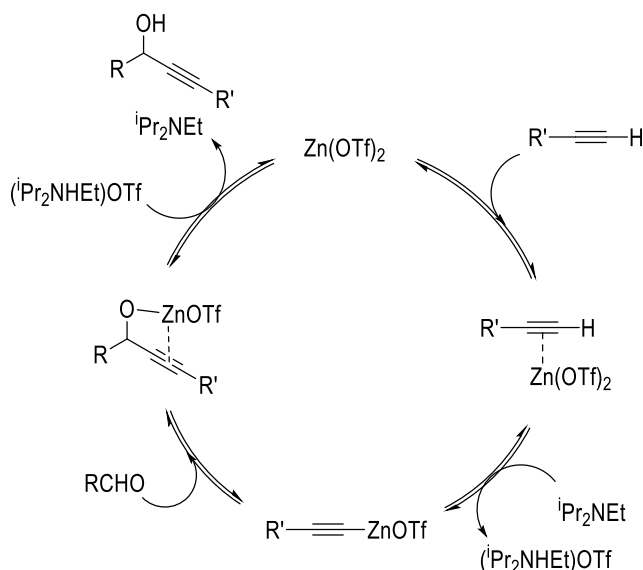
Es va explorar una possible retrosíntesi per a aquest fragment basada en la desconexió en dos sintons a través d'una alquilació asimètrica de Carreira,<sup>55</sup> a partir de l'alquí **40** i l'aldehid **41** (Esquema 53).



Esquema 53: Desconnexió del fragment **36** per una alquilació asimètrica de Carreira

El mecanisme generalment acceptat d'aquesta reacció comença amb la formació d'un complex  $\pi$  entre la sal de zinc i l'acetilè terminal. Com a resultat de la coordinació, l'enllaç Csp-H es polaritza (s'afebleix), permetent que una base feble, com una amina terciària, pugui desprotonar l'alquí, formant a la vegada el corresponent alquilur metàl·lic. Mitjançant un lligand quiral, el zincat es coordina a l'àtom d'oxigen del carbonil (aldehid) i promou l'addició-1,2 asimètrica, tot formant un

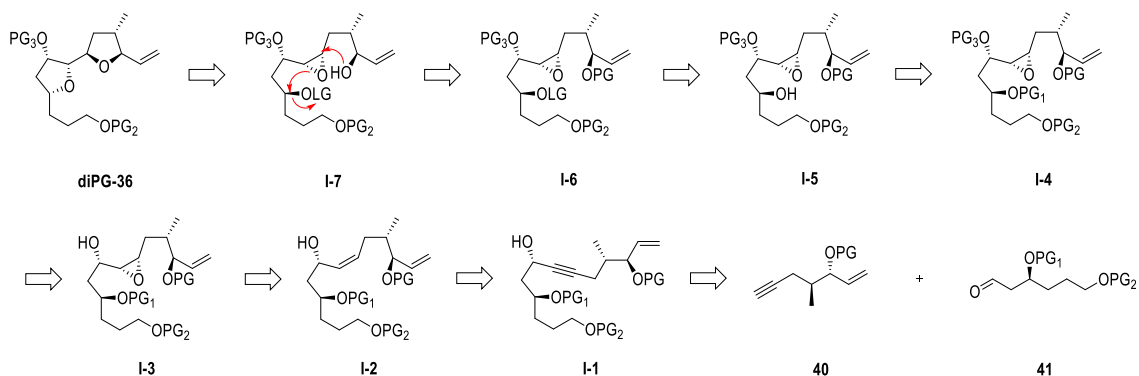
complex  $\pi$ . El catalitzador es recupera per l'acció del triflat d'amoni generada *in situ* (Esquema 54).



Esquema 54: Cycle catalític de la reacció d'alquiniació a un aldehyd

### A.3.2.1.1. Anàlisi retrosintètica

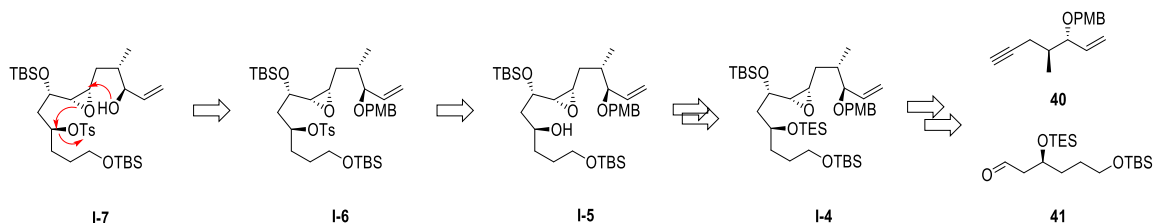
L'alquiniació asimètrica entre l'alquí **40** i l'aldehyd **41** formaria l'alquí **I-1** que es derivatitzaria (hidrogenació Lindlar) a la corresponent olefina *Z* **I-2**. La tensió al·lílica promouria l'epoxidació asimètrica, protegint l'alcohol en forma de silil èter **I-4**. Es desprotegiria de forma ortogonal el PG<sub>1</sub> i es transformaria en **I-6**. La desprotecció ortogonal de OPG induiria una reacció en cascada de cicloeterificació (o bé en 2 passos) d'obertura d'epòxid i S<sub>N</sub>2 tot fornint el sistema bis-THF **diPG-36** (Esquema 55).



Esquema 55: Anàlisi retrosintètica per a la formació del sistema bis-THF **diPG-36**

Aquesta proposta sintètica esdevé un pèl crítica a partir de l'intermedi **I-4**, ja que s'han d'escollir els grups protectors (PG) adients per arribar a l'intermedi **I-7**, on es promourà la formació del sistema bis-THF per ciclació en cascada. Els passos objecte d'estudi són, en ordre sintètic: a) desprotecció ortogonal de PG<sub>1</sub> en presència de PG, PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub> i un grup epoxi (**I-4**→**I-5**); b) activació del grup OH com a bon grup sortint, LG (**I-5**→**I-6**); i c) desprotecció ortogonal de PG en presència de PG<sub>2</sub>, PG<sub>3</sub>, LG i un grup epoxi (**I-6**→**I-7**). Així doncs, els intermedis **I-4** i **I-7** quedaran de la

següent manera, tot complint els requisits abans esmentats: PG = PMB, PG<sub>1</sub> = TES, LG = Ts i PG<sub>2</sub> = PG<sub>3</sub> = TBS (Esquema 56).



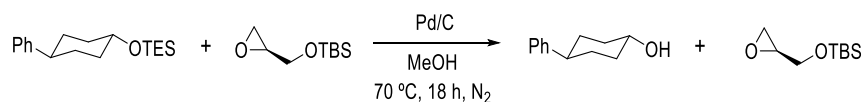
Esquema 56: Joc de grups protector per a la síntesi de I-7

### A.3.2.1.2. Proves model

Abans de sintetitzar els fragments **40** i **41** es va avaluar la viabilitat d'aquesta anàlisi retrosintètica i, sobretot, les reaccions anteriorment esmentades. Per això que es van dur a terme tot un seguit de proves model:

a) Desprotecció ortogonal d'un grup OTES 2ari en presència d'un grup epòxid i OTBS 1ari

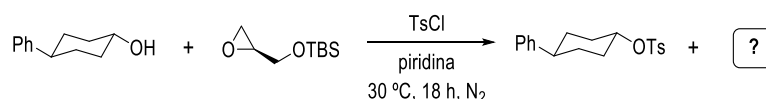
La primera reacció a abordar per tal d'avaluar el pas **I-4**→**I-5** era la desprotecció selectiva d'un alcohol secundari protegit com a èter de trietilsilil (TES) en presència d'un epòxid i d'un alcohol primari protegit en forma de *tert*-butildimetilsilil (TBS). El procés va resultar satisfactori (Esquema 57).



Esquema 57: Desprotecció ortogonal d'un grup TES 2ari en presència d'un grup epòxid i OTBS 1ari

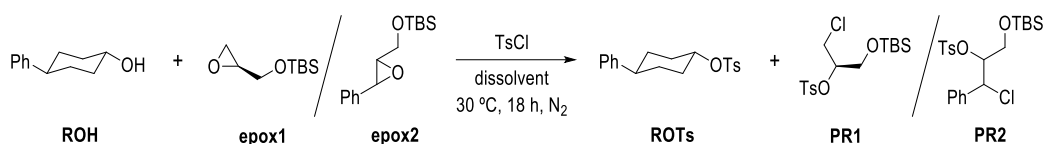
b) Activació d'un grup OH 2ari a OTs en presència d'un grup epòxid i OTBS 1ari

Una segona reacció a avaluar, en concordança amb el pas **I-5**→**I-6**, era l'activació d'un grup alcohol secundari en forma de tosilat en presència d'un epòxid i d'un alcohol primari en forma de TBS. En les condicions clàssiques d'ús de clorur de tosil en piridina com a dissolvent, no es va recuperar l'epòxid de partida, formant-se una nova espècie desconeguda (Esquema 58).



Esquema 58: Intents d'activació d'un grup OH 2ari en presència d'un grup epòxid i OTBS 1ari

Per esbrinar què havia passat amb l'epòxid de partida i en què s'havia transformat, es va procedir a realitzar tot un seguit de proves (Taula 20).

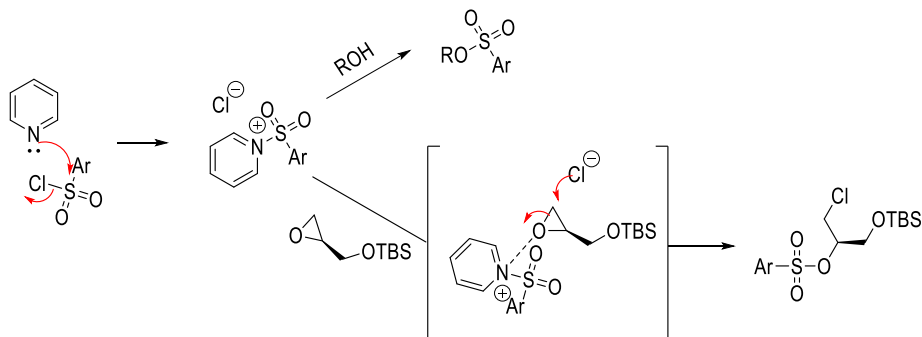


entrada	ROH	epox	TsCl	dissolvent	ROTs	PR
1	sí	epox1	sí	piridina	sí	PR1
2	-	epox1	sí	piridina	-	PR1
3	sí	epox1	-	piridina	no	no
4	-	epox2	sí	piridina	-	PR2
5	-	epox1	sí	lutidina	-	no
6	-	epox2	sí	lutidina	-	no
7	sí	epox1	sí	lutidina	no	-

**Taula 20:** Proves per descobrir la identitat del subproducte generat durant el procés d'activació del OH 2ari

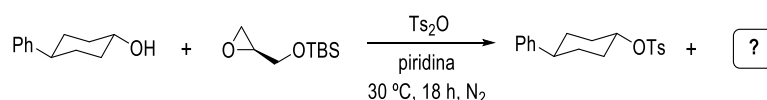
En absència de ROH, l'epox1 va derivar, en les condicions assajades (entrada 1), en el corresponent producte d'obertura de l'epòxid, PR1 (entrada 2). En absència de TsCl, tant ROH com l'epox1 van restar inalterables, evidenciant el paper de l'anió Cl<sup>-</sup> (entrada 3). Fent ús d'un epòxid més substituït i alhora més reactiu, es va obtenir també el producte d'obertura de l'epòxid, PR2 (entrada 4). Amb 2,6-lutidina, cap de les reaccions va avançar (entrades 5-7).

Aquests resultats van suggerir que la piridina (més nucleòfila que la lutidina, ja que presenta menor impediment estèric) reaccionava amb el TsCl tot donant una espècie (àcid de Lewis) que per coordinació a l'àtom d'oxigen del grup epòxid feia més reactiu (més electròfil) el grup metilè terminal de l'epòxid, susceptible d'ésser atacat pel clorur (Cl<sup>-</sup>) present en el medi de forma regioselectiva (Esquema 59).



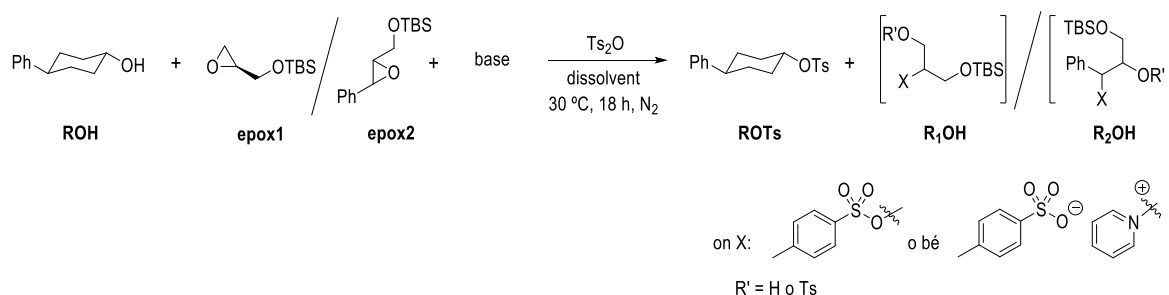
**Esquema 59:** Mecanisme de reacció per a la formació del subproducte

Una de les idees que es van plantejar per contrarestar aquest fet experimental va ser treballar amb l'anhidrid de l'àcid *p*-toluensulfònic (Ts<sub>2</sub>O). D'aquesta forma, s'evitava la presència d'ions clorur al medi de reacció (Esquema 60).



**Esquema 60:** Intents d'activació d'un OH 2ari amb Ts<sub>2</sub>O en absència d'ions Cl<sup>-</sup> (TsCl)

De nou, a banda de formar-se ROTs, es va formar una altra espècie a expenses de l'epòxid. Es va fer tot un conjunt de proves per saber què estava passant (Taula 21).

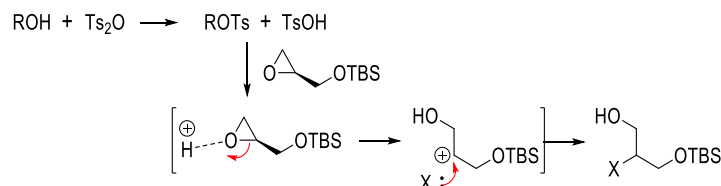


entrada	ROH	epox	base	dissolvent	ROTs	R <sub>x</sub> OH
1	sí	-	-	piridina (base)	sí	-
2	sí	epox1	-	piridina (base)	sí	no
3	sí	epox2	-	piridina (base)	sí	no
4	sí	-	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	sí	-
5	sí	epox1	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	sí	R <sub>1</sub> OH
6	sí	epox2	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	sí	R <sub>2</sub> OH
7	sí	epox1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	sí	no

**Taula 21:** Elucidació del subproducte generat durant el procés d'activació del OH 2ari amb Ts<sub>2</sub>O

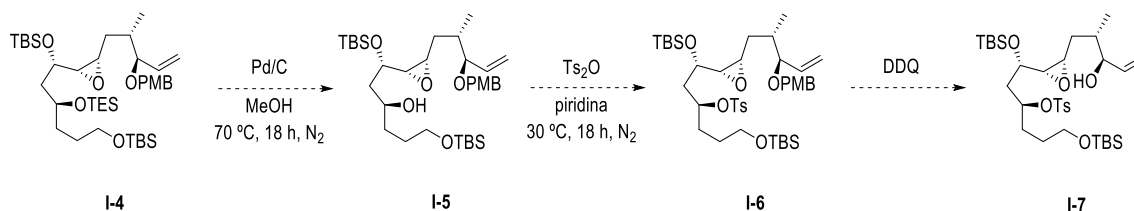
Fent ús de Ts<sub>2</sub>O i piridina com a base i dissolvent l'obtenció de ROTs va ser quantitativa (entrada 1). En presència de qualsevol epòxid, no es va detectar la formació de cap subproducte (entrades 2 i 3). Treballant sense piridina, es va obtenir ROTs (entrada 4), però també els corresponents productes d'obertura del grup epòxid (entrades 5 i 6). Emprant una base en el medi de reacció (Et<sub>3</sub>N) es va inhibir la formació d'aquest subproducte (entrada 7).

De tots aquests resultats es va extreure que es requeria una base en el medi de reacció per evitar l'apertura de l'epòxid en medi àcid (TsOH, Esquema 61).



**Esquema 61:** Mecanisme de reacció per a la formació del subproducte

Aquesta optimització de les condicions de reacció s'aplicaran a la síntesi. Confirmant la viabilitat d'aquesta desconexió, es va procedir a sintetitzar l'alcohol **36** a partir de l'alquí **40** i l'aldehid **41** (Esquema 62).

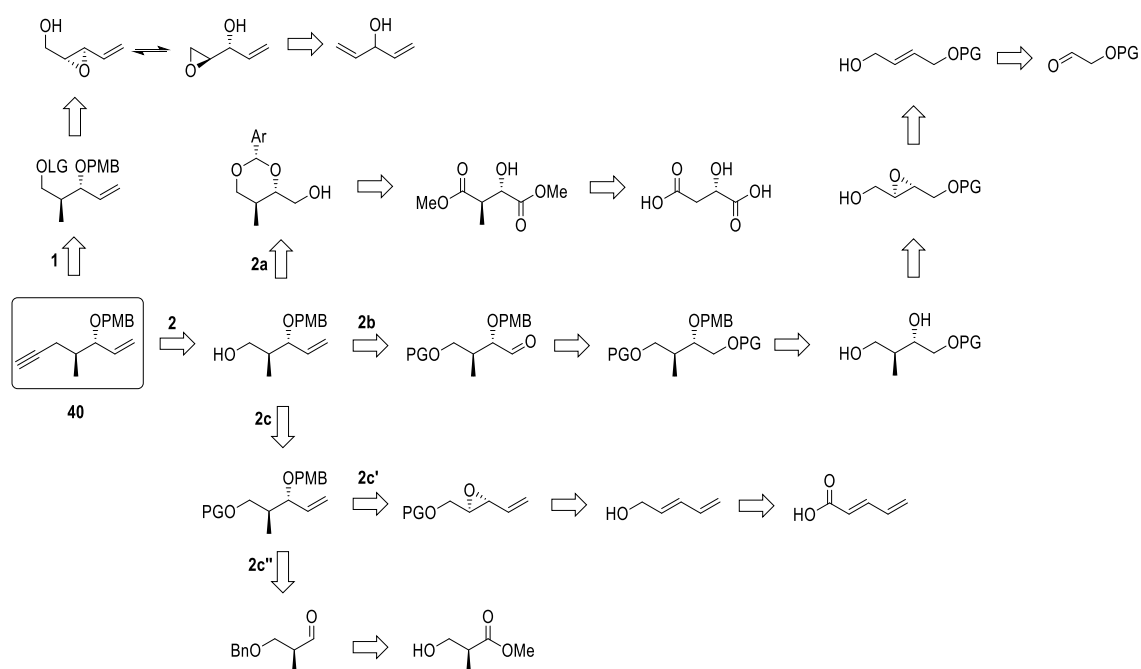


**Esquema 62:** Condicions de reacció (joc de grups protectors) per arribar a l'intermedi I-7

Un cop confirmada la viabilitat de la desconexió, es descriuran a continuació les síntesis dels respectius fragments.

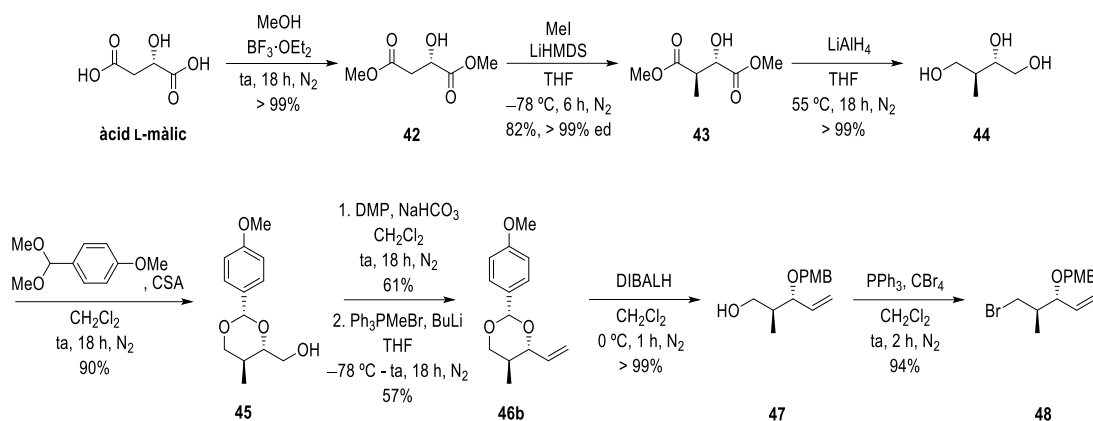
## A.3.2.1.3. Alquí 40

Es van plantejar un ampli ventall d'anàlisis retrosintètiques per a l'alquí **40** (Esquema 63). El camí **1** parteix del penta-1,4-dien-3 ol, que per transposició de l'epòxid generat per resolució cinètica durant la SAE i obertura regioselectiva de l'epòxid (p. ex.: amb  $\text{AlMe}_3$ ) podria donar l'alquí **40**. Una segona via es bifurca en tres camins. La ruta **2a** implica una alquilació asimètrica per control del substrat (el dièster de l'àcid L-màlic), seguida de la protecció del sistema 1,3-diol en forma d'acetal cíclic, oxidació i metilenació de l'alcohol lliure i, per acabar, amb una substitució amb acetilur. El camí **2b** consisteix en l'allargament d'un aldehyd comercial de partida per olefinació de Wittig, una SAE de l'alcohol al·lílic i l'obertura regioselectiva del grup epòxid per alquilació per constituir el cos del fragment, acabant també amb una  $\text{S}_{\text{N}}2$  amb acetilur. La desconexió **2c** (que finalitza també amb el bescanvi Br-acetilur) pot partir de l'àcid 2,4-pentadienoic, a través d'una SAE de la seva forma reduïda (alcohol) i obertura regioselectiva -en principi difícil- del grup epòxid (**2c'**), o bé per reducció a aldehyd de l'(S)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil protegit com a èter de benzil, seguida d'una addició directa amb control de substrat segons el model de Cram per a  $\beta$ -alcoixialdehids (**2c''**).


 Esquema 63: Anàlisi retrosintètica de l'alquí **40**

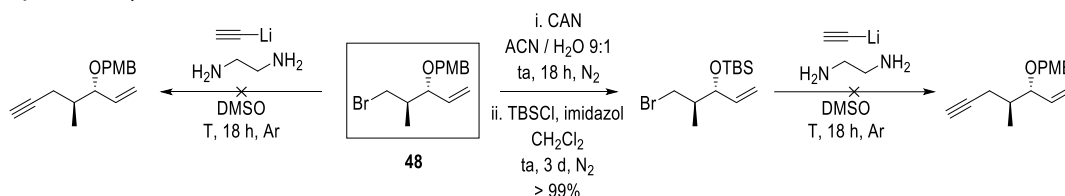
Es va començar amb la desconexió **2a**, ja que tot i no ser la més curta estava parcialment descrita la seva síntesi.<sup>56</sup> La síntesi del fragment **40** partia de l'àcid L-màlic, que és comercial. El dianió del dièster **42** va ser alquilat d'acord amb la metodologia de Seebach formant de forma diastereoselectiva i per control de substrat l'alcohol *anti* **43**. La reducció al corresponent triol **44** i posterior protecció del sistema 1,3-diol va formar l'acetal **45**. L'alcohol primari es va oxidar al corresponent aldehyd transformat seguidament a l'olefina **46** per metilenació (Wittig). L'obertura regioselectiva de l'acetal amb DIBALH va tenir lloc per la banda menys impedida, fent l'alcohol **47**, que sota les condicions d'Appel, es va derivatitzar en el corresponent bromur **48** (Esquema 64).





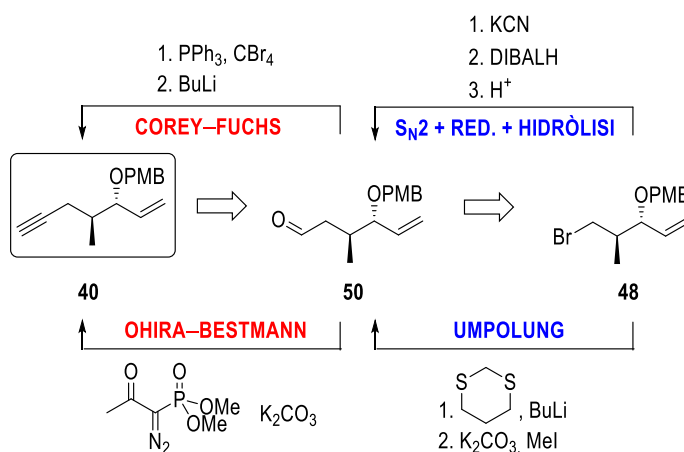
Esquema 64: Primeres etapes en la síntesi de l'alquí 40 (camí 2a)

El darrer pas consistiria en una alquilació directa amb acetilur de liti (via S<sub>N</sub>2). Treballant a diferents temperatures (T = 0 °C i 50 °C) no es va recuperar material de partida i semblava com si el grup PMB es desprotegís (se sap que fent servir Me<sub>3</sub>SiCCLi també passa). Es va canviar el grup protector de l'alcohol a un grup TBS i, de nou, sota identiques condicions, va passar el mateix (Esquema 65).



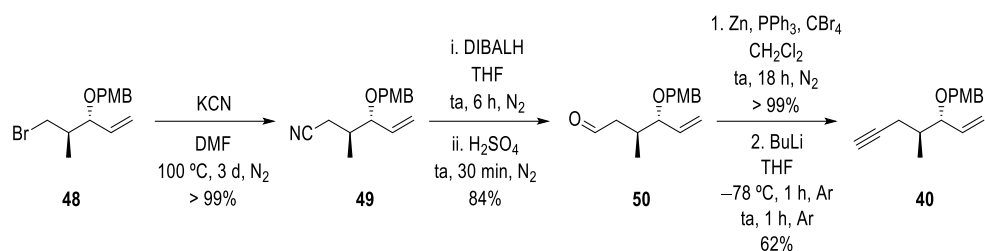
Esquema 65: Intents infructuosos d'alquilació directa amb acetilur de liti

Veient això, es va prendre una alternativa per aquest darrer precursor del fragment, a costa d'allargar el nombre d'etapes de reacció (Esquema 66). L'alquí 40 podria venir de l'aldehid 50, tant per una homologació de Corey–Fuchs com d'Ohira–Bestmann. D'altra banda, l'aldehid 50 provindria del bromur 48, o bé per elongació de la cadena amb KCN, i posterior reducció i hidròlisi, o bé per *umpolung*.



Esquema 66: Alternatives per completar la síntesi de l'alquí 40

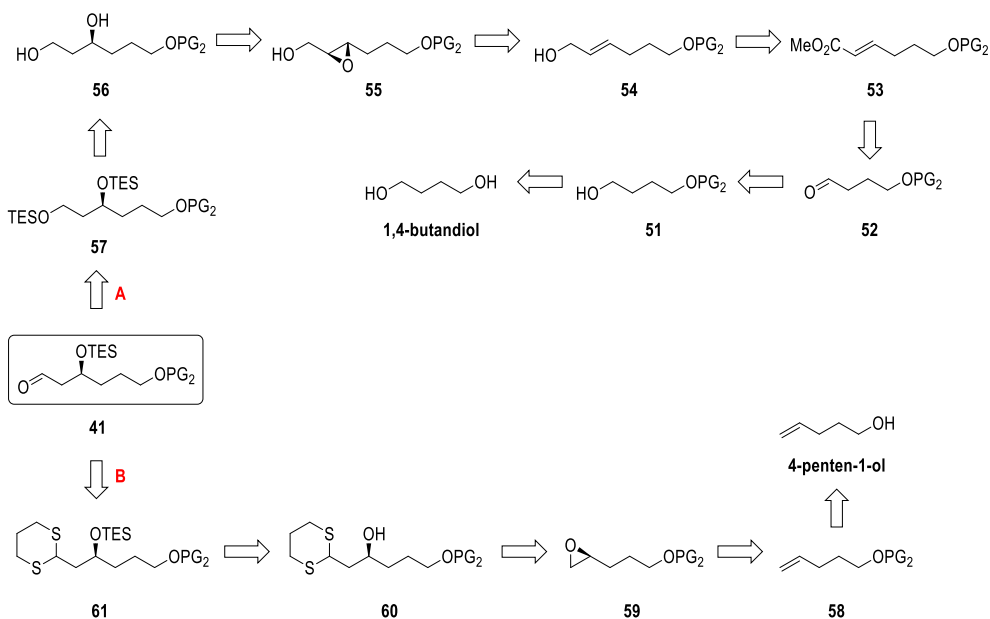
Via una S<sub>N</sub>2, es va bescanviar el Br per CN (49), que es va reduir a imina i hidrolitzar a l'aldehid 50, allargant la cadena a través de l'homologació de Corey–Fuchs tot donant l'alquí 40 (Esquema 67). En total, sintetitzat en 12 etapes amb un rendiment global del 12%.



Esquema 67: Etapes final de la síntesi de l'alquí 40

#### A.3.2.1.4. Aldehid 41

Es van avaluar dues desconnexions per a la síntesi de l'aldehid **41**. La desconexió **A** partia de l'1,4-butandioli, que per monoprotecció i oxidació donaria l'aldehid **52**. L'olefinació de Wittig i la corresponent reducció del grup ester fornirien l'alcohol al·lílic **54**, que per epoxidació asimètrica de Sharpless i obertura regioselectiva de l'epòxid **55** es formaria el diol **56** com a un únic estereoisòmer. Es protegiria en forma de èter de trietilsilil perquè, sota les condicions d'oxidació de Swern, només es desprotegís l'alcohol primari, oxidat *in situ* a l'aldehid **41**. La desconexió **B** començaria amb la protecció de 4-penten-1-ol, seguida d'una epoxidació asimètrica de l'alquè terminal formant l'epòxid **59**, que s'obriria regioselectivament per addició del 1,3-ditià donant l'alcohol **60**. Per protecció com a èter de trietilsilil i desprotecció del ditià es generaria l'aldehid **41** (Esquema 68).

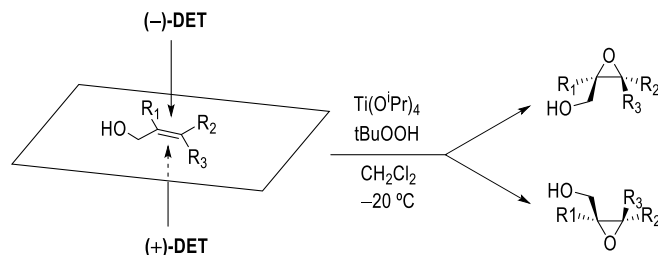


Esquema 68: Anàlisi retrosintètica de l'aldehid 41

##### A.3.2.1.4.1. Desconexió A

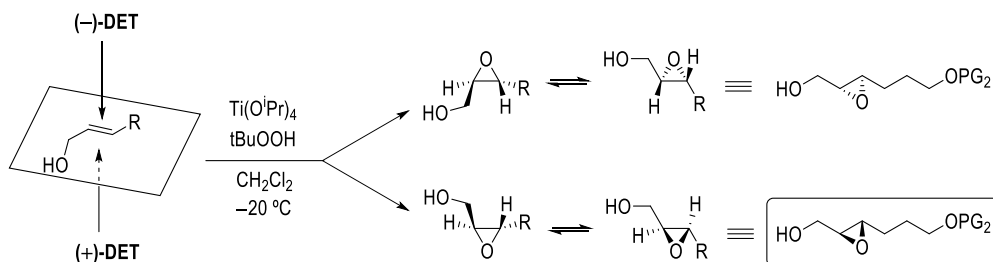
La desconexió **A** contempla 2 reaccions clau: l'epoxidació asimètrica de Sharpless (SAE) i l'obertura reductiva regioselectiva del grup epòxid.

La SAE és una reacció enantioselectiva per tal de preparar 2,3-epoxialcohols a partir d'alcohols al·lílics primaris i secundaris.<sup>57</sup> La configuració absoluta de l'epòxid resultant ve determinada per l'enantiòmer del tartrat (diètil o DET, diisopropil o DIP) que es fa servir a la reacció i es pot predir seguint una regla mnemotècnica (Esquema 69). Sharpless va guanyar el Premi Nobel de Química al 2001 per aquest treball en el camp de les oxidacions asimètriques.



**Esquema 69:** Regla mnemotècnica per predir l'estereoquímica del 2,3-epoxialcohol generat

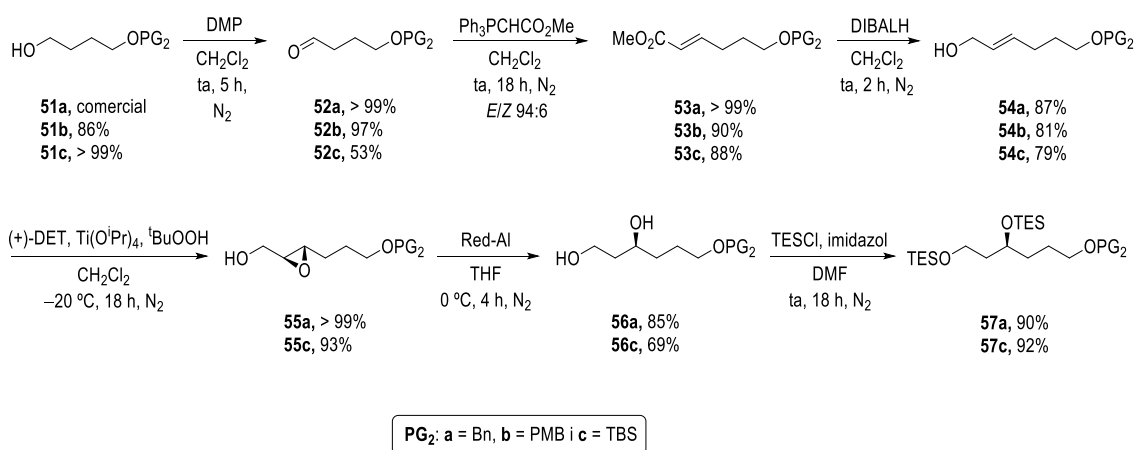
Segons aquesta regla mnemotècnica, s'hauria d'emprar l'enantiòmer (+)-DET per a l'obtenció de l'epòxid **55** enantiopur (Esquema 70).



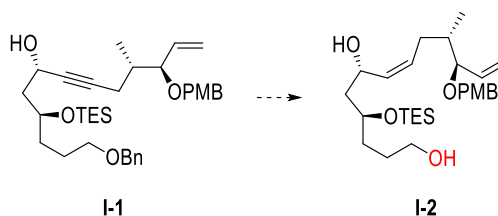
**Esquema 70:** Justificació de l'ús del ligand (+)-DET per a la síntesi de l'epòxid **55**

A la literatura s'han trobat moltes propostes mecanístiques arran de les evidències experimentals sobre la regioselectivitat de l'obertura reductiva de l'epòxid: a) mentre que la reducció amb Red-Al sembla implicar una complexació de l'agent reductor amb el grup alcohol, seguida d'una reducció amb hidrur intramolecular (formació 1,3-diol), la reducció amb DIBALH, tot i implicar també aquesta complexació inicial amb l'alcohol, sembla actuar com a àcid de Lewis per facilitar la reducció amb hidrur intermolecular (formació 1,2-diol);<sup>58</sup> b) la presència de substituents  $\alpha$ - i/o  $\beta$ -èters respecte el grup epòxid porten a exclusivament la formació del 1,3-diol.<sup>59</sup> Sigui quina sigui la causa, la reacció va presentar una excel·lent regioselectivitat.

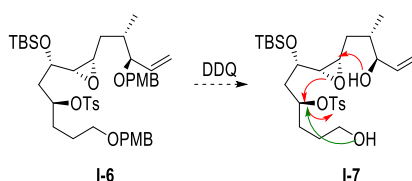
Donat que els fragments **40** i **41** es van preparar a la vegada, encara no s'havia concretat el joc de grups protectors a utilitzar (apartat **3.2.1.1**) Per aquest motiu, es va voler sintetitzar el l'aldehid **41** emprant diferents  $PG_2 = Bn$ ,<sup>60</sup>  $PMB$ <sup>61</sup> i  $TBS$ <sup>62</sup> (Esquema 71).


**Esquema 71:** Síntesi dels precursors de l'aldehyd 41

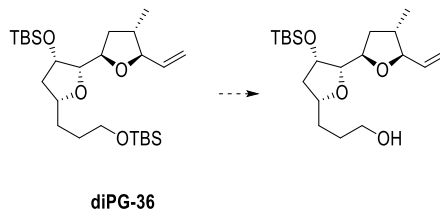
Es va descartar seguir avaluant la ruta sintètica amb  $PG_2 = Bn$ , ja que en etapes posteriors, la hidrogenació (catalitzador Lindlar) de l'alquí **I-1** per fornir l'alquè **Z I-2** podria implicar també la desprotecció prematura del grup  $OBn$ , fet que suposaria allargar més la síntesi (Esquema 72).


**Esquema 72:** Problemes de quimioselectivitat durant la hidrogenació de l'alquí **I-1**

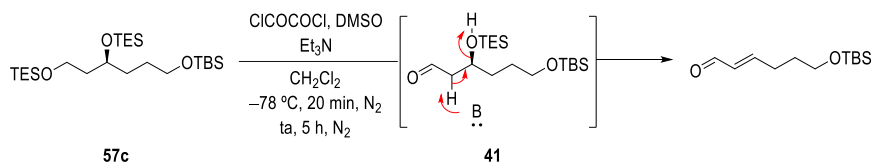
De la mateixa forma, també es va descartar la síntesi amb  $PG_2 = PMB$  (es va arribar a sintetitzar fins a l'alcohol al·lílic **54b**). Un cop optimitzada la síntesi de l'alquí **40** (amb un alcohol secundari protegit en forma de  $OPMB$ ) esdevindria problemàtic el pas de **I-6** a **I-7** ja que es desprotegirien (amb  $DDQ$ ) ambdós alcohols i podrien competir a l'hora de la ciclació (Esquema 73).


**Esquema 73:** Problemes de regioselectivitat durant la desprotecció del grup  $PMB$  amb  $DDQ$ 

Així doncs, es va concloure d'emprar  $PG_2 = TBS$  (Esquema 74). La desprotecció selectiva d'un alcohol primari enfront d'un secundari és prou coneguda ( $NH_4F$ ,  $CSA$ ...).


**Esquema 74:** Selecció final del grup TBS

L'últim pas per sintetitzar l'aldehid **41** era l'oxidació de Swern. És ben conegut que aquestes condicions de reacció poden desprotegir un grup OTES primari i seguidament oxidar l'alcohol resultant a aldehid. Aplicant aquest mètode al nostre substrat, es va formar l'enal corresponent (i no el producte desitjat, Esquema 75). Probablement això es deu a una eliminació (deshidratació) en condicions àcides massa dràstiques (per generació d'àcid clorhídric al llarg de la reacció).

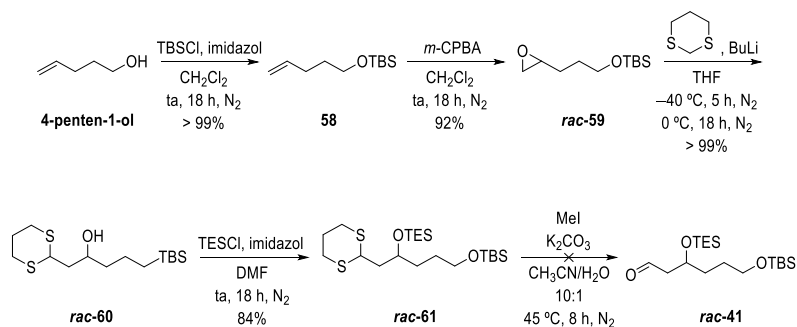


Esquema 75: Deshidratació de l'aldehid **41** en condicions d'oxidació de Swern

A la vista d'aquests resultats es va optar per avaluar la desconexió **B**.

#### A.3.2.1.4.2. Desconnexió B

Descartada per ara la desconexió **A**, es va dur a terme el darrer intent de sintetitzar l'aldehid **41**, començant amb la seva versió racèmica fins a assegurar la seva viabilitat (Esquema 76).<sup>63</sup>



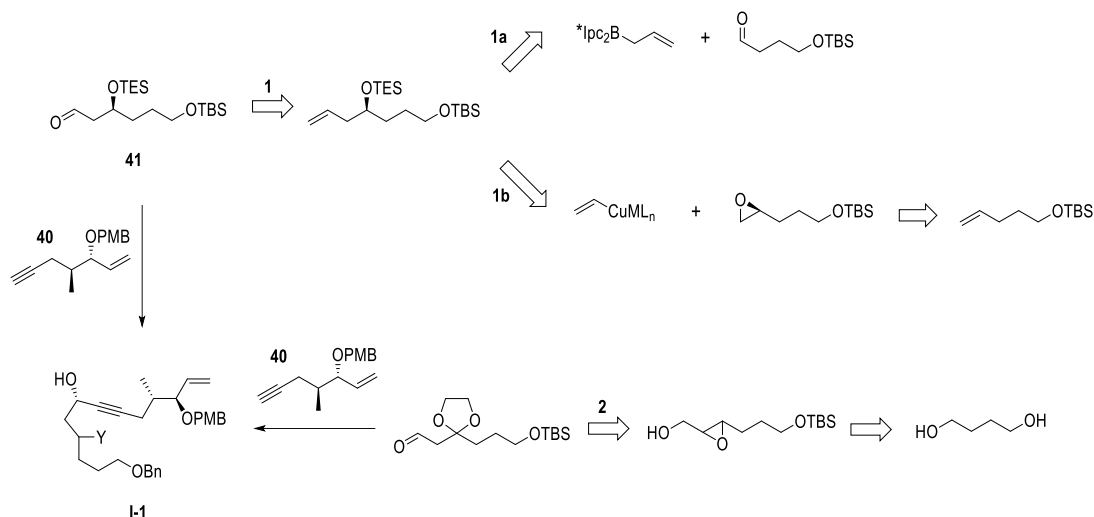
Esquema 76: Síntesi racèmica de l'aldehid **41** segons la desconexió **B**

El darrer pas de la síntesi, consistent en la desprotecció del 1,3-ditià per obtenir l'aldehid **41** desitjat (*umpolung*), no va tenir èxit tot i estar descrit amb un substrat semblant (però amb un grup TBS, en comptes de TES, més làbil). El grup TES va saltar i no es va recuperar material de partida.

Així doncs, malgrat tots els intents de sintetitzar l'aldehid **41** (desconnexions A i B), no s'ha arribat a completar la seva síntesi.

#### A.3.2.1.4.3. Alternatives

Es van plantejar altres opcions per a l'obtenció de l'aldehid **41** (Esquema 77). D'una banda, la ruta **1** parteix d'una ozonòlisi o trencament oxidatiu del doble enllaç (OsO<sub>4</sub>, NMO, NaIO<sub>4</sub>) de la corresponent olefina, generada prèviament per al·lilboració asimètrica de Brown (camí **1a**) o bé per obertura regioselectiva d'un epòxid terminal (camí **1b**). D'altra banda, la ruta **2** consisteix en la síntesi d'un aldehid amb un grup β-dioxolà. La preparació d'aquest derivat està descrita a la desconexió **A** (vegeu l'apartat 3.2.1.3.1).

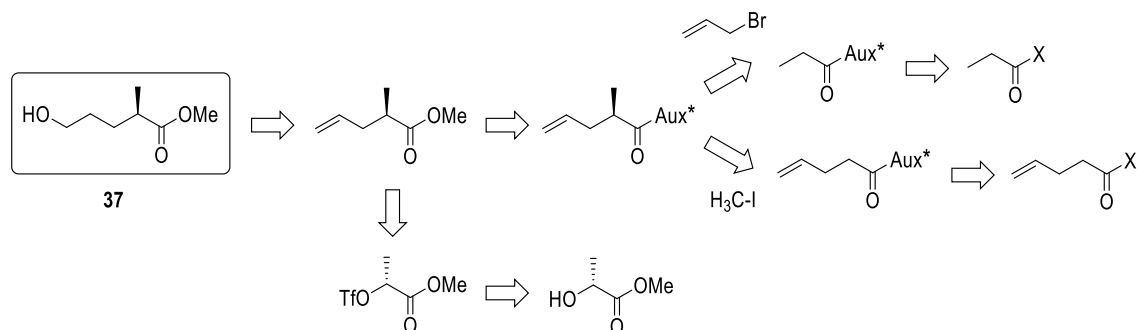


**Esquema 77:** Altres alternatives plantejades per a l'obtenció de l'aldehid **41**

Aquestes possibilitats no es van avaluar a causa d'un canvi dràstic en la síntesi total del fragment occidental, del qual es fa esment a l'apartat 3.3.

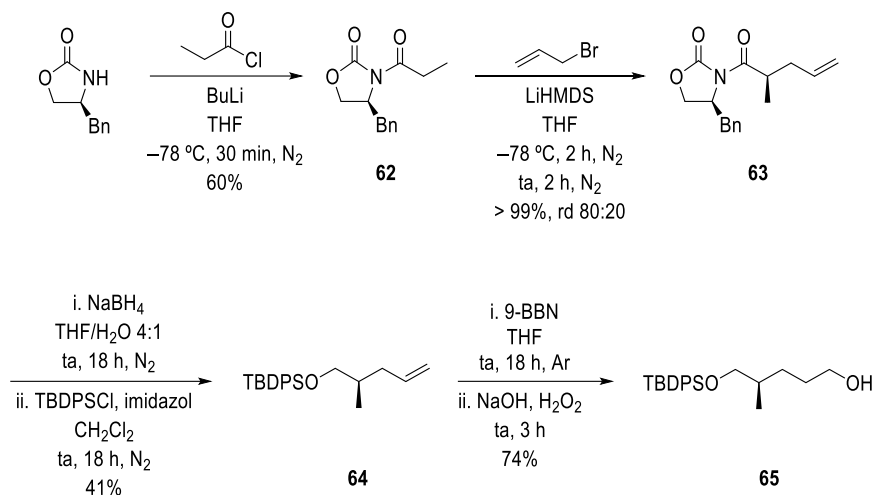
### A.3.2.2. Alcohol **37**

L'alcohol **37** es podria sintetitzar per inducció asimètrica emprant les oxazolidinones d'Evans (ja sigui per al·lilació o metilació), o bé a partir de D-lactat de metil (*pool* quiral) (Esquema 78).



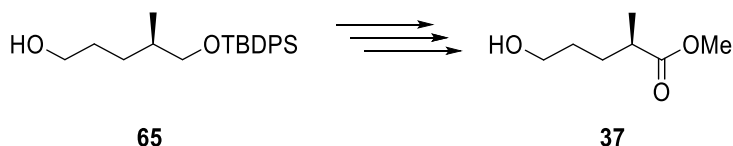
**Esquema 78:** Anàlisi retrosintètica de l'alcohol **37**

Seguint la metodologia dels auxiliars quirals d'Evans, es va realitzar una al·lilació asimètrica partint de l'oxazolidinona acilada **62**. Per extracció de l'auxiliar amb borohidruir de sodi es va obtenir l'alcohol desitjat (producte volàtil) que es va haver de protegir *in situ* al corresponent èter de silil **64**. Finalment, amb un tractament d'hidroboració i oxidació, es va generar l'alcohol **65** (Esquema 79).



Esquema 79: Síntesi de l'alcohol 65

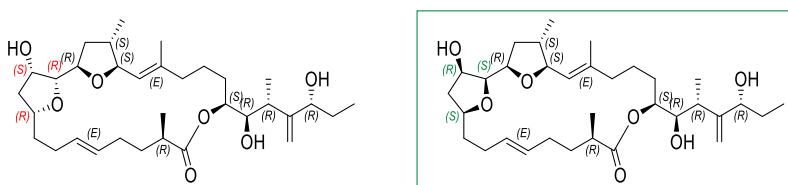
En etapes posteriors, i tan bon punt se'n faci ús, es desprotegirà i oxidarà a l'alcohol 37 (pel fet d'ésser un ester metílic, fàcil de saponificar, és bastant làbil) (Esquema 80). Així doncs, es va sintetitzar l'alcohol 65 en 5 passos amb un rendiment global del 18%.



Esquema 80: Últimes etapes de la síntesi de l'alcohol 37

### A.3.3. Síntesi total i revisió de l'estereoquímica de la iriomoteolida-2a

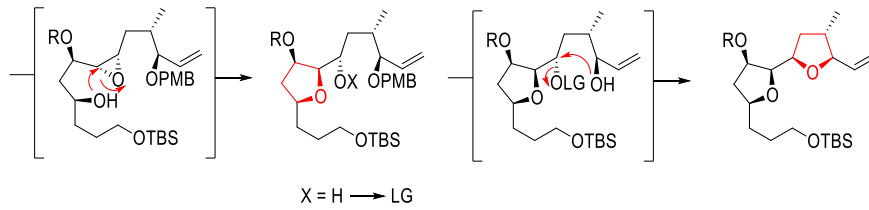
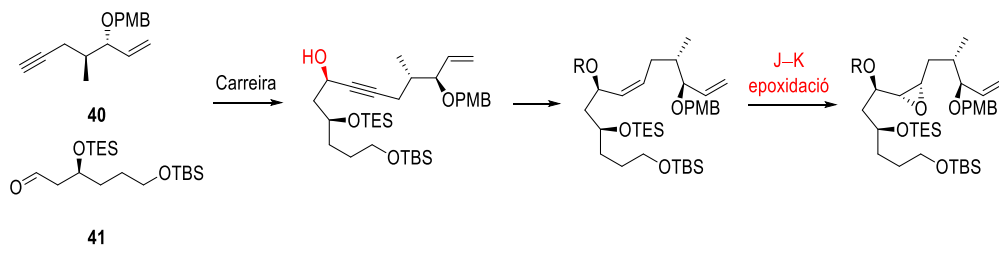
Al gener del 2018, Fuwa *et al.* van publicar la primera síntesi total de la molècula, junt amb una correcció de la seva estereoquímica (Esquema 81).<sup>13</sup>



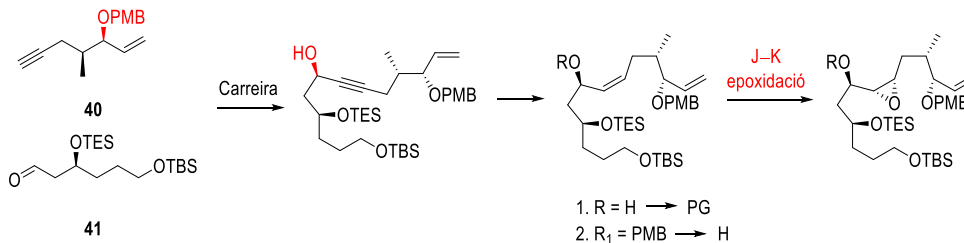
Esquema 81: Revisió de l'estereoquímica de la iriomoteolida-2a

Aquest fet ens va obligar a avaluar diverses alternatives (Esquema 82). Totes elles implicaven el canvi de la configuració del C<sub>11</sub> (l'ús de l'altre enantiòmer del lligand quiral en l'alquilació asimètrica de Carreira), seguir el protocol d'epoxidació asimètrica de Jacobsen–Katsuki de l'olefina Z (ja que ara, la tensió al·lílica no dirigeix l'epoxidació cap a la configuració desitjada) i la formació del sistema bis-THF per passos (i no en cascada, d'un sol cop): A) sense modificar la configuració dels estereocentres dels fragments 40 i 41; B) canviar la configuració del C<sub>16</sub> de l'alquí 40; C) canviar la configuració del C<sub>9</sub> de l'aldehid 41.

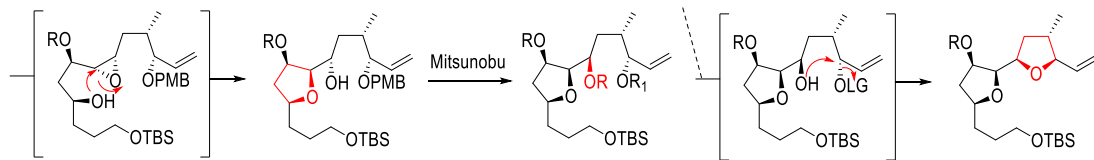
Alternativa A



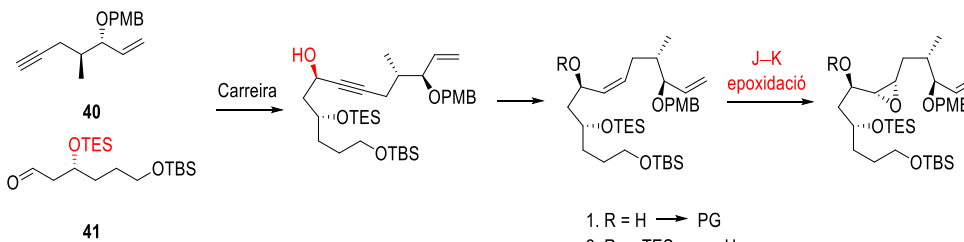
Alternativa B



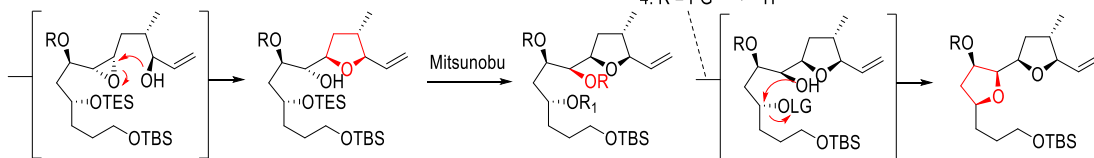
1. R = H → PG
2. R<sub>1</sub> = PMB → H
3. R<sub>1</sub> = H → LG
4. R = PG → H



Alternativa C



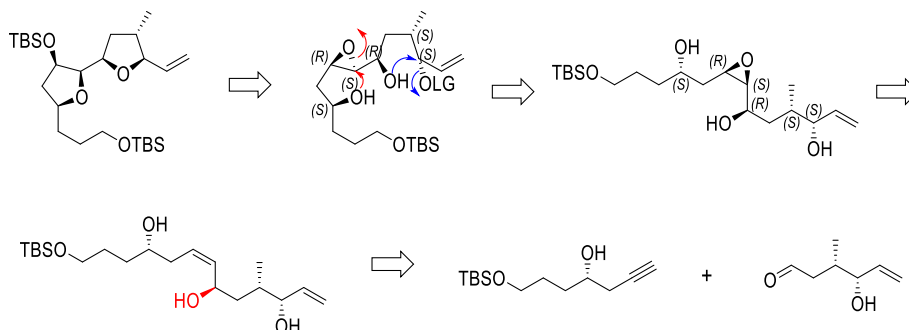
1. R = H → PG
2. R<sub>1</sub> = TES → H
3. R<sub>1</sub> = H → LG
4. R = PG → H



Esquema 82: Primeres alternatives plantejades arrel de la modificació de l'estereoquímica del macròlid

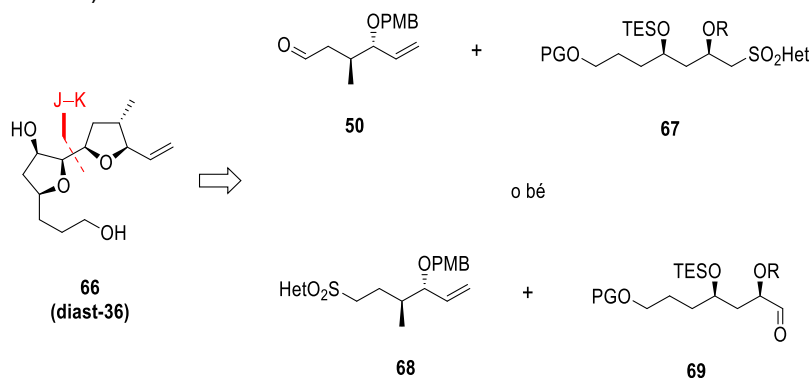


Es va plantejar una altra possibilitat, que consistia a bescanviar els grups funcionals reactius de l'alquí **40** i l'aldehid **41** (i també la configuració d'alguns centres estereogènics), unir els fragments per alquilació asimètrica (Carreira) generant l'estereocentre C<sub>13</sub>, realitzar una epoxidació controlada per tensió al·lilica i formar el sistema bis-THF per etapes (Esquema 83).



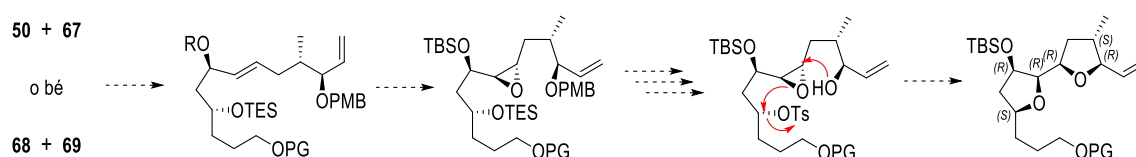
**Esquema 83:** Alternativa amb major nombre de modificacions en els precursors sintètics

Finalment, es va optar per desconectar el **diast-36 (66)** a través d'una olefinació de Julia-Kocienski i, per tant, partir d'uns nous sintons, ja que el nostre grup té força experiència en aquest tipus de reaccions (Esquema 84). A més a més, les alternatives plantejades anteriorment implicaven algunes etapes sense garanties d'èxit: a) en el passos de formació dels anells de 5 baules (THF) per cicloeterificació, existeix la possibilitat que l'obertura de l'epòxid no sigui regioselectiva i doni anells de 6 baules; b) una reacció de Mitsunobu en un fragment tan avançat pot produir reaccions secundàries; c) es desconeix si el propi substrat exercirà cert control durant l'epoxidació de J-K...).



**Esquema 84:** Desconnexió del sistema bis-THF **66** per una reacció de Julia-Kocienski

Els fragments **50** i **67** (o bé **68** i **69**) s'unirien a través d'una olefinació de Julia-Kocienski, que portaria a l'olefina *E*, seguida d'una epoxidació asimètrica de Sharpless (SAE). Finalment, després d'un joc de protecció/desprotecció de PGs, es formaria el sistema bis-THF per una reacció en cascada (Esquema 85).

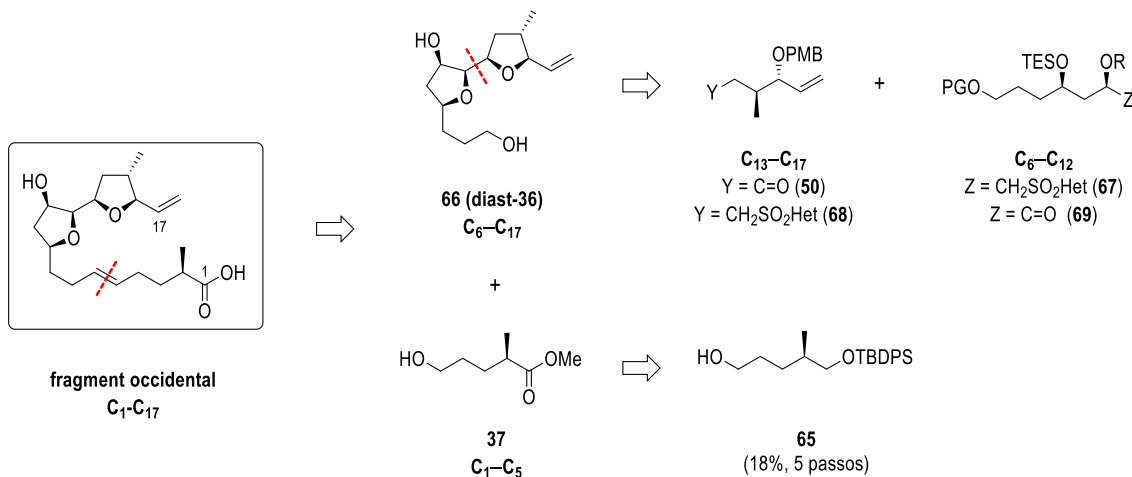


**Esquema 85:** Etapes posteriors a la J-K

## Capítol A.4. Síntesi del fragment occidental. Part II

### A.4.1. Anàlisi retrosintètica

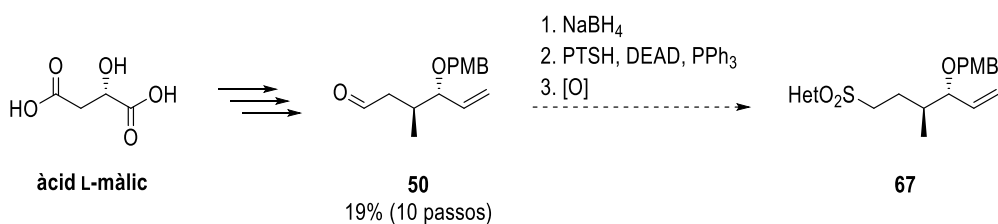
Arran de la revisió de la configuració absoluta dels estereocentres C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> i C<sub>12</sub><sup>13</sup> i després d'avaluar diferents alternatives per a la síntesi del sistema bis-THF **66** es va decidir desconnectar el sintó a través d'una olefinació de Julia–Kocienski, partint de l'aldehid **50** i la sulfona **67** (o bé de la sulfona **68** i de l'aldehid **69**) (Esquema 86).



Esquema 86: Actual desconnexió del fragment occidental

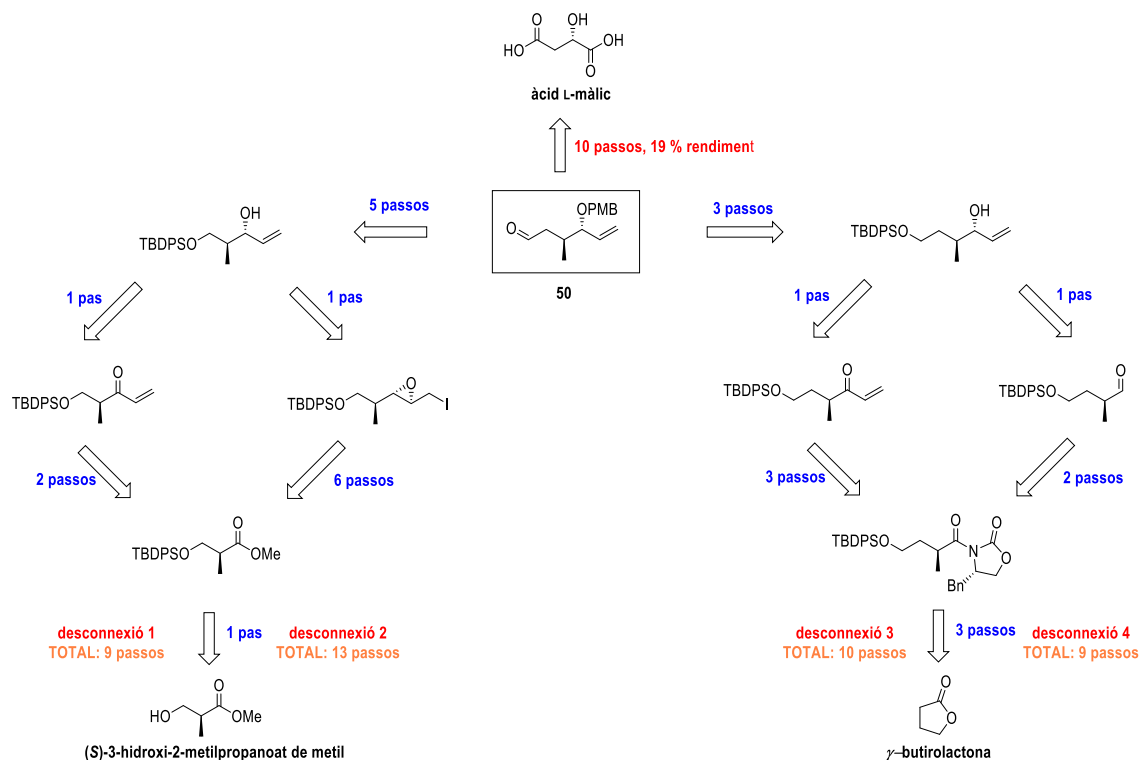
### A.4.2. Síntesi del fragment C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>

Segui quina sigui la combinació a emprar (**50+67** o **68+69**), la síntesi del fragment C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub> ja es va descriure al capítol A.3 de la present Tesi Doctoral (síntesi de l'alquí **40**). A partir de l'aldehid **50**, per reducció a alcohol, formació del tioèter corresponent a través d'una reacció de Mitsunobu i oxidació, es formaria la sulfona **67** (Esquema 87).



Esquema 87: Síntesi del fragment C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>

No obstant això, es van avaluar diverses desconnexions per escurçar el nombre de passos i/o optimitzar el rendiment per a la síntesi de l'aldehid **50** (Esquema 88).

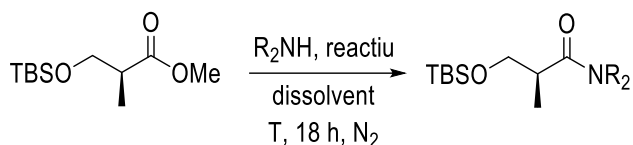


Esquema 88: Altres desconnexions de l'aldehyd 50

#### A.4.2.1. Desconnexió 1

La desconnèxió 1 partiria del (S)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil. Per conversió en la corresponent enona (cetona vinílica), reducció diastereoselectiva del grup carbonil i tota una sèrie de transformacions per allargar la cadena, s'arribaria a sintetitzar l'aldehyd 50.

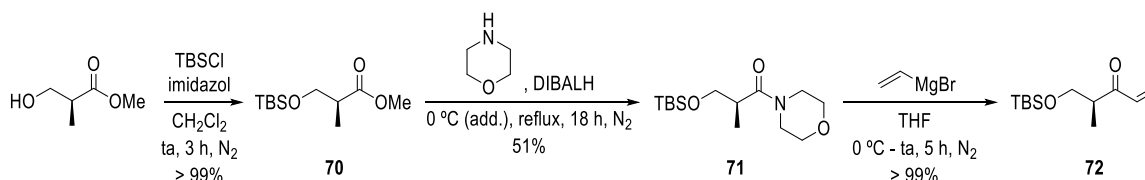
Per evitar la doble addició del bromur de vinilmagnesi sobre l'ester protegit en forma de silil èter i obtenir eficientment la l'enona, convé de passar per les amides de Weinreb.<sup>64</sup> El nostre grup va desenvolupar un mètode alternatiu basat en l'ús de les amides de morfolina (reactiu molt més barat).<sup>65</sup> Els intents d'introduir la morfolina directament, ja sigui fent ús de quantitats catalítiques de DMAP (entrada 1, Taula 22), emprant Et<sub>3</sub>N com a base (entrada 2, Taula 22) o sense cap additiu (treballant amb morfolina com a dissolvent, entrada 3, Taula 22) no van tenir èxit. En canvi, amb l'hidroclorur de MeNHOMe i una base forta (no nucleòfila) com el LiHMDS, la conversió va ser quantitativa, però era present el risc de racemització (entrada 4, Taula 22). Per això es va optar per la combinació de MeNHOMe o morfolina amb un alà tot formant un complex que es coordina a l'àtom d'oxigen del carbonil i promou l'atac del N. De totes les possibles combinacions amb AlMe<sub>3</sub> (entrades 5-7, Taula 22) i DIBALH (8 i 9, Taula 22), l'espècie <sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>AlN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (entrada 8, Taula 22) és la que va donar lloc a una millor conversió en condicions de reacció suaus i fent ús de reactius molt més econòmics.



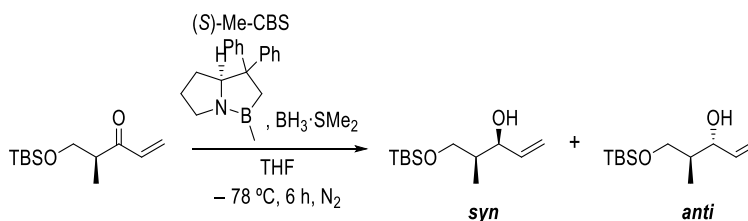
entrada	R <sub>2</sub> NH	reactiu	dissolvent	T	conversió
1	morfolina	DMAP cat.	toluè	95 °C	0
2	morfolina	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	0
3	morfolina	-	morfolina	80 °C	0
4	MeNHOMe	LiHMDS	THF	-10 °C (add.) + ta	> 99%
5	MeNHOMe	AlMe <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C (add.) + reflux (3 h) + ta	70%
6	morfolina	AlMe <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C (add.) + reflux (3 h) + ta	27%
7	morfolina	AlMe <sub>3</sub>	morfolina	0 °C (add.) + 50 °C	47%
8	morfolina	DIBALH	morfolina	0 °C (add.) + 50 °C	77%
9	morfolina	DIBALH	morfolina	0 °C (add. + 20 min) + reflux	51%

Taula 22: Bateria de condicions de reacció per a l'obtenció de l'amida de Weinreb o morfolina

Sota aquestes optimitzades condicions de reacció es va arribar l'enona **72** (Esquema 89).


 Esquema 89: Síntesi de l'enona **72**

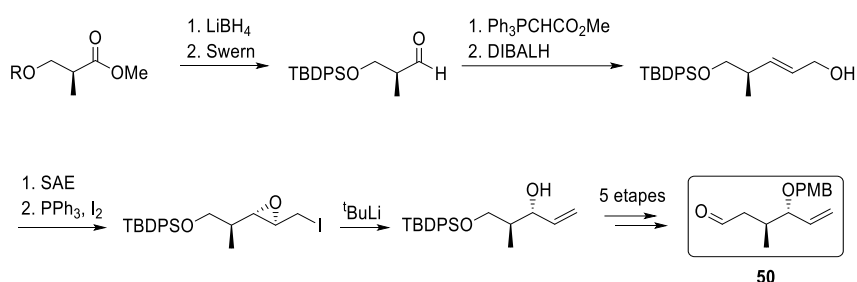
El següent pas era la reducció 1,2-diastereoselectiva de l'enona. A la literatura hi ha alguns exemples bastant semblants emprant la reducció de Corey–Bakshi–Shibata que no deixaven clar si existeix<sup>66</sup> o no<sup>67,68</sup> cert control de substrat (i, per tant, casos *matched* o *mismatched*). Per això es va optar per reproduir el procediment de la síntesi del producte *syn* a partir del mateix substrat (Esquema 90), descrit amb un 85% de rendiment i una dr > 12:1.<sup>67</sup> D'aquesta forma, en futures proves d'obtenció del producte *anti* es podria avaluar la seva obtenció fent servir el *syn* de comparació.


 Esquema 90: Reducció 1,2-diastereoselectiva de l'enona **72**

Després de diversos intents, es va obtenir una relació mitjana *syn* / *anti* 70:30 (assumint que el producte majoritari era el *syn*). En absència de cap indicatiu bibliogràfic que guiés en la direcció correcta, i a la vista dels resultats obtinguts, es va abandonar aquest camí sintètic i se'n van avaluar d'altres.

### A.4.2.2. Desconnexió 2

A la literatura es descriu la síntesi d'un dels intermedis de l'aldehid **50**.<sup>69</sup> Per reducció del grup ester (de l'(S)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil protegit com a èter de TBDPS) a alcohol i posterior oxidació de Swern es va obtenir el corresponent aldehid, que per olefinació de Wittig i reducció del grup ester s'arribà al respectiu alcohol al·lílic. Una SAE seguida d'una reacció d'Appel van fornir el  $\alpha$ -iodoepòxid que, per inserció amb <sup>t</sup>BuLi, va evolucionar al vinilcarbinol (la inestabilitat del carboanió primari generat en la posició al·lílica respecte de l'epòxid va induir una transposició amb la formació d'un alquè i l'obertura del grup epòxid). Els següents 5 passos que falten, consistents en l'allargament de la cadena, són els mateixos que els descrits en la síntesi de l'alquí **40** (Esquema 91).

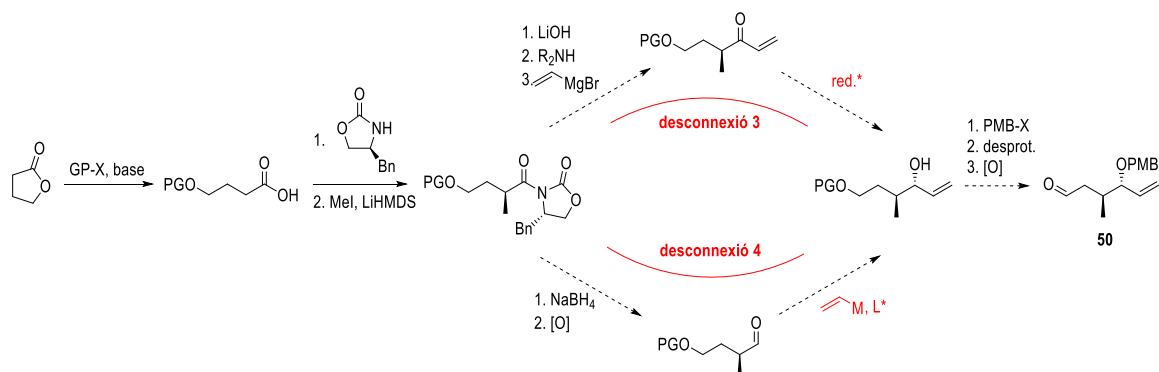


Esquema 91: Síntesi de l'aldehid **50** segons la desconnexió 2

Pel fet d'implicar un major nombre d'etapes i, per tant, esdevenir una síntesi més llarga que l'originalment plantejada, es va descartar.

### A.4.2.3. Desconnexions 3 i 4

L'estudiant de màster Anna Pros va provar una nova via de síntesi de l'aldehid **50** seguint les desconnexions 3 i/o 4 a partir de la  $\gamma$ -butirolactona (també es podria a partir del 1,4-butandiol, que és un precursor anàleg).<sup>70</sup> Per saponificació i protecció *in situ* de l'alcohol generat en forma d'èter de silil es va formar el corresponent àcid carboxílic que es va convertir en un anhídrid mixt amb clorur de pivaloïl. Es va acilar l'oxazolidinona d'Evans i es va realitzar una metilació asimètrica (Esquema 92).



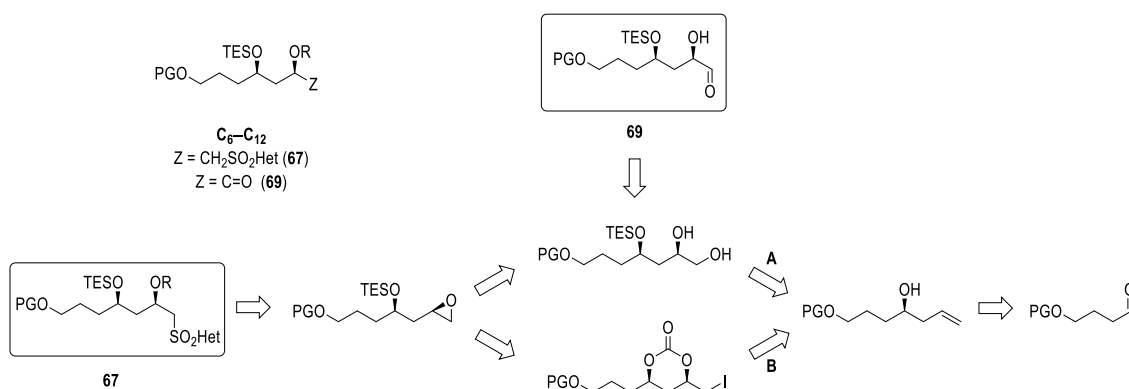
Esquema 92: Proposta sintètica de l'aldehid **50** segons les desconnexió 3 i 4

Hi ha dues reaccions clau de cadascuna de les dues síntesis proposades: mentre que a la desconexió 3 s'hauria de tornar a provar la reducció 1,2-diastereoselectiva d'una enona, l'addició diastereoselectiva a un aldehid seria la reacció clau de la desconexió 4.

Futurs col·laboradors avaluaran la síntesi (i optimitzaran les diverses etapes) seguint aquestes desconnexions (o altres). Ara per ara, l'única via que ha permès la síntesi de l'aldehid **50** és la que es va descriure per a l'alquí **40**.

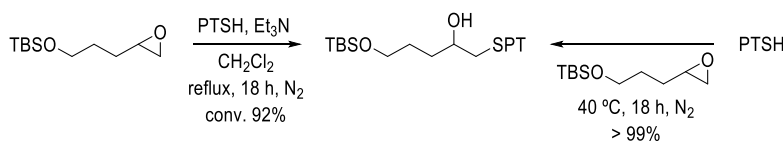
### A.4.3. Síntesi del fragment C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>

Les dues variants que contempla el fragment C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> parteixen del 1,4-butandioli, monoprotegit i oxidat al corresponent aldehid. L'al·lilació asimètrica generaria un alcohol homoal·lílic enantiopur, que podria evolucionar cap a un sistema 1,2-dioli per dihidroxilació asimètrica (SADH), que per oxidació regioselectiva de l'alcohol primari donaria l'aldehid **69** (desconnexió **A**), o bé cap a un iodocarbonat cíclic (desconnexió **B**), que per desprotecció formaria un epòxid terminal (de la mateixa manera que passaria per una Mitsunobu intramolecular del 1,2-dioli). Finalment, per obertura regioselectiva de l'epòxid amb PTSH generaria el tioèter, susceptible d'ésser oxidat a la corresponent sulfona **67** (Esquema 93).



Esquema 93: Anàlisi retrosintètica de la sulfona **67**

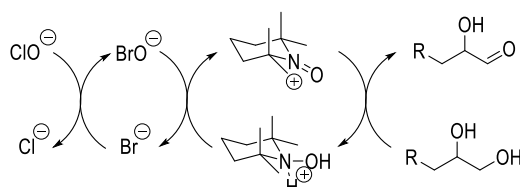
Veient la facilitat amb què un dití s'addicionava i promovia l'obertura d'un epòxid, es va intentar fer el mateix amb un tiol (PTSH) amb un model més simple. Ambdues estratègies (emprant quantitats equimolars dels reactius<sup>71</sup> i fent ús de l'epòxid com a dissolvent<sup>72</sup>) van resultar exitoses per a l'obtenció del β-hidroxitioèter (Esquema 94). S'aplicarà el primer cas, ja que minimitza la pèrdua de l'epòxid de partida, precursor força avançat en la síntesi.



Esquema 94: Obertura d'un grup epòxid amb un tiol

### A.4.3.1. Desconnexió A

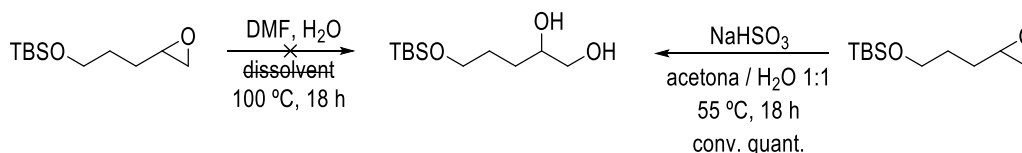
El pas clau per a la síntesi del  $\beta$ -hidroxialdehid **69** era l'oxidació selectiva d'un alcohol primari en un sistema 1,2-diol. L'oxidació catalitzada per l'ió oxoamoni<sup>73</sup> implica tot un conjunt d'oxidacions catalítiques en cadena que promouen l'oxidació final d'un alcohol primari a aldehid, facilitades per l'hipoclorit de sodi com a oxidant terminal (Esquema 95). L'agent oxidant actiu del nitròxid és l'anió hipobromit (s'ha de fer servir bromur de potassi com a additiu).



Esquema 95: Mecanisme de reacció de l'oxidació d'un sistema 1,2-diol catalitzada per l'ió oxoamoni

#### A.4.3.1.1. Hidròlisi i obertura d'un epòxid terminal

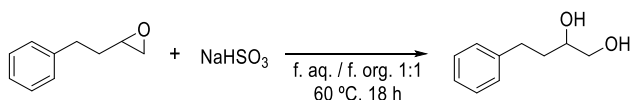
Per a preparar un model 1,2-diol es va optar per l'obertura hidrolítica d'un epòxid terminal. L'oxidació d'una olefina al corresponent 1,2-diol fent ús de  $\text{KMnO}_4$  també es va estudiar, però el diol desitjat només s'obtenia en petites quantitats. A la literatura es van trobar diferents mètodes d'hidròlisi d'epòxids terminals promogudes per diferents agents, com la DMF<sup>74</sup> (la reacció avançava massa lent) i el  $\text{NaHSO}_3$ <sup>75</sup> (Esquema 96).



Esquema 96: Obertura hidrolítica d'un epòxid terminal

Ens vam interessar en aquesta darrera reacció i es van assajar tot un conjunt de condicions experimentals (Taula 23) per descobrir el mecanisme de reacció (que no es va trobar descrit enlloc).

Un dels paràmetres que es va analitzar és el pH. Es va detectar que a pH bàsic la formació de diol era negligible (entrada 4), essent un  $\text{pH} < 7$  (lleugerament àcid) les condicions òptimes (entrades 2 i 3). En canvi, en absència de  $\text{NaHSO}_3$  a pH 4 no es va detectar cap reacció (entrada 5). Sabent que el pH d'una dissolució aquosa de  $\text{NaHSO}_3$  (mesura experimental) és de 5.2, es va realitzar una prova amb una solució tampó a pH 5 i en absència de  $\text{NaHSO}_3$  (per imitar les condicions àcides), i la reacció no va avançar (entrada 6), d'igual manera que va passar tant en presència de  $\text{NaHSO}_3$  com de sulfonat,  $\text{R-SO}_3\text{Na}$  (entrades 7 i 8). A pH molt àcid, tant en presència com en absència de  $\text{NaHSO}_3$ , la reacció va ser quantitativa (entrades 9 i 10). Fent servir  $\text{KHSO}_4$ , com a espècie equivalent estructuralment al  $\text{NaHSO}_3$ , va evolucionar tot a diol (entrades 11 i 12) a conseqüència de l'acidesa del medi ( $\text{p}K_a = 1.99$ ). L'ús d'una solució aquosa de  $\text{NaCl}$  va inhibir la hidròlisi de l'epòxid (entrada 13), presumiblement degut a l'elevada força iònica.



entrada	equiv NaHSO <sub>3</sub>	dissolvent	codissolvent	T	epox / diol / altre
1	3	H <sub>2</sub> O	acetona		0 : 100 : 0
2	3	tampó pH 4	acetona		17 : 83 : 0
3	3	tampó pH 7	acetona		31 : 69 : 0
4	3	tampó pH 10	acetona		94 : 6 : 0
5	-	tampó pH 4	acetona		86 : 14 : 0
6	-	pH 5 (0.1 M AcOH/AcONa)	acetona		94 : 6 : 0
7	3	pH 5 (0.1 M AcOH/AcONa)	acetona		84 : 16 : 0
8	3, RSO <sub>3</sub> Na	pH 5 (0.1 M AcOH/AcONa)	acetona		93 : 7 : 0
9	3	pH 1 (0.1 M HCl)	acetona		0 : 100 : 0
10	-	pH 1 (0.1 M HCl)	acetona		0 : 100 : 0
11	3, KHSO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	acetona		0 : 100 : 0
12	3, KHSO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	acetona		0 : 100 : 0
13	3, NaCl	H <sub>2</sub> O	acetona		87 : 13 : 0
14	3	H <sub>2</sub> O	ACN		57 : 43 : 0
15	3	H <sub>2</sub> O	THF		95 : 5 : 0
16	3	H <sub>2</sub> O	iPrOH		17 : 73 : 10
17	3	H <sub>2</sub> O	iPrOH 9:1		0 : 97 : 3
18	3	H <sub>2</sub> O	iPrOH 9:1	ta	89 : 11 : 0
19	3	H <sub>2</sub> O	butanal		59 : 0 : 41
20	3	H <sub>2</sub> O	2-pentanona		97 : 3 : 0
21	1.5	H <sub>2</sub> O	acetona		63 : 27 : 0
22	3	H <sub>2</sub> O	acetona		9 : 91 : 0
23	6	H <sub>2</sub> O	acetona		54 : 46 : 0
24	1.5	H <sub>2</sub> O	acetona	ta	92 : 8 : 0
25	3	H <sub>2</sub> O	acetona	ta	91 : 9 : 0
26	6	H <sub>2</sub> O	acetona	ta	83 : 17 : 0
27	1	D <sub>2</sub> O	-		9 : 91 : 0
28	3	D <sub>2</sub> O	-		5 : 95 : 0
29	-	H <sub>2</sub> O	-		23 : 77 : 0
30	3	iPrOH	-		26 : 0 : 74
31	3	iPrOH	acetona 1:1		67 : 0 : 33
32	3	EtOH	-		mescla complexa
33	-	EtOH	-		95 : 0 : 5
34	3	EtOH	acetona 1:1		100 : 0 : 0

**Taula 23:** Bateria de reaccions per elucidar el mecanisme d'obertura hidrolítica d'un epòxid terminal

Es va concloure que, a pHs extremadament àcids, la pròpia acidesa del medi promovia la hidròlisi de l'epòxid, mentre que a pHs bàsics la reacció no avançava. A pH < 7 l'acidesa del medi modulava l'acció del NaHSO<sub>3</sub>, espècie necessària. Els resultats amb el tampó de pH 5 eren incongruents amb la resta, presumiblement per alguna interferència del tampó amb els reactius.

Treballant amb altres dissolvents que no fossin l'acetona (entrades 14 i 15) es va recuperar l'epòxid de partida. Quan es va emprar iPrOH en comptes d'acetona la conversió a diol era gairebé quantitativa (entrada 16 i 17), donant fins i tot un derivat d'èter isopropílic resultant de l'atac de



l'iPrOH a l'epòxid, a mesura que es va incrementar el % d'iPrOH (entrada 16). A més a més, la temperatura era un factor a tenir en compte: s'obtenien millors conversions a majors temperatures (entrada 18 i 24-26). El problema era que tot i trobar un altre dissolvent eficient, aquest interferia en la reacció.

Posant de manifest la importància de l'estructura carbonílica del dissolvent (en la indústria enològica es fa servir des de temps immemorials el bisulfit com agent conservant del vi, per addició reversible als aldehids), es van emprar el butanal i la 2-pentanona (congènere estructural). La reacció només va avançar formant un acetal en el cas de l'aldehid (entrades 19 i 20).

Treballar a una concentració per sota o per sobre dels 3 equiv de  $\text{NaHSO}_3$  anava en detriment de la conversió a diol (entrades 21, 22 i 23). En paral·lel, es van realitzar experiments en tubs d'RMN per comprovar diversos fets. Per addició de quantitats equimolars d'acetona i butanal (experiments diferents) a una solució de  $\text{NaHSO}_3$  en  $\text{D}_2\text{O}$  es va obtenir a l'instant i majoritàriament l'hidroxisulfonat (producte d'addició de  $\text{HSO}_3^-$  al grup carbonil). Es van dur a terme uns altres experiments, variant les quantitats dels reactius però seguint l'ordre d'addició anterior, amb l'addició posterior d'epòxid (Taula 24).

entrada	equiv $\text{NaHSO}_3$	equiv acetona	equiv epòxid	epòxid / diol
1'	1	1	1	25 : 75
2'	1	3	1	11 : 89
3'	3	3	1	5 : 95
4'	3	5	1	6 : 94

Taula 24: Experiments en tubs d'RMN variant les quantitats de  $\text{NaHSO}_3$  i acetona

En tots ells, tant hidroxisulfonat / epòxid 1:1 (entrades 1' i 2') com 3:1 (entrades 3' i 4'), es va observar la quasi total formació del diol al cap de 18 h a 65 °C en presència, encara, d'hidroxisulfonat. Es podria concloure que el  $\text{NaHSO}_3$  va quedar atrapat en forma d'hidroxisulfonat i no intervenia en el procés d'hidròlisi de l'epòxid.

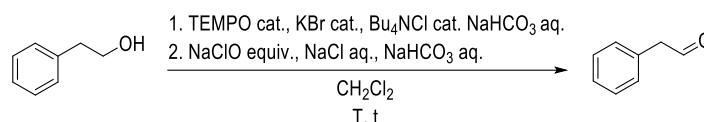
En absència d'acetona, la reacció va tenir una excel·lent conversió (entrades 27 i 28). Amb 1 equiv només de  $\text{NaHSO}_3$  es va arribar a completar la reacció (entrada 27), suposadament perquè no era capturat en forma d'hidroxisulfonat. Es va justificar, doncs, que l'ús de l'acetona era simplement tenir un medi soluble per a l'epòxid. És més, treballant sense acetona ni  $\text{NaHSO}_3$ , només escalfant (com sempre) es va generar diol en gran quantitat (entrada 29).

A més a més, es van realitzar tot una sèrie d'experiments (entrades 30-34) fent ús de mesclades de iPrOH i/o EtOH amb/sense acetona i/o  $\text{NaHSO}_3$  (per treballar amb altres dissolvents amb un comportament no tan polar com l'aigua). Es va formar en menor o major mesura el diol en forma d'èter alquílic (no desitjable).

Per tant, en un intent d'establir el mecanisme d'aquesta reacció (en cap lloc esclarit, tot i saber-ne l'ús que se'n fa dels (bi)sulfits en enologia, i com a mètode analític per determinar el contingut d'epòxids en mostres<sup>76</sup>) es va concloure, com era ben sabut, que l'obertura d'epòxids en medi

aquós requereix només d'elevades temperatures i, segons com, del dissolvent adient per solubilitzar l'epòxid de partida.

Tornant de nou al tema principal, abans de provar l'oxidació regioselectiva d'un alcohol primari en un sistema 1,2-diol, es va assajar l'oxidació d'un alcohol primari model per optimitzar les condicions de reacció, ja que es tenia coneixement al grup que no es tractaven d'unes condicions eficients (Taula 25).



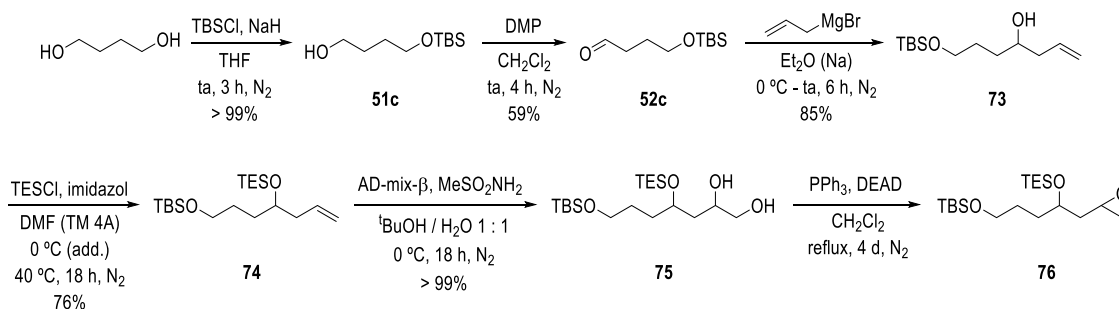
entrada	T	temps	agitació	R-CH <sub>2</sub> OH / R-CHO
1	0 °C - ta	6 h	nucli magnètic	90 : 10
2	ta	18 h	nucli magnètic	82 : 18
3	50 °C	18 h	nucli magnètic	97 : 3
4	ta	18 h	shaker	79 : 21

Taula 25: Avaluació de diferents condicions de reacció per a l'oxidació d'un alcohol primari

En tot moment les conversions van ser ínfimes. Així doncs, es va descartar la infructuosa síntesi del  $\beta$ -hidroxialdehid **69** i es va procedir definitivament a la síntesi de la  $\beta$ -hidroxisulfona **67**.

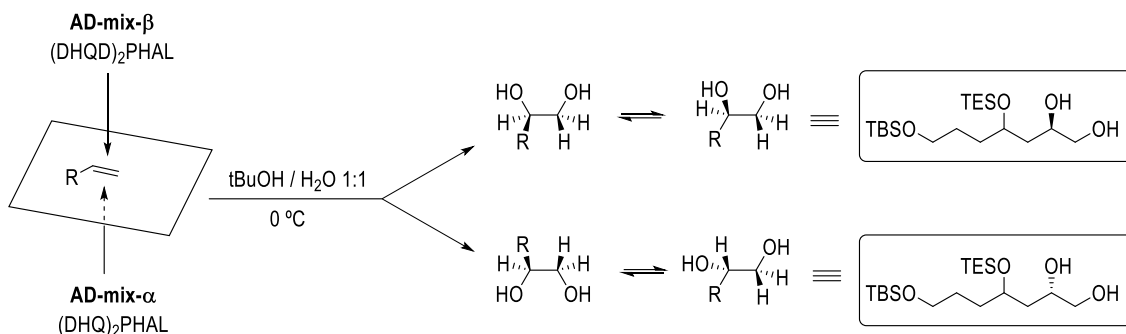
#### A.4.3.1.2. Síntesi racèmica del fragment 67

Per avaluar la viabilitat d'aquesta síntesi es va estudiar abans la seva versió racèmica (Esquema 97). Per al·lilació de l'aldehid **52c**, es va obtenir l'alcohol **73** que es va protegir com a èter de trietililil. La SADH va furnir el 1,2-diol **75** que a través d'una Mitsunobu intramolecular<sup>77</sup> es va transformar en el corresponent epòxid **76**.



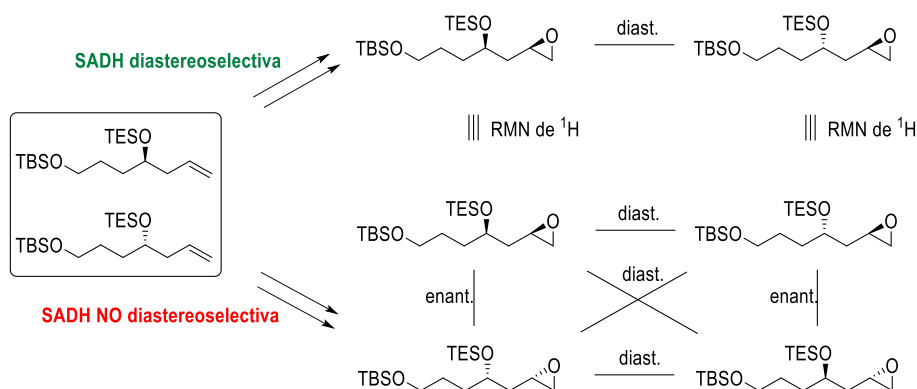
Esquema 97: Síntesi racèmica de l'epòxid **76**

Havent arribat aquí, la caracterització per RMN de <sup>1</sup>H va esdevenir difícil pel fet de tenir una mescla de diastereòmers. A més a més, es va presentar un problema addicional: en cas que la dihidroxilació asimètrica de Sharpless (SADH) no fos diastereoselectiva (Esquema 98) es podrien obtenir fins a 4 estereoisòmers, però per RMN només se'n distingirien 2; en canvi, si fos diastereoselectiva també es distingirien 2 diastereòmers per RMN, els únics estereoisòmers que es generarien.



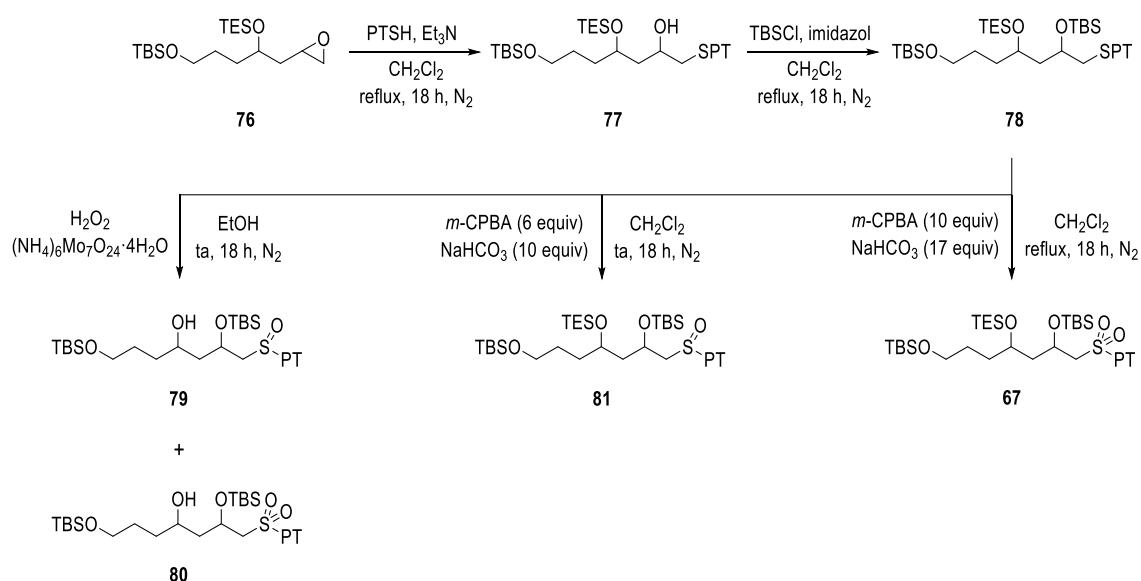
**Esquema 98:** Predicció de la configuració del sistema 1,2-diol segons la regla mnemotècnica

Per això, un cop analitzats els espectres d'RMN (de l'epòxid generat per una Mitsunobu intramolecular, ja que en els espectres dels sistemes 1,2-diol hi havia molt de solapament de senyals) no es va poder treure cap conclusió (Esquema 99). Més endavant, emprant un material de partida estereopur s'avaluarà la diastereoselectivitat de la SADH.



**Esquema 99:** Distribució de possibles estereoisòmers

Es va seguir endavant, controlant la reacció per CCF i HRMS (i RMN de forma orientativa) sense contemplar els rendiments. Aquestes darreres etapes consistien en l'obertura regioselectiva amb PTSH tot donant l'alcohol **77**, que es va protegit en forma de TBS (**78**). L'últim pas era l'oxidació del tioèter a la sulfona **67** (Esquema 100). Quan es va provar amb  $H_2O_2$  i Mo(VI), es van formar tant el sulfòxid **79** com la sulfona **80** amb l'alcohol OTES desprotegit. Amb *m*-CPBA (i  $NaHCO_3$  per tamponar el medi de reacció a pH neutre) només es va arribar a obtenir el sulfòxid **81**. Va ser incrementant el nombre d'equivalents i forçant les condicions de reacció quan es va fer de forma quantitativa la sulfona **67**.

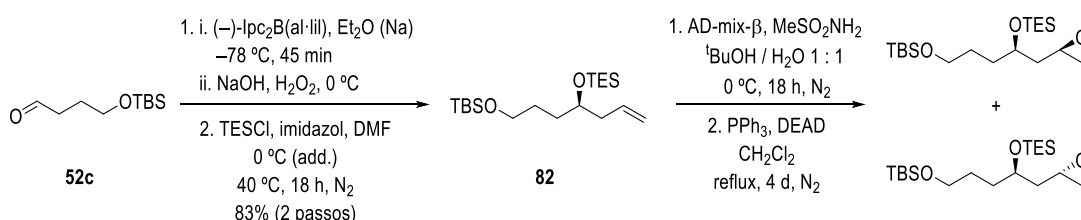


**Esquema 100:** Distribució de productes segons les condicions d'oxidació

Essent viable la ruta sintètica de la  $\beta$ -hidroxisulfona **82** es va procedir a la seva versió estereoselectiva, on es podrà avaluar la diastereoselectivitat de la SADH.

#### A.4.3.1.3. Síntesi estereoselectiva del fragment **67**

L'al·laboració asimètrica de Brown va donar l'alcohol enantiopur<sup>78</sup> (alguns cops el tractament final feia saltar el grup protector TBS) que es va protegir en forma d'èter de trietilsilil (TES). Per acabar, per SADH i subsegüent Mitsunobu es va obtenir una mescla de diastereòmers 1:1, fet que ens va confirmar que la SADH no era diastereoselectiva (Esquema 101).



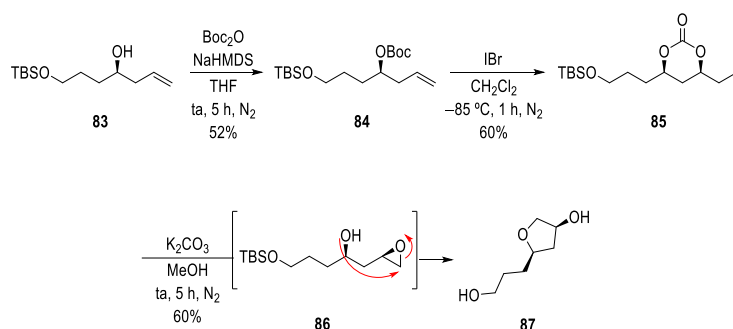
**Esquema 101:** Confirmació de l'absència de diastereoselectivitat de la SADH

Aquest fet no ens va sorprendre ja que sabem que la SADH estàndard per dobles enllaços terminals no és prou diastereoselectiva (s'esperava que hi hagués una mica de control pel substrat). Hi ha un treball<sup>79</sup> on es fa servir un substrat molt semblant al nostre, i on van examinar uns altres lligands de tipus antraquinona (PYR, AQN...) que, en principi, haurien de presentar una estereoselectivitat superior per alguns terminals.<sup>80</sup> En el seu cas, no van detectar grans diferències quant a la diastereoselectivitat, tot indicant que s'havia de canviar la ruta sintètica.

En un altre treball,<sup>81</sup> també es comenta la pobra diastereoselectivitat en dobles enllaços terminals que presenten els catalitzadors comercials (AD-mix) i plantegen una ruta alternativa basada en la ciclació estereoselectiva del iodocarbonat (Duan i Smith).<sup>82</sup>

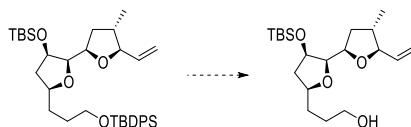
#### A.4.3.2. Desconnexió B: síntesi alternativa del fragment 67

Aquesta síntesi partia del mateix alcohol al·lílic de la ruta anterior, que es va protegir en forma de carbonat (Boc, **84**). Aquest, en presència d'un electròfil potent envers olefines (IBr), va evolucionar al corresponent carbonat cíclic **85** creant un nou estereocentre (per control de substrat).<sup>83</sup> Finalment, per desprotecció del carbonat en medi bàsic la reacció no es va aturar en l'epòxid desitjat **86**, sinó que es va formar el corresponent diol tetrahidrofurànic **87** com a un únic diastereòmer (Esquema 102).



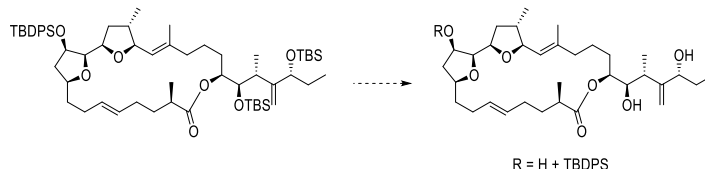
**Esquema 102:** Intents de sintetitzar la sulfona **67** partint d'un substrat amb un OH primari en forma de TBS

De nou, de la mateixa forma que va passar a la al·lilboració de Brown, també es va desprotegir l'èter de silil (TBS). Per aquest motiu, es va començar de nou, però amb un grup protector més estable (TBDPS), que ens farà modificar les etapes de (des)proteccions posteriors: no resultarà fàcil desprotegir ortogonalment un grup O-TBDPS primari front d'un grup O-TBS secundari (Esquema 103).



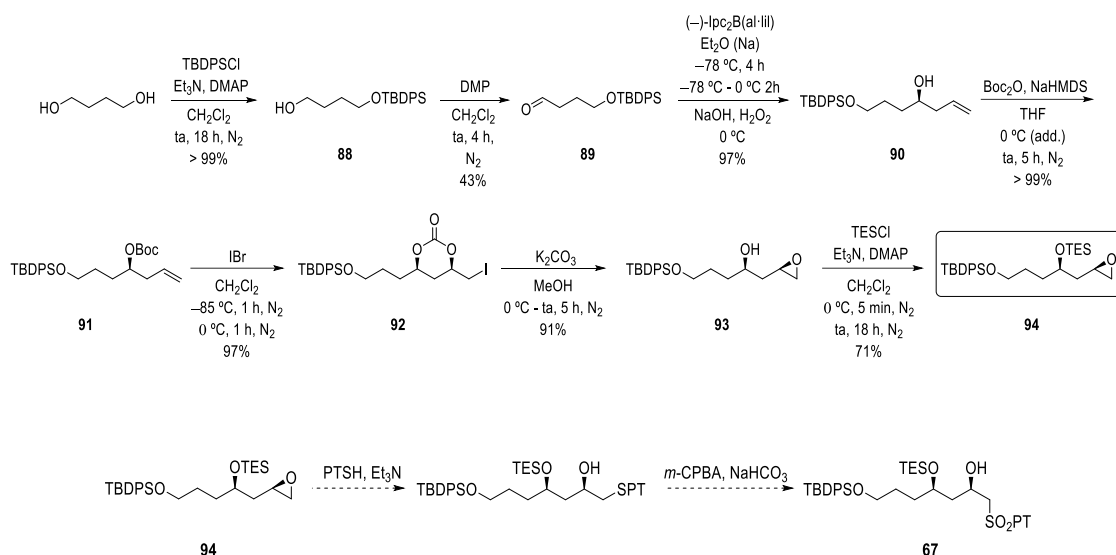
**Esquema 103:** Hipotètica desprotecció ortogonal d'un grup OTBDPS primari enfront d'un OTBS secundari

Una possible solució seria treballar amb els dos grups alcohol protegits amb TBDPS: la desprotecció del primari enfront del secundari esdevindria, en principi, fàcil. No obstant això, en les etapes finals de la síntesi, on té lloc la desprotecció final dels grups protectors, resultarà difícil treure aquest grup TBDPS (Esquema 104).



**Esquema 104:** Dificultosa desprotecció d'un grup OTBDPS secundari

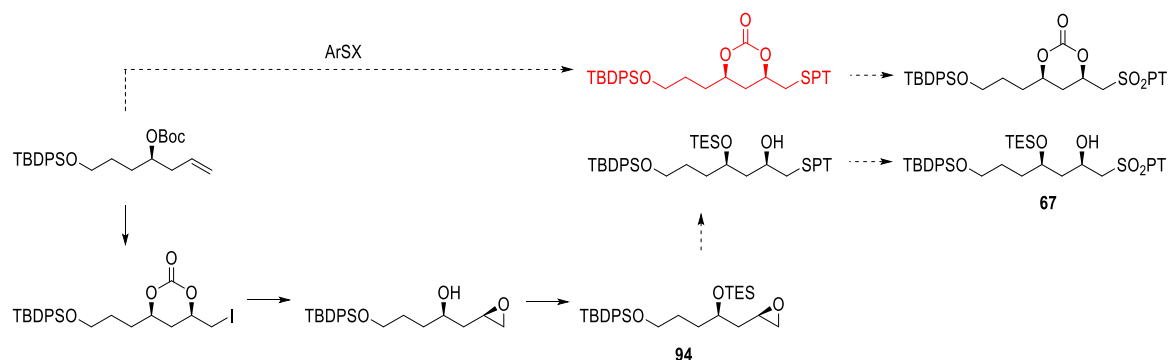
Es va obtenir l'epòxid precursor **94** en 7 etapes amb un rendiment global del 26% (Esquema 105). Per aconseguir la sulfona **67** només caldria aplicar les condicions detallades anteriorment (vegeu l'apartat A.4.3.1.2).


**Esquema 105:** Síntesi total de la sulfona **67**

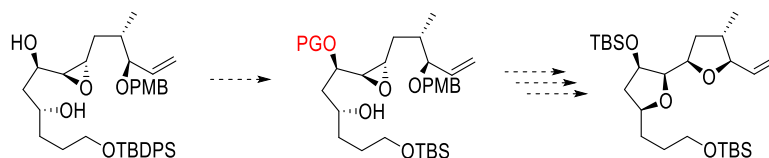
La síntesi es va aturar en l'epòxid **94** (més estable que la sulfona **67**) a l'espera de preparar més aldehyd **50** i dur a terme la reacció de Julia–Kocienski per unir ambdós fragments.

A la literatura hi ha diversos exemples de reaccions J–K partint de  $\beta$ -hidroxisulfones sense risc d'epimerització,<sup>84</sup> i amb grups OTES (1, 2 i 3aris) sense evidenciar desprotecció,<sup>1a,85</sup> esdevenint encara més viable la nostra ruta sintètica.

Arribats en aquest punt i amb voluntat de escurçar el nombre de passos, es va plantejar una drecera: fer servir una espècie ArSX prou electròfila per promoure la ciclació del carbonat, tenir protegit el sistema 1,3-diol en tot moment i així estalviar-se 3 passos sintètics (Esquema 106).

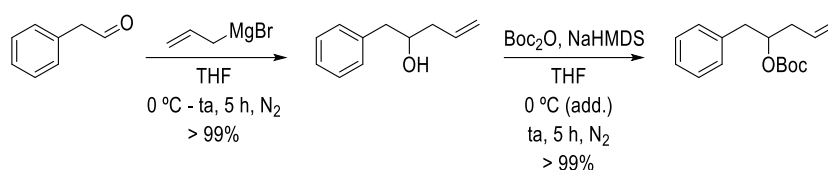

**Esquema 106:** Intent d'escurçar el nombre d'etapes

En cas que aquesta ruta alternativa sigui exitosa (un cop realitzada la reacció d'olefinació de J–K, desprotegit el sistema 1,3-diol i duta a terme la SAE), un possible problema serà protegir regioselectivament un dels dos grups OH del sistema 1,3-diol (Esquema 107). En l'anterior estratègia sintètica, tot i ser 3 passos més llarga, no existia aquest inconvenient.



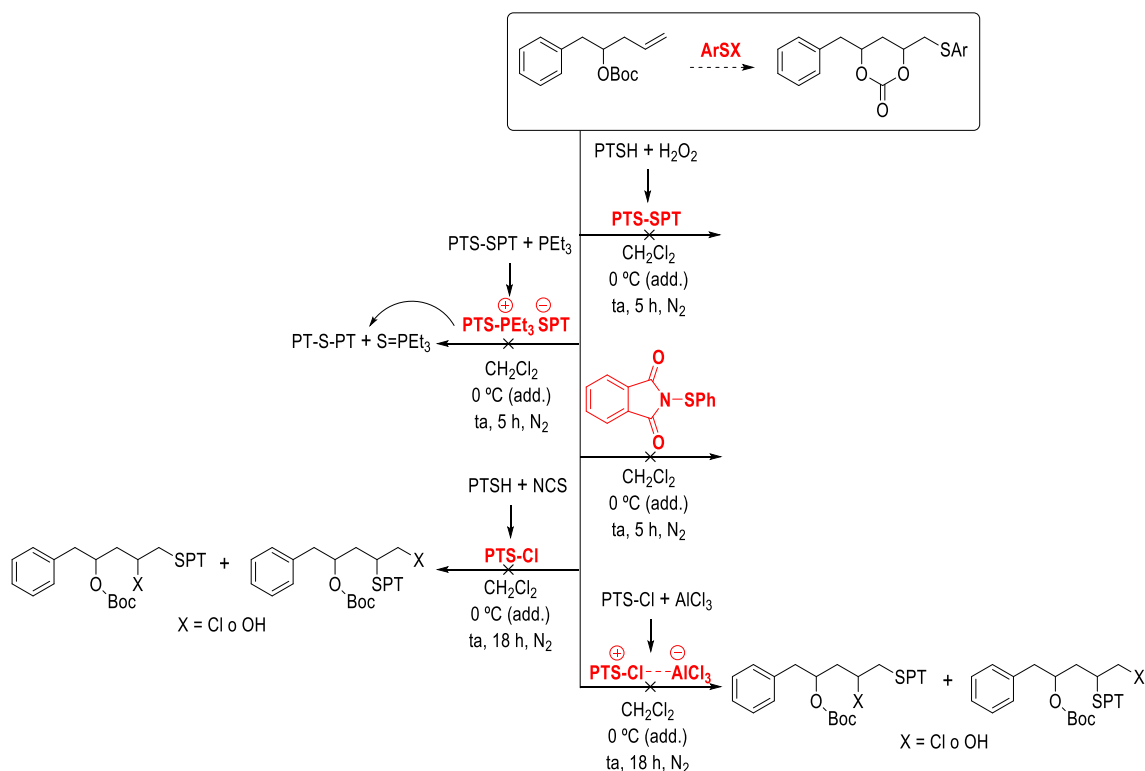
Esquema 107: Protecció regioselectiva entre dos OH secundaris

Deixant de banda, ara per ara, aquest darrer problema (ja se solucionarà més endavant), es va sintetitzar un model d'alcohol al·lílic que es va protegir en forma de carbonat i es van assajar diferents condicions de reacció per a la ciclació (Esquema 108).



Esquema 108: Preparació d'un model d'alcohol al·lílic

Es van avaluar diferents electròfils (Esquema 109). Tant per l'ús del disulfur del PTSH (per tractament oxidatiu amb  $H_2O_2$ ), com de la sal de fosfoni formada per reacció del disulfur amb trietilfosfina (que va evolucionar al tioèter i al sulfur de trietilfosfina) es va recuperar material de partida. La reacció tampoc va avançar quan es va emprar el ftalat del tiofenol. Finalment, el clorur d'arilsulfenil (PTS-Cl, generat per tractament del PTSH amb la *N*-clorosuccinimida, NCS) amb presència o absència d'un àcid de Lewis ( $AlCl_3$ , per incrementar encara més l'electrofilia) es va afegir a l'olefina (reacció secundària).<sup>86</sup>



Esquema 109: Ús de diferents electròfils per promoure la ciclació

Cap de les proves va conduir al producte desitjat i, per tant, aquesta drecera va ser descartada. Així doncs, ara per ara, s'ha descrit la síntesi estereoselectiva de la sulfona **67** com a una seqüència d'etapes que implica la formació de l'estereocentre C<sub>9</sub> per al·lilboració asimètrica de Brown i el C<sub>11</sub> per formació d'un iodocarbonat cíclic amb control de substrat.

#### **A.4.4. Conclusions**

En aquests dos darrers capítols s'han detallat totes les rutes sintètiques que es van avaluar per tal de sintetitzar els precursors del fragment occidental. Així doncs, s'han descrit les síntesis de l'aldehid **50** i de la sulfona **67** (epòxid **94**), que per olefinació de Julia–Kocienski i subsegüents transformacions forniran el sistema bis-THF **66** i, junt amb l'alcohol **37**, s'arribarà a completar la síntesi del fragment occidental.

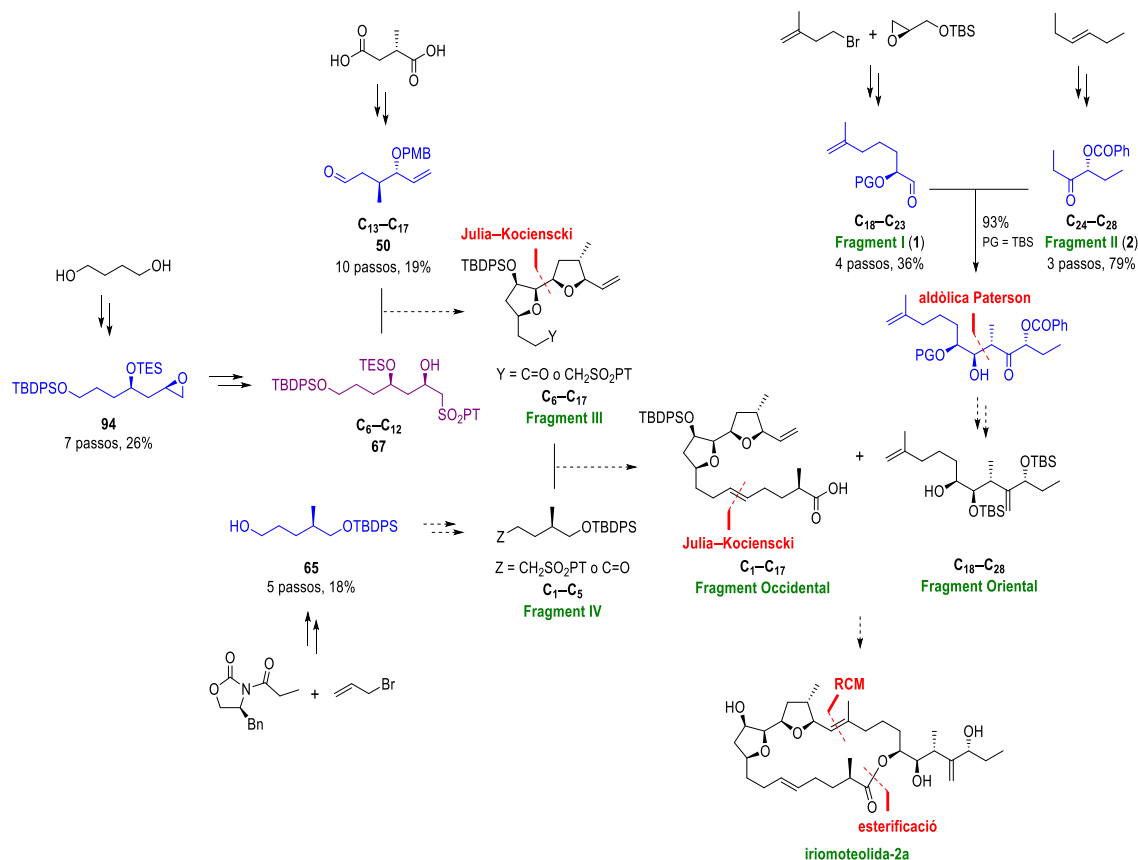




## Capítol A.5. Etapes finals

### A.5.1. Fragments sintetitzats

En la present Tesi Doctoral s'ha exposat la síntesi dels fragments I (1) i II (2), l'obtenció a partir d'ells de l'aldol *anti*, precursor del **fragment oriental**, i els precursors del fragment III (l'aldehid **50**, l'epòxid **94** i la sulfona **67**, aquesta en la seva forma racèmica), junt amb el precursor del fragment IV (l'alcohol **65**), que componen el **fragment occidental** (Esquema 110).



Esquema 110: Resum esquemàtic del progrés en la síntesi de la iriomoteolida-2a

S'ha descrit la preparació (i totes les vies que es van avaluar) dels principals fragments i precursors que componen la molècula. D'ara en endavant, cal aconseguir les unions entre els diferents precursors i, a la vegada, entre els diferents fragments per tal de completar la síntesi de la iriomoteolida-2a.

### A.5.2. Fragment Oriental

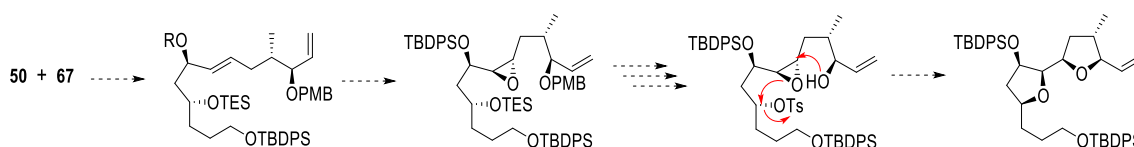
Com es va comentar al final del capítol A.2, s'haurà de partir d'un aldehid amb PG = PMB (fragment I) perquè sigui viable tota la seqüència de proteccions i desproteccions ortogonals,<sup>24</sup> després de la formació de l'aldol *anti* a través d'una reacció aldòlica diastereocontrolada.

### A.5.3. Fragment Occidental

S'intentarà una olefinació de Julia–Kocienski per a la unió entre els fragments **III** i **IV**. Encara cal escatir (s'haurà d'avaluar) quin serà el seu grup funcional reactiu (aldehid o sulfona) d'aquests dos fragments.

#### A.5.3.1. Fragment III

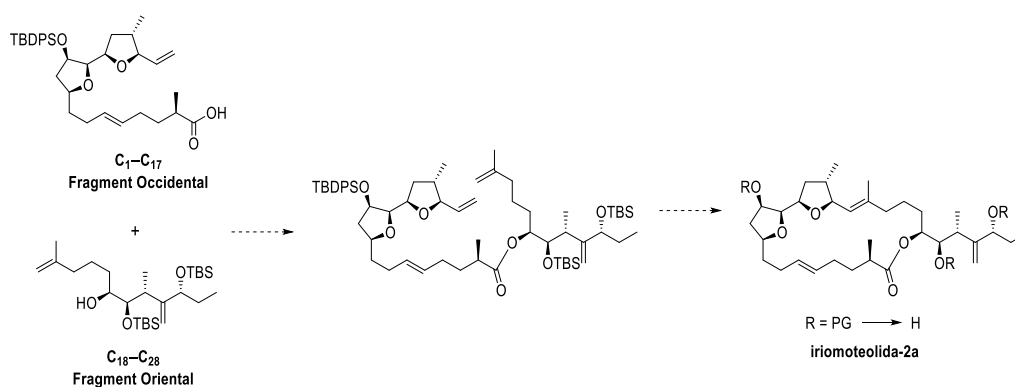
De la unió de l'aldehid **50** amb la sulfona **67** a través d'una olefinació de Julia–Kocienski s'obindrà l'olefina *E*. Seguida d'una SAE i d'un joc de protecció/desprotecció de PGs (avaluat al capítol 3) es formarà el sistema bis-THF per una reacció en cascada que implica l'obertura regioselectiva de l'epòxid (primer sistema THF C<sub>13</sub>–C<sub>16</sub>) seguida d'una cicloeterificació per S<sub>N</sub>2 (segon sistema THF C<sub>9</sub>–C<sub>12</sub>) (Esquema 111). En cas que aquesta reacció en cascada no funcionés, es podria avaluar la formació del sistema bis-THF en 2 etapes.



Esquema 111: Formació del sistema bis-THF

### A.5.4. End game

Per a completar la síntesi, es provarà la unió entre els fragments **occidental** i **oriental** seguint la metòdica dels anhídrids mixtos (Yamaguchi, Shiina, Kita–Trost...). Per *ring-closing* metàtesi (sia amb els catalitzadors comercials o amb el procediment que s'està intentant desenvolupar) s'intentarà obtenir l'anell macrocíclic. I finalment, només quedarà la desprotecció de tots els grups protectors permanents (Esquema 112).



Esquema 112: Últimes etapes de la síntesi de la iriomoteolida-2a

## **BLOC B**

**Avaluació *in silico* de l'afinitat de la iriomoteolida-2a amb actina**



## Capítol B.1. Introducció

El descobriment de macrocicles citotòxics capaços d'unir-se a receptors biològics s'ha convertit en un dels aspectes fonamentals de la recerca en la indústria farmacèutica. El cost en la fase inicial d'aquest procés es pot accelerar i reduir emprant tècniques computacionals, entre elles, el *docking* molecular. Trobar l'estructura tridimensional del macrocicle que interactua amb la molècula diana ha esdevingut de vital importància. L'aïllament d'estructures cristal·lines lligand-receptor i la posterior caracterització per espectroscòpia d'RMN, cristal·lografia de raigs X, dicromisme circular, etc. han revelat interessants propietats fisicoquímiques, modes de reconeixement molecular i característiques estructurals.

Els macrocicles són molècules relativament rígides amb elevades forces de dispersió de London i amb baixes entropies en comparació a les molècules de cadena alifàtica. Tot i els diversos anys de recerca, la predicció acurada de l'energia lliure d'enllaç encara esdevé un problema difícil en el disseny computacional de fàrmacs. Actualment, s'està enfocant la recerca en els mètodes empírics, que poden recuperar les conformacions bioactives observades a les estructures de cocrystals i poden oferir la millor correlació entre els resultats del *docking* (acoblament molecular) i les activitats biològiques conegudes.

### B.1.1. Anàlisi conformacional

Un mostreig adequat de l'espai conformacional (tenint en consideració les interaccions electrostàtiques i estèriques i les interaccions orbitàliques com la hiperconjugació) és important per identificar la conformació bioactiva entre la infinitat de conformacions disponibles, així com obtenir estimacions fiables de l'energia lliure ( $\Delta G$ ), que és necessari per establir l'ordre significatiu de lligands suposats. Les funcions de *scoring* (funcions matemàtiques emprades per predir de forma aproximada l'afinitat d'enllaç entre dues molècules després que s'acoblin) presenten un biaix inherent quan s'apliquen a molècules macrocíclics degut al fet que aquests sistemes estan sotmesos a restriccions conformacionals que no estan presents en els seus anàlegs acíclics. A més a més, la correlació observada entre l'energia de tensió (definida com la diferència d'energia entre la conformació enllaçada i la conformació de mínima energia del lligand lliure) i el nombre d'enllaços rotables, per a un lligand lineal, pot no ser vàlida per a macrocicles. És per això que no resulta sorprenent que la cerca conformacional hagi estat el centre d'atenció des de l'arribada de la química computacional. S'han desenvolupat diversos mètodes i programes que varien en l'abast, la velocitat i la sofisticació, molts d'ells específicament per a anells. Els criteris que s'empren per comparar-los són la velocitat, el nombre i la diversitat de conformacions generades, la capacitat per a identificar el mínim d'energia més baixa i/o altres conformacions determinades experimentalment, tals com l'estructura cristal·lina del lligand lliure o la conformació que adopta quan s'enllaça a una proteïna coneguda.

Des d'una perspectiva metodològica, els algoritmes existents de generació de confòrmers es poden classificar en dues categories: per cerca estocàstica i per cerca determinista.

Els mètodes estocàstics (CAESAR, Catalyst...) com la cerca aleatòria, la dinàmica molecular, la geometria de distància, l'algoritme genètic i la recuita simulada (de l'anglès, *simulated annealing*)

són molt emprats per a la cerca de conformacions específiques. Aquests mètodes es basen en certes pertorbacions aleatòries amb una posterior optimització de la geometria.

Els mètodes deterministes (OMEGA, CONAN...) com la cerca sistemàtica (o cerca de la quadrícula torsional) i l'aproximació normativa són potencialment els més efectius. No obstant això, el rendiment real depèn en gran mesura de la implementació de detalls. En el cas del programa de cerca sistemàtica OMEGA, s'ha implementat una estratègia de *divideix i guanyaràs*, on una molècula és dividida en fragments petits amb un màxim de 5 enllaços rotables. La cerca exhaustiva es realitza sobre cada fragment i, seguidament, la molècula sencera es construeix a la vegada amb tots els fragments ja optimitzats conformacionalment.

### B.1.1.1. OMEGA

El programa OMEGA<sup>87</sup> és un generador de confòrmers sistemàtic basat en el coneixement. L'algoritme consisteix en tres fases: a) generació d'una estructura tridimensional inicial des d'una biblioteca de fragments; b) enumeració exhaustiva de totes les torsions rotatives utilitzant valors d'angles ja coneguts, generant així un conjunt de conformacions; c) mostreig d'aquest conjunt amb criteris geomètrics i energètics.

Per a un mostreig de molècules macrocícliques, OMEGA empra un mètode de mostreig conformacional que es basa en la geometria de distància amb restriccions. Inicialment, una molècula es descomposa en els seus àtoms constituents, on els àtoms pesants i els àtoms d'hidrogen es distribueixen aleatòriament en coordenades de l'espai cartesià. Aquest arranjament és minimitzat sota les restriccions de distància emprant l'equació 1.

$$f = \sum_{i,j} (d_{ij} - c_{ij})^2 + \sum_k v_k$$

Equació 1

on  $d_{i,j}$  representa les distàncies interatòmiques,  $c_{i,j}$  representa les restriccions de distància superiors i inferiors d'un camp de força (OMEGA fa servir MMFF94s,<sup>88</sup> de l'anglès *Merck Molecular Force Field*) i  $v_k$  representa les restriccions tetraèdriques derivades de la planaritat o quiralitat d'àtom o enllaç. L'expressió de l'energia del camp de força MMFF94 ve descrita per l'equació 2.

$$E_{MMFF} = \sum EB_{ij} + \sum EA_{ijk} + \sum EBA_{ijk} + \sum EOP_{ijk,l} + \sum ET_{ijkl} + \sum EvdW_{ij} + \sum EQ_{ij}$$

**EB**: estirament d'enllaç; **EA**: flexió d'angle; **EBA**: interacció d'estirament i flexió; **EOP**: flexió fora del pla als centres tricoordinats; **ET**: interacció de torsió; **EvdW**: interacció de van der Waals; i **EQ**: interaccions electroestàtiques

Equació 2

Si es compleixen totes les condicions, es genera una conformació candidata per a la molècula que es redefinirà després enfront del camp de força. El producte de refinament és una conformació molecular candidata en un mínim local de la superfície d'energia potencial de MMFF94. Al final del càlcul, el conjunt de conformacions resultant es classifica en funció de la seva energia i s'eliminen els duplicats i les conformacions d'alta energia (a través de RMSD).

## B.1.2. Docking

En el camp de la simulació molecular, l'acoblament molecular (o *docking* molecular) és un mètode que prediu l'orientació i la conformació preferida que adopta una molècula en interaccionar amb una altra. És una tècnica computacional que determina, en un temps raonable, la conformació més estable d'un lligand en el centre actiu d'una proteïna, que s'anomena "*pose*", calculant l'energia d'enllaç en el complex lligand-proteïna. Es fa servir freqüentment per predir com una molècula petita s'uneix de forma no covalent a una proteïna, i també l'afinitat i l'activitat de la molècula petita. Per aquesta utilitat, l'acoblament molecular té un paper molt important en la indústria farmacèutica com a eina per al disseny racional de molècules actives.

Els programes de *docking* molecular empen algoritmes per generar tot un conjunt de conformacions dels lligands i funcions d'*scoring* per calcular l'energia d'enllaç.

### B.1.2.1. Tècniques

#### B.1.2.1.1. Complementarietat de forma

La complementarietat geomètrica és un mètode que descriu la proteïna i el lligand com un conjunt de trets (superfície molecular, descriptors de complementarietat de la superfície...) que els fan acoblables. La superfície del receptor molecular es descriu en termes de la seva àrea de superfície accessible al solvent i la del lligand, en termes de descripció al seu ajust a la superfície.

#### B.1.2.1.2. Simulació

En aquesta aproximació, la proteïna i el lligand estan separats per una distància física. El lligand troba la seva posició al centre actiu de la proteïna després d'un cert nombre de "moviments" (transformacions translacionals i rotacionals) en el seu espai conformacional. Cadascun d'ells indueix un cost energètic al sistema i, per tant, després de cada moviment, es calcula l'energia total del sistema. L'avantatge que presenta aquest mètode és la facilitat d'incorporar la flexibilitat del lligand en el càlcul.

### B.1.2.2. Funcionament

#### B.1.2.2.1. Cerca de l'algoritme

Consisteix en la cerca de totes les conformacions i orientacions possibles que poden haver en el conjunt lligand-proteïna. Amb els actuals recursos computacionals és impossible explorar de manera intensiva la cerca de l'espai conformacional, ja que seria necessari enumerar totes les possibles distorsions de cada molècula i totes les possibles rotacions i canvis d'orientació del lligand respecte a la proteïna a un cert nivell de granularitat. La majoria de programes d'acoblament tenen en consideració la flexibilitat del lligand i molts d'ells intenten modelar una proteïna acceptora flexible. Cada "captura" lligand-proteïna es denomina *pose*. Existeixen moltes estratègies per mostrejar la cerca de l'espai conformacional:



- Cerca sistemàtica o estocàstica torsional sobre enllaços rotables
- Simulacions de dinàmica molecular
- Algoritmes genètics per enriquir-se en noves conformacions de baixa energia per iteració de cada *pose*

#### B.1.2.2.2. Funció de puntuació

Les funcions d'*scoring* són expressions matemàtiques que s'empren per predir l'afinitat d'enllaç entre dues molècules després d'ésser acoblades de forma no covalent. Estan parametritzades amb tot un conjunt d'afinitats d'enllaç determinades experimentalment amb molècules similars a les que són objecte d'anàlisi. Existeixen uns requisits abans de predir aquestes afinitats que cal conèixer o predir: l'estructura terciària de la proteïna, la conformació activa del lligand i el mode d'enllaç (centre actiu).

En totes les aproximacions de *docking*, una funció d'*scoring* té dues parts: identificar la correcta *pose* d'enllaç d'un lligand i ordenar els lligands en funció de les afinitats d'enllaç predites. Alternativament, es pot començar utilitzant una funció d'*scoring* eficient per predir la *pose* d'enllaç i després emprar una funció d'*scoring* molt més rigorosa per recalculer les energies d'enllaç de les posicions més exitoses (*rescoring*).

##### B.1.2.2.2.1. Tipus

###### B.1.2.2.2.1.1. Camp de força (basats en la física)

Són expressions matemàtiques que només inclouen els paràmetres del camp de força Amber (interaccions intermoleculares de van der Waals i electrostàtiques, ponts d'hidrogen...). Les energies intramoleculares (energia de tensió) solen estar incloses. Finalment, les energies de desolvatació es tenen en compte emprant mètodes de solvatació implícita (GBSA o PBSA).

Generalment, l'expressió d'aquesta funció d'*scoring* es pot resumir en l'equació 3.

$$E_{enllaç} = \sum_{i=1}^n E_i = E_{vdW} + E_H + E_{electr.} + E_{solv.} + \dots$$

Equació 3

Totes les interaccions presents en el complex són obtingudes de biblioteques de valors tabulats calculats per mètodes *ab initio* i/o per determinacions espectroscòpiques.

Alguns programes que empren aquesta funció d'*scoring* són *AutoDock 4.2*, *DOCK* i *GoldScore*.

### B.1.2.2.1.2. Empírics

Estan basats a comptabilitzar el nombre d'interaccions lligand-receptor, en funció del nombre d'àtoms en contacte o del canvi en l'àrea de la superfície accessible al solvent ( $\Delta ASAS$ ) del complex en comparació amb les molècules lliures. Incorpora interaccions empíriques (van der Waals, electrostàtiques i de solvatació) amb paràmetres ajustables a la funció d'*scoring*. Aquests paràmetres són ajustats a les energies lliures d'enllaç experimentals de tot un conjunt de complexos cristal·litzats (anàlisi de regressió multivariant). El programa *GOLD* fa servir *ChemScore* que pot ésser expressat en l'equació 4.

$$E_{enllaç} = \sum_{i=1}^n S_i + \sum_{i=1}^n P_i$$

Equació 4

on el terme  $S_i$  representa els "*scorings*", les interaccions favorables per al sistema (contactes hidrofòbics, pont d'hidrogen, enllaços amb metalls iònics...) i el terme  $P_i$  o els "*penalties*" representa les interaccions desfavorables (enllaços rotables immobilitzats, enfrontaments estèrics, contactes hidrofòbic-hidrofílic...).

### B.1.2.2.1.3. Basats en el coneixement (funcions potencials)

Estan basats en observacions estadístiques de contactes intermoleculars propers (potencials) en bases de dades tridimensionals (p. ex., Protein Data Bank). Aquests mètodes pressuposen que les interaccions intermoleculars semblants entre cert tipus d'àtoms o grups funcionals (que es produeixen amb més freqüència del que es podria esperar per una distribució aleatòria) probablement siguin energèticament favorables i, per tant, contribueixen favorablement a l'afinitat d'enllaç. Aquestes funcions empen l'expressió inversa de Boltzmann dels diferents estats del complex (Equació 5).

$$A = \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq 1}^{n-1} w_{ij}(r) | w_{ij}(r) = -k_b T \ln \left[ \frac{\rho_{ij}(r)}{\rho_{ij}^*(r)} \right]$$

Equació 5

*DrugScore* és la funció d'*scoring* més emprada d'aquesta família.

### B.1.2.2.1.4. Aprenentatge automàtic (basat en descriptors)

Es caracteritza per no assumir una funció predeterminada per a la relació entre l'afinitat d'enllaç i les característiques estructurals que descriuen el complex lligand-proteïna. D'aquesta manera, la forma funcional es dedueix directament de les pròpies dades.

Aquesta funció d'*scoring* no es tracta d'una expressió matemàtica, sinó que és una xarxa de filtres que accepten o descarten cada descriptor (codi de la interacció lligand-proteïna). Les millors conformacions avancen en la xarxa de filtres i les eliminades són modificades fins a ser

acceptades. Finalment, les poses acceptades en tots els filtres són puntuades per una expressió matemàtica (de les abans esmentades). El programa *AutoDock Vina* fa ús d'aquesta funció d'*scoring*.

Finalment, s'han desenvolupat funcions d'*scoring* híbrides on els components de dos o més funcions anteriors es combinen en una sola funció.

### B.1.2.3. Quadrícula (*grid box*)

Es defineix la *grid box* com una regió (cub) definida de la proteïna on es processa el programa i on s'efectuen els càlculs computacionals. Els càlculs de *docking* molecular es realitzen emprant mapes atòmics. Només les interaccions implicades en aquesta regió espacial es representaran en la funció d'*scoring*.

### B.1.2.4. Root-Mean-Square Deviations (RMSD)

RMSD és un mètode que quantifica la desviació de la *pose* respecte a les dades cristal·logràfiques o d'una altra *pose*. Considerant dos conjunts (A i B) de coordenades xyz per n partícules (àtoms de les dues molècules), es calcula la RMSD d'acord a l'equació 6.

$$RMSD_{min}(A, B) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\min \|a_i - b_i\|)^2}$$

Equació 6

Per al càlcul, un àtom del conjunt A és comparat amb tots els àtoms del mateix tipus del conjunt B. La mínima distància obtinguda defineix l'àtom corresponent, que és emprat en el següent càlcul. Es repeteix el procediment amb el conjunt B. El valor més baix es considera el mínim RMSD.

### B.1.2.5. Mètodes

#### B.1.2.5.1. AUTODOCK

Molts algorismes i programes de *docking* representen a un lligand típicament per la seva translació, orientació i tot un conjunt d'angles de torsió. Mentre que tot això només permet congelar certs graus de llibertat no rellevants (p. ex., longituds d'enllaç, angles...), els càlculs computacionals de derivats esdevenen extremadament difícils. Per tant, a la pràctica, l'optimització local es realitza emprant mètodes sense gradient (en absència d'informació que direccioni la cerca), com és el cas de l'actual versió del programa *AutoDock*, que empra un algorisme genètic lamarckià, ja que sotmet a rotacions una conformació d'entrada (emprant l'algorisme de *Monte Carlo*) i minimitza l'estructura, generant una població de confòrmers, i una funció d'*scoring* semiempírica (també fa servir el camp de força *Amber*) d'energia lliure que proveeix de resultats reproduïbles per a lligands amb aproximadament 10 enllaços flexibles. En

canvi, *AutoDock Vina* conté un algoritme amb mètodes matemàtics avançats que incrementa la velocitat del càlcul i una funció d'*scoring* basada en descriptors amb una funció d'*scoring* final amb camp de força.

El programa *AutoDock* es basa en un conjunt d'eines de *docking* automatitzat. Les versions actuals d'*Autodock* inclouen dues generacions de programari: *AutoDock 4*<sup>89</sup> i *AutoDock Vina*.<sup>90</sup>

*AutoDock 4* consisteix alhora en dos programes: *autodock* realitza el *docking* del lligand a tot un conjunt de quadrícules (*grids*) que descriuen la proteïna diana; *autogrid* pre-calcula aquestes quadrícules. *AutoDock Vina* no requereix triar els tipus d'àtom (ni assignar les càrregues dels àtoms), sinó que pre-calcula els mapes quadriculars internament, millorant significativament la precisió de les prediccions del mode d'enllaç, i és dos ordres de magnitud més ràpid.

Ambdós programes requereixen una especificació de "l'espai de cerca" en el sistema de coordenades del receptor.

La versió *AutoDock 4.2*<sup>91</sup> és molt més ràpida que les versions anteriors i permet a les cadenes laterals de la macromolècula esdevenir flexibles. Empra un camp de força d'energia lliure semi-empíric per avaluar les conformacions durant la simulació del *docking*. Aquest camp de força està parametrizat emprant un gran nombre de complexos inhibidor-proteïna on les estructures i les constants d'inhibició són conegudes.

El camp de força avalua l'enllaç en dos passos. Tant el lligand com la proteïna comencen en una conformació no enllaçant (conformació amb absència d'interacció entre els grups funcionals de la mateixa molècula). En el primer pas, les energies intramoleculares són estimades per la transició d'un estat no enllaçant a la conformació tant del lligand com de la proteïna en un estat enllaçant. El segon pas avalua les energies intermoleculares de la combinació del lligand a la proteïna en les seves respectives conformacions enllaçants. El camp de força inclou les sis avaluacions de parelles ( $V$ ) i una estimació de l'entropia conformacional perduda en la unió ( $\Delta S_{conf}$ ) (Equació 7).

$$\Delta G = (V_{enll}^{L-L} - V_{Nenll}^{L-L}) + (V_{enll}^{P-P} - V_{Nenll}^{P-P}) + (V_{enll}^{P-L} - V_{Nenll}^{P-L} + \Delta S_{conf})$$

Equació 7

Cadascun d'aquests parells de termes energètics ( $V$ ) inclou avaluacions per a la dispersió/repulsió, ponts d'hidrogen, energia electrostàtica i desolvatació (Equació 8).

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{pontH} \sum_{i,j} E(t) \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{e(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{-\frac{r_{ij}^2}{2\sigma^2}}$$

Equació 8

Aquests programes empen, de fet, diverses simplificacions que afecten als resultats obtinguts. La simplificació més significativa és l'ús d'un receptor rígid, aproximació que redueix la mida de l'espai conformacional.

Els mètodes d'*scoring* també empen diverses simplificacions. La funció d'*scoring* de l'*AutoDock Vina* és molt aproximada, amb potencials d'enllaç d'hidrogen esfèricament simètrics, hidrògens implícits i cap contribució electrostàtica. En canvi, el camp de força d'*AutoDock* inclou

contribucions físiques (incloent el terme d'enllaç d'hidrogen direccional amb hidrògens polars explícits) i electrostàtiques.

En les darreres versions d'AutoDock Vina, la derivació de la funció d'*scoring* (a banda de les funcions d'*scoring* que contempla) combina els avantatges dels potencials basats en el coneixement i les funcions d'*scoring* empíriques: extreu informació empírica de les preferències conformacionals dels complexos lligand-receptor i de les mesures d'afinitat experimentals. Per a l'optimització local emprava un mètode quasi newtonià denominat algoritme Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (BFGS), que no només utilitza els valors de la funció d'*scoring*, sinó també el seu gradient, és a dir, les derivades de la funció d'*scoring* respecte a la posició i l'orientació del lligand, com també els valors de les torsions dels enllaços rotables actius en el lligand i residus flexibles.

### B.1.2.5.2. X-SCORE

El mètode X-Score<sup>92</sup> emprava una funció d'*scoring* empírica que assumeix que el canvi global d'energia lliure en un procés d'enllaç lligand-proteïna es pot dissecar en diversos termes (Equació 9).

$$\Delta G_{\text{enllaç}} = \Delta G_{\text{vdW}} + \Delta G_{\text{pontH}} + \Delta E_{\text{deform}} + \Delta G_{\text{hidrofob}} + \Delta G_0$$

$\Delta G_0$ : constant de regressió que inclou els efectes deguts a la pèrdua d'entropia translacional i rotacional en el procés d'enllaç

#### Equació 9

- a) Interaccions de van der Waals. L'equació ("suau") de Lennard–Jones reflecteix el balanç entre les forces de dispersió, de repulsió a curta distància i d'atracció a llarga distància (Equació 10).

$$VDW = \sum_i \sum_j^{lig\ prot} VDW_{i,j} = \sum_i \sum_j^{lig\ prot} \left[ \left( \frac{d_{ij,0}}{d_{ij}} \right)^8 - 2 \cdot \left( \frac{d_{ij,0}}{d_{ij}} \right)^4 \right]$$

#### Equació 10

Consideracions: en l'algoritme, només contribueixen els àtoms pesants (els àtoms d'hidrogen no es tenen en compte), ponderats de igual manera (no es considera el pes).

- b) Enllaços d'hidrogen. La geometria d'un enllaç d'hidrogen és típicament descrita per la longitud i angle d'enllaç (Equació 11).

$$HB = \sum_i \sum_j^{lig\ prot} HB_{i,j} = \sum_i \sum_j^{lig\ prot} f(d_{i,j}) f(\theta_{1,ij}) f(\theta_{2,ij})$$

#### Equació 11

Consideracions: en l'algoritme, els àtoms d'hidrogen no es consideren explícitament; tot tipus de ponts d'hidrogen són ponderats de igual manera (sense distinció per ser neutres o no) i els ions metàl·lics es classifiquen com a agents donadors.

- c) Efectes de deformació. Després d'enllaçar-se, tant la proteïna com el lligand presenten limitacions conformacionals (canvis entròpics adversos). L'efecte de deformació d'un

l·ligand s'expressa com la contribució de tots els seus rotors (enllaços simples  $sp^3-sp^3$  o  $sp^3-sp^2$  entre dos àtoms (que no són hidrògens)) (Equació 12).

$$RT = \sum_i^{lig} RT_i$$

Equació 12

Consideracions: en l'algoritme, els efectes de deformació de la proteïna no es comptabilitzen.

d) Efectes hidrofòbics

- a. Algoritme de superfície hidròfoba (adoptat per Bohm). S'assumeix que l'efecte hidrofòbic és proporcional a la superfície hidròfoba del l·ligand. Mètode de l'àrea de la superfície accessible al solvent (Equació 13).

$$HS = \sum_i^{lig} ASAS_i$$

Equació 13

- b. Algoritme de contacte hidrofòbic (adoptat per ChemScore). Es calcula com la suma de tots aquells parells d'àtoms hidrofòbics formats entre el l·ligand i la proteïna (Equació 14).

$$HC = \sum_i^{lig} \sum_j^{prot} f(d_{ij})$$

Equació 14

- c. Algoritme de coincidència hidrofòbica (adoptat per Score). Diferents parts del l·ligand senten de forma diferent a la proteïna degut a la naturalesa heterogènia del lloc d'unió (Equació 15).

$$HM = \sum_i^{lig} \log P_i \cdot HM_i$$

Equació 15

Així doncs, es descriu l'afinitat d'enllaç d'un complex proteïna-l·ligand segons l'equació 16.

$$X\text{-Score} = (pK_{d,1} + pK_{d,2} + pK_{d,3}) / 3$$

$$pK_{d,1} = C_{0,1} + C_{VDW,1} \cdot VDW + C_{pontH,1} \cdot HB + C_{rotor,1} \cdot RT + C_{hidrofob,1} \cdot HS$$

$$pK_{d,2} = C_{0,2} + C_{VDW,2} \cdot VDW + C_{pontH,2} \cdot HB + C_{rotor,2} \cdot RT + C_{hidrofob,2} \cdot HC$$

$$pK_{d,3} = C_{0,3} + C_{VDW,3} \cdot VDW + C_{pontH,3} \cdot HB + C_{rotor,3} \cdot RT + C_{hidrofob,3} \cdot HM$$

Equació 16

### B.1.2.5.3. MM/GBSA

El mètode de “solvatació implícita” representa al dissolvent com a un medi continu i no com a una molècula individual “explícita” i s'empra per estimar l'energia lliure de les interaccions solut-dissolvent en processos estructurals i químics.

Existeixen dos tipus de mètodes de dissolvent implícit: els models basats en l'àrea de la superfície accessible al solvent, ASAS (emprat històricament) i els models electroestàtics continus, tot i que són possibles diverses modificacions i combinacions entre ells.

El mètode de l'àrea de la superfície accessible al solvent es basa en relacions experimentals lineals entre l'energia lliure de Gibbs de transferència i l'àrea de la superfície d'una molècula de solut. Aquest mètode opera directament amb l'energia lliure de solvatació, a diferència de la mecànica molecular o dels mètodes electroestàtics que només inclouen el component entàlpic de l'energia lliure.

La representació contínua del dissolvent també millora significativament la velocitat computacional i redueix els errors en la mitjana estadística que sorgeixen del mostreig incomplet de conformacions de dissolvent, de manera que els valors obtinguts amb dissolvents explícits i implícits són diferents. Tot i que el model de dissolvent implícit és útil per a simulacions de biomolècules, aquest és un mètode aproximat amb certes limitacions i problemes relacionats amb la parametrització i el tractament dels efectes d'ionització.

L'equació de Poisson–Boltzmann (PB) descriu la distribució del potencial elèctric en dissolució d'una superfície carregada (és a dir, l'entorn electroestàtic d'un solut en un dissolvent que conté ions). Tot i que aquesta equació presenta una sòlida justificació teòrica, resulta computacionalment costosa sense cap aproximació. El model de Born generalitzat (GB) és l'aproximació més emprada, que es basa a tractar el solut com a un conjunt d'esferes la constant dielèctrica de les quals és diferent a la del dissolvent extern.

La combinació comunament més emprada per models de dissolvent implícit (GBSA) contempla el model de Born generalitzat (GB), incrementat amb el mètode de l'àrea de superfície hidròfoba accessible al solvent (SA). L'ús d'aquest model en el context de la mecànica molecular es denomina MM/GBSA.

L'aproximació combinada MM/GBSA és el mètode de camp de força (generalment OPLS 2005, de l'anglès *Optimized Potentials for Liquid Simulations*), que empra el software Maestro, més ràpid per calcular l'energia lliure d'enllaç (seguint l'equació de Schrödinger) de la diferència entre les energies lliures de la proteïna, el lligand i el complex en dissolució.<sup>93</sup> Es basa en el concepte que la combinació de les energies de mecànica molecular, els termes de solvatació polar i no-polar i un terme entròpic poden donar una energia lliure d'enllaç aproximada d'un lligand a un receptor. L'energia lliure de cada espècie es descompon en termes d'energia MM en fase gas, termes de solvatació polar i no-polar i un terme entròpic, com es pot veure en l'equació 17.

$$\Delta G = \Delta E_{MM} + \Delta E_{Solv} - T \cdot \Delta S = \Delta E_{bat} + \Delta E_{vdW} + \Delta E_{coul} + \Delta G_{solv,p} + \Delta G_{solv,np} - T \cdot \Delta S$$

$$\Delta E_{MM} = \Delta E_{bat} + \Delta E_{vdW} + \Delta E_{coul}$$

$$\Delta G_{Solv} = \Delta G_{solv,p} + \Delta G_{solv,np}$$

$E_{bat}$ : suma dels termes d'enllaç, angle i torsió en el camp de força en fase gas

$\Delta G_{solv,p}$ : contribució polar a l'energia lliure de solvatació (calculada per GB)

$\Delta G_{solv,np}$ : contribució no-polar a l'energia lliure de solvatació (calculada per SASA)

$\Delta S$ : canvi en l'entropia conformacional després d'unir-se el lligand

### Equació 17

#### B.1.3. Objectius

Estudiar *in silico* el mecanisme d'acció de la iriomoteolida-2a a la seva diana quimioterapèutica (actina) per *docking* molecular, fent ús dels programes anteriorment esmentats (OMEGA, AUTODOCK VINA, AUTODOCK 4.2, X-SCORE i MM/GBSA).





## **Capítol B.2. Docking molecular**

### **B.2.1. Preparació de la proteïna**

Es va utilitzar l'estructura tridimensional de l'actina publicada per Oda *et al.*<sup>94</sup> (codi PDB 2ZWH) composta de 3 unitats monomèriques (per a G-actina, codi PDB 3EKS). Del model trimèric de la F-actina i fent ús de l'eina *Preparation Wizard* de *Maestro* es van eliminar les molècules d'aigua, els ions calci i les molècules d'ADP, es van afegir els hidrògens i es va "corregir" l'aminoàcid 4-metilhistidina a histidina. Seguidament, es va realitzar la protonació i desprotonació dels aminoàcids àcids i bàsics simulant les condicions fisiològiques (pH ~ 7.35) amb el programa *Prime*. Després, es van optimitzar les cadenes laterals per ajustar i millorar els contactes laterals entre les diferents subunitats de l'actina. El camp de força emprat va ser OPLS 2005 i les minimitzacions es van realitzar amb *MacroModel*. Per acabar, es va aplicar *AutoDock Tools* per assignar les càrregues parcials dels àtoms en la proteïna i unir hidrògens no polars.

### **B.2.2. Preparació del lligand (iriomoteolida-2a)**

El procediment és anàleg al de la preparació de la proteïna, però considerant només la protonació dels grups funcionals a pH fisiològic i les càrregues parcials dels àtoms. *Avogadro* es va emprar per comprovar els estereocentres i *AutoDock Tools* per calcular les càrregues *Gasteiger* i les torsions disponibles de la molècula.

### **B.2.3. Aproximació del càlcul**

El *docking* d'un complex lligand-proteïna presenta un elevat cost computacional, que es pot reduir considerant la proteïna com a una molècula rígida (amb només una mínima rotació i flexió dels aminoàcids de la cadena) i el lligand com a una molècula flexible amb enllaços rotables. Aquest tipus de *docking* es coneix amb el nom de *docking* rígida.

### **B.2.4. Anàlisi del lloc d'unió**

Un gran nombre de productes naturals s'uneixen a l'actina i interrompen la seva dinàmica de "polimerització" (agregació), portant a elevades citotoxicitats en nombrosos tipus de cèl·lules (Figura 12, Taula 26).

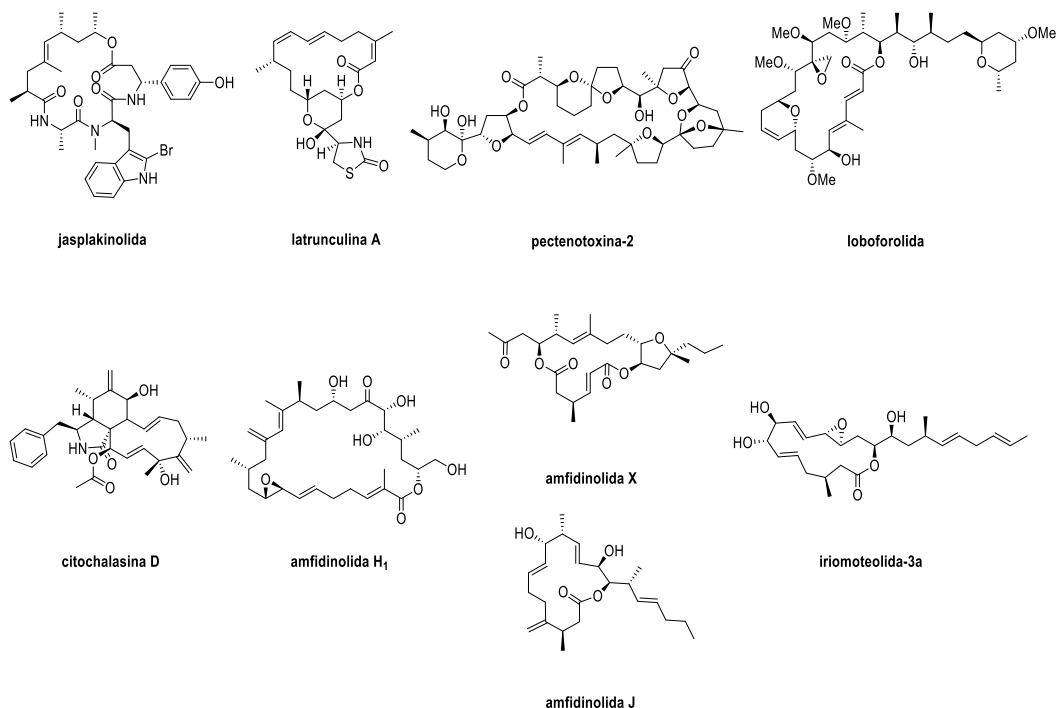


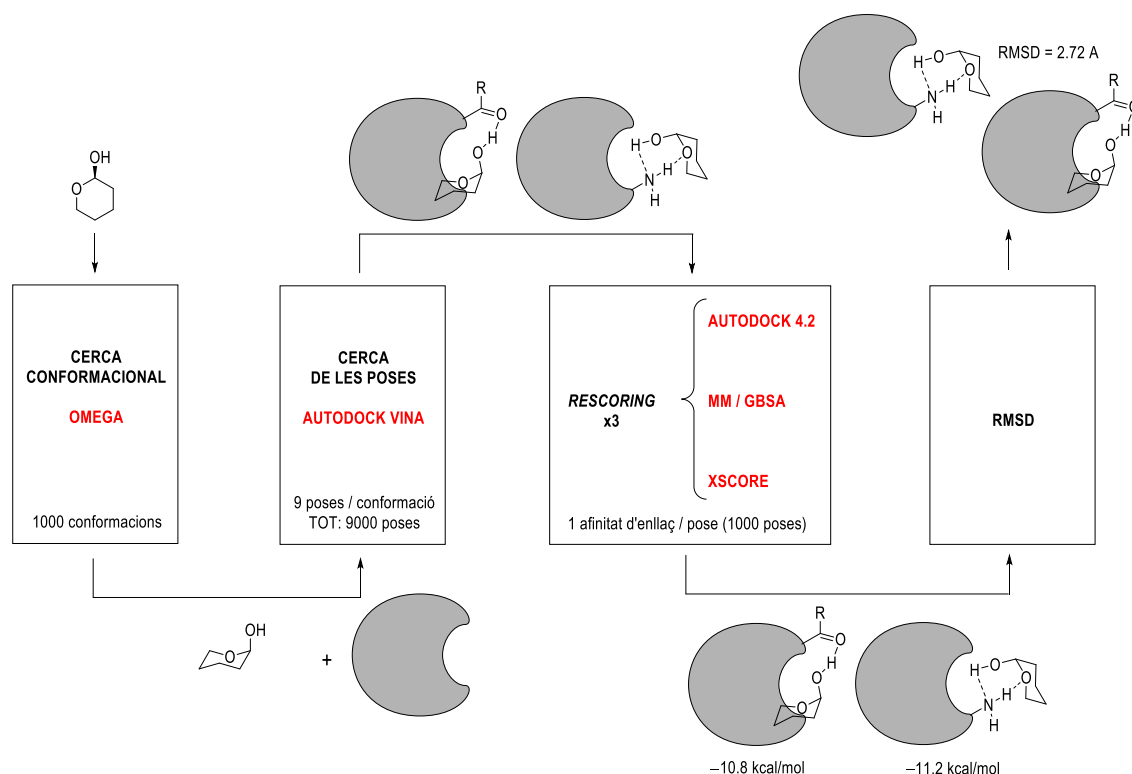
Figura 12: Productes naturals que s'uneixen a l'actina

compost (mecanisme d'acció)	lloc d'unió
<b>jasplakinolida</b> <sup>95</sup> (estabilització F-actina)	- s'ajusta a l'esqueleta del SD4 d'un monòmer i SD3 d'un altre - interacció hidrofòbica: s'apila en un altiplà format pels residus 198-202 de SD4 - la cadena lateral resta entre SD4 i SD1 d'una altre monòmer
<b>latrunculina A</b> <sup>96</sup> (no polimerització G-actina)	ponts d'H amb Tyr69 (SD2), Thr186 i Arg210 (SD4) i Asp157 (SD3)
<b>pectenotoxina-2</b> <sup>97</sup> (no polimerització G-actina)	<u>anell</u> - centrat a Leu110 i subjecte a cada costat per Pro112 i His173 - interacció hidrofòbica entre C45 i Ile75 - enllaços d'H entre O6 i Arg177 i molècula H <sub>2</sub> O, coordinada a Arg177 <u>cadena lateral</u> - pont d'H amb i Pro109 i Asn111 - interacció hidrofòbica entre hemiacetal cíclic amb la cavitat hidrofòbica Ile136, Phe375 i Asn111
<b>lobofofolida</b> <sup>98</sup> (no polimerització G-actina)	Complex lobofofolida/G-actina 2:2 <u>anell A</u> - interacció hidrofòbica amb Gly146, Arg147 i Ile345 - enllaç d'H de O3 amb Ala144 <u>anell B</u> - interacció hidrofòbica amb Gly23, Asp25, Ile341, Ile345, Ser348 i Leu349 <u>cadena lateral</u> - interacció hidrofòbica amb Tyr133, Tyr143, Thr148, Ile345, Leu346, Leu349, Thr351 i Met355.
<b>citochalasin D</b> <sup>99</sup> (estabilització F-actina)	- s'uneix a una esqueleta hidrofòbica entre els SD1 i SD3 situada entre tres hèlixs (137-145, 338-348 i 350-355), un bri (131-136), un loop i una hèlix curta del SD3 (165-176), vorejat per una cadena (107-113). - interaccions vdW amb Ile136, Tyr169, Ala170, Pro172, Met355 i Phe375. - ponts d'H amb Tyr143, Val139, Gly168, Tyr169, Ala170, Val134 i Ile136.
<b>amfidinolida H<sub>1</sub></b> <sup>100</sup> (estabilització F-actina)	- s'enllaça covalentment a Tyr198 del SD4 - enllaços d'H amb Arg196, Val247 i Gly197 ( <i>in silico</i> , càlculs) - interaccions hidrofòbiques amb Val247 i Thr249 ( <i>in silico</i> , càlculs)
<b>amfidinolides X i J</b> <sup>1e</sup> (no polimerització G-actina)	s'ajusten relativament bé a la cavitat hidrofòbica de la G-actina on s'uneix la citochalasin D ( <i>in silico</i> , càlculs)
<b>iriomoteolida-3a</b> <sup>101</sup> (estabilització F-actina)	interacció hidrofòbica amb Tyr143, Leu346, Phe352 i Phe375, i Met227 i Met283 ( <i>in silico</i> , càlculs)

Taula 26: Llocs d'unió d'alguns productes naturals

Tant les observacions de Kobayashi *et al.*<sup>100a</sup> sobre una unió covalent entre l'amfidinolida H<sub>1</sub> y la Tyr198 de la F-actina, com l'aïllament del primer complex de la jasplakinolida (JAS) amb un filament d'F-actina,<sup>95</sup> revelant una esclatxa hidrofòbica Tyr198-Thr202 on s'apila la JAS, posen en evidència les interaccions favorables dels estabilitzadors d'F-actina (com és la iriomoteolida-2a<sup>12</sup>) amb l'entorn de la Tyr198, lloc on es va centrar la *grid box* en els càlculs de *docking* molecular.

### B.2.5. Docking molecular



Esquema 113: Resum esquemàtic de tot el procés de docking molecular

#### B.2.5.1. Cerca conformacional (OMEGA)

La generació de confòrmers és necessària per a realitzar un *docking* acurat, estudiant totes les possibles conformacions del lligand al centre actiu. La cerca conformacional es va realitzar fent ús del programa OMEGA amb un mètode de mostreig per macrocicles. Es van considerar les 1000 conformacions de més baixa energia.

#### B.2.5.2. Cerca de les poses (AUTODOCK VINA)

Es va realitzar un *docking* molecular rígid amb totes les conformacions generades prèviament en l'entorn de la Tyr198 (*grid box*). Per a cada conformació, *AutoDock Vina* va generar 9 poses (les diferents 9 distribucions espacials d'una mateixa conformació del lligand a la proteïna) de més baixa energia.

### B.2.5.3. Rescoring

Es van tractar les 1000 poses de més baixa energia amb 3 mètodes de càlcul més sofisticats per comptabilitzar de manera exhaustiva l'energia d'enllaç (afinitat d'unió) lligand-receptor.

D'ara en endavant, es farà servir la següent terminologia per indicar sobre quina pose d'una conformació donada s'està avaluant la seva energia lliure d'enllaç: *núm. conf.\_núm. pose*.

#### B.2.5.3.1. AUTODOCK 4.2.

##### B.2.5.3.1.1. Càlculs

entrada	pose	$\Delta E_{\text{enllaç}}$ (kcal/mol)
1	292_2	-10.65
2	243_1	-10.41
3	882_1	-10.32
4	268_1	-9.71
5	729_1	-9.69
6	62_1	-9.68
7	62_3	-9.65
8	420_1	-9.64
9	712_4	-9.61
10	193_2	-9.55
11	234_2	-9.46
12	461_1	-9.43
13	619_1	-9.39
14	555_1	-9.35
15	616_3	-9.31
16	645_1	-9.22
17	952_1	-9.22
18	786_2	-9.20
19	51_1	-9.19
20	581_2	-9.19
...	...	...
996	121_5	-5.01
997	794_3	-4.92
998	885_2	-4.71
999	518_3	-4.59
1000	376_3	-4.41

Taula 27: Resultats proporcionats pel mètode AutoDock 4.2.

## B.2.5.3.1.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina

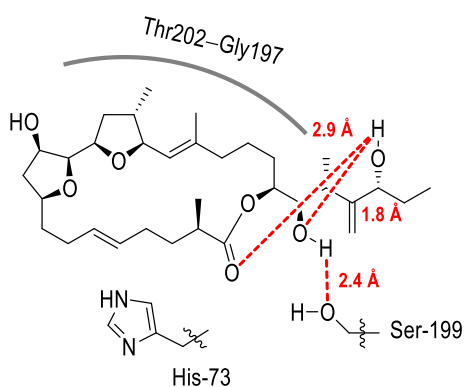
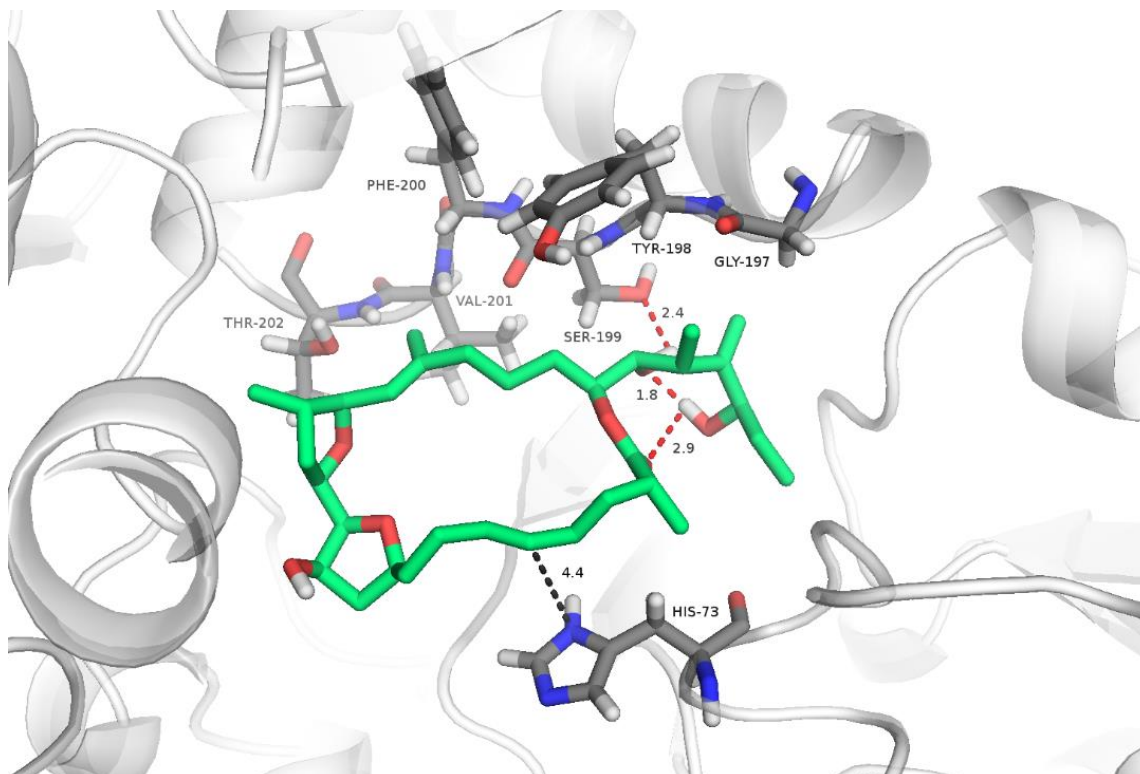


Figura 13: Principals interaccions lligand-proteïna de la pose 292\_2

A la pose **292\_2** (Figura 13), la iriomoteolida-2a es troba apilada (C<sub>14</sub>–C<sub>21</sub>) a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197, adoptant una conformació amb la cadena lateral plegada degut als enllaços d'hidrogen intramoleculars O<sub>C=O,C1</sub>–H<sub>OH,C26</sub>–O<sub>H,C23</sub> (2.9 Å i 1.8 Å, respectivament) i finalment amb la Ser199 (2.4 Å). A més a més, s'evidencia un feble apilament  $\pi$ -stacking (4.4 Å) del Csp<sup>2</sup><sub>5</sub> amb la His73.

### B.2.5.3.2. MM/GBSA

#### B.2.5.3.2.1. Càlculs

entrada	pose	kcal/mol					
		$\Delta E_{\text{enllaç}}$	$\Delta E_{\text{coulomb}}$	$\Delta E_{\text{pontH}}$	$\Delta E_{\text{lipo}}$	$\Delta E_{\text{solv}}$	$\Delta E_{\text{vdW}}$
1	859_1	-153.63	-10.77	-0.40	-49.67	27.49	-62.89
2	683_1	-151.14	-9.20	-0.27	-49.27	27.13	-57.50
3	619_1	-146.27	-0.65	-0.65	-72.68	29.76	-56.90
4	356_2	-133.39	-3.37	-0.76	-41.86	27.61	-52.46
5	243_3	-124.73	-9.13	-1.42	-51.63	31.82	-52.91
6	148_1	-123.41	-7.70	-0.35	-37.84	30.82	-49.34
7	243_4	-112.57	-6.46	-1.33	-41.39	30.04	-53.04
8	62_3	-107.58	2.10	-0.63	-76.02	27.49	-65.38
9	431_1	-105.54	-8.72	-0.63	-77.05	28.26	-63.61
10	896_1	-105.17	-10.66	-1.04	-70.61	31.35	-59.22
11	965_2	-103.74	-8.07	-0.63	-74.16	28.15	-61.09
12	119_3	-103.41	-12.82	-0.82	-74.97	34.08	-58.31
13	175_1	-103.18	-10.26	-0.55	-67.86	29.78	-58.27
14	562_1	-102.87	-10.41	-0.47	-63.48	25.99	-60.83
15	616_1	-102.21	-5.00	-0.45	-71.01	29.82	-61.77
16	46_1	-101.28	-12.73	-0.58	-68.91	33.29	-60.25
17	667_1	-101.00	-6.59	-1.05	-65.03	31.79	-67.66
18	436_1	-100.91	-9.46	-0.74	-64.33	31.00	-61.78
19	705_1	-100.55	-8.95	-1.65	-72.21	33.46	-60.95
20	719_1	-100.16	-5.03	-1.71	-60.70	27.03	-64.84
...	...	...	...	...	...	...	...
996	967_1	2286.88	-5.27	-0.41	-67.74	30.49	628.81
997	373_1	2293.17	-23.28	-0.58	-51.60	32.68	632.94
998	916_1	2309.97	-17.48	-0.64	-49.99	29.72	622.47
999	564_1	2320.08	-10.07	-0.65	-62.23	34.45	649.37
1000	117_2	3605.53	-10.85	-0.96	-44.76	27.93	1371.23

Taula 28: Resultats proporcionats pel mètode MM/GBSA

B.2.5.3.2.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina

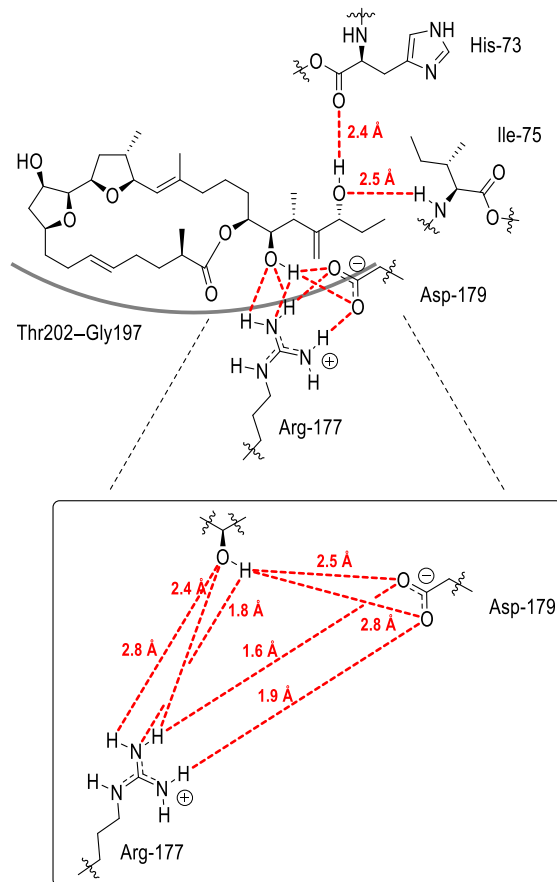
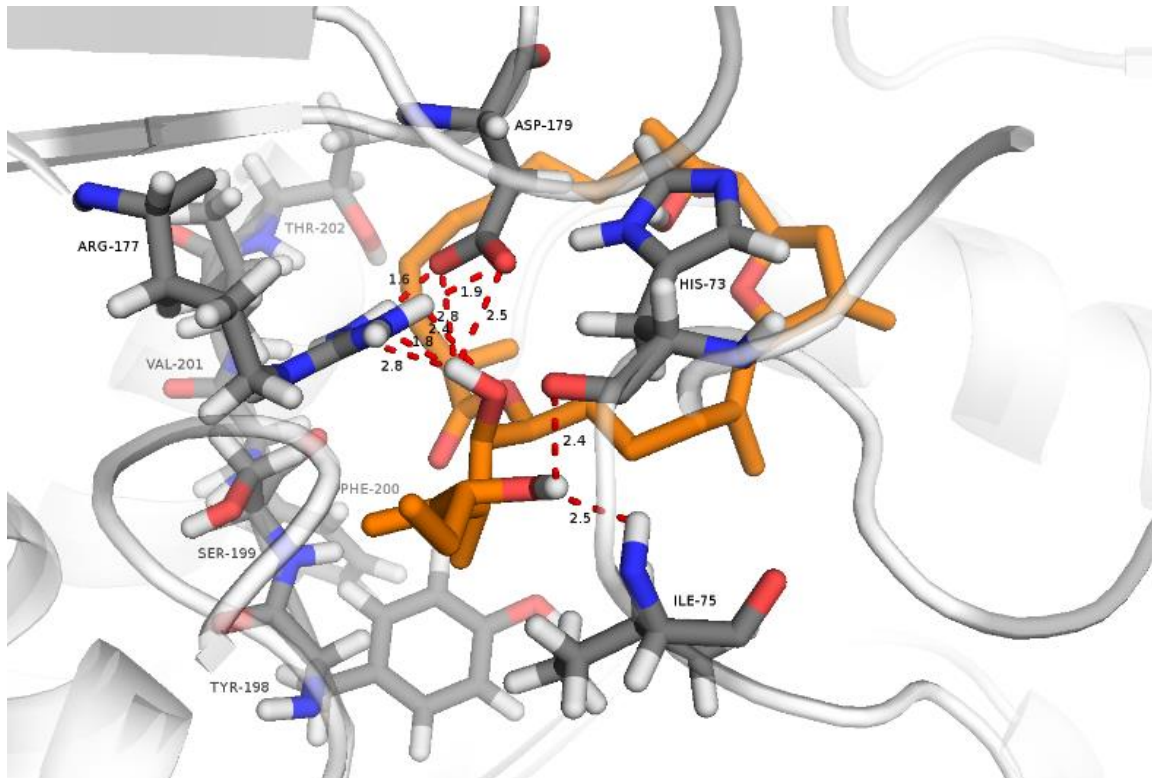


Figura 14: Principals interaccions lligand-proteïna de la pose 859\_1



A la pose **859\_1** (Figura 14), la iriomoteolida-2a es troba centrada a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197 per la cadena lateral i el fragment C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub> sense cap mena d'interacció. Presenta 2 enllaços d'hidrogen de força moderada amb la His73 (2.4 Å) i lle75 (2.5 Å) a través del grup OH<sub>C26</sub> i tot un conjunt d'enllaços d'hidrogen amb el complex iònic format pels aminoàcids Arg177 i Asp179 pel grup OH<sub>C23</sub>: H<sub>NH2,Arg</sub>–O<sub>OH,C23</sub> (2.8 i 2.4 Å), N<sub>NH2,Arg</sub>–H<sub>OH,C23</sub> (1.8 Å) i O<sub>CO2,Asp</sub>–H<sub>OH,C23</sub> (2.8 i 2.5 Å).

Com mostren els càlculs, l'elevada contribució electrostàtica d'aquesta pose lliga amb la participació del complex iònic Arg177 i Asp179 en les interaccions per enllaç d'hidrogen amb la molècula.

### B.2.5.3.3. XSCORE

#### B.2.5.3.3.1. Càlculs

entrada	pose	$\Delta E_{\text{enllaç}}$ (kcal/mol)
1	<b>616_3</b>	<b>-10.63</b>
2	726_1	-10.41
3	775_1	-10.40
4	62_3	-10.39
5	896_1	-10.38
6	619_1	-10.36
7	62_2	-10.36
8	96_1	-10.34
9	26_1	-10.29
10	645_1	-10.28
11	66_1	-10.28
12	840_1	-10.28
13	786_1	-10.26
14	785_1	-10.25
15	180_1	-10.22
16	420_1	-10.21
17	731_1	-10.20
18	386_1	-10.19
19	149_2	-10.18
20	869_1	-10.18
...	...	...
996	355_4	-8.91
997	794_3	-8.91
998	743_4	-8.88
999	908_4	-8.88
1000	518_3	-8.87

Taula 29: Resultats proporcionats pel mètode X-SCORE

## B.2.5.3.3.2. Interaccions amb el lloc d'unió de l'actina

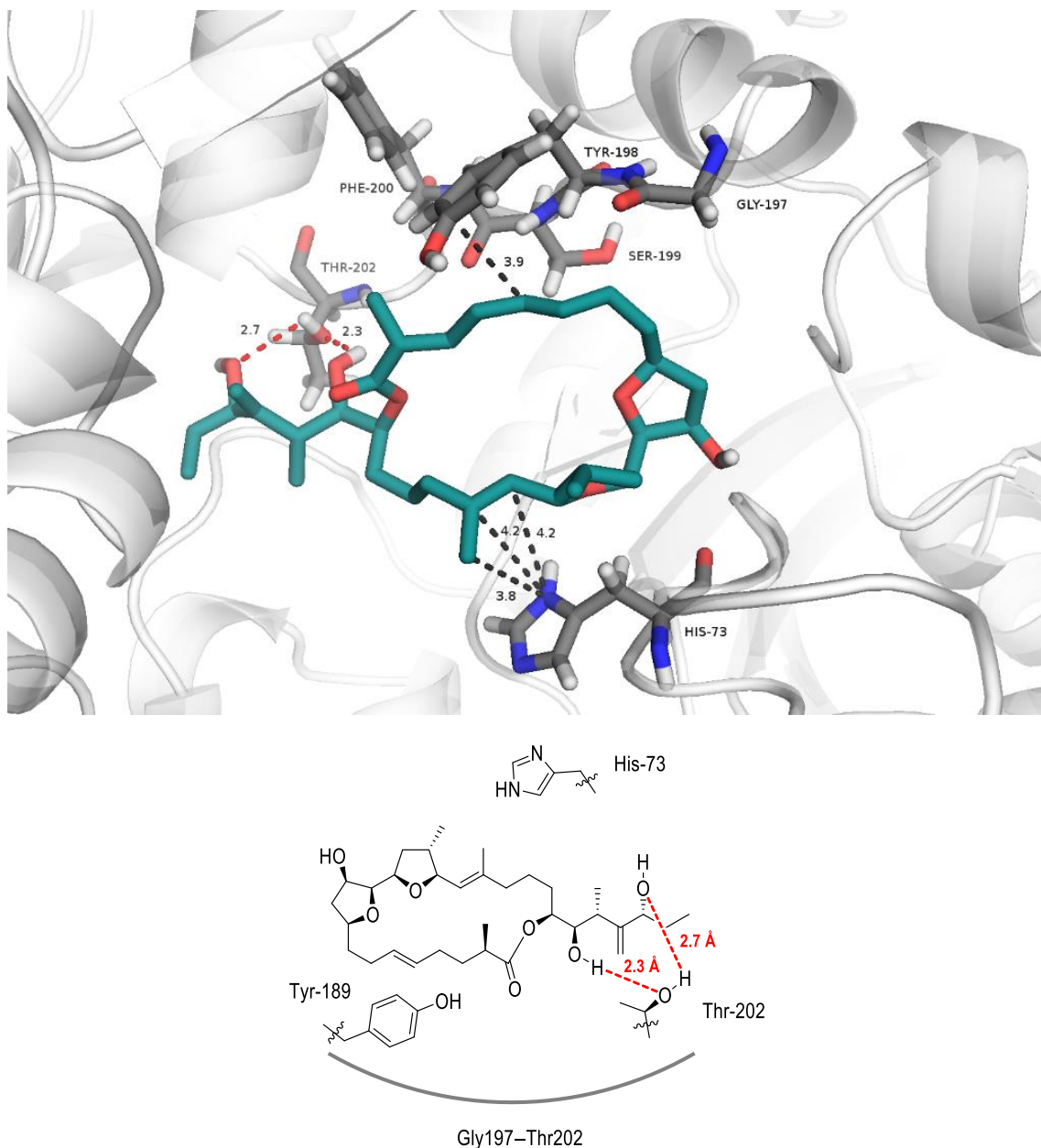


Figura 15: Principals interaccions lligand-proteïna de la pose 616\_3

A la pose **616\_3** (Figura 15), la iriomoteolida-2a es troba orientada a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197 per la cadena lateral i el fragment C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub> a través d'interaccions per enllaç d'hidrogen amb Thr202 (O<sub>OH,C26</sub>–H<sub>OH,Thr</sub> i H<sub>OH,C23</sub>–O<sub>OH,Thr</sub>, 2.7 i 2.3 Å respectivament) i  $\pi$ -stacking amb Tyr198 (3.9 Å). A més a més, la His73 s'apila feblement a l'entorn dels carbonis olefínics C<sub>17</sub> i C<sub>18</sub> (4.2 Å) i sobre el grup Me (3.8 Å).

#### B.2.5.3.4. Comparativa de poses

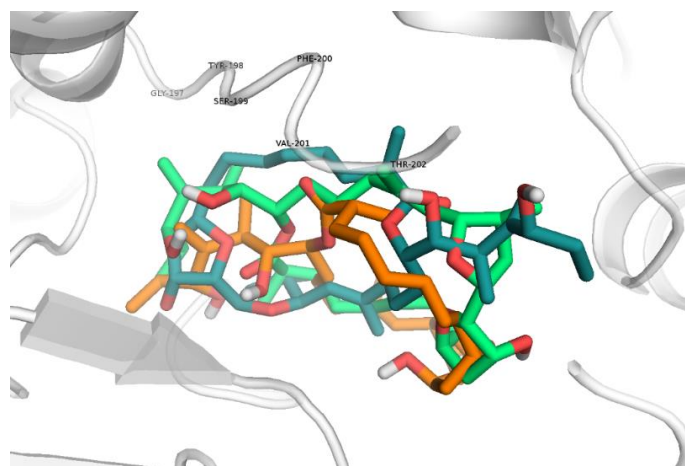


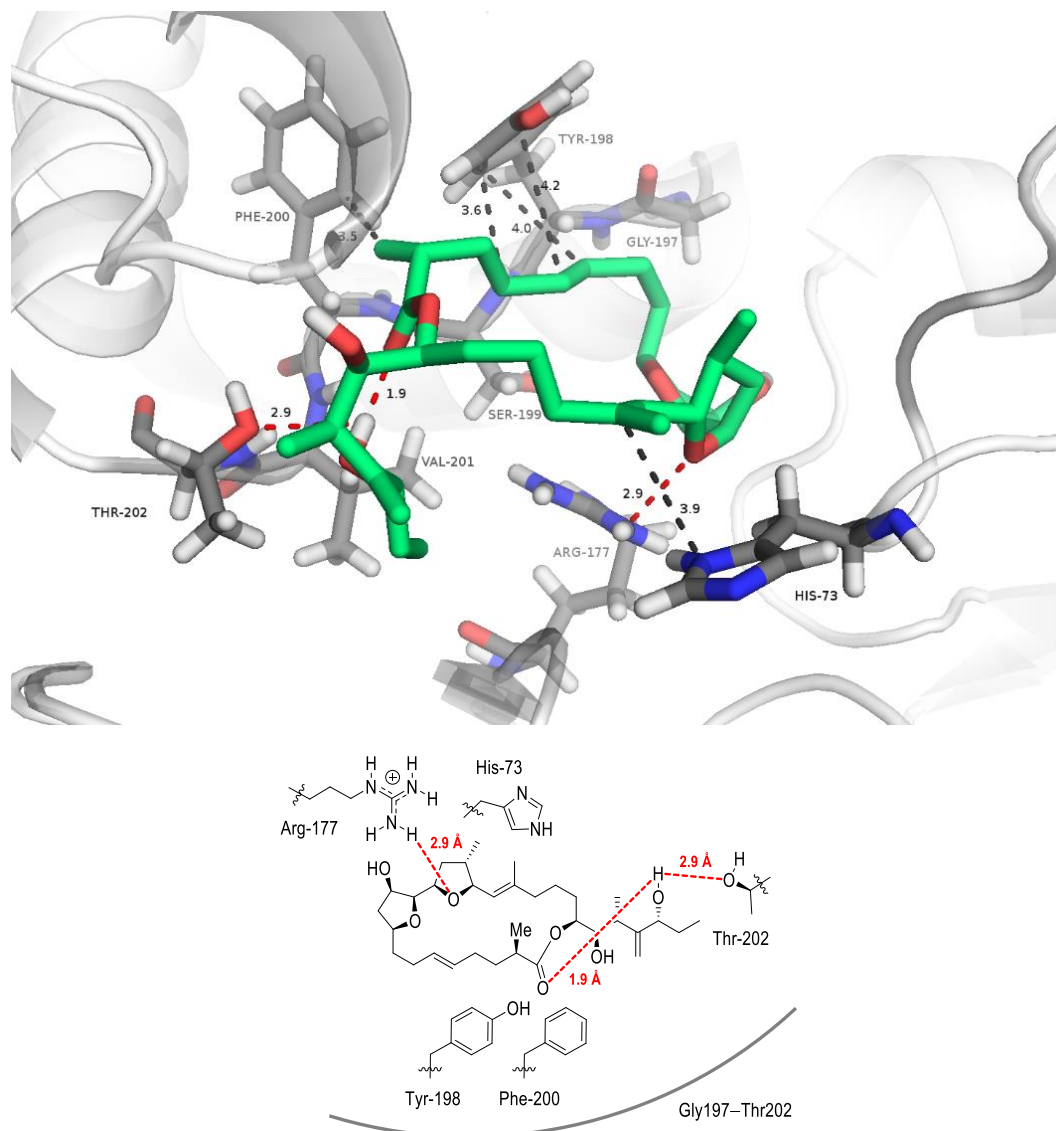
Figura 16: Superposició de les poses 292\_2 (verd), 859\_1 (taronja) i 616\_3 (blau)

Com es pot observar, els diferents càlculs de *rescorings* ordenen les poses, en funció de la seva afinitat d'enllaç, de forma diferent. Per superposició de les poses de més baixa energia (Figura 16) de cadascun dels programes (entrades 1), s'observen diferències significatives d'apilament respecte als aminoàcids Thr202–Gly197: mentre que la pose 292\_2 s'apila per la banda C<sub>14</sub>–C<sub>21</sub>, les poses 859\_1 i 616\_3 se centren per la cadena lateral i el fragment C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>, però orientades en sentit contrari. Aquesta disparitat de resultats no va conduir a cap conclusió. En canvi, per comparació dels resultats dels tres programes (Taula 30) es va confirmar la persistència de dues poses en tots ells. Tant **62\_3** com **619\_1** representen, per tant, les poses amb millors afinitats d'enllaç lligand-receptor.

entrada	AUTODOCK 4.2		MM / GBSA		XSCORE	
	pose	$\Delta E_{\text{enllaç}}$ (kcal/mol)	pose	$\Delta E_{\text{enllaç}}$ (kcal/mol)	pose	$\Delta E_{\text{enllaç}}$ (kcal/mol)
1	292_2	-10.65	859_1	-153.63	616_3	-10.63
2	243_1	-10.41	683_1	-151.14	726_1	-10.41
3	882_1	-10.32	<b>619_1</b>	-146.27	775_1	-10.40
4	268_1	-9.71	356_2	-133.39	<b>62_3</b>	-10.39
5	729_1	-9.69	243_3	-124.73	896_1	-10.38
6	62_1	-9.68	148_1	-123.41	<b>619_1</b>	-10.36
7	<b>62_3</b>	-9.65	243_4	-112.57	62_2	-10.36
8	420_1	-9.64	<b>62_3</b>	-107.58	96_1	-10.34
9	712_4	-9.61	431_1	-105.54	26_1	-10.29
10	193_2	-9.55	896_1	-105.17	645_1	-10.28
11	234_2	-9.46	965_2	-103.74	66_1	-10.28
12	461_1	-9.43	119_3	-103.41	840_1	-10.28
13	<b>619_1</b>	-9.39	175_1	-103.18	786_1	-10.26
14	555_1	-9.35	562_1	-102.87	785_1	-10.25
15	616_3	-9.31	616_1	-102.21	180_1	-10.22
16	645_1	-9.22	46_1	-101.28	420_1	-10.21
17	952_1	-9.22	667_1	-101.00	731_1	-10.20
18	786_2	-9.20	436_1	-100.91	386_1	-10.19
19	51_1	-9.19	705_1	-100.55	149_2	-10.18
20	581_2	-9.19	719_1	-100.16	869_1	-10.18

Taula 30: Comparativa de resultats

## B.2.5.3.4.1. Pose 62\_3



**Figura 17:** Principals interaccions lligand-proteïna de la pose 62\_3

A la pose **62\_3** (Figura 17), la iriomoteolida-2a es troba completament apilada a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197 per la cadena lateral, plegada per un fort pont d'hidrogen intramolecular  $\text{HO}_{\text{H,C26}}-\text{O}_{\text{C=O,C1}}$  (1.9 Å) que evita l'exposició externa de grups polars, i pel fragment  $\text{C}_1-\text{C}_7$  a través d'interaccions de van der Waals (del tipus  $\pi$ -stacking) entre el sistema olefínic  $\text{C}_6-\text{C}_7$  amb Tyr198 (3.6, 4.0 i 4.2 Å), i alquil- $\pi$  entre el grup Me i Phe200 (3.5 Å), i un enllaç d'hidrogen amb Thr202 ( $\text{HO}_{\text{H,C26}}-\text{O}_{\text{H,Thr}}$ ). A més a més, Arg177 presenta un moderat enllaç d'hidrogen amb l'àtom d'oxigen de l'anell de THF format pels  $\text{C}_{13}-\text{C}_{16}$  (2.9 Å) i una nova interacció  $\pi$ -stacking de la His73 amb el  $\text{Csp}^2_{18}$  (3.9 Å).

B.2.5.3.4.2. Pose 619\_1

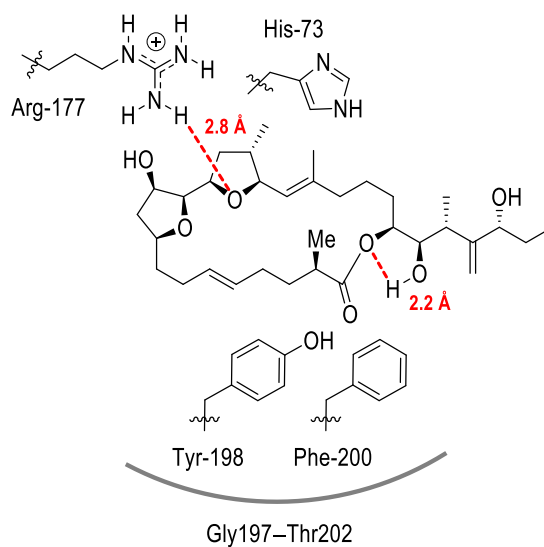
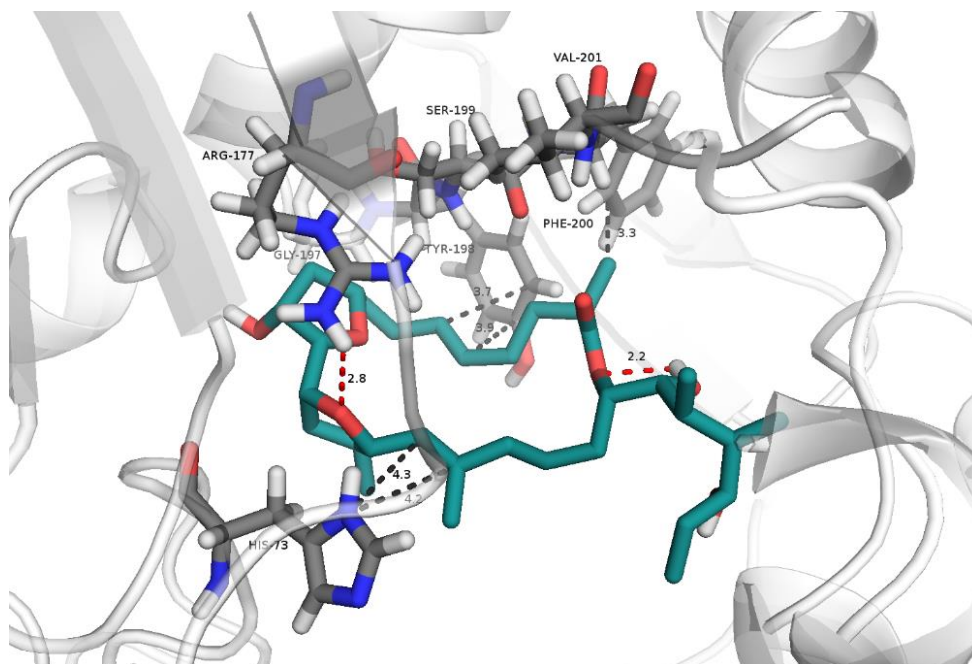


Figura 18: Principals interaccions lligand-proteïna de la pose 619\_1

A diferència de la pose **62\_3**, a la pose **619\_1** (Figura 18), tot i trobar-se la iriomoteolida-2a apilada a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197 pel sistema C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub>, la cadena lateral resta fora, presumiblement per la falta de l'enllaç d'hidrogen intramolecular H<sub>OH,C26</sub>–O<sub>C=O,C1</sub>. Ara, però, hi ha un fort pont d'hidrogen entre l'àtom d'oxigen del grup ester i el H<sub>OH,C23</sub> (2.2 Å). La resta d'interaccions que involucren la macrolactona (anell) amb la proteïna esdevenen prou semblants: interaccions del tipus  $\pi$ -stacking entre el sistema olefínic C<sub>6</sub>–C<sub>7</sub> amb Tyr198 (3.7 i 3.9 Å) i una interacció de van der Waals alquil- $\pi$  entre el grup Me i Phe200 (3.3 Å). A més a més, Arg177 presenta un moderat enllaç d'hidrogen amb l'àtom d'oxigen de l'anell de THF format pels C<sub>13</sub>–C<sub>16</sub> (2.8 Å) i unes febles interaccions de  $\pi$ -stacking de la His73 amb el sistema olefínic C<sub>17</sub>–C<sub>18</sub> (4.2 i 4.3 Å).

## B.2.5.4. RMSD

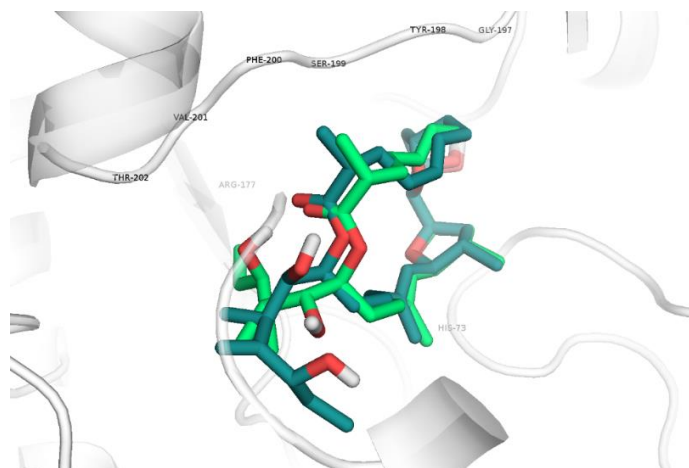


Figura 19: Superposició de les poses 62\_3 (verd) i 619\_1 (blau)

La principal diferència entre les dues poses rau en la disposició espacial de la cadena lateral. Mentre que a la *pose* **62\_3**, la cadena lateral es troba plegada per un fort enllaç d'hidrogen intramolecular, tot internant-se a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197, a la *pose* **619\_1** presenta més flexibilitat i està orientada cap a una altra direcció. Tot això indueix variacions (no tan bona superposició) entre els sistemes C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> amb aquesta darrera cavitat (mínimes variacions en les interaccions de van der Waals). La resta de l'esquelet de l'anell macrolactònic se superposa prou bé en ambdues *poses*.

pose	RMSD (Å)				
	292_2	859_1	616_3	62_3	619_1
62_3	2.14	3.41	2.39	0.00	2.17
619_1	2.38	2.40	1.78	2.17	0.00

Taula 31: RMSD entre les poses 62\_3 i 619\_1 i les poses de més baixa energia proporcionades per cada mètode

## B.2.6. Conclusions

Els càlculs de *docking* molecular prediuen que la iriomoteolida-2a s'apila a la cavitat hidrofòbica Thr202–Gly197 per la cara C<sub>1</sub>–C<sub>7</sub> amb interaccions de van der Waals del tipus  $\pi$ -stacking i alquil- $\pi$  amb Tyr198 i Phe200, respectivament. La cadena lateral es plega, en major o menor grau, per enllaços d'hidrogen intramoleculars (o amb algun aminoàcid, com la Thr202), evitant l'exposició dels grups polars. El sistema olefínic C<sub>17</sub>–C<sub>18</sub> interacciona amb la His73 ( $\pi$ -stacking). A més a més, Arg177 presenta un moderat enllaç d'hidrogen amb l'àtom d'oxigen de l'anell de THF format pels C<sub>13</sub>–C<sub>16</sub>.

Tot indica que existeix una precisa disposició espacial i conformacional lligand-receptor semblant al model de la clau (iriomoteolida-2a) i el pany (lloc d'unió de la proteïna) en catàlisi enzimàtica.

Els futurs estudis per a avaluar *in silico* l'afinitat del macròlid amb l'actina, a l'espera de finalitzar la síntesi de la molècula per dur a terme les corresponents proves biològiques *in vitro* i *in vivo*, estarien enfocats a realitzar un *docking* flexible (sense assumir l'aproximació d'un receptor rígid),

unes simulacions de dinàmica molecular a partir de les millors poses aconseguides en el càlcul i la cerca dels farmacòfors de la molècula dirigida a l'escurçament i optimització sintètica (per exemple, es podria avaluar la "saturació" d'algun doble enllaç, la supressió o canvi de configuració d'algun estereocentre, la simplificació de la cadena lateral...).

## **BLOC C**

**Intents de desenvolupar un nou mètode de macrociclació en macròlids**

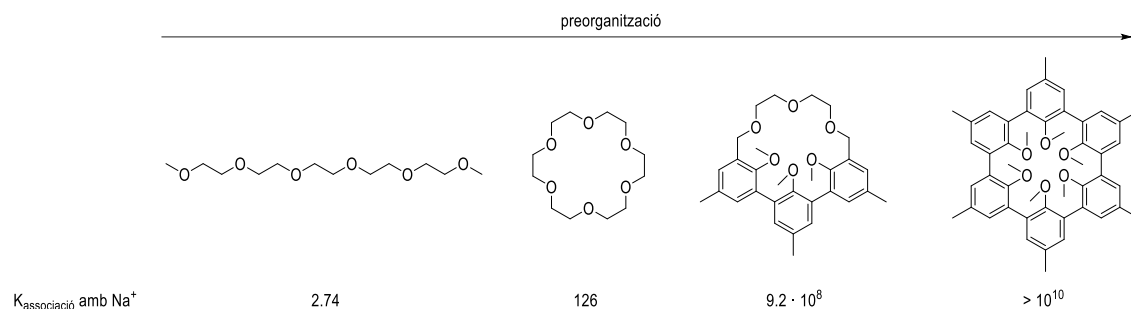




## Capítol C.1. Introducció

### C.1.1. Preorganització conformacional, configuracional i/o induïda estructuralment

Als inicis del desenvolupament de la química supramolecular, Cram va demostrar que a major organització (rigidesa) del receptor, major valor d'afinitat d'enllaç (constant d'associació) amb el lligand,<sup>102</sup> fet que va ressaltar la importància de les estructures macrocícliques (Figura 20).



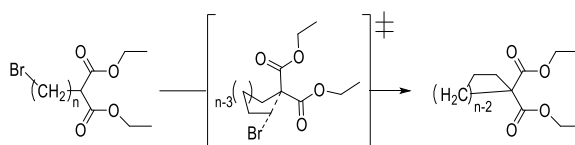
**Figura 20:** Valor de la  $K_{\text{associació}}$  en funció de l'organització estructural del receptor

Com es pot veure, les molècules macrocícliques són sistemes intrínsecament preorganitzats. En general, les interaccions supramoleculares entre lligand-receptor impliquen canvis conformacionals en ambdós sistemes fins arribar a un ajustament òptim entre grups o regions complementàries. Aquesta reordenació conformacional presenta un cost energètic que redueix el valor  $\Delta G$  final per a la formació d'espècies supramoleculares (Equació 18).

$$\Delta G_{\text{complexació}} = \Delta G_{\text{interacció}} - \Delta G_{\text{reordenació}}$$

**Equació 18**

L'èxit d'una macrociclació implica un delicat balanç entre factors termodinàmics i cinètics. De fet, les condicions d'alta dilució (HDC) afavoreixen una reacció intramolecular sota control cinètic. Casadei *et al.* van determinar els paràmetres cinètics per a la ciclació de 2-( $\omega$ -bromoalquil)malonats (Taula 32).<sup>103</sup>



entrada	n	cicle	$k_{\text{intra}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	rendiment (%)
1	3	4	$4.2 \cdot 10^{-1}$	quantitatiu
2	4	5	$6.0 \cdot 10^2$	quantitatiu
3	5	6	$7.2 \cdot 10^{-1}$	quantitatiu
4	6	7	$6.3 \cdot 10^{-3}$	99
5	7	8	$1.1 \cdot 10^{-4}$	13
6	11	12	$2.9 \cdot 10^{-4}$	29
7	12	13	$5.3 \cdot 10^{-4}$	46
8	16	17	$2.1 \cdot 10^{-3}$	73
9	20	21	$3.1 \cdot 10^{-3}$	77

**Taula 32:** Valors de  $k_{\text{intra}}$  en funció de la mida del cicle

Els resultats es van interpretar considerant diversos factors: l'impediment estèric de l'estat de transició per interaccions transanulars i torsionals i la contribució entròpica que desafavoreix la formació d'anells grans per processos intramoleculars, tots ells fent créixer la constant cinètica. Com era de preveure, l'anell de 5 membres (entrada 2) va ser el més afavorit. La formació dels anells de 4 i 6 membres està associada amb un grau superior de tensió a l'estat de transició (entrades 1 i 3, respectivament). La formació d'anells de més de 6 baules està desfavorida (entrades 5-7), mentre que per anells de 12 baules en endavant els rendiments es van tornar a recuperar (mai superant els valors per a un anell de 5 membres), per disminució de les repulsions transanulars.

En un procés controlat termodinàmicament, les energies de Gibbs relatives de totes les espècies implicades estan directament relacionades amb la seva distribució relativa en l'equilibri. Per tant, l'ús de reaccions reversibles permet la preparació de compostos macrocíclics sota control termodinàmic sempre que siguin més estables que els seus oligòmers. Tot i que la formació d'anells petits està desfavorida sota control termodinàmic degut a la tensió anular, és possible la formació d'anells grans.

Aquesta preorganització intrínseca favorable es pot considerar que és conformacional o configuracional.<sup>104</sup> Les preferències conformacionals en molècules i intermedis acíclics poden afavorir la presència de conformacions plegades en les quals la distància entre els seus extrems és curta, afavorint la ciclació i no la formació d'oligòmers llargs. En són exemple: a) la presència d'un grup *gem*-dimetil (efecte Torpe–Ingold) que genera una compressió angular que aproxima els altres substituents en l'espai tot afavorint reaccions intramoleculars; b) la presència d'interaccions intramoleculars com els enllaços d'hidrogen, els apilaments per  $\pi$ -stacking... La preorganització configuracional es pot considerar com un cas particular de preorganització conformacional on les preferències conformacionals estan associades amb la configuració dels estereocentres. Exemples: a) el grau de flexibilitat d'una insaturació pot apropar (enllaç *Z*) o no (enllaç *E*) els extrems d'una molècula; b) la presència de substituents en posició  $\alpha$  al grup carboxil pot desfavorir la macrolactonització (impediment estèric).

A banda d'aquestes preferències conformacionals, l'ús d'agents quelatants (com alguns metalls de transició) poden originar un plegament de la molècula per coordinació dels seus àtoms o grups funcionals al centre metàl·lic.

### C.1.2. Metodologia sintètica de macrociclació

Els compostos macrocíclics poden oferir funcionalitat i complexitat estereoquímica d'una manera conformacionalment restringida. Degut a la fascinant activitat biològica i complexitat sintètica s'han dedicat molts esforços per desenvolupar mètodes eficients per a la preparació de macrocicles. De fet, els macrocicles presenten un gran nivell de preorganització estructural respecte als compostos anàlegs de cadena oberta.

### C.1.2.1. Macrolactonització

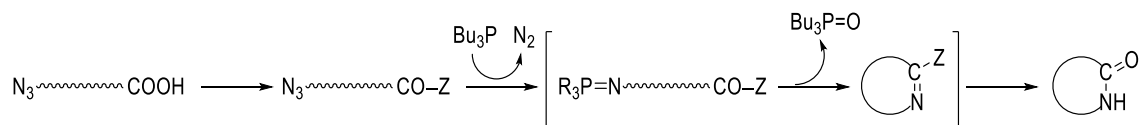
En general, les aproximacions més freqüents provenen de la lactonització d'àcids carboxílics i alcohols (seco-àcids) emprant diferents estratègies d'activació (Esquema 117):

- a) Activar el grup àcid per augmentar l'electrofilia del grup carbonil:
  - Tioesterificació amb (PyS)<sub>2</sub> (Corey–Nicolau)<sup>105</sup>
  - Formació d'un anhidrid mixt i activació en medi bàsic amb 2,4,6-Cl<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>COCl (Yamaguchi)<sup>106</sup> o (2-Me-6-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (Shiina)<sup>107</sup>
  - Formació d'un ester etoxivinílic amb HCCOEt i [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimè)]<sub>2</sub> en medi àcid (Kita–Trost)<sup>108</sup>
  - Ús de la DCC com agent activant (Woodward).<sup>109</sup> Optimització (Keck–Boden).<sup>110</sup>
- b) Convertir el grup alcohol en un bon grup sortint que faciliti l'atac d'un anió carboxilat
  - Reacció de Mitsunobu (DEAD i PPh<sub>3</sub>)<sup>111</sup>
  - Altres grups sortints com halurs, mesilats, sulfonis... en presència de base (S<sub>N</sub>2 amb inversió de la configuració)<sup>112</sup>

### C.1.2.2. Macrolactamització

- a)  $\omega$ -**Amino**àcids. L'enfocament més comú i eficient és fer reaccionar el grup amino amb el grup carboxílic activat (Esquema 118).
  - Hi són aplicables els mètodes per a la formació d'un ester actiu en macrolactonització.
  - Anhidrid mixt C-P (Masamune<sup>113</sup>–Corey<sup>114</sup>).
  - Ús d'una carbodiimida i un additiu acoblant (HOBt, HOPO...). Existeixen agents acoblants que incorporen ambdues subunitats (HATU, HBTU...)
- b)  $\omega$ -**Azido**àcids. La macrolactamització de  $\omega$ -aminoàcids presenta certs problemes tàctics (insolubilitat de  $\omega$ -aminoàcids en certs dissolvents, activació de l'àcid carboxílic sense la prematura desprotecció del grup amina...). D'aquí la conveniència de treballar amb  $\omega$ -azidoàcids, compostos que es poden convertir *in situ* en les respectives amines primàries. Es requereixen reactius extremadament actius i quimioselectius per reduir el grup azida a amina en condicions d'alta dilució i sense afectar l'àcid carboxílic activat.
  - Complexes de Sn.<sup>4z</sup> Complexos amb la fórmula [Et<sub>3</sub>NH][Sn(SR)<sub>3</sub>] redueixen azides orgàniques i grups nitro però no grups carbonil. Entre altres maneres, es poden preparar fent reaccionar fosfines amb tiolats d'estany(IV).
  - Fosfines. S'empren fosfines en la reacció de Staudinger per a la reducció d'azides a amines.<sup>115</sup> Es forma un intermedi iminofosforà que per hidròlisi genera l'amina desitjada i òxid de fosfina.

El nostre grup ha reportat un procediment alternatiu de macrolactamització<sup>116</sup> que es basa en l'atac d'un iminofosforà (a partir d'una azida) a un carboxil activat, fent la macrolactama i l'òxid de trialquilfosfina (Esquema 114).



Esquema 114: Mètode de macrolactamització d'un ω-azidoàcid amb R<sub>3</sub>P

Es va observar que els anhídrids mixtos proporcionen millors resultats que els tio- i selenoesters (PySSPy, PhSeSePh) i, entre ells, l'anhídrid derivat del clorur de 3,5-dinitrobenzoil era encara més prometedor que el derivat 2,4,6-triclorobenzoil. En presència de DMAP, els rendiments van augmentar lleugerament. També es va assajar amb èxit models més complexos, com azides secundàries (i ramificades) i amb ramificacions al C<sub>α</sub> del grup carboxil.

Com que la regioselectivitat és un problema inherent quan s'empren anhídrids mixtos (l'intermedi iminofosforà pot atacar ambdós grups carbonils), la recerca del grup es va centrar en la ciclació de ω-azidoselenoesters (Bu<sub>3</sub>P, PySeSePy).<sup>117</sup>

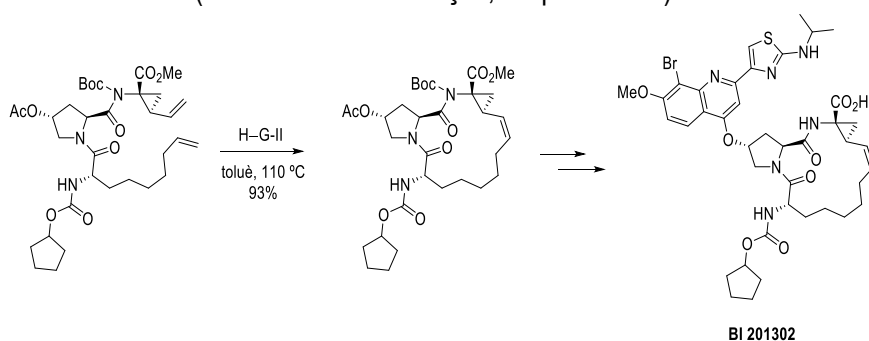
### C.1.2.3. Reaccions de *cross-coupling* C-C catalitzades per metalls de transició

- Suzuki
  - Heck
  - Julia–Kocienski, Wittig, Grignard, Nozaki–Hiyama–Kishi... (aldehid + nucleòfil)
  - Stille
  - Sonogashira
- (Esquema 119)

### C.1.2.4. Ring-closing metàtesi (RCM)

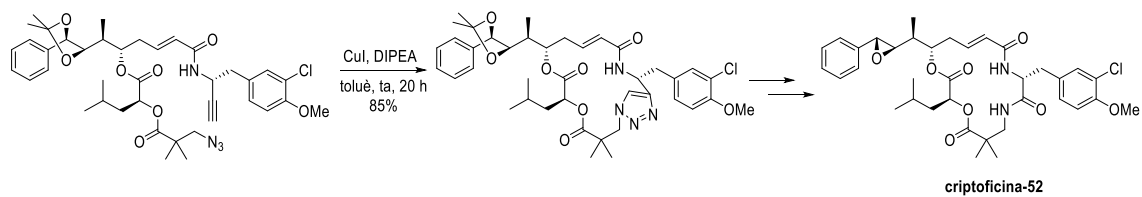
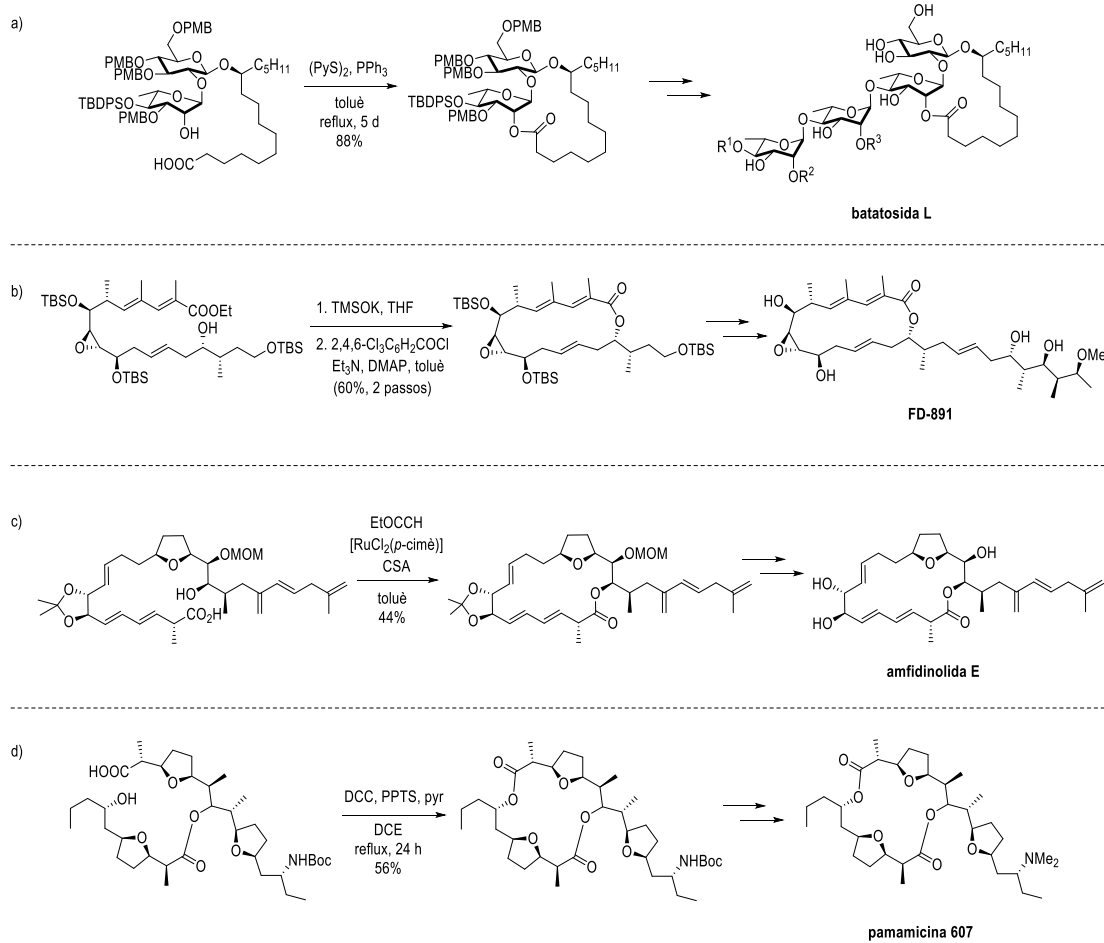
Les reaccions de metàtesi han esdevingut una eina extremadament eficient per a la formació d'enllaços C-C.

- Alkene-metathesis* (RCM de dobles enllaços, Esquema 115)

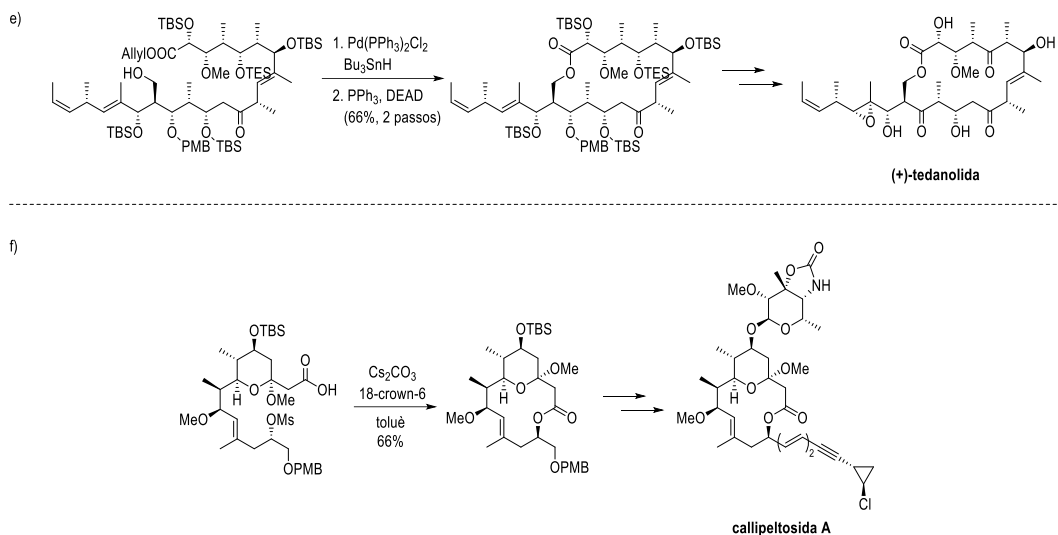


Esquema 115: Síntesi total de l'inhibidor de proteasa HCV BI 201302<sup>118</sup>

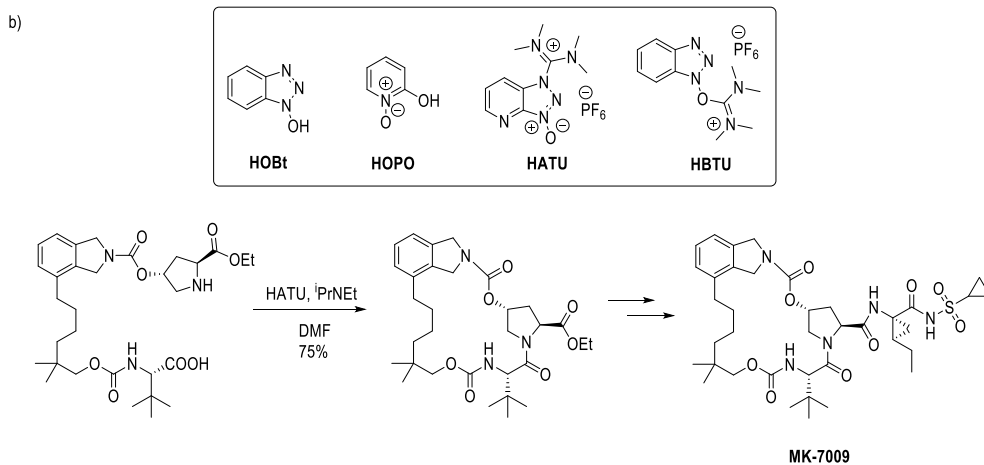
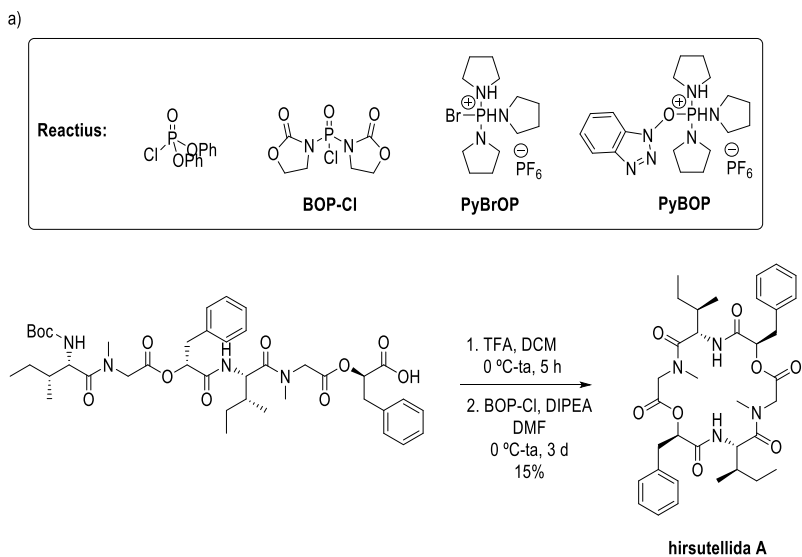
- Enyne-metathesis* (RCM d'un doble i triple enllaç)
- Alkyne-metathesis* (RCM d'alquins)

**C.1.2.5. Reaccions click (CuAAC, copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition)**

**Esquema 116: Síntesi total de la criptoficina-52<sup>119</sup>**

**Esquema 117: a) síntesi total de la batatosida L;<sup>120</sup> b) síntesi total de FD-891;<sup>121</sup> c) síntesi total de l'amfidinolida E;<sup>122</sup> d) síntesi total de la pamamicina 607<sup>123</sup>**

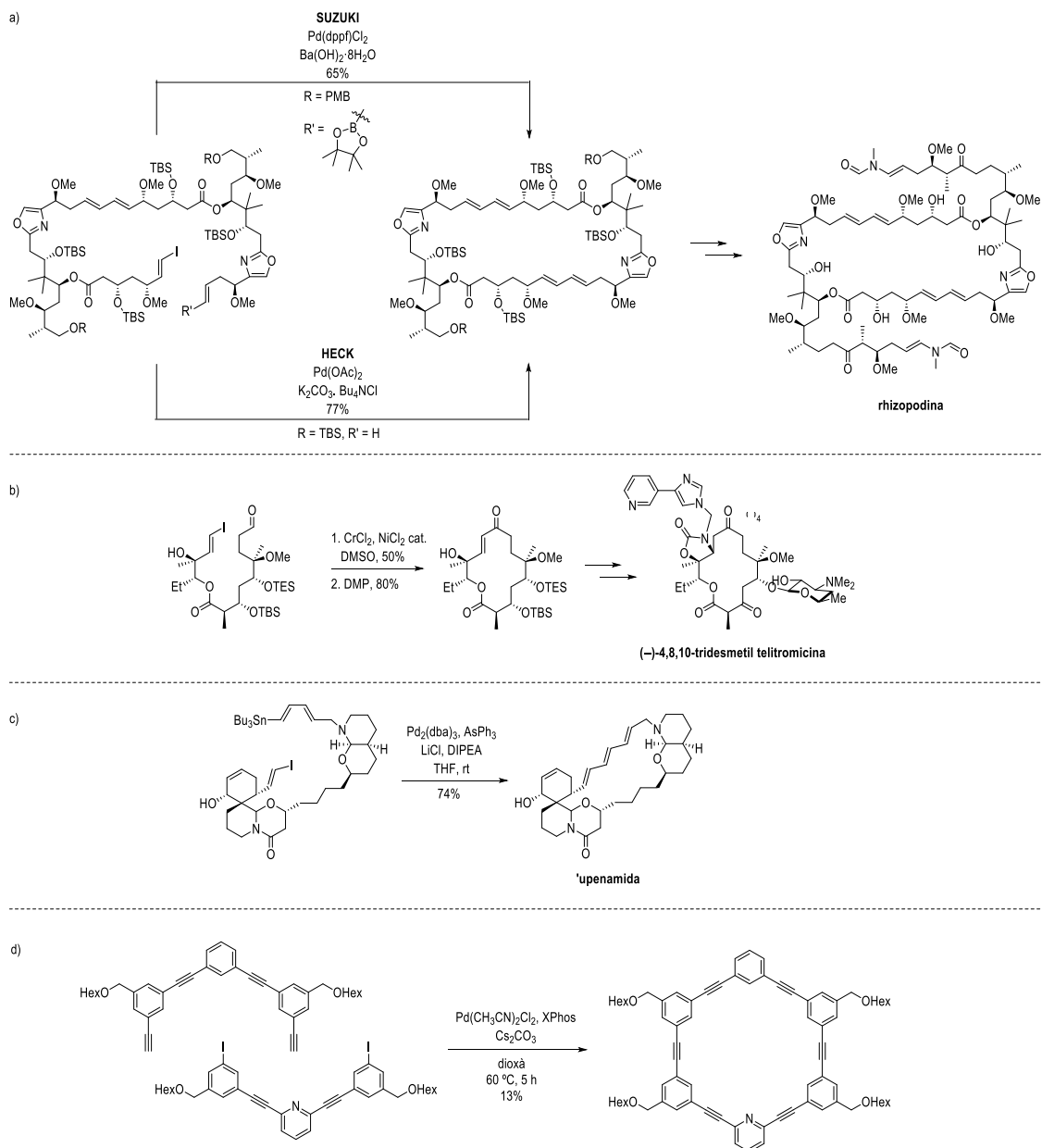
**Bloc C: Intents de desenvolupar un nou mètode de macrociclació en macròlids**



**Esquema 117b:** e) síntesi total de la (+)-tedanolida;<sup>124</sup> f) síntesi total de la callipeltosida A<sup>125</sup>



**Esquema 118:** a) síntesi total de la hirsutellida A;<sup>126</sup> b) síntesi total del MK-7009<sup>127</sup>



**Esquema 119:** a) síntesi total de la rhizopodina;<sup>128</sup> b) síntesi total de la (-)-4,8,10-tridesmetil telitromicina;<sup>129</sup> c) síntesi total de la 'upenamida;<sup>130</sup> d) síntesi total de la SPM<sup>131</sup>

### C.1.3. Metàtesi

L'etimologia de la paraula metàtesi prové del grec μεταθεσιζ (metàtesi) que significa transposició. La metàtesi d'olefines es basa en la redistribució de fragments d'alquens (olefines) per escissió i regeneració de dobles enllaços C-C. Per l'elucidació del mecanisme de reacció i el descobriment d'una àmplia varietat de catalitzadors altament actius, Y. Chauvin, R. H. Grubbs i R. R. Schrock van guanyar el premi Nobel en Química el 2005.

Els catalitzadors heterogenis es preparen per una activació *in situ* d'un halur metàl·lic amb organoal·lans o organoestannans (p. ex.:  $\text{WCl}_6\text{-EtOH-EtAlCl}_2$ ) sobre alumina. Els catalitzadors homogenis es classifiquen com a catalitzadors de Schrock (complexos de Mo(VI) i W(VI) amb

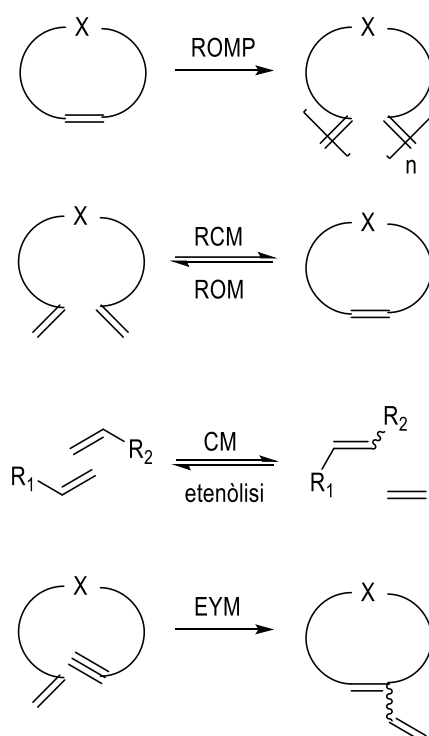


ligands alcòxid i imido), i de Grubbs (Ru(II) amb un carbenoid). Existeix una variant d'aquest darrer cas on es fa servir un lligand quelatant (catalitzadors de Hoveyda–Grubbs).

Les reaccions de metàtesi estan governades, en principi, per control termodinàmic i, per tant, tots els intermedis i productes de reacció es troben en equilibri. En síntesi, aquest problema es resol fent ús de substrats amb dobles i triples enllaços terminals: la formació d'etilè (o acetilè) desplaça l'equilibri cap a la formació de productes.

### C.1.3.1. Tipus de metàtesi d'olefines (Esquema 120)

- *Cross metathesis* (CM, metàtesi creuada)
- *Ring-opening metathesis* (ROM, metàtesi d'obertura d'anell)
- *Ring-closing metathesis* (RCM, metàtesi de tancament d'anell)
- *Ring-opening metathesis polymerization* (ROMP, polimerització per metàtesi d'obertura d'anell)
- *Acyclic diene metathesis* (ADMET, metàtesi de diens acíclics)
- *Ethenolysis* (etenòlisi)
- *Enyne metathesis* (EYM, metàtesi d'enins)



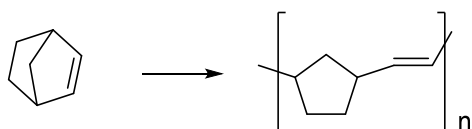
Esquema 120: Tipus de metàtesi d'olefines

### C.1.3.2. Mecanisme de reacció

#### C.1.3.2.1. Elucidació: resum històric

1955 – K. Ziegler va descobrir la conversió d'etilè a 1-butè en lloc d'un hidrocarbur de cadena llarga.<sup>132</sup>

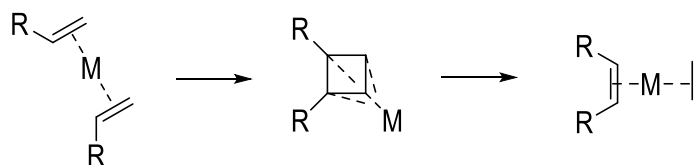
1960 – El grup de Du Pont va polimeritzar el norbornè emprant  $\text{LiAl}[(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]_4$  i  $\text{TiCl}_4$ ,<sup>133</sup> i H. S. Eleuterio va patentar l'ús del sistema  $\text{WCl}_6/\text{AlEt}_2\text{Cl}$  (Esquema 121).<sup>134</sup>



Esquema 121: Polimerització del norbornè

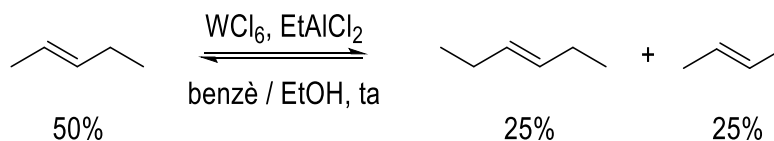
1964 – G. Nata va observar la formació d'un polímer insaturat en deixar polimeritzar el ciclopentè amb halurs de tungstè i molibdè.<sup>135</sup>

1964 – Els investigadors de la *Phillips Petroleum Company* van descriure la desproporció olefínica en presència de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{W}(\text{CO})_2$  i  $\text{MoO}_3$  en  $\text{Al}_2\text{O}_3$  en, per exemple, l'obtenció de mescles equimolars d'etilè i 2-butè a partir de propilè a través d'un mecanisme de reacció (prohibit per simetria segons les regles de Woodward–Hoffmann) que involucra un complex ciclobutà (anomenat per ells, quasiciclobutà) i metall (Esquema 122).<sup>136</sup>



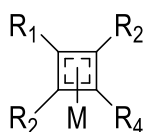
Esquema 122: Desproporció olefínica a través d'un intermedi quasiciclobutà-metall

1967 – Les companyies *Goodyear Tire* i *Rubber Company* van descriure un sistema catalític per a la metàtesi del 2-pentè basat en  $\text{WCl}_6 / \text{EtAlCl}_2 / \text{EtOH}$ . Van anomenar aquesta reacció *metàtesi d'olefines* (formalment, *desproporció d'olefines*, Esquema 123).<sup>137</sup>



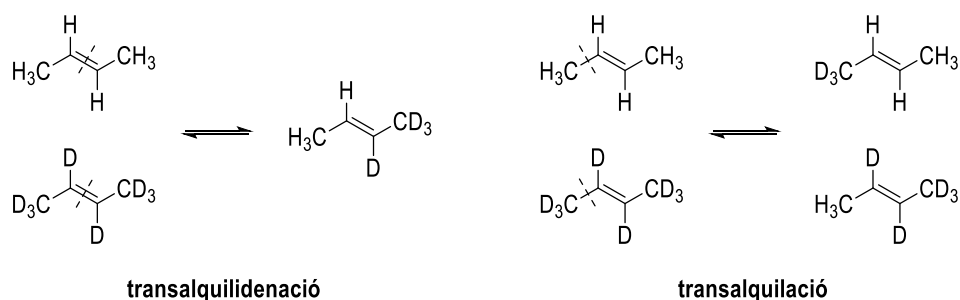
Esquema 123: Primera desproporció olefínica amb el nom de *metàtesi d'olefines*

1967 – N. Calderon va suggerir un mecanisme de reacció que involucrava com a intermedi una espècie  $\pi$ -ciclobutà-metall (Esquema 124).<sup>138</sup>



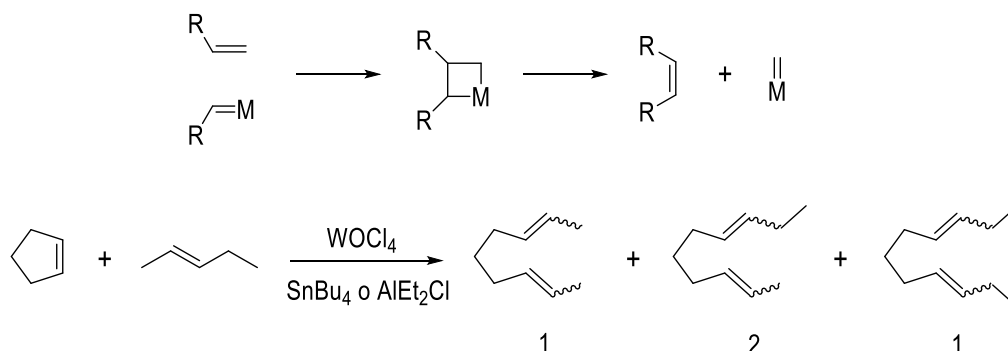
Esquema 124: Intermedi  $\pi$ -ciclobutà-metall segons Calderon

1968 - El grup Goodyear va demostrar que el mecanisme de reacció es basava en una transquilidenació (i no una transquilació) fent reaccionar el 2-butè amb el seu isotopòleg deuterat (Esquema 125).<sup>139</sup>



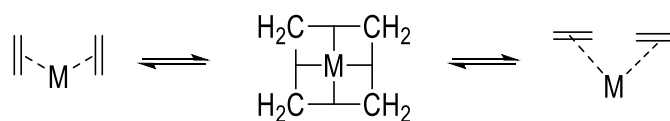
**Esquema 125:** Confirmació de la transquilidenació en un procés de metàtesi

1971 – Y. Chauvin, de l'Institut Français du Pétrole, va proposar un intermediari de 4 membres metal·lacíclic<sup>140</sup> per explicar la distribució estadística de productes trobats en certes reaccions de metàtesi (Esquema 126).<sup>135,136,141</sup>



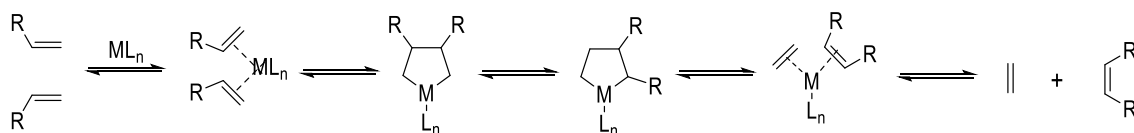
**Esquema 126:** Proposta d'un intermediari de 4 metal·lacíclic per donar explicació a evidències experimentals

1971 – R. Pettit va proposar un mecanisme alternatiu basat en un intermediari tetrametilènic amb  $Csp^3$  amb un centre metàl·lic amb múltiples enllaços 3 centres-2 electrons (Esquema 127).<sup>142</sup>



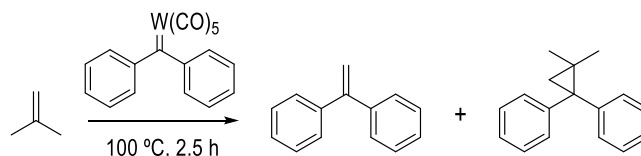
**Esquema 127:** Hipòtesi d'un intermediari tetrametilènic amb  $Csp^3$  a un centre metàl·lic

1972 – R. H. Grubbs va proposar un intermediari metal·lacíclic amb 5 àtoms de carboni (Esquema 128).<sup>143</sup>



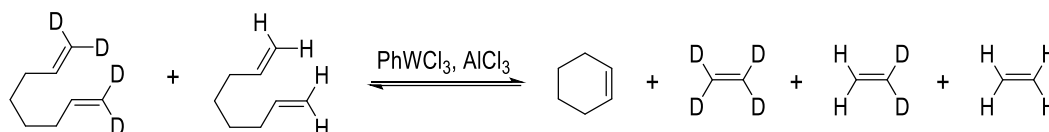
**Esquema 128:** Proposta d'un intermediari metal·lacíclic de 5 baules

1974 – C. P. Casey va ser el primer a emprar carbens (alquilidens metàl·lics) en reaccions de metàtesi (Esquema 129).<sup>144</sup>


**Esquema 129:** Primera reacció de metàtesi amb carbens

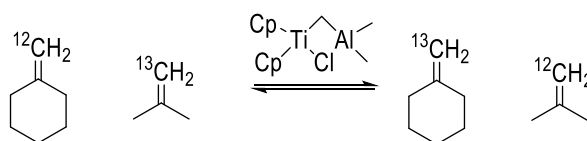
1975 – T. J. Katz va arribar a la mateixa conclusió que Y. Chauvin (intermedi: metal·laciclobutà) fent reaccionar una mescla de ciclooctè, 2-butè i 4-octè amb un catalitzador de molibdè.<sup>145</sup>

1976 – R. H. Grubbs va corroborar el mecanisme de Y. Chauvin (presència d'una espècie carbènica) veient la distribució de productes en un estudi de marcatge isotòpic (Esquem 130).<sup>146</sup>

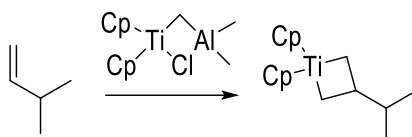

**Esquema 130:** Corroboració del mecanisme de Chauvin d'acord a la distribució de productes

En cas que la seva primera proposta fos certa, no s'hauria d'haver obtingut l'espècie  $\text{H}_2\text{C}=\text{CD}_2$ .

1978 – F. N. Tebbe va introduir el primer sistema pràctic de metàtesi emprant marcatge isotòpic (Esquema 131).<sup>147</sup>


**Esquema 131:** Sistema de metàtesi amb marcatge isotòpic

1980 – R. H. Grubbs va aïllar l'intermedi metal·laciclobutànic proposat (Esquema 132).<sup>148</sup>

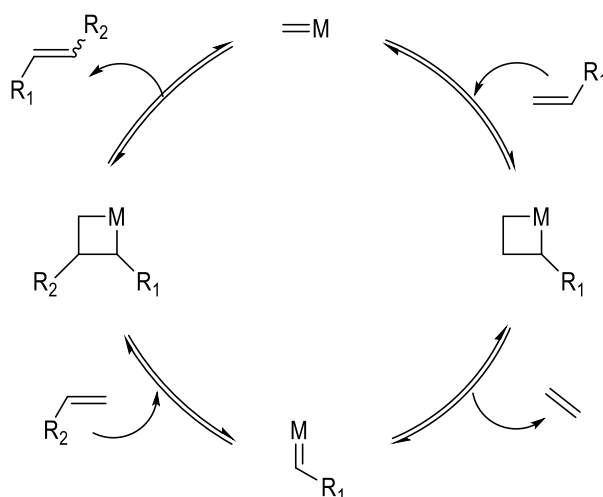

**Esquema 132:** Aïllament del primer intermedi metal·laciclobutànic

1986 – El grup de R. H. Grubbs van aïllar un compost similar en la síntesi total del capnellè<sup>149</sup> i va avaluar la polimerització del norbornè mediada per metàtesi (reactiu de Tebbe).<sup>150</sup>

1987 – R. H. Grubbs i R. R. Schrock van descriure la polimerització del norbornè emprant un complex carbènic de tungstè.<sup>151</sup>

### C.1.3.2.2. Mecanisme

Hérisson i Chauvin van ser els primers a proposar el mecanisme àmpliament acceptat de la metàtesi iniciada per un carbè (alquilidè metàl·lic).<sup>140</sup> La cicloaddició directa [2+2] de dos alquens està formalment prohibida per simetria i és per això que presenta una elevada energia d'activació. El mecanisme de Chauvin involucra una cicloaddició [2+2] del doble enllaç d'un alquè amb un alquilidè metàl·lic per formar un intermedi metal·laciclobutànic. El metal·laciclobutà generat pot cicloeliminar (cicloversió) tot donant les espècies de partida o bé un nou alquè i alquilidè (Esquema 133). La interacció amb els orbitals d del metall disminueix suficientment l'energia d'activació com perquè la reacció tingui lloc fins i tot a temperatures moderades.



Esquema 133: Cicle catalític d'una reacció de metàtesi

La metàtesi d'olefines implica petits canvis d'entropia per alquens no tensionats. La distribució de productes està determinada en termes d'entropia segons el principi de Le Châtelier. La *cross* metàtesi i la *ring-closing* metàtesi són conduïdes per l'evolució, entròpicament favorable, a etè o propè, gasos que es poden eliminar fàcilment del sistema. L'etenòlisi pot ser afavorida per altes pressions d'etilè (increment de la concentració d'etè en solució). La *ring-opening* metàtesi es pot afavorir per addició d'un gran excés d'una  $\alpha$ -olefina (p. ex., estirè) i la força motriu que la dirigeix és l'alliberament de la tensió d'anell. La formació de cicles de 5 i 6 baules en RCM està afavorit entàlpicament. Per a cicles més grans, la reacció pot ser controlada cinèticament en condicions d'alta dilució (HDC) i per efectes Thorpe–Ingold. El mateix substrat de la RCM pot també experimentar ADMET, afavorida per altes concentracions.

### C.1.4. Equilibris en *ring-closing* metàtesi

#### C.1.4.1. Factors termodinàmics

Mentre que en la ROMP la tensió anular actua com a factor entàlpic, en RCM és l'alliberament d'etilè el factor entròpic. La rellevància de l'equilibri en RCM es focalitza en la síntesi d'anells mitjans i grans. La tensió anular augmenta bruscament en anells mitjans, degut principalment a un cert eclipsament conformacional (imperfecta ziga-zaga de l'estructura) i tensió transanular entre àtoms obligats a apropar-se des de costats oposats de l'anell.

La mobilitat translacional (que afavoreix les molècules petites) i el moviment conformacional (que afavoreix les macromolècules) són factors sensibles a la concentració, ja que la mobilitat translacional disminueix a mesura que s'incrementa la viscositat, mentre que el moviment conformacional es veu menys afectat. Dues variables experimentals de particular importància en crear un biaix entròpic cap a productes cíclics són l'alta dilució i l'ús d'elevades temperatures. Les elevades temperatures comunament emprades en RCM (en particular, en conjunció amb catalitzadors de Ru de 2a generació), generalment considerades com un requeriment cinètic, té un rol termodinàmic addicional: s'afavoreix la ciclació per disminució de la viscositat i maximització del moviment tèrmic. És prou notori com la baixa temperatura de reflux del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , un dissolvent comú en RCM, limita l'extensió de la ponderació  $\Delta S$ . L'ús d'elevades temperatures presenta avantatges però pot afectar adversament al temps de vida del catalitzador. A més a més, operar en condicions d'alta dilució comporta un cost addicional.

#### C.1.4.2. Probabilitat de ciclació

La teoria de Jacobson–Stockmayer (JS) d'equilibris de macrociclació considera la distribució de polímers cíclics i lineals present en l'equilibri en solucions concentrades.<sup>152</sup> A una concentració donada, un augment de la mida d'anell es correspon amb una disminució en la probabilitat de ciclació, per cadenes ideals amb una aproximació aleatòria. La teoria de JS prediu una concentració del monòmer crítica  $[\text{M}]_c$  a l'equilibri. Per sota, hi ha una distribució d'espècies cíclics i, per sobre, la concentració total d'oligòmers cíclics esdevé constant i comencen a emergir les cadenes lineals.

En química orgànica, on la selectivitat per una mida d'anell en concret és desitjable, aquest concepte presenta poc valor predictiu. S'empra més el concepte de molaritat efectiva (EM), originalment desenvolupat per avaluar la facilitat d'una ciclació per molècules difuncionalitzades,<sup>153</sup> avui dia emprat per avaluar la probabilitat d'autoassemblatge en diversos contextos. El valor de EM d'equilibri és, de fet, equivalent a la constant d'equilibri de macrociclació  $K_x$ , que es defineix com la ràtio  $K_{\text{intra}}/K_{\text{inter}}$ : com més gran sigui el valor, més fàcil serà sintetitzar un anell enfront de totes les reaccions de polimerització.

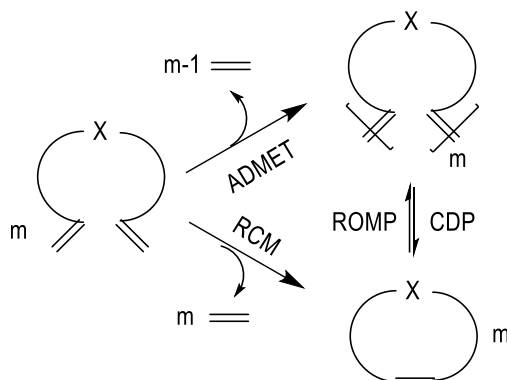
En absència d'energia per tensió transanular en l'estat de transició, els valors d'EM cinètic i termodinàmic coincideixen. Per tant, quan menor sigui la diferència entre les energies de tensió de l'estat de transició i del producte cíclic, major serà el requeriment de condicions d'alta dilució sota control termodinàmic per a qualsevol anell quan la tensió és present.<sup>154</sup> La divergència entre aquests dos valors és acusat en anells mitjans.

#### C.1.4.3. Coproductes olefínics: volatilitat i reversibilitat

Les reaccions de metàtesi d'olefines solen ser reversibles (equilibri entre cicloadició-cicloversió [2+2]). Aquesta reversibilitat no acostuma a tenir lloc en reaccions de RCM. Les restriccions més comunes inclouen la formació de productes olefínics que no poden entrar en el cicle catalític per raons de volatilitat (p. ex., etè) o poca reactivitat, la inhibició de poder tirar enrere en l'equilibri (*backbiting*) per rigidesa, tensió d'anell o desactivació del catalitzador abans d'establir

l'equilibri, o a la baixa reactivitat del catalitzador enfront d'olefines internes (p. ex., alguns tri- i tetrasubstituïts). Tot això, sense tenir en compte la naturalesa del diè.

Atès que la regeneració del material de partida  $\alpha,\omega$ -diè és impossible, l'únic equilibri operatiu és entre el producte oligomèric (per ADMET) i el de RCM, i la seva dependència amb la concentració pot ésser explotada per manipular ràtios de productes (Esquema 134).



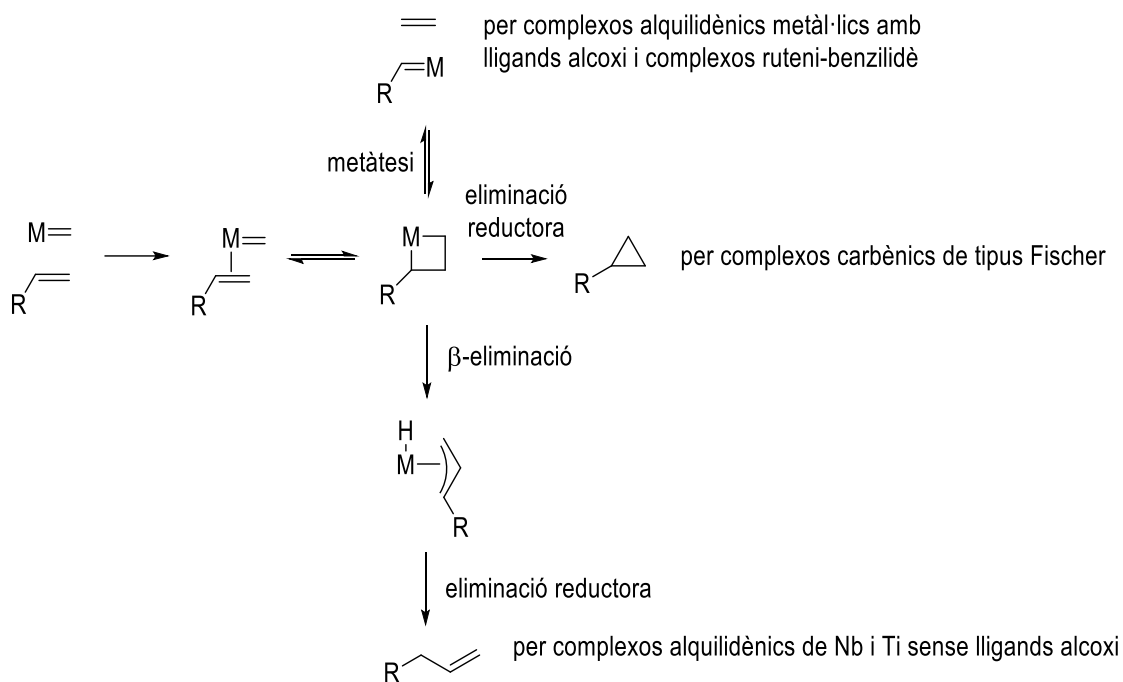
Esquema 134: Equilibri entre el producte oligomèric (ADMET) i el monòmer cíclic (RCM)

#### C.1.4.4. Dimerització del substrat

Els  $\alpha,\omega$ -diens desactivats asimètricament, en què una de les olefines està impedita estèricament o conjugada amb un substituent electroattractor, típicament experimenten generalment una dimerització de l'olefina menys substituïda. La dimerització es pot associar a una reacció d'oligomerització: quan la reactivitat del catalitzador és insuficient per tal d'efectuar la metàtesi a l'olefina desactivada, es formen homodimers (*head-to-head dimers*).<sup>155</sup> En aquests casos se solen utilitzar els catalitzadors de Schrock o de 2a generació de Grubbs (i anàlegs), que són molt més reactius.

#### C.1.5. Catalitzadors de Schrock

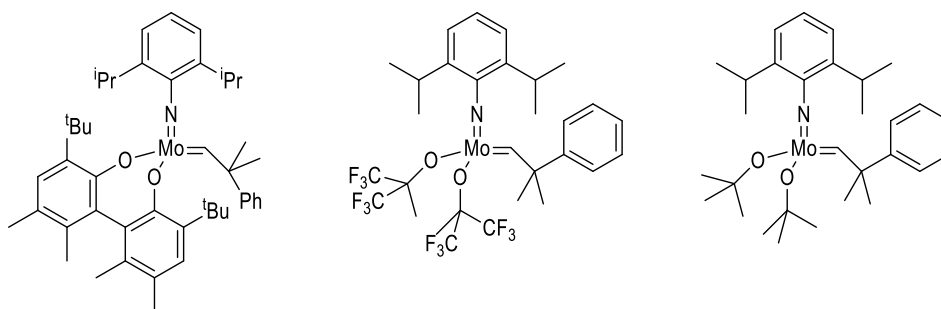
Schrock va començar en el camp de la metàtesi per extensió del seu treball amb els alquilidens de tàntal.<sup>156</sup> Els seus primers resultats van ser infructuosos per reacció de  $\text{CpTa(=CH}^t\text{Bu)Cl}_2$  amb etè tot donant només un metal·laciclopentà (cap producte de metàtesi).<sup>157</sup> S'ha de tenir cura, ja que els complexos metal·laciclobutànics poden evolucionar de diferents maneres (Esquema 135).



**Esquema 135:** Com poden evolucionar els complexos metal-laciclobutànics

Després de diversos reajustaments, va generar  $PR_3Ta(CH^tBu)(O^iBu)_2Cl$  i va obtenir productes de metàtesi a partir del (*Z*)-2-pentè.<sup>158</sup> A més a més, certs complexos oxo-tungstè del tipus  $W(O)(CH^tBu)(Cl)_2(PEt_3)$  també van esdevenir eficaços.<sup>159</sup>

Els complexos de Mo i W van ser els més actius per a la metàtesi d'olefines i, al voltant del 1980, el grup de Schrock va incrementar els seus esforços en la cerca de complexos alquilidènics i alquilidènics estables. Els de fórmula general  $[M(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OR)_2]$  van resultar ser els catalitzadors més actius (Figura 21).<sup>160</sup>



**Figura 21:** Primers complexos de Schrock

Malgrat el complex oxo-tungstè de R. R. Schrock només era actiu per metàtesi d'alquins, J. Osborn<sup>161</sup> i J.-M. Basset<sup>162</sup> van desenvolupar uns catalitzadors basats en W, però actius en la metàtesi d'alquens (Figura 22).



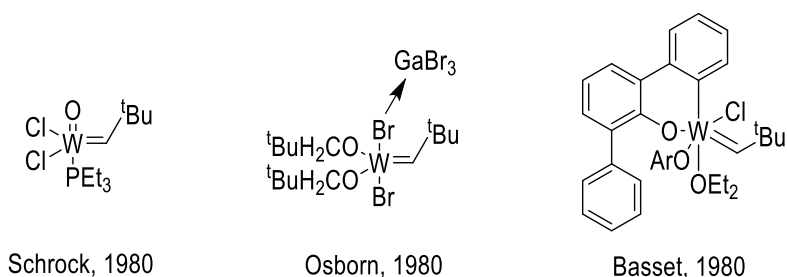


Figura 22: Complexos de W

### C.1.6. Catalitzadors de Grubbs

Fins aleshores només existien dos tipus de complexos metall-alquilidè: aquells que contenien un carbè nucleofílic del tipus Schrock i aquells amb un carbè electròfil del tipus Pettit. Va ser, doncs, quan en va generar un cert interès en els complexos metilènics. L'any 1966, es va publicar la generació d'espècies metilèniques  $[\text{FeCp}(\text{CO})_2(=\text{CH}_2)]^+$ .<sup>163</sup> Seguidament, el 1971, el grup de M. Green va sintetitzar el primer complex carbènic de ruteni (de tipus Fischer)  $[\text{RuCp}(=\text{C}(\text{Me})\text{OMe})(\text{CO})(\text{PCy}_3)][\text{PF}_6]$ .<sup>164</sup> La reactivitat d'aquests compostos amb les olefines era la ciclopropanació, degut al fort caràcter electròfil del lligand carbènic per la càrrega positiva, incrementat, encara més, pel caràcter electroattractiu del lligand carbonil.

L'èxit de l'aproximació de Grubbs, en treballar amb derivats estables que contenen benzilidens electròfils, pot ser deguda a la neutralitat dels complexos corresponents.

En els anys 60 i 70 diversos grups van reportar la polimerització per *ring opening* del norbornè catalitzada per  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  i altres metalls de transició en dissolvents polars pròtics.<sup>165</sup> Grubbs *et al.* van desenvolupar catalitzadors amb base de Ru, que toleraven diversos grups funcionals. El 1992 van publicar el primer catalitzador de ruteni per a la metàtesi d'olefines,  $(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHCH}=\text{CPh}_2$ .<sup>166</sup> El corresponent complex amb triciclohexilfosfina,  $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHCH}=\text{CPh}_2$ , també va mostrar certa activitat.<sup>167</sup> Aquests complexos promouen la ROMP de cicloalquens poc tensionats i la RCM catalítica de diens funcionalitzats.

Interessats en el treball del grup de Noels basat en l'addició de diazoesters a  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cimè})\text{PR}_3]$  fornint un carbè de Ru (sense grup aril) molt actiu per la ROMP de cicloolefines,<sup>168</sup> el grup de Grubbs va sintetitzar els catalitzadors benzilidènics  $[\text{Ru}(=\text{CHPh})\text{Cl}_2(\text{PR}_3)_2]$  amb R = Ph o Cy, esdevenint comercial aquest darrer amb el nom de catalitzador de Grubbs de 1a generació (G-I), per la seva estabilitat a l'aire i compatibilitat amb un gran nombre de grups funcionals (a excepció d'amines i nitrils i de medis bàsics).<sup>169</sup>

Uns estudis mecanístics amb el catalitzador de Grubbs van concloure que implicava inicialment la dissociació d'una fosfina per generar l'intermedi reactiu de Ru amb 14 electrons. Per accelerar aquest pas, Grubbs va introduir, en lloc d'una molècula de fosfina, un lligand carbènic bis-amino cíclic de tipus Arduengo, que és relativament estable.<sup>170</sup> Aquests lligands són excel·lents  $\sigma$ -donadors sense propietats  $\pi$ -acceptores. Va ser el grup de Herrmann el primer a sintetitzar un complex de Ru amb 2 lligands carbènics d'aquest tipus en el context de la catàlisi de la metàtesi d'olefines, tot i mostrar una modesta activitat.<sup>171</sup> Per incorporació d'un d'aquests lligands al G-I,

s'incrementa la densitat electrònica al Ru i, degut a l'efecte *trans*, es labilitza l'enllaç Ru-fosfina, afavorint la seva dissociació. Aquest nou catalitzador  $[\text{RuCl}_2\{\text{C}(\text{N}(\text{Mes})\text{CH}_2)_2\}(\text{PCy}_3)(=\text{CHPh})$  es coneix amb el nom de catalitzador de Grubbs de 2a generació (G-II) i la seva activitat catalítica en metàtesi va ser proposada pels grups de Nolan,<sup>172</sup> de Grubbs<sup>173</sup> i de Fürstner i Herrmann.<sup>174</sup> És comercial i presenta el mateix tipus de compatibilitat que G-I, tot i ser molt més actiu (capaç de generar, fins i tot, dobles enllaços trisubstituïts) i estable.

Seguint aquesta línia, Hoveyda,<sup>175</sup> Hofmann,<sup>176</sup> Grela<sup>177</sup> i Blechert<sup>178</sup> van reportar uns anàlegs de catalitzadors de Ru molt actius, estables i compatibles amb diferents grups funcionals (Figura 23). El catalitzador de Hoveyda de 1a generació (H-G-I) parteix del G-I però amb un carbè quelatant. I el de 2a generació (H-G-II) es diferencia del H-G-I pel bescanvi d'una  $\text{PCy}_3$  per IMes, com passava amb G-II. Ambdós catalitzadors són comercials, però més cars.

Grela va modificar el catalitzador de Hoveyda, augmentant la seva eficàcia (actiu fins i tot a 0 °C), per incorporació d'un grup nitro a la posició *para* o *meta* (o 2 substituents metoxi) al grup aril del benzilidè, desestabilitzant l'enllaç Ru-O per afavorir la descoordinació de l'èter i generar l'espècie de 14 electrons catalíticament activa.

Els catalitzadors tipus Hoveyda són especialment útils per casos de metàtesi d'olefines polisubstituïdes i metàtesis creuades selectives on cal evitar la reacció d'homocoupling.

Una de les millors optimitzacions d'aquests catalitzadors del tipus Ru-benzilidè va ser la de Blechert. La seva estratègia per desestabilitzar estèricament l'enllaç Ru-O es basa en la incorporació d'un substituent aril a la posició *orto* respecte del O-èter del benzilidè. L'eficiència catalítica supera amb escreix la dels anteriors catalitzadors, tot i existir una certa dependència del substrat de partida.

El catalitzador de P. Hoffman es va obtenir per abstracció d'un clorur, fent un dímer dicatiònic d'un anàleg de Ru coordinat amb *cis*-difosfina.

L'èxit de Grubbs va encoratjar la recerca d'altres estructures i variacions de complexos de Ru, com catalitzadors solubles en aigua, reaccions dutes a terme en líquids iònics, en suports sòlids, com a dendrímers...

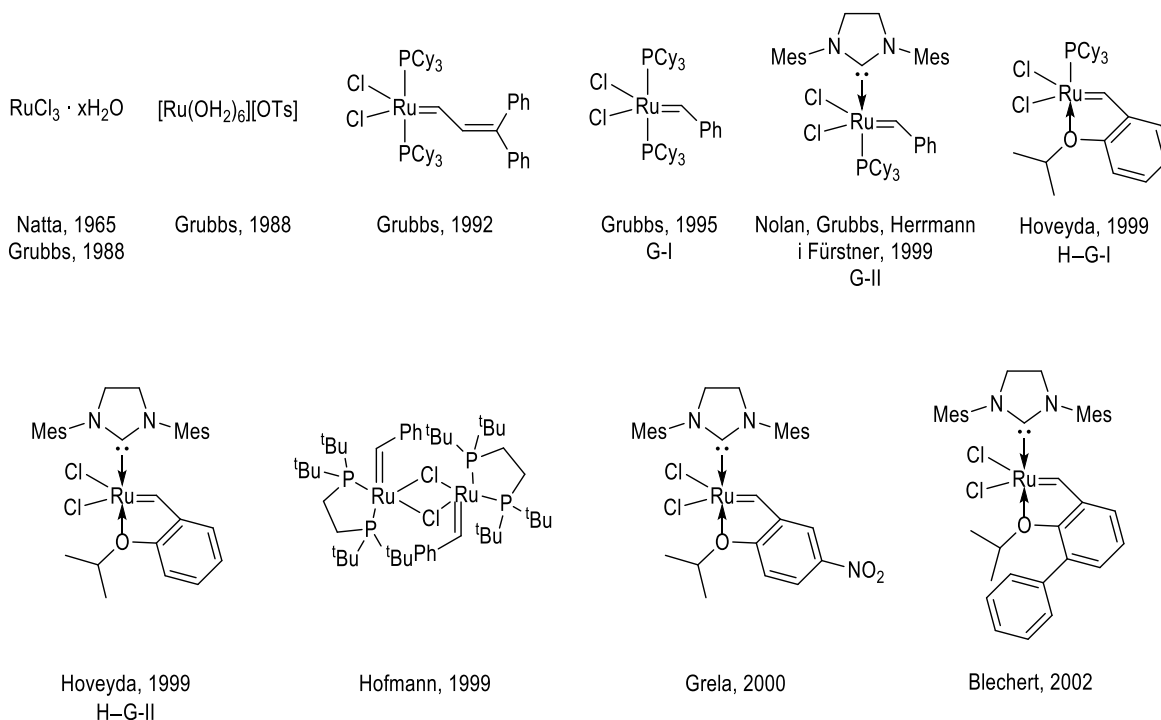


Figura 23: Complexos de Ru més comuns

### C.1.7. Metàtesi d'olefines estereoselectiva

Com que la metàtesi d'olefines és una reacció inherentment reversible, esdevé un gran repte retenir el predomini cinètic d'un enantiòmer, diastereòmer o isòmer olefínic. Arribar a l'equilibri suposa l'erosió de l'estereoselectivitat inicial.

Des de l'any 2003 s'han fet un gran nombre d'avenços en l'àrea de la metàtesi estereoselectiva d'olefines, promoguda pels catalitzadors carbènics de Ru (Figura 25) i alquilidènics de Mo i W (Figura 24).<sup>179</sup>

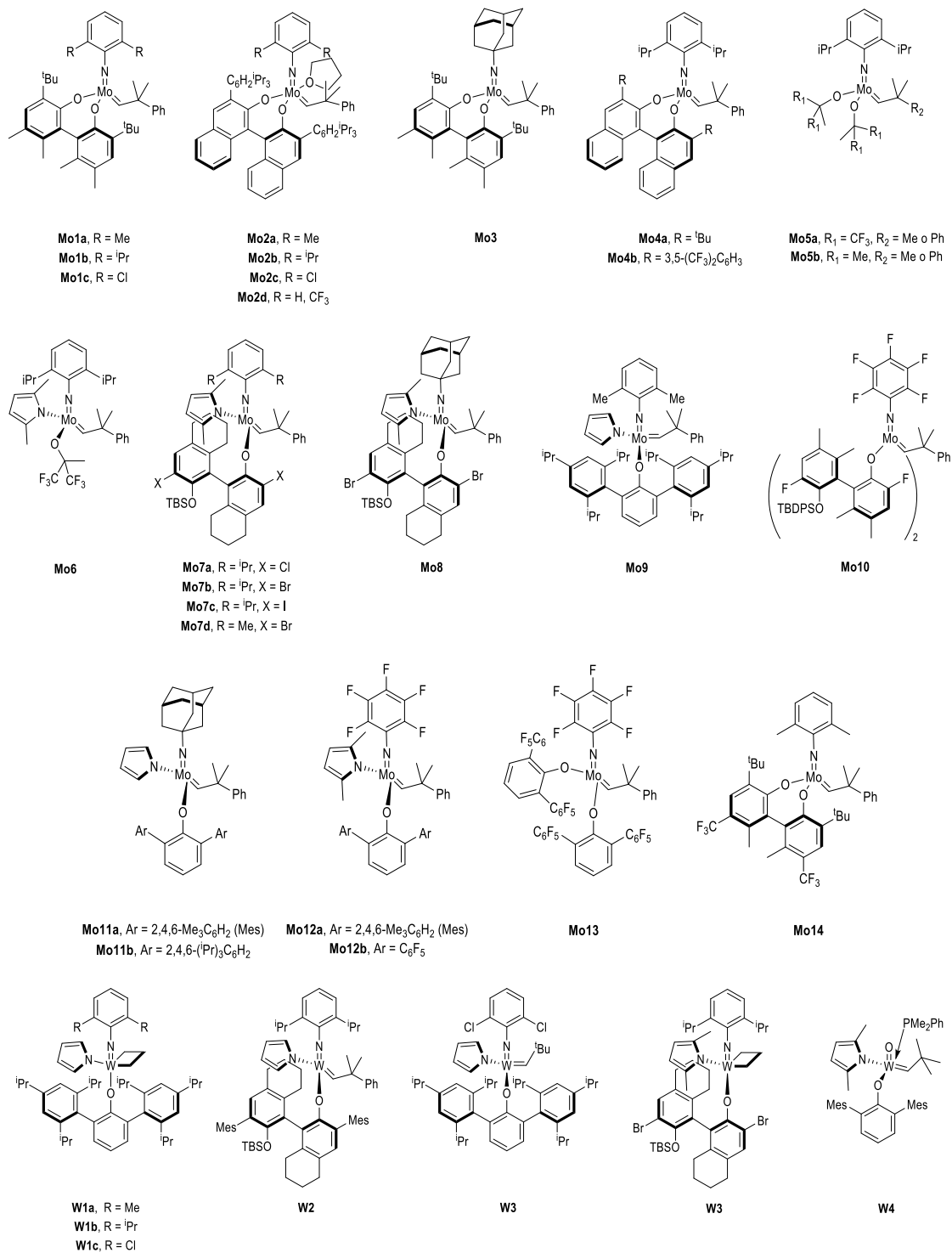


Figura 24: Complexos de Mo i W aplicats a la metàtesi estereoselectiva

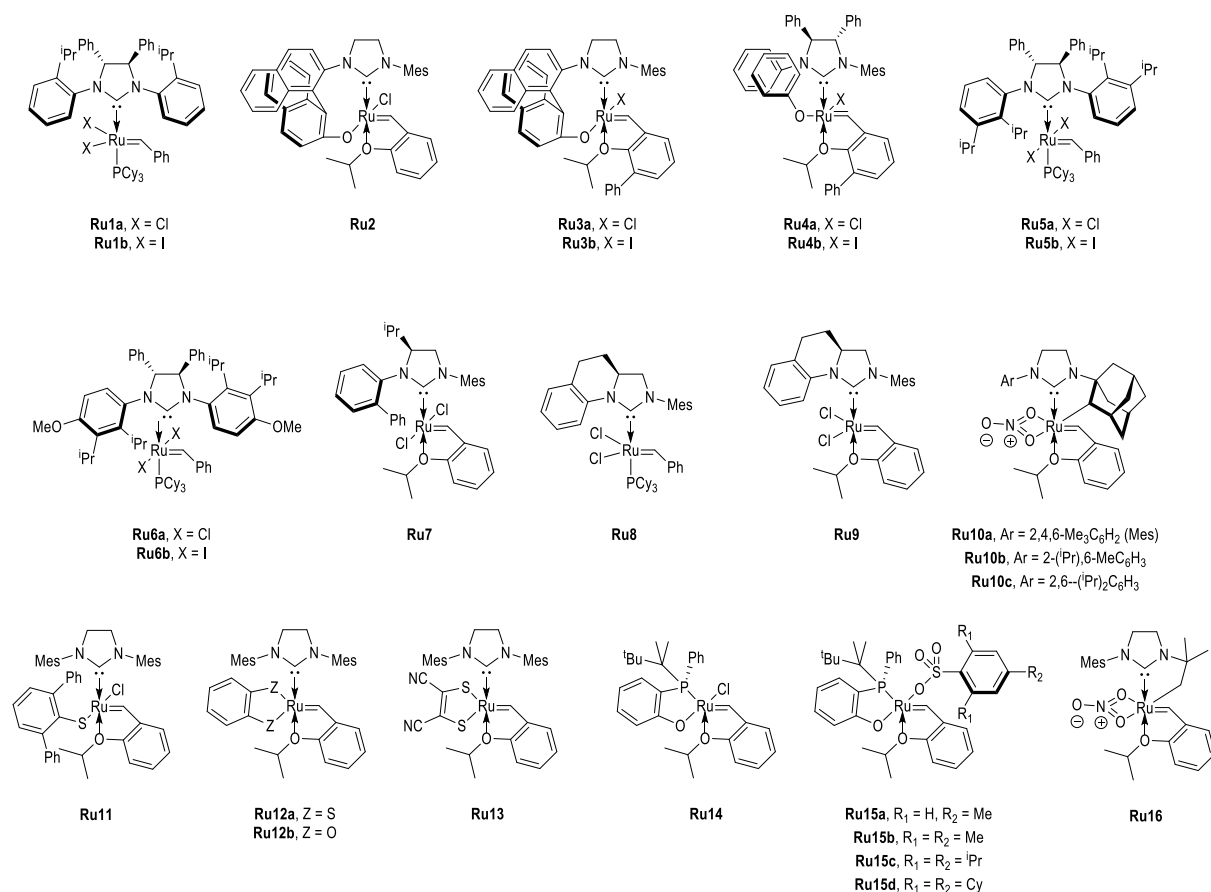
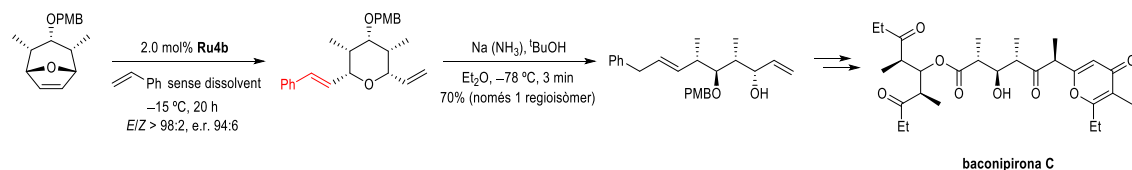


Figura 25: Complexos de Ru aplicats a la metàtesi estereoselectiva

### C.1.7.1. Aplicació a la síntesi enantioselectiva de productes naturals

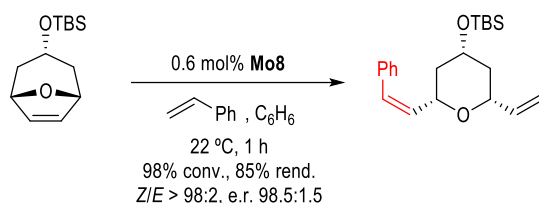
La *ring-opening/cross* metàtesi enantioselectiva (ROCM) d'un oxabícycle altament substituït s'ha emprat com a pas clau en la síntesi inusual de la baconipirona C, metabòlit de la sifonària (Esquema 136).<sup>180</sup>



Esquema 136: Ús de Ru4b en la ROCM estereoselectiva emprada en la síntesi de la baconipirona C

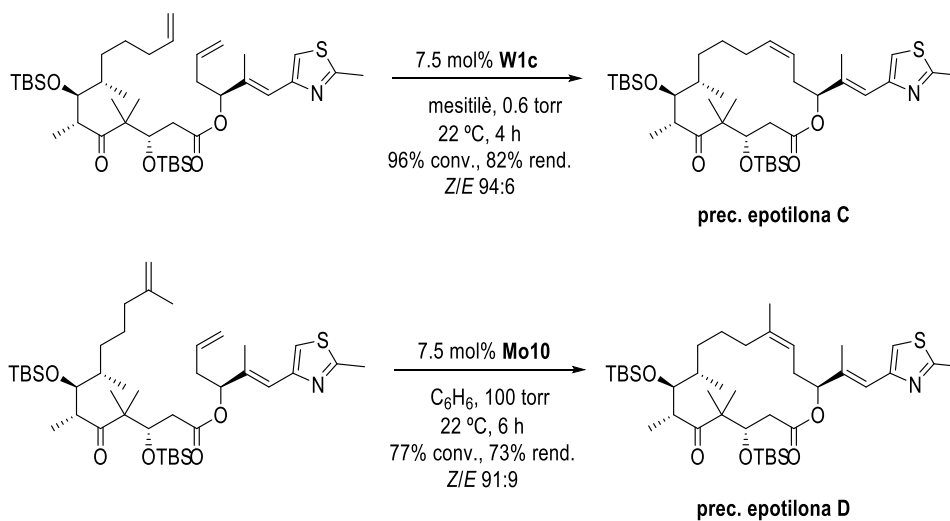
En canvi, a l'hora de realitzar una metàtesi creuada Z-selectiva i catalítica cal que el catalitzador exerceixi un grau substancial de control. No només s'ha de generar estereoselectivitat sota control cinètic de l'isòmer Z de major energia, sinó que les espècies promotores no han de reaccionar amb els productes generats ja que, si no, la distribució de productes s'equilibrarà cap a l'alquè no desitjat però més estable (l'*E*). A més a més, el catalitzador ha de presentar certa quimioselectivitat: és necessari que catalitzi la CM amb la mínima homodimerització dels materials de partida.

L'elevada selectivitat *Z* que presenta el catalitzador **Mo8** es deriva de la diferència de mida entre el voluminós ariloxi respecte a l'adamantilimido, forçant als substituents de l'alquilidè i de l'alquè a orientar-se cap al darrer lligand (Esquema 137).<sup>181</sup>



**Esquema 137:** Ús de **Mo8** en la ROCM emprada en l'obtenció de l'olefina *Z*

En general, els macrocicloalquens *E* i *Z* purs només s'han obtingut quan un d'ells estava termodinàmicament molt afavorit. Així doncs, en la majoria dels casos, es generen mescles *E/Z*, reflectint la preferència termodinàmica per un isòmer olefínic o la incapacitat del catalitzador per equilibrar la barreja cap a l'alquè de més baixa energia. La metàtesi d'alquins seguida d'una reducció parcial de l'alquí resultant al corresponent alquè ofereix una via efectiva, però indirecta, per als problemes inherents en la preparació de macrocicloalquens *Z*,<sup>182</sup> tot i ser en alguns casos prohibitiu (segons la mida de l'anell) o presentar problemes de sobreredució amb una separació difícil dels corresponents macrocicloalcans. Els nous catalitzadors estereoselectius de metàtesi d'olefines ofereixen un ampli ventall de possibilitats, com és el cas de la síntesi dels precursors de l'epotilona C (macrocicloalquè disubstituit)<sup>183</sup> i de l'epotilona D (macrocicloalquè trisubstituit) (Esquema 138).<sup>184</sup>



**Esquema 138:** Ús de **W1c** i **Mo8** en la RCM emprada en la síntesi dels precursors de l'epotilona C i D

En aquest darrer cas, per a la generació d'un doble enllaç trisubstituit, es requereix una elevada activitat proporcionada per la presència de dos lligands ariloxi amb substituents electroattractors (F), a diferència del pirrolidur i arilòxid, que són més donadors d'electrons. El lligand pentafluorofenil, que és necessari per a la selectivitat *Z*, degut a la seva petita mida, facilita la reacció millorant l'acidesa de Lewis del metall de transició mentre estableix el metal·lacióbutà, per minimització de l'efecte *trans* repulsiu que implica el grup apical ariloxi.

### C.1.8. Metàtesi de carbonil-olefina

#### C.1.8.1. Antecedents

Tot i que s'ha fet un progrés remarcable, el camp de la metàtesi d'olefines encara presenta diverses mancances en segons quin aspectes. Per exemple, les càrregues catalítiques típicament emprades són encara massa elevades perquè la reacció sigui operativa a escala industrial. A més a més, existeix un control limitat sobre l'homodimerització en processos de metàtesi creuada, junt amb els problemes associats a l'estereoselectivitat de la reacció (avui en dia, força ben resolts amb el desenvolupament de nous catalitzadors).

A diferència dels processos d'olefinació (Wittig, Horner–Wadsworth–Emmons, Peterson, Julia, Tebbe...) i de metàtesi (ambdues versions intramoleculares), l'olefinació catalítica d'un sistema dicarbonil ha estat poc desenvolupada. La reacció de McMurry aporta un mètode sintètic d'alquens partint de dos grups carbonil (olefinació de carbonils).<sup>185</sup> El protocol clàssic de McMurry fa servir sals de Ti en combinació amb agents reductors i altes temperatures. Malgrat tots els intents de desenvolupar nous mètodes més suaus i catalítics<sup>186</sup> encara esdevé difícil la metàtesi de carbonils.

A causa d'això, ha aparegut la necessitat de desenvolupar aproximacions alternatives amb noves funcionalitats, en particular la metàtesi carbonil-olefina.

#### C.1.8.2. Mètodes comuns

##### C.1.8.2.1. Metàtesi fotoquímica

La reacció de metàtesi carbonil-olefina “neta” pot procedir pas a pas sota condicions fotoquímiques, on en la primera etapa la irradiació indueix una cicloadició [2+2] entre un carbonil i una olefina, coneguda com a reacció de Paternó-Büchi.<sup>187</sup> L'intermedi oxetà es pot fragmentar donant un nou carbonil i una nova olefina en condicions tèrmiques o àcides (Figura 139a).

##### C.1.8.2.2. Metàtesi mediada per metall

El mètode que s'empra més sovint implica l'ús de complexos amb metalls de transició.<sup>188</sup> Normalment, aquests processos *one-pot* mediat per metalls inclouen una olefinació del grup carbonil seguida d'una metàtesi d'olefines; tot i que l'ordre d'aquestes transformacions pot diferir segons el reactiu metàl·lic que s'empra. En ambdós casos es genera un oxametallaciclobutà que, per fragmentació, evoluciona a una olefina i un subproducte oxometàl·lic (Figura 139b). Desafortunadament, aquest mètode no es pot aplicar en la seva versió catalítica: són necessàries quantitats estequiomètriques (o més).

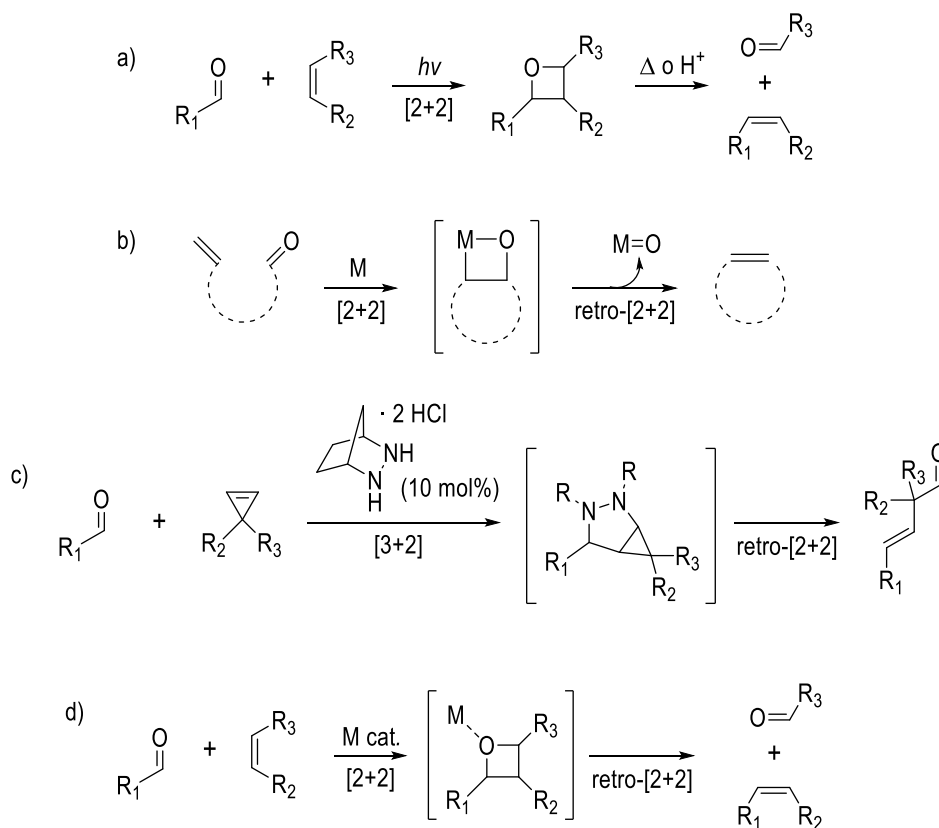
S'han emprat molts reactius organometàl·lics en la síntesi de productes naturals, com és el cas del reactiu de Tebbe en la síntesi del ( $\pm$ )- $\Delta^{(9,12)}$ -capnellà de Grubbs,<sup>189</sup> i dels polièters cíclics de Nicolau,<sup>190</sup> o la metodologia de Rainier per a la síntesi de la hemibrevetoxina B,<sup>191</sup> dels anells A, E i D del (-)-brevenal<sup>192</sup> i de la briostatina 1 de Keck.<sup>193</sup>

### C.1.8.2.3. Metàtesi organocatalítica

El grup de Lambert va fer una gran contribució en aquest camp quan va reportar la primera aproximació organocatalítica amb l'ús d'un catalitzador del tipus hidrazina.<sup>194</sup> En aquesta transformació, per cicloaddició [3+2] entre una hidrazona generada *in situ* i un ciclopropè es genera un intermedi bicíclic tensionat que evoluciona, a través d'un procés de cicloversió [3+2] i hidròlisi, al producte desitjat (Figura 139c).

### C.1.8.2.4. Metàtesi catalitzada per un àcid de Lewis

La coordinació d'un àcid de Lewis al grup carbonil facilita una seqüència de cicloaddició-cicloversió [2+2] via un intermedi oxetà (Figura 139d).<sup>195</sup> Donat que l'àcid de Lewis es coordina transitòriament a l'àtom d'oxigen del grup carbonil no es forma cap subproducte inert oxometàl·lic, permetent el TON del catalitzador. Els darrers treballs a la literatura reporten l'ús de FeCl<sub>3</sub> com a excel·lent àcid de Lewis amb aquesta finalitat.<sup>196</sup>



Esquema 139: Mètodes més comuns de metàtesi carbonil-olefina

### C.1.8.3. Altres

A banda dels anteriors mètodes (més comuns), recentment s'han desenvolupat altres protocols (i/o variants) per a la metàtesi de carbonil-olefina: a) l'olefinació reductora desoxigenativa d'aldehids aromàtics via catàlisi fotoredox (radical *ketil*);<sup>197</sup> b) l'ús del catió tropili<sup>198</sup> o tritil<sup>199</sup> com a iniciadors organocatalítics; c) la catàlisi per efecte cooperatiu en l'assemblatge supramolecular



entre el resorcinarè hexamèric (oligòmer cíclic del resorcinol) amb un àcid de Brønsted;<sup>200</sup> d) l'ús de iode molecular com a catalitzador...<sup>201</sup>

#### **C.1.8.4. Limitacions**

Ara per ara, tota aquesta metodologia s'ha aplicat a la síntesi d'anells de mida mitjana (5-7 baules), que són relativament fàcils de generar. Encara no s'ha desenvolupat cap mètode de macrociclació de metàtesi carbonil-olefina.

#### **C.1.9. Objectius**

En aquest Bloc C de la present Tesi Doctoral es pretén:

- Optimitzar la reacció de RCM fent ús dels catalitzadors de Grubbs de segona generació disponibles comercialment.
- Intentar desenvolupar i aplicar a la síntesi de la iriomoteolida-2a i, per extensió, a qualsevol macromolècula, un nou mètode de macrociclació per a la generació estereocontrolada de dobles enllaços trisubstituïts.

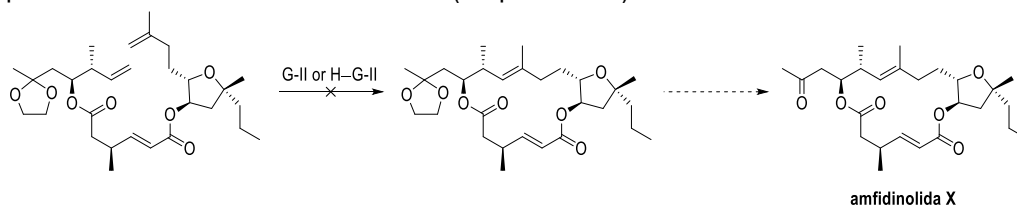
## Capítol C.2. Optimització de la reacció de RCM per a la formació de dobles enllaços trisubstituïts

### C.2.1. Precedents del grup

La formació estereoselectiva de dobles enllaços trisubstituïts per RCM és problemàtica, com és conegut i com s'ha observat en diversos casos investigats al grup de recerca (síntesis totals de l'amfidinolida X<sup>19</sup> i l'amfidinolida Y<sup>1d</sup>).

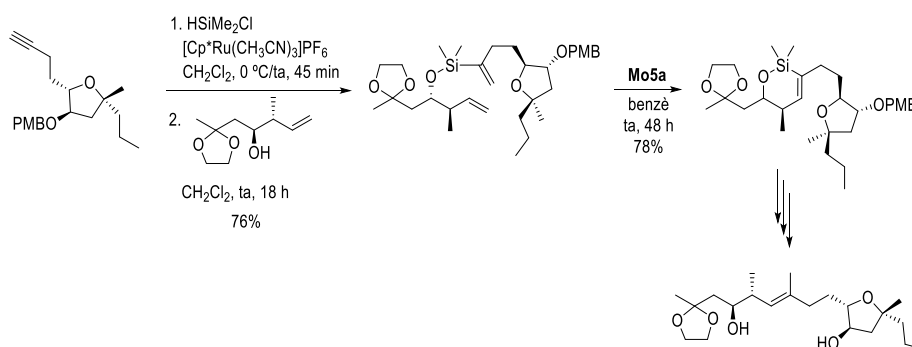
#### C.2.1.1. Amfidinolida X

Cap dels intents de ciclació, partint tant del propi substrat com d'altres derivats com la cetona (C<sub>8</sub>) i el diastereòmer amb inversió de la configuració als estereocentres C<sub>10</sub> i C<sub>11</sub>, i emprant diferents quantitats de G-II i H-G-II, va tenir èxit (en tots els casos es va recuperar >50% de material de partida). En dos assajos amb el darrer diastereòmer es va aïllar l'isòmer Z com a producte amb rendiments del 30-40% (Esquema 140).



Esquema 140: Infructuosa macrociclació per RCM de l'amfidinolida X

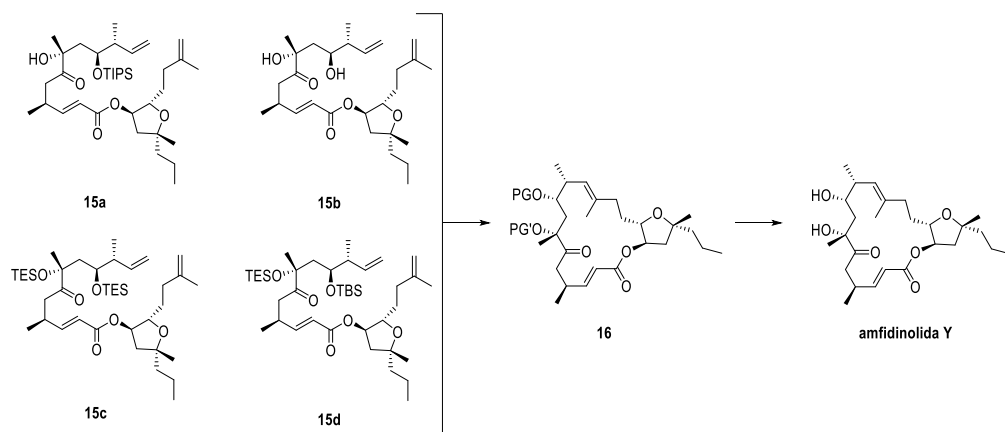
Aquest fet va dirigir la síntesi cap a una RCM dirigida per la compressió angular generada pel sistema Si *gem*-dimetil (per hidrosililació del triple enllaç i protecció *in situ* del grup hidroxil), que va apropar el diè i, en presència d'un catalitzador de Schrock, va promoure la RCM amb la formació estereoselectiva d'un cicloalquè que, després de tota una seqüència d'etapes, va proporcionar l'alquè E (Esquema 141).



Esquema 141: Metàtesi creuada facilitada per un pont de Si

#### C.2.1.2. Amfidinolida Y

Es va avaluar la reacció de RCM partint dels materials de partida **15a-c** (5 mg) per addició de fins a 60 mol % de G-II, H-G-II i el catalitzador (iniciador) de Grela, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 40 °C durant 3 dies o en toluè a 90 °C durant 2 dies, amb o sense *p*-benzoquinona com a additiu (Esquema 142). La reacció es va seguir per espectrometria de masses (ESIMS).



Esquema 142: Intents de RCM en la síntesi de l'amfidinolida Y

Els derivats **15a** i **15b** no van reaccionar. El resultat més encoratjador va ser amb **15c** i H-G-II en toluè a 90 °C durant 2 dies (el senyal de **16c** era menys intens que el de **15c** i podia estar contaminat amb l'isòmer Z). Es va haver de sotmetre a una segona ronda per arribar a conversió completa (en total, 1.2 equiv de H-G-II), cosa que va fer que l'aïllament i la purificació fos difícil. Partint del precursor **15d** (síntesi descrita per Dai *et al.*)<sup>202</sup> i emprant un 50 mol % de G-II a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 3 dies es va aïllar **16d** amb un 40% de rendiment (només l'isòmer E). Es va realitzar un darrer experiment fent ús d'1.5 equiv de H-G-II (afegits en 3 porcions, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 40 °C durant 3 dies). El senyal del material de partida va desaparèixer completament, essent clarament visible la formació del producte **16d**. D'aquesta forma, es va arribar a la síntesi formal de l'amfidinolida Y. Així doncs, calien quantitats estequiomètriques de H-G-II per arribar a una conversió completa (en detriment dels "interessos del grup").

### C.2.2. Estudi sistemàtic de la reacció de RCM

En aquest apartat s'examinarà l'efecte de diversos paràmetres experimentals en la reacció de RCM per a la síntesi d'una macrolactona de 16 membres. En aquest estudi, la concentració (5 mM) i la càrrega catalítica (10 mol%) romandran invariables mentre s'avaluen el catalitzador de Ru (G-II i H-G-II), la temperatura del bany (55 °C i 100 °C) i el dissolvent (DCM i toluè). Es va seguir el progrés de la reacció al llarg del temps (15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h i 8 h) per RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció. Els diversos productes generats a partir del monòmer obert (OM, material de partida) van ser els dímers oberts (OD), els monòmers cíclics (CM) i els dímers cíclics (CD), com una mescla dels seus respectius estereoisòmers (Figura 26). Tot i ser l'obtenció exclusiva de monòmers cíclics l'objectiu d'aquest apartat, també es pretén aconseguir cert control en la formació estereoselectiva tant de l'isòmer E com de l'isòmer Z. Remarcar que mai no s'ha observat la formació de dímers cíclics amb un doble enllaç tetrasubstituit.

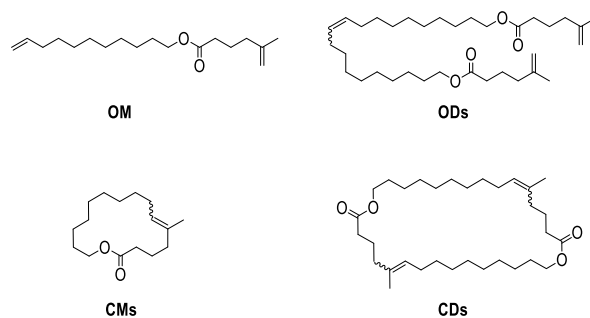


Figura 26: Material de partda i productes en la síntesi d'una macrolactona de 16 baules

Així doncs, és possible considerar un disseny factorial complet  $2^k$ , amb  $k = 3$  factors (catalitzador, temperatura i dissolvent) a 2 nivells. Els experiments per avaluar la influència d'aquests 3 factors en la reacció de RCM prové d'una matriu experimental (Taula 32), representada en un cub experimental (Figura 27).

factors	domini experimental	
	nivell (-)	nivell (+)
catalitzador	G-II	H-G-II
temperatura (° C)	55	100
dissolvent	DCM	toluè

experiment	matriu experimental			pla experimental		
	catalitzador	temperatura (° C)	dissolvent	catalitzador	temperatura (° C)	dissolvent
1	-	-	-	G-II	reflux	DCM
2	+	-	-	H-G-II	reflux	DCM
3	-	+	-	G-II	100	DCE
4	+	+	-	H-G-II	100	DCE
5	-	-	+	G-II	55	toluè
6	+	-	+	H-G-II	55	toluè
7	-	+	+	G-II	100	toluè
8	+	+	+	H-G-II	100	toluè

Taula 32: Matriu experimental

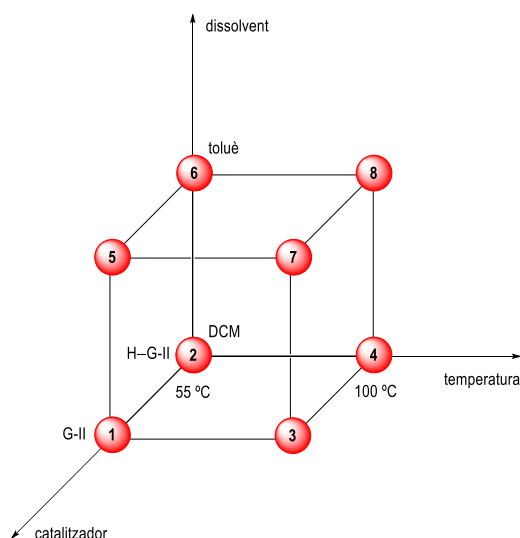
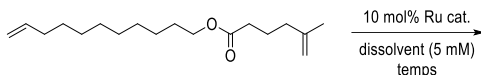


Figura 27: Cub experimental

Dels 8 experiments, dos d'ells (G-II en DCM a 100 °C i H-G-II en DCM a 100 °C) no es van poder dur a terme degut al baix punt d'ebullició del diclorometà (DCM)(Taula 33, Gràfica 1).



experiment	5 mM	t = 15 min	t = 30 min	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	6	8	0	0	0	0
	% CM	21	37	44	61	63	65
	% OD	52	53	49	25	9	6
	% CD	21	2	7	14	28	29
<b>H-G-II en toluè a 55 °C</b>	% OM	3	0	0	0	1	2
	% CM	3	0	0	2	4	6
	% OD	51	25	25	23	27	27
	% CD	43	75	75	75	68	65
<b>H-G-II a reflux de DCM</b>	% OM	39	5	0	0	0	0
	% CM	3	2	8	0	0	0
	% OD	52	72	34	23	14	9
	% CD	6	21	58	77	86	91
<b>G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	7	0	1	6	0	0
	% CM	29	53	21	11	17	24
	% OD	62	41	75	80	78	70
	% CD	2	5	3	3	5	6
<b>G-II en toluè a 55 °C</b>	% OM	4	0	0	16	31	31
	% CM	19	18	21	19	18	18
	% OD	70	71	73	60	48	47
	% CD	7	11	6	5	3	4

Taula 33: Distribució de producte amb el temps

- H-G-II en toluè a 100 °C (Gràfica 1a)  
 Al començament, el material de partida es va transformar en el dímer obert, formant fàcilment l'olefina disubstituída. Aquest producte es va convertir en el monòmer i dímer cíclics al cap d'un curt temps de reacció. Després de 2 h, la distribució de productes va romandre invariable, essent majoritari el monòmer cíclic.
- H-G-II en toluè a 55 °C (Gràfica 1b)  
 La reacció va arribar ràpidament a l'equilibri, formant en major extensió el dímer cíclic.
- H-G-II a reflux de DCM (Gràfica 1c)  
 Tot i que la primera etapa de la reacció (formació del dímer obert a costa del monòmer obert) era bastant similar a la resta de condicions, només es va observar, al final de la reacció, el dímer cíclic.
- G-II en toluè a 100 °C (Gràfica 1d)  
 Sota aquestes condicions de reacció, el material de partida va evolucionar al dímer obert i, en menor extensió, al monòmer cíclic.

e) G-II en toluè a 55 °C (Gràfica 1e)

Com en altres condicions, el material de partida es va transformar ràpidament en el dímer obert i, en menor extensió, en el monòmer cíclic. Després de 2 h de reacció, semblava com si el dímer obert revertís en el monòmer obert de partida, tot i que això, com es comentarà més endavant, només pot tenir lloc en presència d'etè. Així doncs, hi ha d'haver altres efectes implicats.

Com el progrés de la reacció se seguia per espectroscòpia d'RMN de  $^1\text{H}$ , el percentatge de material de partida es va calcular per integració dels protons del doble enllaç terminal del cru de reacció. En cas que hi hagués un excés del catalitzador en la solució, es podria inicialment coordinar amb el doble enllaç terminal del monòmer obert esdevenint els protons olefínics indetectables per RMN de  $^1\text{H}$  al començament de la reacció. Una forma possible d'entendre què estava tenint lloc passava per disminuir la càrrega catalítica a un 2 mol%. Tot i que l'avenç de la reacció seria lent, hi haurà menys quantitat de catalitzador al medi de reacció, fet que ens ajudarà a seguir els protons del material de partida.

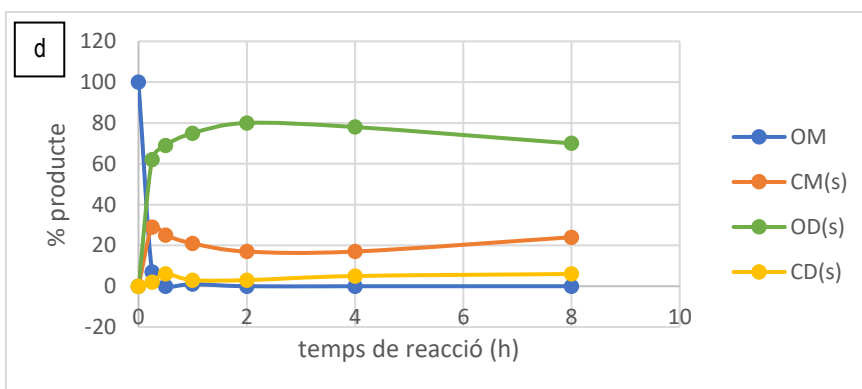
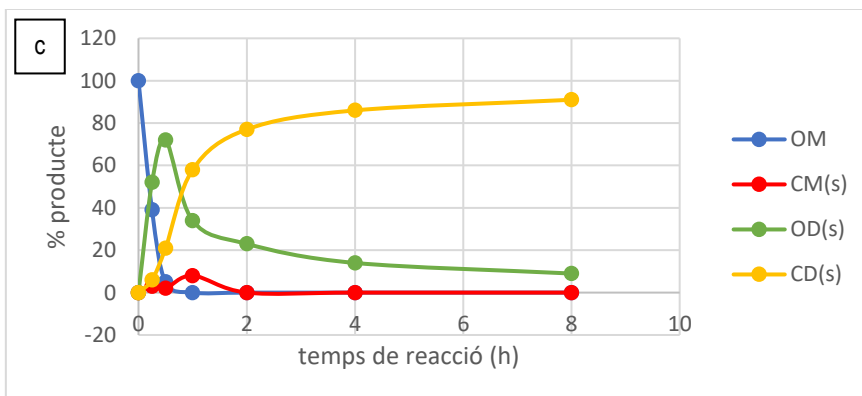
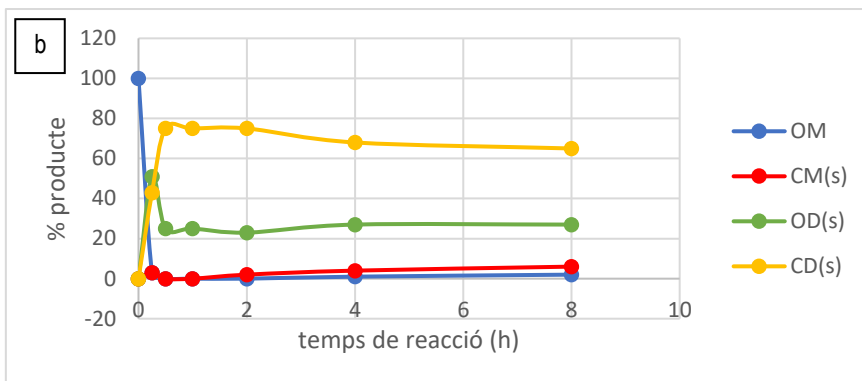
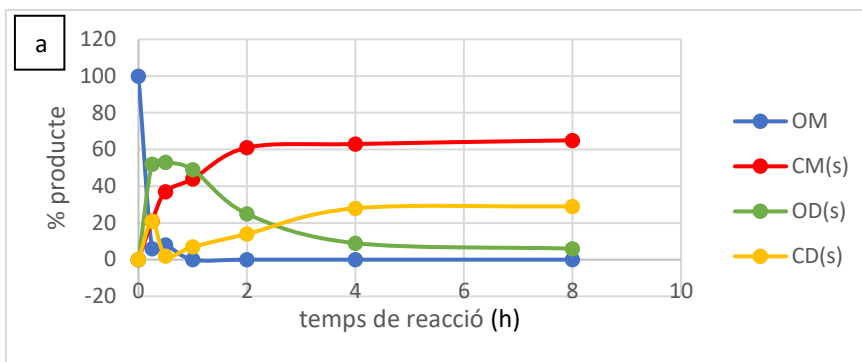
Es va observar que una petita porció del material de partida es va convertir en el dímer obert abans d'arribar a l'equilibri (Taula 34, Gràfica 1e').

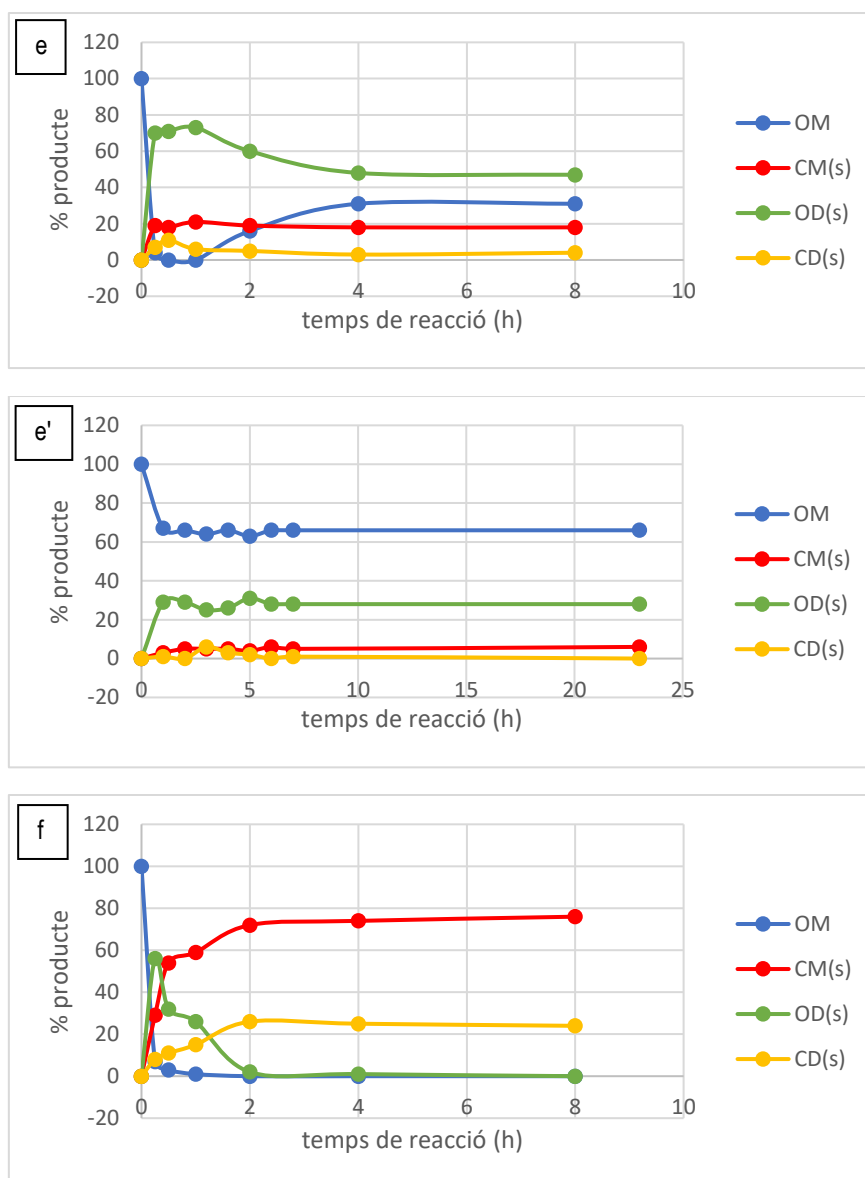
experiment	5 mM	t = 1 h	t = 2 h	t = 3 h	t = 4 h	t = 5 h	t = 6 h	t = 7 h	t = 23 h
2 mol% G-II en toluè a 100 °C	% OM	67	66	64	66	63	66	66	66
	% CM	3	5	5	5	4	6	5	6
	% OD	29	29	25	26	31	28	28	28
	% CD	1	0	6	3	2	0	1	0

Taula 34: Distribució de producte amb el temps

f) G-II a reflux de DCM (Gràfica 1f)

La tendència de la reacció sota aquestes condicions de reacció era la mateixa que l'observada en el cas de H-G-II en toluè a 100 °C (formació majoritària de monòmer cíclic).





Gràfica 1: Distribució de productes amb el temps

Amb tots aquests resultats va ser possible interpretar l'efecte de la temperatura, el dissolvent i el catalitzador, tenint en compte el producte majoritari generat. Per a G-II, tant la temperatura com el dissolvent juguen un paper clau. A diferència del que passa amb H-G-II, on només és important la temperatura. Així doncs, es poden obtenir diferents productes segons el catalitzador de Ru emprat (Taula 35).

condicions de reacció	producte(s) majoritari(s)
H-G-II en toluè a 100 °C	CMs
H-G-II en toluè a 55 °C	CDs
H-G-II a reflux de DCM	CDs
G-II en toluè a 100 °C	ODs
G-II en toluè a 55 °C	OM + ODs
G-II a reflux de DCM	CMs

Taula 35: Resum dels resultats



### C.2.3. Mecanisme de reacció

#### C.2.3.1. Evidències experimentals

##### C.2.3.1.1. Efecte de l'etè

L'etè generat en el procés pot quedar dissolt (o atrapat en el sistema) o pot alliberar-se cap al globus d'Ar (o al tub de CaCl<sub>2</sub>). Connectant la sortida del sistema amb una solució de KMnO<sub>4</sub> es va posar de manifest la sortida d'etè per la formació d'un sòlid marronós (MnO<sub>2</sub>, Taula 36).

	STD	tub CaCl <sub>2</sub>	en KMnO <sub>4</sub>
% OM	0	0	0
% CM	72	68	71
% OD	2	1	6
% CD	26	31	23

Condicions: 10 mol% G-II, DCM (5 mM), reflux, t = 2 h

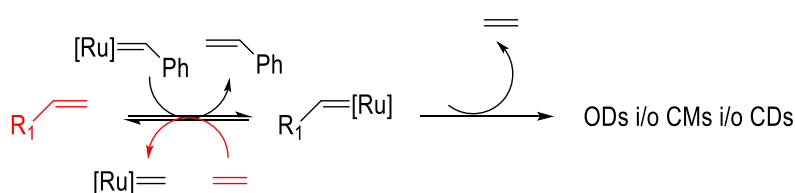
Taula 36: Sortida d'etè

D'altra banda, es va observar que la reacció de RCM era inhibida (recuperació del material de partida) quan es treballava sense volum mort en un vial tancat, ja que l'etè generat no podia marxar (Taula 37, Esquema 143).

	STD	sense volum mort
% OM	0	35
% CM	70	23
% OD	18	13
% CD	12	29

Condicions: 10 mol% H-G-II, toluè (5 mM), T<sub>bany</sub> = 100 °C, t = 4 h

Taula 37: Reversibilitat de la reacció en presència d'etè

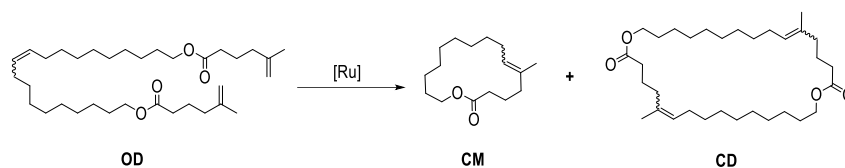


Esquema 143: Explicació de la recuperació de l'olefina de partida en presència d'etè

##### C.2.3.1.2. Reversibilitat dels productes

Per tal d'estudiar la reversibilitat de la reacció, es van aïllar el dímer obert, el monòmer cíclic i el dímer cíclic i es van tractar cadascun d'ells com a materials de partida en condicions de reacció estàndard. Es va observar que només el dímer obert reaccionava, arribant al mateix equilibri que quan s'emprava el monòmer obert (Taula 38). En canvi els compostos cíclics (CM i CD) van romandre intactes (Taulas 39 i 40). Per tant, es va concloure que malgrat el fet que la RCM sembla implicar una distribució termodinàmica de productes a primera vista, els camins sintètics que

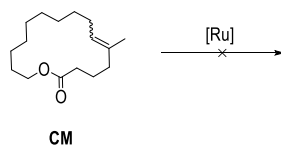
permeten obtenir les espècies cícliques són irreversibles. Degut al fet que els compostos cíclics amb dobles enllaços trisubstituïts no són capaços d'interconvertir-se, junt amb la sortida d'etè, aquests passos esdevenen terminals, amb la qual cosa, s'obté una distribució de productes sota control cinètic.



		material de partida: OM OD	
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	0	0
	% CM	63	66
	% OD	9	9
	% CD	28	25
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	0	0
	% CM	74	68
	% OD	1	0
	% CD	25	32

Condicions: 10 mol% catalitzador, 5 mM, t = 4 h

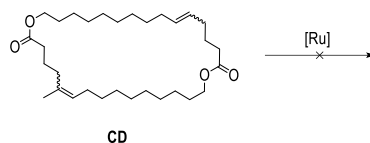
Taula 38: Distribució de productes quan es parteix de OD com a material de partida



	t = 0 h	t = 30 h
% OM	0	0
% CM	82	85
% OD	6	0
% CD	12	15

Condicions: 10 mol% G-II, DCM (1.25 mM), reflux

Taula 39: Inalterabilitat del monòmer cíclic



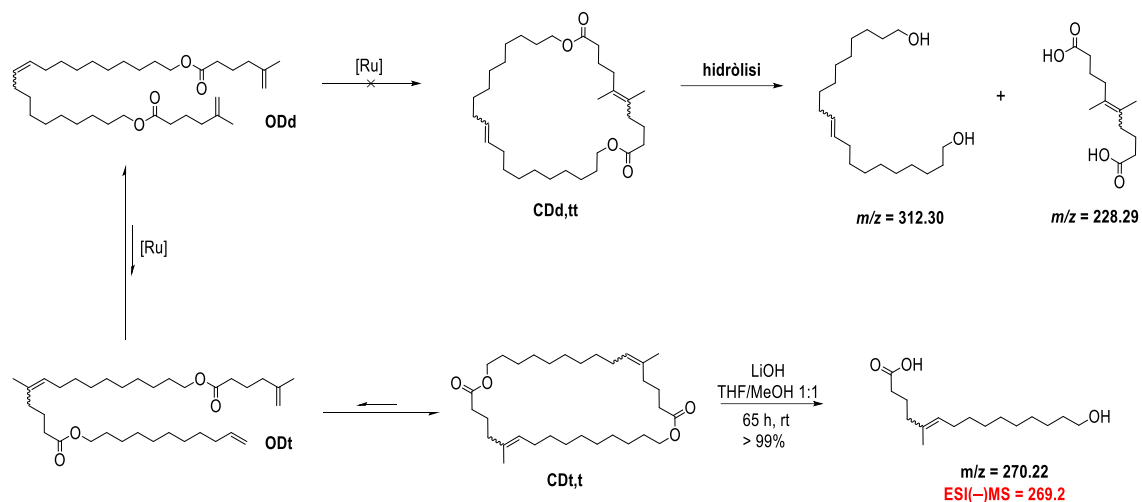
		t = 0 h	t = 4 h
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	0	0
	% CM	0	6
	% OD	14	6
	% CD	86	88
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	0	0
	% CM	0	21
	% OD	9	0
	% CD	91	79

Condicions: 10 mol% catalitzador, 5 mM

Taula 40: Inalterabilitat del dímer cíclic

### C.2.3.1.3. Determinació de l'estructura del CD per anàlisi de MS del producte d'hidròlisi

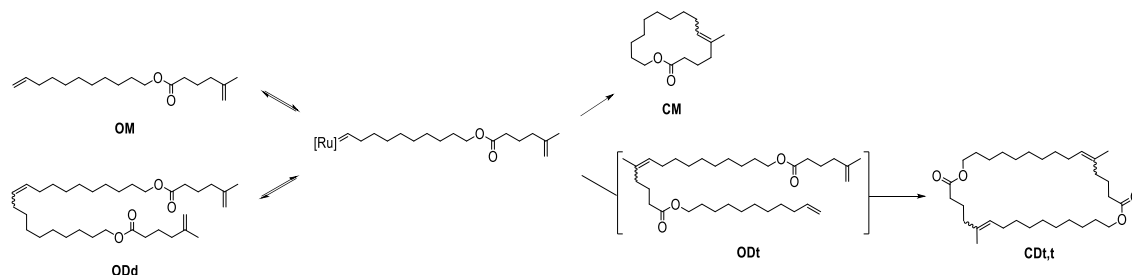
Hi ha dues possibles estructures per al dímer cíclic (CDd,tt i CDt,t, com a mescla dels seus estereoisòmers) difícilment distingibles per RMN. Resultaria sorprenent la formació de CDd,tt ja que és conegut que tant H-G-II com G-II no formen dobles enllaços tetrasubstituïts. Per elucidar l'estructura d'aquest dímer cíclic, es va procedir a enregistrar un espectre de masses del producte hidrolitzat. D'aquesta forma, es va obtenir un compost de PM = 270.22 g/mol. Aquesta molècula evidenciava la presència d'un altre dímer obert indetectable (un dímer creuat amb un doble enllaç trisubstituït, ODt), fet que suggeria l'existència d'un pre-equilibri entre ODD i ODt, i entre ODt i CD, que estaria desplaçat cap a ODD i CD, respectivament (Esquema 144).



Esquema 144: Elucidació de l'estructura del dímer cíclic

### C.2.3.2. Mecanisme

Els resultats experimentals anteriors, en concordança amb la proposta mecanística de Fürstner,<sup>203</sup> van mostrar que el dímer obert (ODd), primera espècie que es forma, prové del monòmer obert (material de partida, OM) a través d'un equilibri amb el complex alquilidè-Ru. Aquesta espècie evoluciona, de forma irreversible, a monòmer cíclic (via intramolecular) i/o al corresponent dímer cíclic (CDt,t) amb una altra molècula de OM via intermolecular i la prèvia formació indetectable del dímer obert ODt, en diferents proporcions segons les condicions de reacció (Esquema 145).



Esquema 145: Mecanisme de reacció

### C.2.4. Optimització de les condicions de reacció

D'aquest estudi sistemàtic de la reacció de RCM es va concloure que les millors condicions per a l'obtenció del monòmer cíclic són:

- H-G-II en toluè a 100 °C
- G-II a reflux de DCM

Es van examinar uns altres paràmetres addicionals per tal d'optimitzar, encara més, aquestes condicions de reacció. Primer de tot, es va emprar tamís molecular (TM) com a agent dessecant i, llevat que s'escalfin les solucions, com una forma d'atrapar l'etè. A continuació, es van avaluar els efectes de la concentració i la càrrega de catalitzador.

#### C.2.4.1. Captació d'etè

És ben conegut que el tamís molecular pot atrapar o capturar diverses molècules petites (Taula 41).<sup>204</sup> El problema és que per a provocar la RCM, cal escalfar molt (en toluè) o una mica (en DCM). Així doncs, les altes temperatures que requereixen la RCM impliquen un sortida d'etè del sistema. En aquestes condicions, la funció del TM seria adsorbir les traces d'humitat que hi poguessin haver al sistema.

TM	molècules adsorbides a ta
3 Å	NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O
4 Å	H <sub>2</sub> O, CO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S, <b>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub></b> , C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> , C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> , CH <sub>3</sub> OH, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
5 Å	hidrocarburs lineals fins a C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> , alcohols fins a C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH, mercaptans fins a C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SH
8 Å	hidrocarburs ramificats i aromàtics
10 Å	dibutilamina

Taula 41: Capacitat d'adsorció en funció de la mida del porus

Com es pot observar a la Taula 42, les condicions novament optimitzades per a l'obtenció del monòmer cíclic (com a mescla d'estereoisòmers) van ser:

- H-G-II en toluè amb TM de 4 Å triturat a 100 °C
- G-II a reflux de DCM

		STD	TM 4 Å	TM 4 Å triturat	TM 5 Å	TM 5 Å triturat
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	4	0	<b>0</b>	0	0
	% CM	60	72	<b>83</b>	72	68
	% OD	19	12	<b>7</b>	11	13
	% CD	17	16	<b>10</b>	17	19
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	<b>0</b>	0	0	0	0
	% CM	<b>76</b>	76	75	71	68
	% OD	<b>0</b>	0	0	0	0
	% CD	<b>24</b>	24	25	29	32

Condicions: 10 mol% catalitzador, 5 mM, atm. Ar, 18 h

Taula 42: Optimització de les condicions de reacció en presència de TM

#### C.2.4.2. Optimització de la concentració

Com era d'esperar, com més baixa era la concentració inicial major percentatge de monòmer cíclic (Taula 43) i menor percentatge de dímer cíclic. Sota condicions d'alta dilució (HDC), la reacció de RCM era afavorida respecte a la *cross metàtesi*.

		5 mM	2.5 mM	1.25 mM
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	0	6	10
	% CM	72	74	75
	% OD	12	10	7
	% CD	16	10	8
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	0	0	0
	% CM	76	82	82
	% OD	0	0	6
	% CD	24	18	12

Condicions: 10 mol% catalitzador, atm. Ar, 18 h

Taula 43: Optimització de la concentració

#### C.2.4.3. Altres dissolvents

Els dissolvents que més sovint es fan servir en el camp de la metàtesi són el DCM i el toluè. Es va voler provar 2 dissolvents una mica més polars, com són el THF i el dioxà (Taula 44).

		t = 1 h	t = 2 h	t = 3 h	t = 4 h	t = 5 h	t = 6 h	t = 7 h
<b>H-G-II a reflux de dioxà</b>	% OM	0	0	0	0	0	0	0
	% CM	0	0	0	0	0	0	0
	% OD	95	96	95	97	96	98	99
	% CD	5	4	5	3	4	2	1
<b>G-II en THF a 55 °C</b>	% OM	5	11	8	8	8	7	7
	% CM	0	0	0	0	0	0	0
	% OD	95	89	92	92	92	93	93
	% CD	0	0	0	0	0	0	0

Condicions: 2 mol% catalitzador, 5 mM, atm. Ar

Taula 44: Ús de THF i dioxà com a dissolvents

En ambdós casos, la reacció es va aturar en el corresponent homodímer (ODd, producte de metàtesi creuada), com en el cas dels catalitzadors de 1a generació. Una possible explicació d'aquests resultats podria ser la coordinació d'alguna molècula de dissolvent al metall, inhibint d'aquesta manera la seva activitat.

#### C.2.4.4. Optimització de la càrrega catalítica

Una forma d'abaratir la reacció a escala industrial (G-II: 86.40 €/100 mg i H-G-II: 70.30 €/100 mg, segons *Sigma Aldrich-Merck* 07/2019) és disminuir la càrrega catalítica. Emprant 2 mol% de G-II es va arribar a una completa conversió al cap de 4 h, mentre que amb un 10 mol% tenia lloc a les 2 h. En el cas de H-G-II, els temps de reacció van ser molt més llargs (Taula 45).

		t = 2 h	t = 4 h	t = 18 h
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	0	0	0
	% CM	63	65	74
	% OD	22	9	18
	% CD	15	26	8
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	0	0	0
	% CM	65	69	61
	% OD	15	1	0
	% CD	20	30	39

Condicions: 2 mol% catalitzador, 5 mM, atm. Ar

Taula 45: Optimització de la càrrega catalítica

Havent arribat en aquest punt (ús d'un 2 mol% de catalitzador), no es va voler deixar d'avaluar les dues condicions de reacció que implicaven reflux de DCE (1,2-dicloroetà) i, d'aquesta forma, completar els 8 experiments de la matriu experimental (Taula 46). En ambdós casos, la conversió a monòmer cíclic decreixia, essent aquest fet més accentuat en el cas del G-II, on encara restava molt de material de partida sense reaccionar. És per això que no es va seguir avaluant més el DCE com a dissolvent en reaccions de RCM.

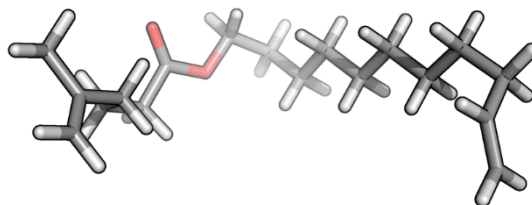
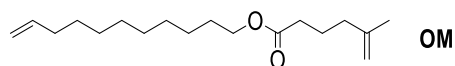
		t = 1 h	t = 2 h	t = 3 h	t = 4 h	t = 5 h	t = 6 h	t = 7 h	t = 23 h
<b>H-G-II a reflux de DCE</b>	% OM	8	6	4	0	0	0	0	0
	% CM	27	32	36	42	40	40	47	54
	% OD	51	47	45	42	43	41	34	26
	% CD	14	15	15	16	17	19	19	20
<b>G-II a reflux de DCE</b>	% OM	69	68	69	66	68	67	69	65
	% CM	1	2	3	2	3	5	1	5
	% OD	30	30	28	32	29	28	30	30
	% CD	0	0	0	0	0	0	0	0

Condicions: 2 mol% catalitzador, 5 mM, atm. Ar

Taula 46: Avaluació de l'ús de DCE a reflux

### C.2.5. Càlculs computacionals

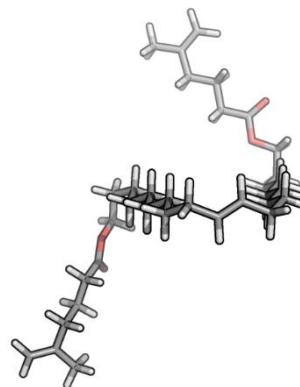
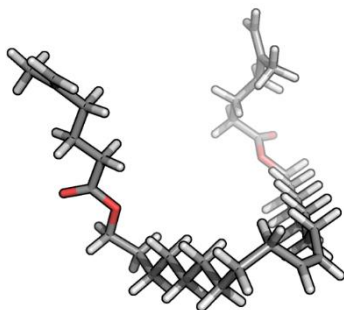
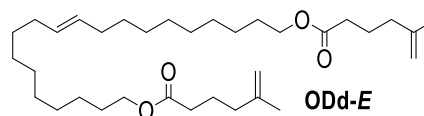
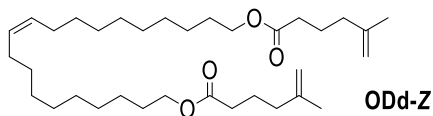
Es van dur a terme uns càlculs computacionals amb l'objectiu d'entendre o explicar els resultats experimentals (els productes majoritaris). Primer, es va emprar Macromodel (mecànica molecular) per dur a terme una cerca conformacional i una minimització de l'energia, amb un camp de força OPLS. A continuació, a partir dels punts estacionaris trobats, es va emprar Gaussian 09<sup>205</sup> (mecànica quàntica) per a calcular l'energia electrònica via mètodes DFT. Els càlculs es van realitzar a nivell B3LYP/6-31+G(d) donant geometries d'equilibri raonables, seguit de càlculs puntuals M06-2X/6-311+G(d,p) per a obtenir energies molt més fiables.



B3LYP/6-31+G(d) = -855.65971 a.u.  
 B3LYP/6-311+G(d,p) = -855.87523 a.u.  
 M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -855.45430 a.u.  
 M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) = -855.45537 a.u.



B3LYP/6-31+G(d) = -78.59327 a.u.  
 M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -78.56341 a.u.



B3LYP/6-31+G(d) = -1632.72040 a.u.  
 M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -1632.33945 a.u.

2 OM  $\rightleftharpoons$  CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + ODd-Z  
 $\Delta E = 6.3$  kcal/mol  
 $\Delta E = 3.6$  kcal/mol

B3LYP/6-31+G(d) = -1632.72341 a.u.  
 M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -1632.34241 a.u.

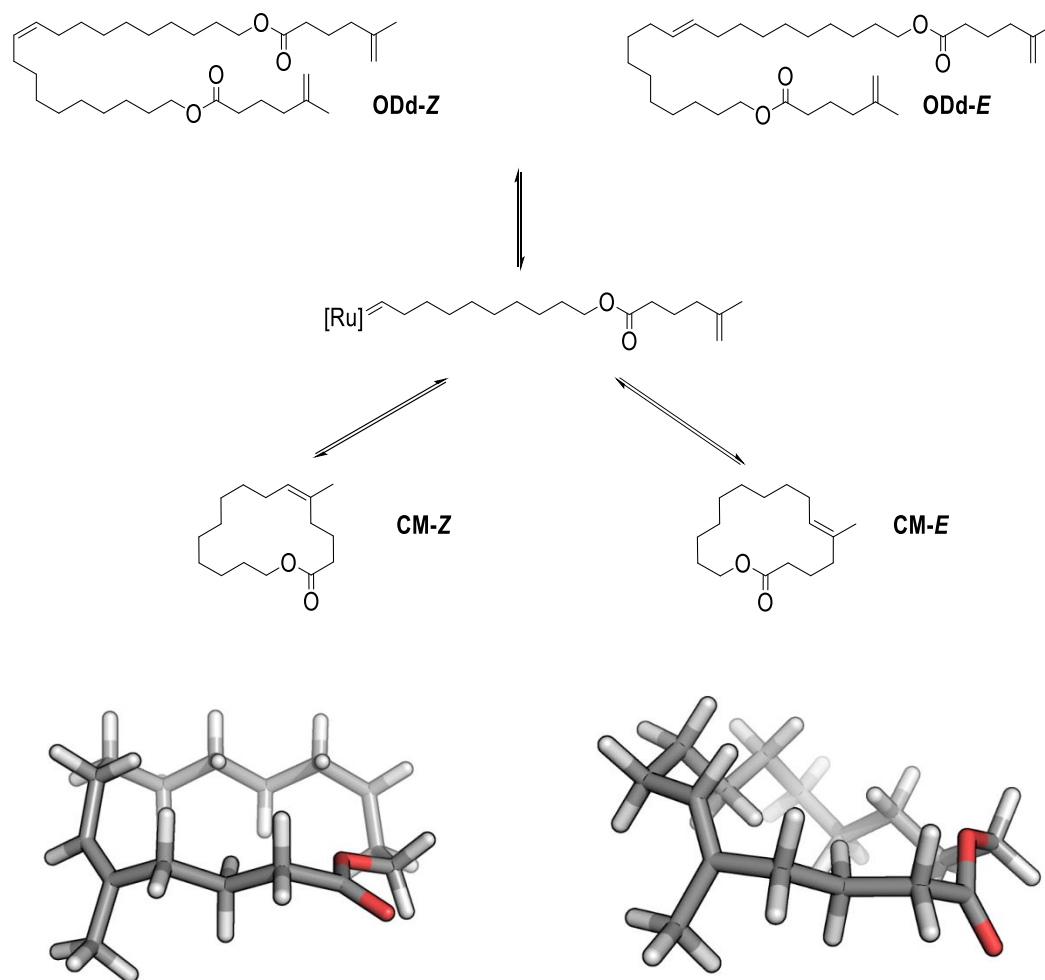
2 OM  $\rightleftharpoons$  CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + ODd-E  
 $\Delta E = 4.4$  kcal/mol  
 $\Delta E = 1.7$  kcal/mol

Esquema 146: Conformers de mínima energia per als ODD i les seves energies

Donat que es generen dues molècules a partir d'una, el terme  $T\Delta S$  (a temperatura ambient, de l'ordre de  $300\text{ K} \cdot 55 \pm 5\text{ cal}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) afavoreix la ciclació. Podem preveure que...

... en el cas de l'esquerra (ODd-Z),  $\Delta G^\circ \approx 3.6 - 16.5 = -12.9\text{ kcal/mol}$

... en el cas de la dreta (ODd-E),  $\Delta G^\circ \approx 1.7 - 16.5 = -14.8\text{ kcal/mol}$



B3LYP/6-31+G(d) = -777.05497 a.u.  
M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -776.88442 a.u.

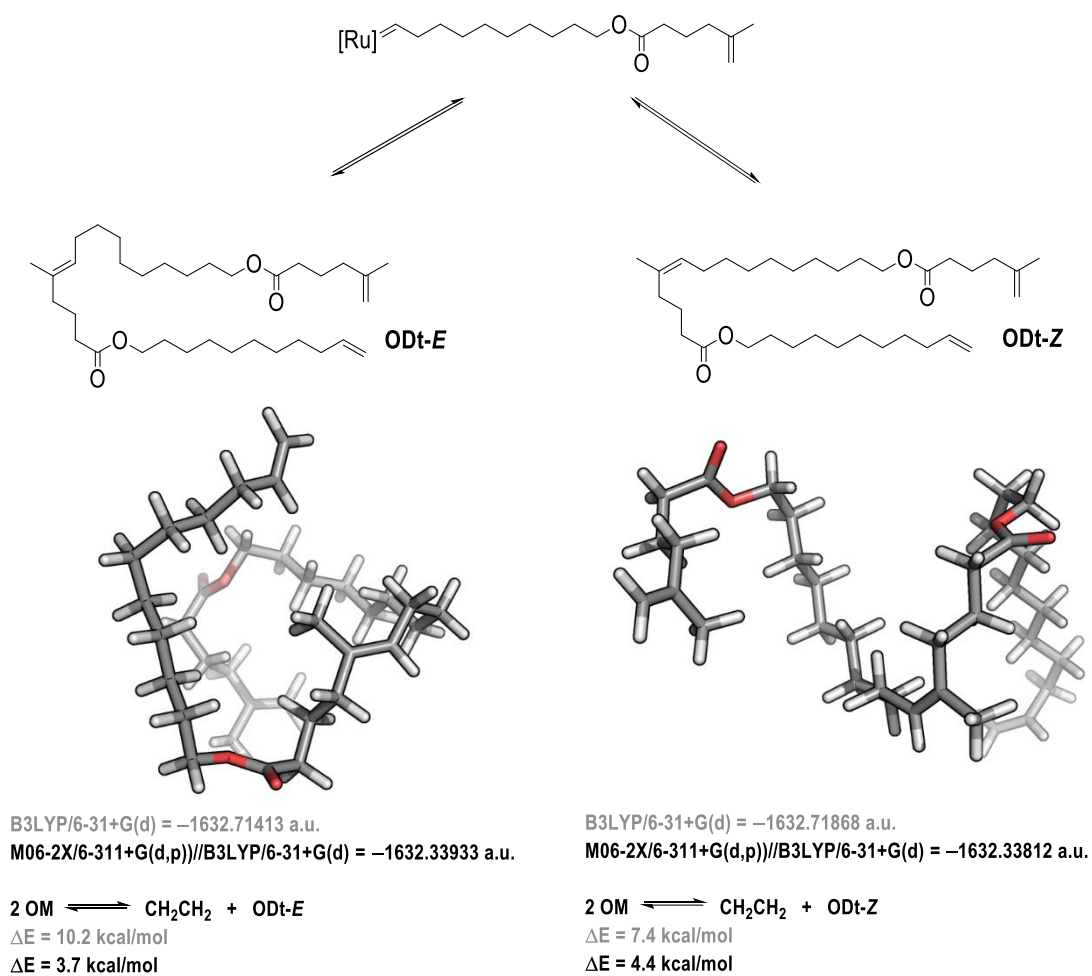
$\text{OM} \rightleftharpoons \text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CM-Z}$   
 $\Delta E = 8.5\text{ kcal/mol}$   
 $\Delta E = 4.1\text{ kcal/mol}$

B3LYP/6-31+G(d) = -777.05364 a.u.  
M06-2X/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) = -776.88248 a.u.

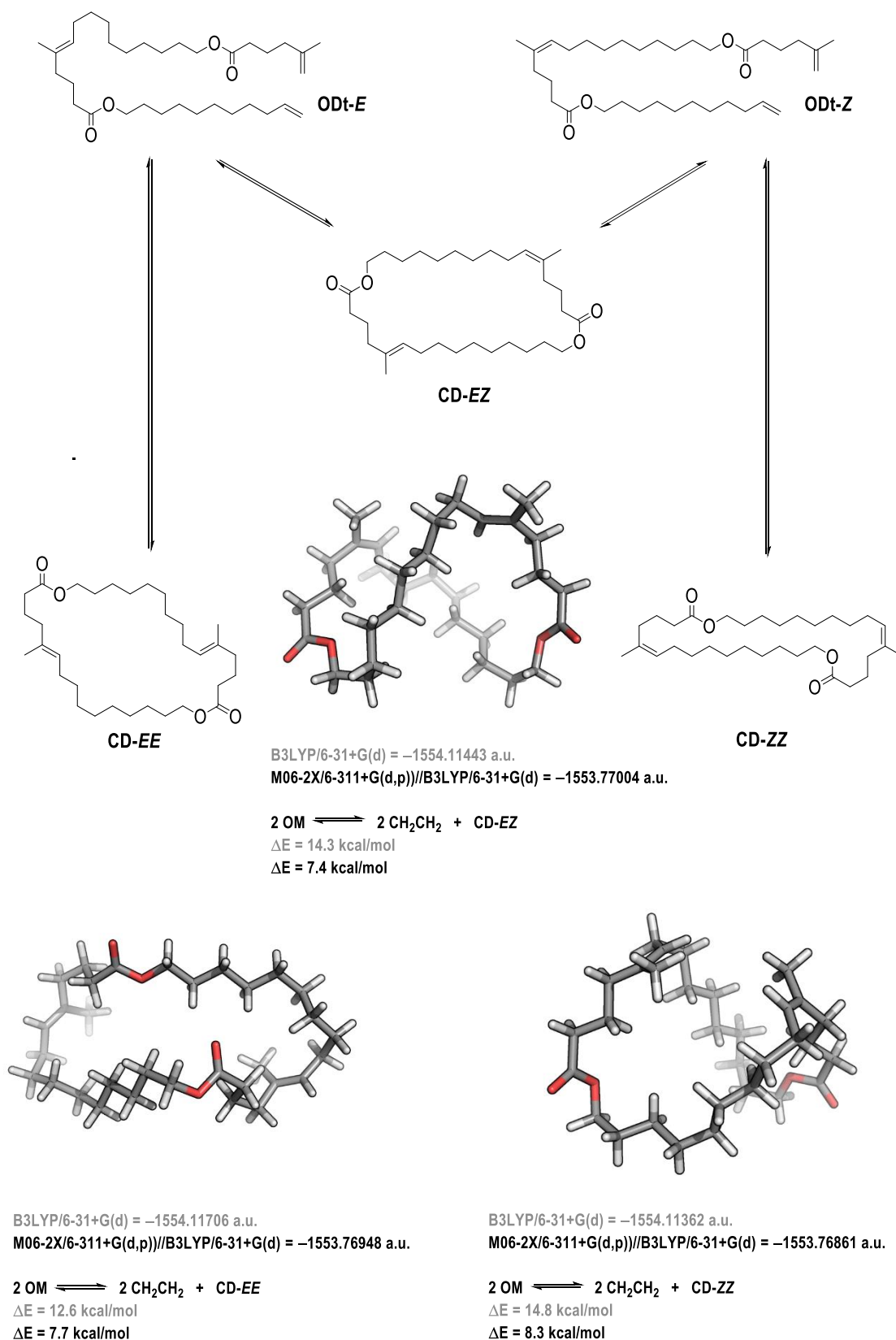
$\text{OM} \rightleftharpoons \text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CM-E}$   
 $\Delta E = 9.4\text{ kcal/mol}$   
 $\Delta E = 5.3\text{ kcal/mol}$

Esquema 147: Confòrmers de mínima energia per als CM i les seves energies





Esquema 148: Confòrmers de mínima energia per als ODt i les seves energies



Esquema 149: Conformers de mínima energia per als CD i les seves energies

Com es pot observar a la Taula 47, hi ha una equivalència entre l'estereoisòmer majoritari (la distribució experimental d'estereoisòmers es va determinar per experiments bidimensionals de NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) amb la menor energia relativa calculada (ODd-E, CM-Z i CD-EE). Cal aclarir que el dímer obert amb un doble enllaç trisubstituit (ODt, intermedi en la formació del dímer cíclic) no es va detectar. A més a més, es va predir per càlculs que l'estereoisòmer del dímer cíclic que s'hauria de formar en major extensió hauria de ser l'EZ, únic fet que no corrobora els nostres resultats experimentals, on només era present l'isòmer EE. No obstant això, la petita diferència d'energia entre els estereoisòmers EE i EZ (0.3 kcal/mol) va suggerir que o l'isòmer EE estava afavorit cinèticament o bé que hi havia certes interaccions negligides o sobreestimades pel mètode M06-2X.

productes	ràtio E / Z	$\Delta E_E / \Delta E_Z$ (kcal/mol)	possible explicació
<b>ODd</b>	1 : 0.3	1.7 : 3.6	Z: major impediment estèric
<b>CM</b>	0.8 : 1	5.3 : 4.1	E: interaccions transanulars
<b>ODt</b>	-	3.7 : 4.4	Z: major impediment estèric
<b>CD</b>	1 : 0 : 0 (EE, EZ, ZZ)	7.7 : 7.4 : 8.3	interaccions transanulars (EE $\approx$ EZ < ZZ)

Taula 47: Distribució d'estereoisòmers i les seves energies relatives

Evidentment, les diferències són massa petites per a especular. Si haguéssim pogut calcular i comparar els valors de  $\Delta G^\circ$  o de  $\Delta G$  a reflux de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o a 100 °C en toluè, les explicacions o justificacions series més fidedignes.

### C.2.6. Aplicació a la macrolactona de 18 membres

Un cop optimitzades les condicions de RCM per a la síntesi d'una macrolactona de 16 baules, es va examinar la reacció de RCM per a la formació d'una macrolactona similar de 18 membres. Després de sintetitzar el monòmer obert (material de partida), es va sotmetre a les mateixes condicions de reacció. Es va obtenir un percentatge encara major de monòmer cíclic (Taula 48).

		5 mM	2.5 mM	1.25 mM
<b>H-G-II en toluè a 100 °C</b>	% OM	0	0	-
	% CM	85	88	-
	% OD	11	10	-
	% CD	4	2	-
<b>G-II a reflux de DCM</b>	% OM	0	0	0
	% CM	88	89	91
	% OD	1	2	1
	% CD	11	9	8

Condicions: 10 mol% catalitzador, atm. Ar, 18 h

Taula 48: Condicions optimitzades per a la síntesi d'una macrolactona de 18 baules

### **C.2.7. Conclusions**

La reacció de RCM per a la generació de dobles enllaços trisubstituíts ha estat estudiada sistemàticament.

Les condicions de reacció optimitzades per a la formació del monòmer cíclic són H-G-II en toluè amb TM de 4 Å triturat a 100 °C i G-II a reflux de DCM.

S'ha proposat un mecanisme per a la reacció de RCM basat en tota una sèrie d'equilibris que impliquen la presència de l'espècie alquilidè-Ru, que es desplacen als inicis de la reacció, cap a la formació del dímer obert ODd. La reacció evoluciona tot fornint una mescla de monòmer i dímer cíclics de forma irreversible (per la presència d'un doble enllaç trisubstituítt).

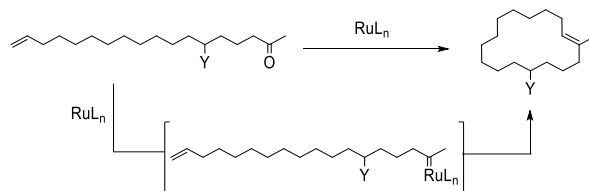
Els resultats que prediuen els càlculs computacionals estan en concordança, en una primera aproximació, amb la distribució experimental d'estereoisòmers obtinguda.



## Capítol C.3. Intents de macrociclació per RCM de ( $\omega$ -1)-diazò-1-alkuens

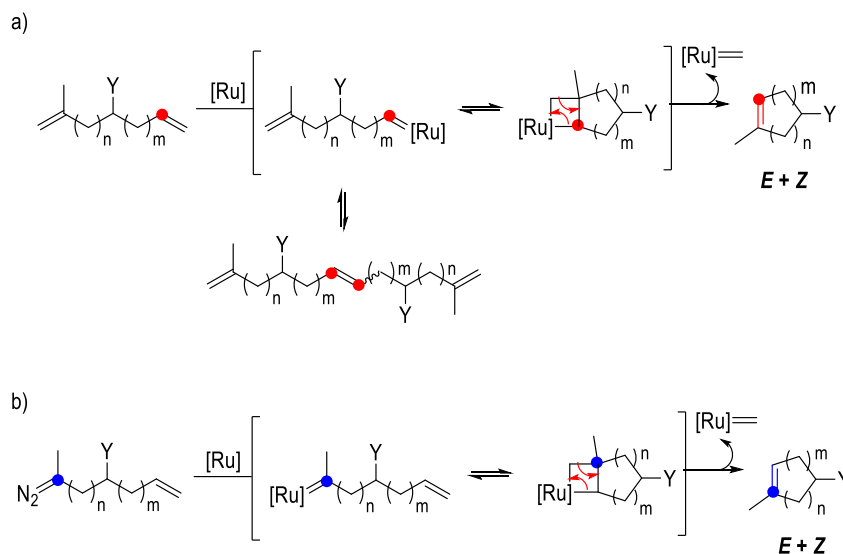
### C.3.1. Plantejament inicial

Arribats en aquest punt i optimitzades les condicions de reacció, es pretenia desenvolupar una nova estratègia de (macro)ciclació amb formació de dobles enllaços trisubstituïts, que parteix de cetones  $\omega$ -insaturades [( $\omega$ -1)-alkenyl methyl ketones] (Esquema 150).



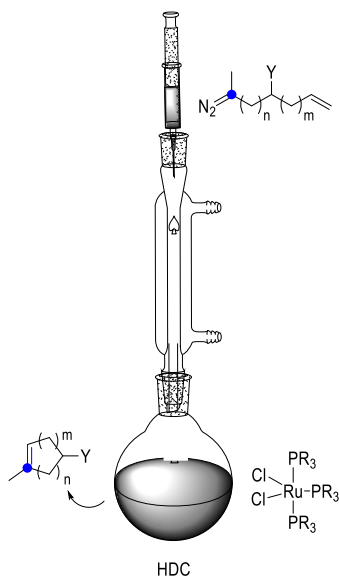
Esquema 150: Reacció que es pretén desenvolupar

Aquesta transformació novedosa implicaria l'addició d'un diazocompost, generat a partir de la corresponent hidrazona, a un complex de Ru, tot formant un carbè inicial que, per coordinació de l'olefina, a través de tota una seqüència de cicloaddicions-cicloversions [2+2], generaria un cicloalquè. Mentre que en una RCM estàndard (Esquema 151a) la reacció comença per l'olefina menys substituïda (d'aquí deriva els problemes d'homodimerització en reaccions de metàtesi creuada), el mètode que es volia posar a punt (Esquema 151b) preveu ser quimioselectiu.



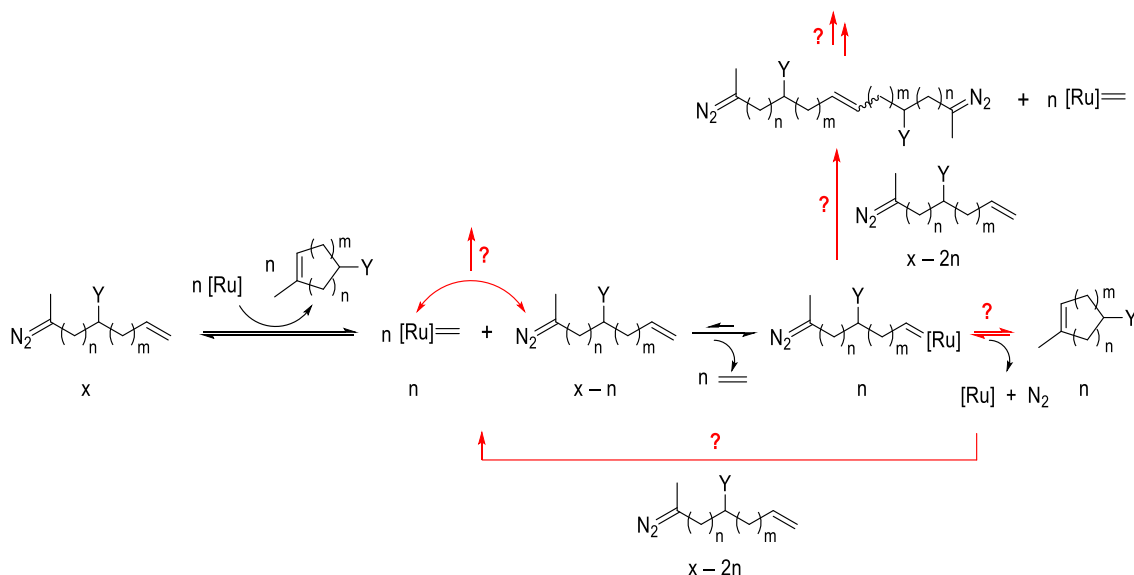
Esquema 151: a) RCM estàndard; b) Mètode tipus RCM que es vol posar a punt

La idea inicial era l'addició gota a gota d'una solució del diazoderivat a una solució (a reflux o altes temperatures, en funció del dissolvent) que conté el complex de Ru, en condicions d'alta dilució (HDC) per afavorir la reacció de forma intramolecular (Esquema 152). D'aquesta forma, es generaria el corresponent carbè, que s'addicionaria *in situ* al centre metàl·lic. A partir d'aquest complex alquilidè-Ru, a través d'una etapa de cicloaddició-cicloversió [2+2], es formaria el cicloalquè (de moment, sense control dels isòmers E i Z).



Esquema 152: Condicions de reacció

En cas que resultés exitosa aquesta primera aproximació, s'avaluaria la seva versió catalítica (complex de Ru en quantitats catalítiques). Treballar en condicions catalítiques comporta tota una sèrie exponencial de reaccions paral·leles (es poden donar totes elles o només algunes, Esquema 153). Per exemple, un cop exhaurit el catalitzador ( $X \text{ mol}\%$ ) el complex metilidè-Ru resultant podria reaccionar amb una nova molècula de material de partida per la banda del grup diazo o bé per la banda de l'olefina, desplaçant l'equilibri per l'alliberament d'etè i formant un nou complex alquilidè-Ru, que evolucionaria cap a la formació del corresponent homodímer i/o monòmer cíclic, o bé tornaria a començar el cicle catalític, etc.

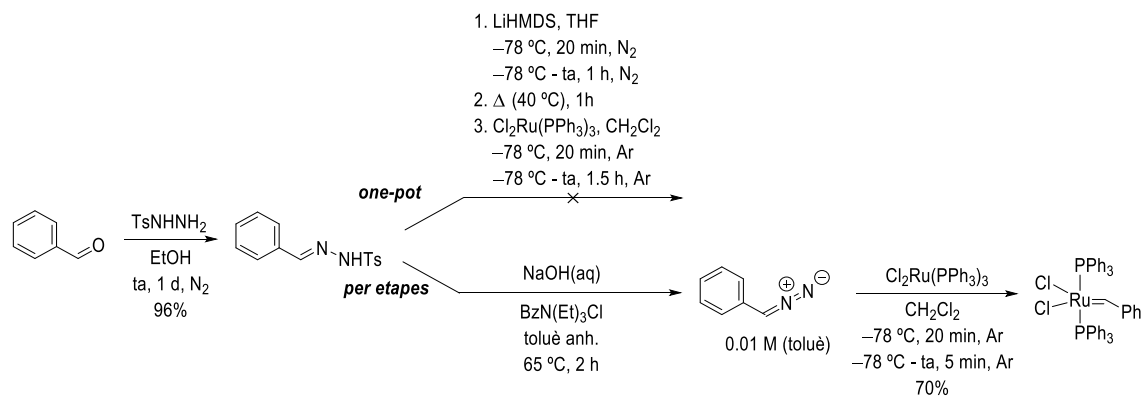


Esquema 153: Reaccions paral·leles que contempla la versió catalítica

Abans de posar en pràctica aquest nou mètode i avaluar la seva aplicació catalítica s'han d'avaluar tres aspectes: a) la síntesi alternativa dels complexos de Grubbs (i variants); b) la generació de diazocompostos no estabilitzats; c) la relació  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3 / \text{PhCHN}_2$  1 : 2.

### C.3.2. Síntesi alternativa dels complexos de Grubbs

La síntesi convencional dels catalitzadors de Grubbs<sup>169b</sup> parteix de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , que es pot obtenir per reacció de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{PPh}_3$ <sup>206</sup> i és també assequible comercialment. Es va partir del comercial. La primera reacció en aquesta línia va consistir a afegir el carbè (que es forma a partir del fenildiazometà,<sup>207</sup> oli vermellós) al compost de Ru, tot donant un sòlid verd grisós (Esquema 154).

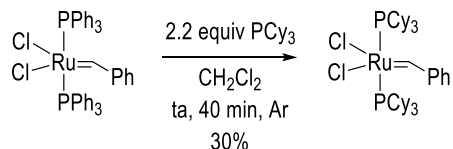


Esquema 154: Síntesi convencional dels catalitzadors de Grubbs

Es van assajar dues opcions. La primera es basava en una reacció *one-pot* on amb LiHMDS es va formar la corresponent sal de liti, que per piròlisi va evolucionar al diazoderivat. El darrer pas, consistent en l'addició del fenildiazometà via cànula a una solució de  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$  no va proporcionar el complex alquilidè-Ru. Una plausible explicació podria ser les interferències que poden ocasionar els sulfinat i l'hexametildisilazà presents al medi de reacció. En canvi, en una síntesi per etapes, on escalfant amb NaOH es va generar el diazocompost (conservat al congelador en dissolució amb toluè) i posterior addició sobre el complex comercial de Ru, sí es va formar el complex desitjat. Cal remarcar que la seva purificació es va efectuar per precipitació d'una solució concentrada amb pentà, filtració via cànula per extreure la fase sobrenedant i assecat a la línia de buit.

El grup de Grubbs també té descrita l'addició de diazoalcans alifàtics petits (provinents de l'etanal, del propanal...) a l'espècie  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$ , com també per bescanvi del corresponent benzilidè per una altra olefina (en excés) i un ràpid workup.<sup>169a,208</sup>

El següent pas era bescanviar els lligands  $\text{PPh}_3$  per  $\text{PCy}_3$ , generant el catalitzador de Grubbs de 1a generació (G-I) en forma de petites i fines làmines liloses (Esquema 155). També s'ha de comentar que es va rentar el residu resultant amb acetona freda per purificar-lo (tot i haver certa redissolució).

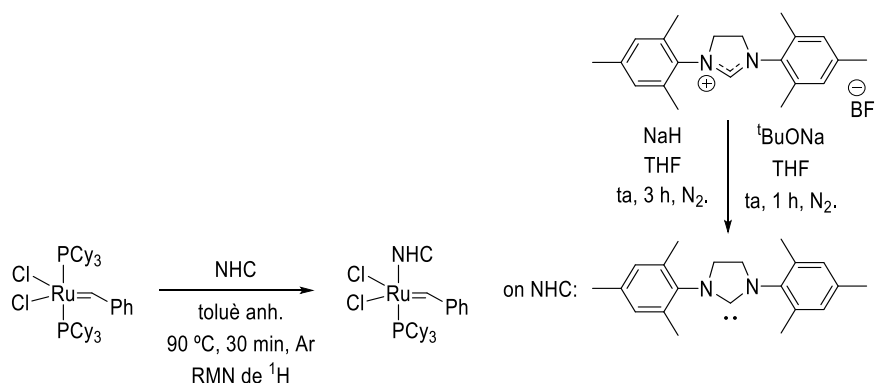


Esquema 155: Obtenció de G-I per bescanvi de fosfines

Finalment, el catalitzador de Grubbs de 2a generació s'obté pel bescanvi d'un lligand  $\text{PCy}_3$  amb  $\text{NHC}$ ,<sup>209</sup> generat prèviament a partir de la corresponent sal comercial (Esquema 156). No el vam

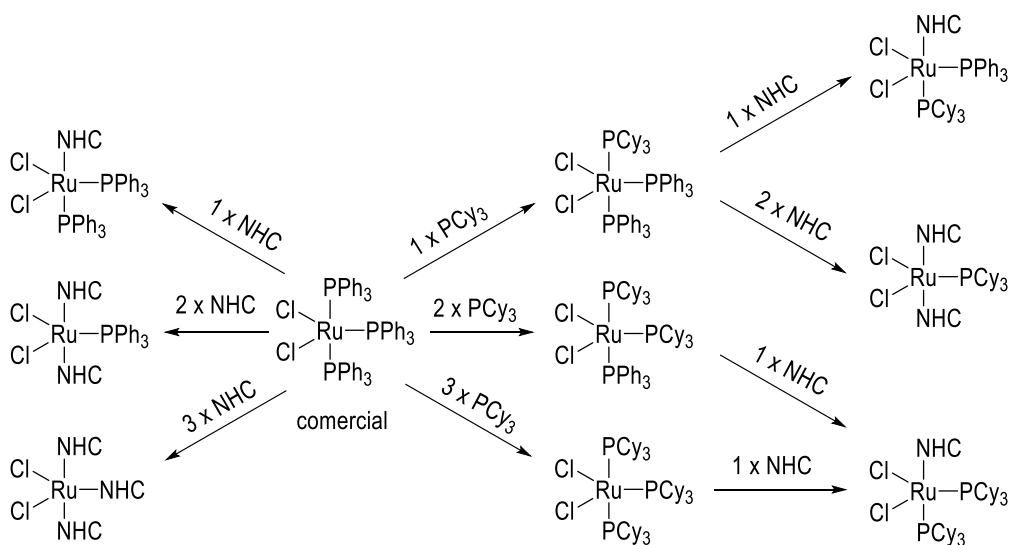


poder aïllar: només es va identificar per RMN de  $^1\text{H}$ . El residu negre es va rentar amb MeOH anhidre i fred.



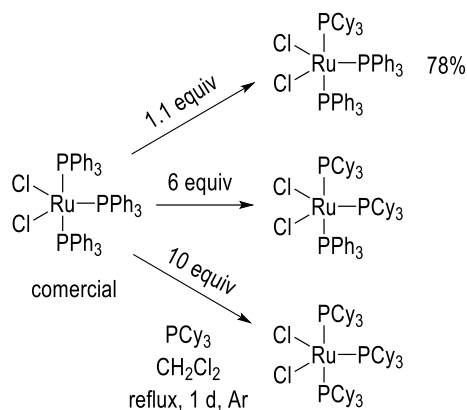
Esquema 156: Obtenció de G-II per addició de NHC

Una síntesi alternativa (modificació de la síntesi convencional) i, a la vegada, pràctica per al nostre estudi consisteix a bescanviar els lligands  $\text{PPh}_3$  del Ru abans d'incorporar el carbè. D'aquesta forma, es poden preparar tot un ventall de nous catalitzadors (o iniciadors) i addicionar en etapes posteriors el diazocompost a elecció (p. ex., un fragment sintètic d'un producte natural), sense haver d'estar sotmès a les esmentades reaccions prèvies (Esquema 157).



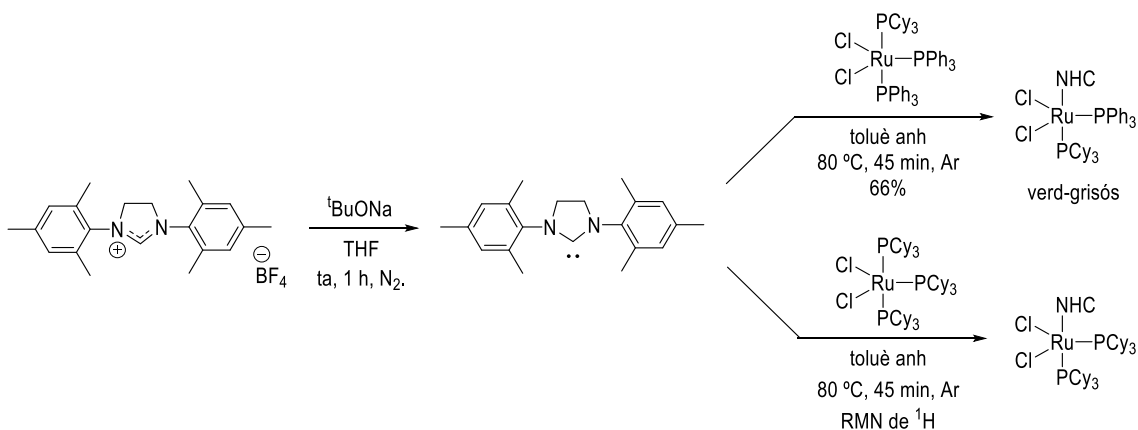
Esquema 157: Síntesi de nous complexos de Ru

En principi, hom esperaria que l'addició estequiomètrica (1, 2 o 3 equiv) de  $\text{PCy}_3$  al complex de Ru comercial incorporaria el mateix nombre de molècules al centre metàl·lic, fet que no va ser així. Van caldre quantitats superestequiomètriques per a la formació completa d'aquests nous complexos (Esquema 158). Per elucidar si s'havien o no incorporat totes les unitats, la reacció es va seguir per RMN de  $^1\text{H}$  (en comparació amb els espectres de  $\text{PPh}_3$  i  $\text{PCy}_3$  lliures i per integració dels nous desplaçaments dels protons aromàtics enfront dels protons alifàtics). Aquests nous complexos es van purificar per precipitació en pentà i posterior filtració via cànula de la fase sobrenedant i per columna cromatogràfica (amb molta cura, fent servir un corrent de  $\text{N}_2$  i no d'aire).


**Esquema 158:** Condicions de reacció per al bescanvi d'1, 2 o 3 lligands PPh<sub>3</sub> amb PCy<sub>3</sub>

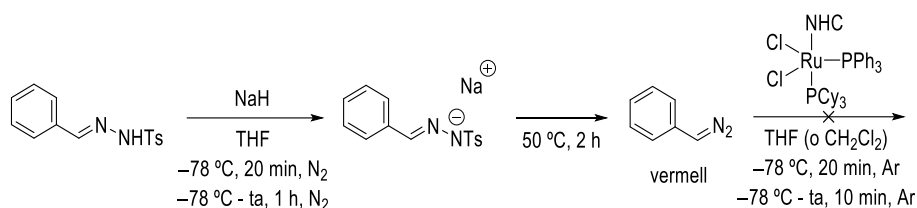
Una plausible causa de la necessitat d'emprar quantitats superestequiomètriques de PCy<sub>3</sub> pot ser l'increment de l'impediment estèric a mesura que s'incorporen unitats de PCy<sub>3</sub>, a part d'haver de desplaçar cap a la dreta un equilibri on intervenen una fosfina (un fosfà) alifàtica moderadament impedida i una fosfina aromàtica.

Es van preparar dos dels sis catalitzadors que posseeixen alguna unitat de NHC, a l'espera d'avaluar la seva activitat. La generació del carbè *N*-heterocíclic i la posterior addició al complex de Ru (preparat prèviament per bescanvi d'algun dels seus lligands PPh<sub>3</sub> per PCy<sub>3</sub>) es va realitzar seguint un procediment *one-pot* (sense aïllar el NHC, treballant en el mateix medi de reacció). Per anàlisi dels espectres d'RMN de <sup>1</sup>H (anant amb compte amb el comportament fluxional del lligand NHC quan està lliure o formant part del complex<sup>210</sup>) es va evidenciar que l'addició de NHC al complex de Ru feia saltar la fosfina més làbil (PPh<sub>3</sub>) (Esquema 159). La purificació d'aquests complexos va consistir en una precipitació en pentà i posterior extracció de la fase sobrenedant per filtració via cànula.


**Esquema 159:** Incorporació d'un lligand NHC als nous complexos de Ru amb PCy<sub>3</sub>

Així doncs, per completar aquesta preparació del complex de G-II, i d'aquesta forma avaluar aquesta síntesi alternativa dels complexos de Ru, només quedava addicionar el fenildiazometà (Esquema 160). El tractament final va ser un filtració sobre Celite, concentrar sense arribar a sequedat, rentar amb MeOH i pentà i finalment deixar assecat a la línia de buit (tal com està descrit). Una evidència experimental clara de l'addició del carbè al complex de Ru és detectar per

RMN de  $^1\text{H}$  el senyal del protó  $\text{Ru}=\text{CH}$  a un desplaçament químic característic ( $\delta$  18.5-20 ppm). En cap moment es va observar aquest senyal i, en conseqüència, es posava de manifest que no s'havia addicionat el carbè.



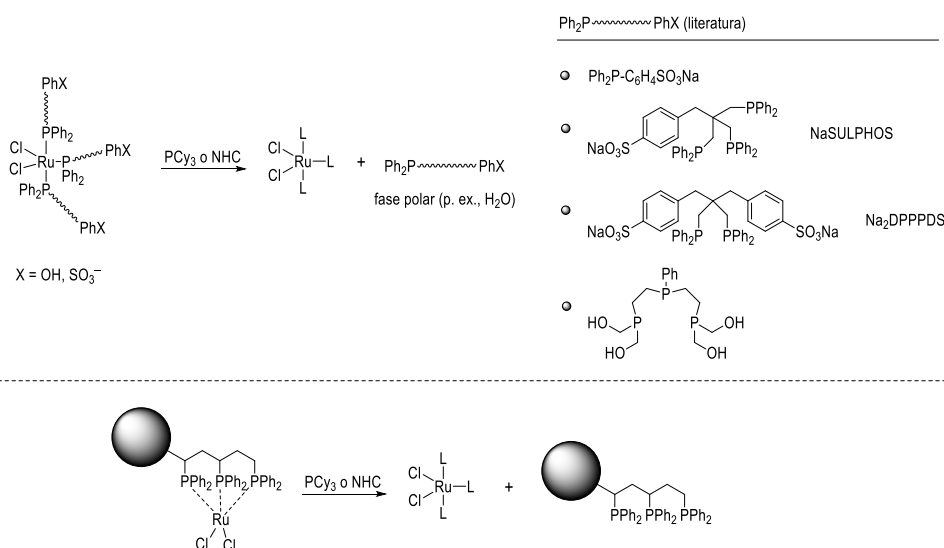
**Esquema 160:** Addició de fenildiazometà al nou complex de Ru per a l'obtenció de G-II (síntesi alternativa)

Aquest fet podria explicar perquè el grup de Grubbs, en el desenvolupament dels seus catalitzadors, va optar per generar el complex benzilidè-Ru (addició del carbè) als inicis de la preparació i arrossegar al llarg de la síntesi aquest lligand: l'addició del carbè al metall experimenta menor impediment estèric en presència de tres lligands  $\text{PPh}_3$  que quan hi ha NHC,  $\text{PPh}_3$  i  $\text{PCy}_3$ .

A més a més, es va observar com aquests catalitzadors es degradaven (el NHC es descoordinava per formació de la seva sal protonada) amb el temps, tot i conservant-los al dessecador o al congelador sota atmosfera d'Ar.

Per tant, la síntesi alternativa dels catalitzadors no va ser exitosa. Tot sembla indicar, malgrat no estar descrit enlloc, que el procediment desenvolupat per Grubbs té un sentit de ser. Tot i que la modificació de complexos metàl·lics no és una de les especialitats de la recerca del grup, en un futur es podrà tornar a reprendre aquest tema.

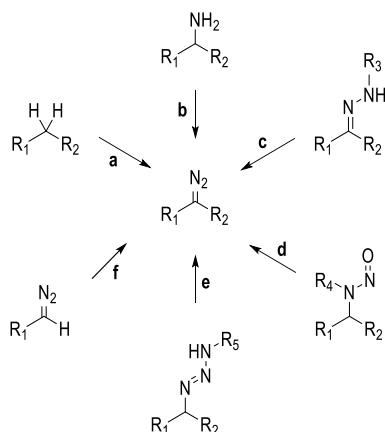
Una forma possible d'acabar amb les impureses presents als complexos podria ser partir de complexos de Ru amb fosfines solubles en dissolvents polars (amb grups alcohol, sulfonat...) <sup>21</sup> o provinents d'un polímer (Esquema 161). D'aquesta forma, el bescanvi amb  $\text{PCy}_3$  i NHC alliberaria al medi de reacció la fosfina inicial, que s'extrauria seleccionant la polaritat dels dissolvents o per filtració del polímer sòlid, respectivament.



**Esquema 161:** Ús d'uns altres lligands fosfina per optimitzar la posterior purificació dels complexos de Ru

### C.3.3. Síntesi de diazocompostos no estabilitzats

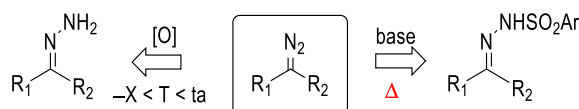
En funció de la seva estabilitat i de la coexistència amb altres grups funcionals, la preparació o aïllament de diazocompostos s'ha convertit en tot un repte. Els mètodes desenvolupats per a la seva síntesi són (Esquema 162): a) transferència del grup diazo;<sup>212</sup> b) diazoació;<sup>213</sup> c) descomposició<sup>214</sup> o oxidació<sup>215</sup> d'hidrazones; d) transposició de compostos *N*-alquil *N*-nitroso;<sup>216</sup> e) fragmentació de triazens 1,3-alkil, aril disubstituits;<sup>217</sup> f) modificació de diazoderivats disponibles.<sup>218</sup>



Esquema 162: Preparació de diazocompostos

#### C.3.3.1. Tractament oxidatiu d'una hidrazona

Els diazocompostos es generen comunament per dues vies (Esquema 163): a partir d'una hidrazona per oxidació amb DMSO activat, MnO<sub>2</sub>, HgO, Pb(OAc)<sub>4</sub>, Ag<sub>2</sub>O..., o a partir d'una *N*-arilsulfonilhidrazona amb una base i escalfant.

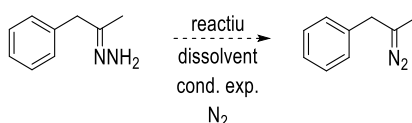


Esquema 163: Tractament oxidatiu d'una hidrazona i piròlisi d'una arilsulfonilhidrazona

Els rendiments varien de moderats a excel·lents quan es parteix d'aldehids  $R_2 = H$  (millor que cetones) estabilitzats ( $R_1 = COOR, Ar...$ ). Les pèrdues de rendiment estan associades a reaccions secundàries, com ara migracions d'H, dimeritzacions, ciclopropanacions, etc.

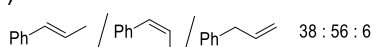
El nostre cas, en què es parteix d'una cetona no estabilitzada, presenta certes limitacions: s'ha de treballar a baixes temperatures ( $T < 0\text{ }^\circ\text{C}$ , ja que, en cas contrari, hi ha descomposició del diazocompost);<sup>219</sup> quan es treballa a baixes temperatures ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ), l'ús de DMSO com a reactiu (Swern) està restringit a carbonils estabilitzats;<sup>220</sup> l'ús d'activadors de DMSO més suaus (DCC, SO<sub>3</sub>·py...) exigeixen altes temperatures (en detriment dels nostres interessos);<sup>221</sup> l'ús de Pb(OAc)<sub>4</sub> requereix d'un dissolvent polar, com la DMF, no gaire bo per a les reaccions de metàtesi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, toluè...);<sup>215a</sup> les deshidrogenacions d'hidrazones secundàries amb HgO formen sovint azines degut a la inestabilitat dels diazocompostos generats<sup>222</sup> (millor emprar Ag<sub>2</sub>O a  $T < -20\text{ }^\circ\text{C}$ , però no Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>);<sup>223</sup> es pot accedir a diazoalcans no estabilitzats emprant tècniques de flux continu amb Ag<sub>2</sub>O.<sup>224</sup>

Un dels punts a optimitzar era la formació del diazoderivat a partir d'una hidrazona no estabilitzada. Es va començar assajant diferents condicions de reacció amb un primer substrat model i fent ús dels reactius clàssics (Taula 49).



entrada	reactiu	dissolvent	condicions experimentals	producte
1	Pb(OAc) <sub>4</sub> , Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C (1 h) + 0 °C (1 h) + ta (1 h)	-
2	HgO, KOH <sub>EtOH</sub>	THF	-78 °C (1 h) + 0 °C (1 h) + ta (1 h)	-
3	HgO, KOH <sub>EtOH</sub>	THF	50 °C (4 h)	-
4	Ag <sub>2</sub> O, MgSO <sub>4</sub>	THF	50 °C (4 h)	(*)

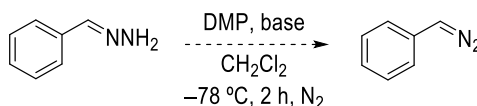
(\*)



Taula 49: Primers intents d'oxidació d'una hidrazona model amb els oxidants més comuns

Veient que a l'entrada 4 es va generar tot una sèrie de productes de descomposició, es va seguir l'evolució de la reacció per CCF (-78 °C, 0 °C, ta, 50 °C cada 2 h). Es va observar que al cap de 2 h a 0 °C es començaven a formar aquests subproductes essent, per tant, la franja entre -78 °C i 0 °C on tenia lloc la formació del diazocompost. Aquests productes estan afavorits per l'acidesa dels Hs benzílics i l'estabilitat del producte format (alquè conjugat). Aquest mètode es va descartar per no ser generalitzable.

Es va decidir de treballar amb la hidrazona del benzaldehyd, el diazoderivat del qual era estable, per desenvolupar i optimitzar un nou mètode d'oxidació d'hidrazones (Taula 50): ús del periodinà de Dess–Martin (DMP) i una base (per evitar que els 2 equiv d'àcid acètic que s'alliberen s'addicionin al diazocompost).



entrada	base	equiv	producte
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.5	PhCH <sub>2</sub> OAc
2	2,6-lutidina	3	PhCH <sub>2</sub> OAc
3	DBU	3	PhCHN <sub>2</sub> / PhCH <sub>2</sub> OAc 1 : 1
4	Dowex OH	6	PhCH <sub>2</sub> OAc

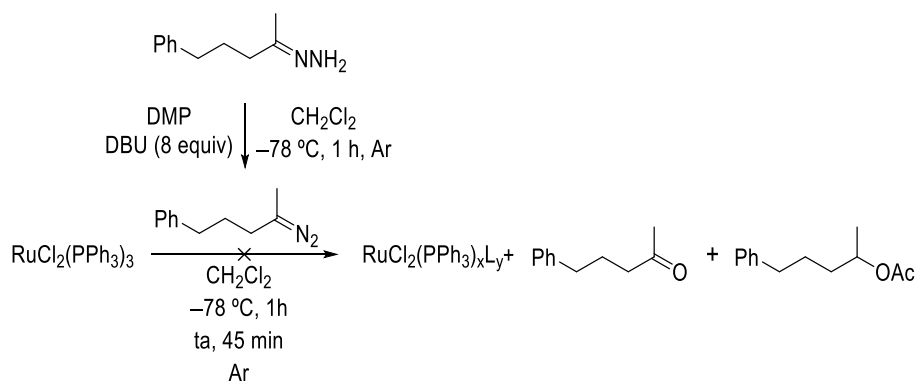
Taula 50: Avaluació de diferents bases per a l'oxidació de la hidrazona amb DMP

En tots els casos es va formar el diazoderivat (als 5 min ja s'observava una solució vermellosa) i en tot moment era inevitable la formació del producte d'addició d'una molècula d'àcid acètic al grup diazo (formació de PhCH<sub>2</sub>OAc).

Veient que els millors resultats s'obtenien en treballar amb DBU (entrada 3) es va fer una prova on el grup diazo pregenerat a -78 °C amb un excés de DBU (8 equiv) es va addicionar a una

solució de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ . Com que la reacció va funcionar, es va preparar un model no estabilitzat per avaluar si el mètode era general.

Quan la reacció es va portar a terme amb la hidrazona de la 5-fenil-2-pentanona (Esquema 164), es va detectar la cetona de partida (producte d'hidròlisi), l'acetat corresponent (producte d'addició de l'àcid acètic al grup diazo) i un complex de Ru diferent del de partida (per RMN de  $^1\text{H}$ ).



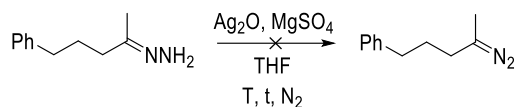
**Esquema 164:** Aplicació de l'ús de DMP i DBU en l'obtenció d'un grup diazo no estabilitzat

Per confirmar la identitat d'aquests productes es van realitzar dos blancs:

- $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  + DBU: per comparació amb l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  del  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , els senyals del cru diferien, tot indicant que la DBU es coordinava al Ru.<sup>225</sup>
- Hidrazona + DMP: es va obtenir una ràtio acetat / olefina terminal / cetona = 23 : 5 : 72.

Tot indicava que la hidrazona de partida era poc estable en les condicions de reacció ja optimitzades i que la DBU que restava al medi de reacció es coordinava al complex, tot inhibint, en part, la seva activitat.

Un últim intent va ser emprar aquest darrer model i avaluar la formació de diazoderivat per reacció amb  $\text{Ag}_2\text{O}$  a diferents temperatures ( $-80\text{ °C}$ ,  $-65\text{ °C}$ ,  $-50\text{ °C}$ ,  $-35\text{ °C}$ ,  $-20\text{ °C}$ ,  $-5\text{ °C}$ ,  $0\text{ °C}$ , ta i  $50\text{ °C}$ ) cada 30 min (Esquema 165).



**Esquema 165:** Darrer intent d'oxidació d'una hidrazona alifàtica amb  $\text{Ag}_2\text{O}$

Es va seguir la reacció per CCF (en tot moment només hi havia material de partida) i es va registrar un RMN de  $^1\text{H}$  final (que ho va confirmar).

Com a alternativa al periodinà de Dess–Martin (DMP) i, per extensió, a la DBU (per neutralitzar l'acidesa dels dos equivalents d'àcid acètic que allibera DMP quan reacciona) està l'àcid 2-iodoxibenzoic (IBX, precursor sintètic del DMP), que només és soluble en dissolvents polars (DMSO). Tant l'àcid 2-iodosobenzoic<sup>226</sup> com el (difluoriodo)benzè<sup>215b</sup> podrien convertir-se en

variants que es podrien avaluar. Està reportat l'ús d'aquest darrer reactiu per a TBS-hidrazones provinents d'aldehids, a baixa temperatura ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

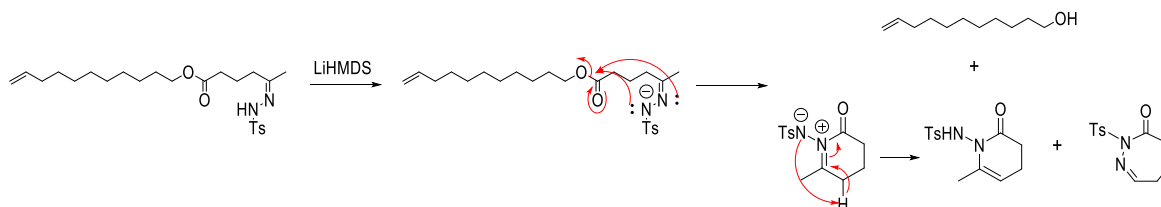
També es podria avaluar la formació dels diazocompostos a baixa temperatura a partir d'amines fent ús de nitrits inorgànics,<sup>227</sup> o la variant del  $t\text{BuONO}$ <sup>228</sup> (tot i estar descrit a  $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

### C.3.3.2. Piròlisi d'una arilsulfonilhidrazona

Tots aquests mètodes són raonablement generals i eficients per preparar diazoalcans primaris i arildiazometans. Les sals de *p*-toluensulfonilhidrazones de cetones descomponen a altes temperatures (a diferència dels aldehids) i els diazocompostos secundaris formats normalment no sobreviuen a les condicions pirolítiques.<sup>229</sup> Hi ha treballs a la literatura que fan servir com a base  $\text{NaOMe}$ <sup>230</sup> o  $\text{NaH}$ <sup>231</sup> i, en tots els casos (major nombre d'exemples amb aldehids), es fa esment dels bons resultats per tosílhidrazones amb grups aril, alquenil... i dels no tan bons resultats amb grups alquil.

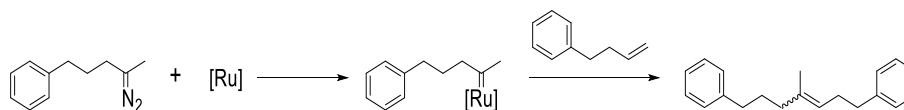
Així i tot, es va voler donar una oportunitat a aquest segon mètode de formació de diazoderivats a partir de *N*-arilsulfonilhidrazones.

En un primer moment es va provar amb un model funcionalitzat (contenia un grup ester). Es va detectar que des de bon començament, després de tractar la tosílhidrazona amb una base forta no nucleòfila ( $\text{LiHMDS}$ ), es recuperava l'alcohol de partida (Esquema 166). Una possible explicació per a aquest fet seria la formació de cicles de 6 i 7 àtoms per atac intramolecular al grup ester.



Esquema 166: Subproductes generats per ús d'un model funcionalitzat

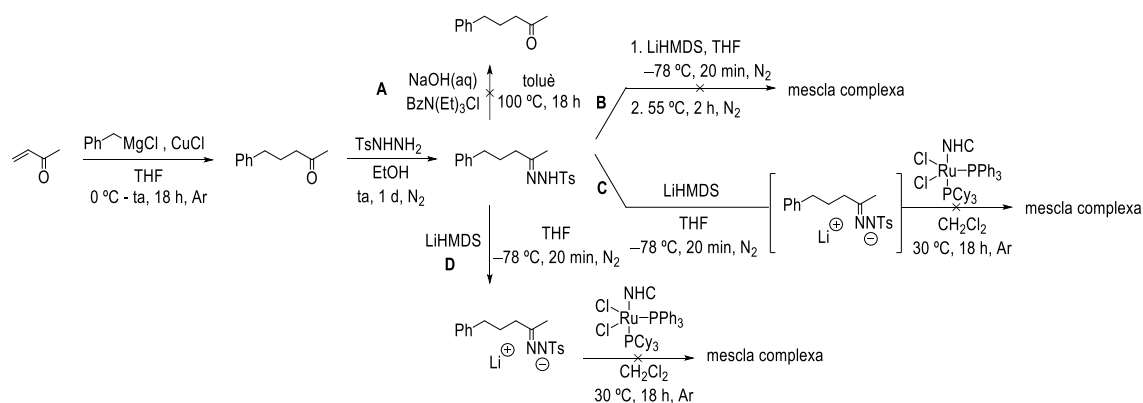
Veient que aquest substrat no era adient en aquestes condicions de treball, es va optar per treballar amb models simplificats i provar si el protocol funcionava, en primer terme, en reaccions de metàtesi creuada (Esquema 167).



Esquema 167: Metàtesi creuada amb models més simplificats

Aquest model es va preparar per addició conjugada del clorur de benzilmagnesi (amb catalísi de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ ) sobre la metil vinil cetona, que es va transformar en la corresponent tosílhidrazona. Amb voluntat d'aïllar el diazoderivat, es va sotmetre la hidrazona amb una solució bifàsica de  $\text{NaOH}$  (tal com es va fer amb la tosílhidrazona del benzaldehyd) i es va obtenir la cetona de partida, tot indicant que en aquestes condicions, una tosílhidrazona alifàtica s'hidrolitzava (camí A, Esquema 168). Per tractament amb  $\text{LiHMDS}$  a baixa temperatura (obtenició de la corresponent sal) i escalfant a

continuació, tampoc es va obtenir el diazoderivat desitjat (camí B, Esquema 168). Creient que durant el procés d'aïllament el diazocompost es podria fer malbé, es va afegir una solució de la sal (de la tosilhidrazona) a una solució d'un dels nous complexos de Ru sintetitzats, en DCM. D'aquesta forma, a mesura que el diazocompost es va generant seria capturat *in situ* en forma de carbè formant part d'un complex organometàl·lic relativament estable (purificat de la mateixa forma com s'ha fet amb tots els anteriors complexos). Partint tant d'una solució de la sal en THF (camí C, Esquema 168) com havent evaporat a sequedat la sal i d'aquesta forma treballar només en un únic dissolvent (camí D, Esquema 168) es va obtenir una barreja d'anàlisi complexa, sense detectar ni diazocompost ni, òbviament, el carbè.



**Esquema 168:** Condicions de reacció per a la piròlisi d'una tosilhidrazona alifàtica no estabilitzada

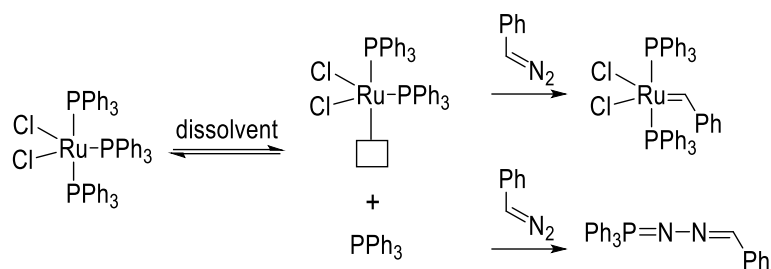
Una alternativa possible seria treballar amb el grup nosil (Ns, *o*- o *p*-nitrobenzensulfonyl) o amb el 2,4-dinitrobenzensulfonyl) en comptes del grup tosil (Ts, *p*-toluensulfonyl). En presència d'un grup electroattractor (EWG), no caldrien, en principi, temperatures altes per fer saltar el grup *N*-arilsulfonyl. És a dir, amb temperatures més suaus es podria generar un grup diazo.

S'ha confirmat, com era d'esperar, que els diazoalcans sense grups electroattractors (EWG) o sense deslocalització electrònica són inestables en el medi en què es volien preparar i, en cap moment, s'han arribat a aïllar o detectar. Així doncs, ara per ara, no tenim cap forma de generar un diazo no estabilitzat a baixa temperatura.

#### C.3.4. Relació RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/PhCHN<sub>2</sub> 1:2

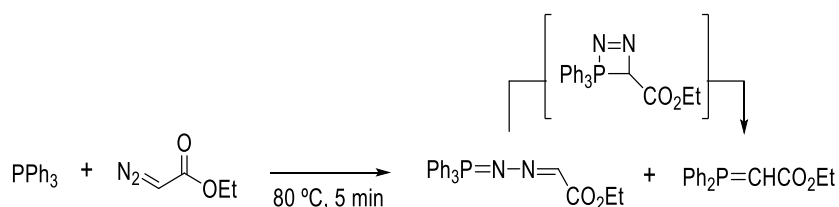
En totes les reaccions d'addició del diazocompost al complex de Ru comercial, Grubbs *et al.* fan servir una ràtio RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/ArCHN<sub>2</sub> 1:2. Enlloc s'explica el perquè d'això i és un fet de màxima rellevància si es vol treballar amb un fragment sintètic prou elaborat. Una explicació plausible de la necessitat d'emprar 2 equiv de diazo és la formació de fosfazina per reacció amb PPh<sub>3</sub> (ja que és conegut que una molècula de PPh<sub>3</sub> es dissocia, en equilibri, quan el complex de Ru es dissol). D'aquesta manera, 1 equiv de diazocompost reaccionaria amb la fosfina i l'altre amb el Ru (Esquema 169).





**Esquema 169:** Justificació de l'ús de 2 equiv de fenildiazometà

A la literatura hi ha molts exemples de formació de fosfazina per reacció d'una fosfina ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{PMe}_3$ ,  $\text{PCy}_3$ ) amb un grup diazo (com sempre, estabilitzat).<sup>232</sup> En un treball de Rigo *et al.*<sup>233</sup> basat en acoblaments carbè-carbè catalitzats per  $\text{Ru(II)}$ , ja es parlava de la formació de fosfazines i dels corresponents ilurs en processos de metàtesi creuada per a la formació d'homodímers del diazoacetat d'etil (EDA). A més a més, van confirmar que per reacció equimolar entre la  $\text{PPh}_3$  amb EDA es formava fosfazina i ilur (s'observava la pèrdua de  $\text{N}_2$ ) (Esquema 170).



**Esquema 170:** Exemple de la literatura de la formació de fosfazina (i el correponent ilur)

Així doncs, si fos aquesta la causa, s'hauria de trobar algun agent que fes fora la  $\text{PPh}_3$  del medi de reacció. D'entre moltes idees, es va utilitzar el PTS-SPT (on PT = 1-feniltetrazol-5-il), espècie susceptible de reaccionar amb fosfines (Esquema 171).

	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ sòlid negre	$\text{PhCHN}_2$	PTS-SPT	$\text{PPh}_3$	$\xrightarrow[\text{Ar}]{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$	PRODUCTE
Condicions estàndard	1 equiv	2 equiv	-	-	$-78^\circ\text{C}$ (20 min) + ta (5 min)	$\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{CHPh})(\text{PPh}_3)_2$ sòlid verd/gris
<b>Noves condicions</b>	1 equiv	1 equiv	1 equiv	-	$-78^\circ\text{C}$ (20 min) + ta (30 min)	$\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_x\text{L}_y$ sòlid taronja
Blanc A	1 equiv	-	1 equiv	-	$0^\circ\text{C}$ (add.) + ta (30 min)	$\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_x\text{L}_y$ sòlid taronja
Blanc B	-	-	1 equiv	1 equiv	$0^\circ\text{C}$ (add.) + ta (30 min)	$\text{PTS-PPh}_3\text{SPT}$ ↓ PT-S-PT + S= $\text{PPh}_3$

**Esquema 171:** Intents de capturar una molècula de  $\text{PPh}_3$  lliure

Es va observar la formació d'un precipitat taronja i cap rastre de diazoderivat (que possiblement havia descompost). Aquest precipitat taronja presentava el mateix aspecte i espectre de RMN de  $^1\text{H}$  que el cru del blanc A (indicant que es tractava d'un mateix compost de Ru, presumiblement amb algun lligand de SAR).<sup>234</sup> Així doncs, es va concloure que intentant eliminar la  $\text{PPh}_3$ , que s'allibera de  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$  (complex de Ru comercial) en solució, amb PTS-SPT es va generar un complex  $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_x\text{L}_y$  (on L = SPT o S= $\text{PPh}_3$ ) que inhibia l'addició del fenildiazometà.

Una altra possibilitat seria fer ús de peròxids (de benzoïl, del *tert*-butil...). Aquest mètode consistiria a trobar les condicions que oxidessin quimiosselectivament la hidrazona al seu diazoderivat en presència d'un complex de Ru, del qual també s'oxidaria un dels seus lligands fosfina al corresponent òxid (d'aquesta forma no interferiria durant l'addició del diazocompost), sense oxidar el propi centre metàl·lic (formació de rutenats). És un repte massa ambiciós i problemàtic. Per això es va descartar.

En tot moment es fa esment a la literatura de l'addició de grans excessos de diazoderivats (de poca complexitat estructural, ja que es fan servir com a iniciadors o catalitzadors d'altres processos sintètics) al complexos de Ru(II). La necessitat de treballar amb quantitats superestequiomètriques de diazoderivats rau en la formació de fosfazines (incapaç d'ésser inhibida) per reacció d'una fosfina (ligand del complex) amb el diazocompost de partida. Així doncs, no té gaire sentit seguir treballant en aquest nou mètode que es volia implementar i que partia d'un diazocompost derivat d'un fragment avançat en la síntesi d'un producte natural (etapes finals), ja que, en el millors del casos, suposaria la pèrdua (en grans quantitats) d'aquest valuós fragment.

### C.3.5. Conclusions

Malgrat tots els esforços, no s'ha pogut desenvolupar per ara un nou mètode de macrociclació a partir de diazocompostos  $\omega$ -insaturats. Els problemes en la preparació de nous complexos de Ru (labilitat i impediment estèric), en la generació de diazocompostos no estabilitzats (formació inestable i exclusiva a temperatures altes) i la necessitat d'un excés de diazoderivat per a la formació completa del complex alquilidè-Ru (per formació contaminant de fosfazines amb els lligands fosfines del complex) han fet inviable seguir endavant.



## **BLOC D**

**Resum i conclusions**



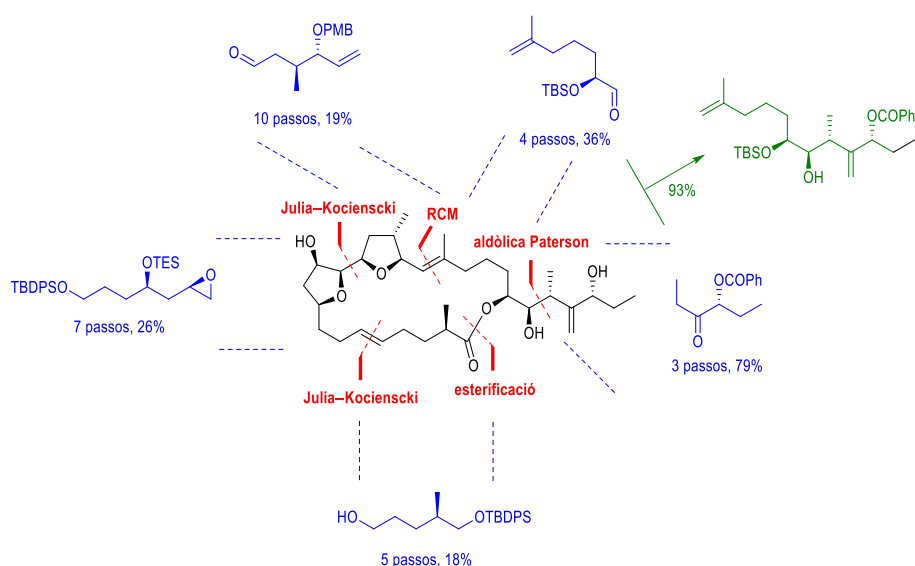
La present Tesi Doctoral descriu tots els esforços dedicats a la síntesi total de la iriomoteolida-2a, un nou macròlid aïllat per Tsuda i col·laboradors a l'illa d'Iriomote (Japó) l'any 2015. Exhibeix una moderada citotoxicitat (encara que inicialment fou descrita d'ordre nM) contra els limfòcits B de cèl·lules DG-75 i l'adenocarcinoma de coll uteri humà de cèl·lules HeLa. La ressonància per plasmons superficial va evidenciar l'afinitat que presenta amb l'actina.

L'assignació configuracional inicial va resultar incorrecta. L'any 2018, el grup de Fuwa va descriure la síntesi de diferents isòmers i va elucidar l'estructura real de la iriomoteolida-2a, que només diferia de la inicial en la configuració de tres centres estereogènics (9, 11 i 12). Per aquest motiu, diversos grups de recerca han publicat la síntesi dels fragments C<sub>6</sub>-C<sub>28</sub> (Guo-Ye *et al.*) i C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> (Dai *et al.*) segons la proposta estructural inicial. A més a més, es va observar que la iriomoteolida-2a sintètica presentava una menor citotoxicitat que la descrita per al producte natural, possiblement per contaminació amb altres agents o per errors humans de manipulació de la mostra natural.

La nostra anàlisi retrosintètica desconnecta el macròlid per l'enllaç ester a través d'una reacció d'esterificació i el doble enllaç trisubstituit C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub> per una reacció de RCM tot obtenint els fragment occidental (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) i el fragment oriental (C<sub>18</sub>-C<sub>28</sub>).

El fragment oriental es va sintetitzar a través d'una reacció aldòlica asimètrica (enllaç C<sub>23</sub>-C<sub>24</sub>) entre l'aldehid **1** (Fragment I: 36% de rendiment, 4 etapes partint del *tert*-butildimetilsilil (*S*)-(+)-glicidil èter) i de la cetona **2** (Fragment II: 79% de rendiment, 3 passos a partir de l'(*E*)-hex-3-è).

El fragment occidental es va dividir en dos fragments. El fragment III (consistent en un sistema bis-THF generat, en un futur, per una reacció en cascada amb obertura d'un epòxid) es va desconnectar per l'enllaç C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> (reacció de Julia-Kocienski) en l'aldehid **50** (19% de rendiment, 10 etapes a partir de l'àcid L-màlic) i en la sulfona **67** (sintetitzada en la seva versió racèmica i fins a l'epòxid **94** (26% de rendiment, 7 passos partint del 1,4-butandiol) en la seva versió estereoselectiva). El fragment IV prové de l'alcohol **65** (18% de rendiment, 5 etapes) a través d'una metilació asimètrica emprant les oxazolidinones quirals d'Evans.



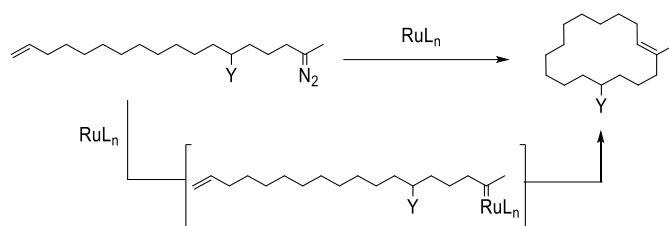
En el futur s'haurà de dur a terme la unió entre els diversos fragments per completar la síntesi total de la iriomoteolida-2a.

Estereocentre	Control				
	Fuwa (estructura proposada)	Fuwa (producte natural)	Guo-Ye (C <sub>6</sub> -C <sub>28</sub> )	Dai (C <sub>6</sub> -C <sub>18</sub> )	Tesi doctoral
<b>C<sub>2</sub></b>	alq. asim. (aux. Evans)	alq. asim. (aux. Evans)	-	-	alq. asim. (aux. Evans)
<b>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub></b>	RCM (G-II)	RCM (G-II)	-	-	J-K
<b>C<sub>9</sub></b>	pool quiral (àcid D-glutàmic)	al·lil. asim. Brown ((+)-lpc <sub>2</sub> BR)	cicl. radical. (control per substrat)	al·lil. asim. Sn ((R)-BINOL) + inv. config. per cicloeter. (S <sub>N</sub> 2)	al·lil. asim. Brown ((-)-lpc <sub>2</sub> BR) + inv. config. cicloeterificació (S <sub>N</sub> 2)
<b>C<sub>11</sub></b>	red. asim. (l·ligand (R)-2-Me-CBS)	red. asim. (l·ligand (S)-2-Me-CBS)	add. aldol. (aux. Evans)	alquinilació (control substrat) + hidrog. asim. (cat. quiral)	addició a alquè promoguda per lBr (control substrat)
<b>C<sub>12</sub></b>	SAE ((+)-DIPT) + inv. config. per cicloeter. (S <sub>N</sub> 2)	SAE ((-)-DIPT) + inv. config. per ob. diepox. en cascada (S <sub>N</sub> 2)	add. aldol. (aux. Evans)	SADH ((DHQD) <sub>2</sub> PHAL)	J-K + SAE
<b>C<sub>13</sub></b>	SAE ((+)-DIPT)	SAE ((-)-DIPT)	cicl. iodoni (control substrat)	SADH ((DHQD) <sub>2</sub> PHAL)	J-K + SAE + inv. config. obert. epox. (S <sub>N</sub> 2)
<b>C<sub>15</sub></b>	add. 1,4 (control per substrat)	alq. asim. (aux. Evans)	crotil. asim. Brown ((-)-lcp <sub>2</sub> BOMe)	pool quiral ((R)-3-hidroxi-2-metilpropanoat de metil)	alq. asim. (control substrat)
<b>C<sub>16</sub></b>	pool quiral (D-ribonolactona) + inv. config. per cicloeter. (S <sub>N</sub> 2)	SAE ((+)-DET) + inv. config. per ob. diepox. en cascada (S <sub>N</sub> 2)	crotil. asim. Brown ((-)-lcp <sub>2</sub> BOMe)	alquinilació (control substrat) + hidrog. asim. (cat. quiral) + inv. config. per cicloeter. (S <sub>N</sub> 2)	pool quiral (àcid L-màlic)
<b>C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub></b>	estannil-cupració (add. <i>cis</i> ) + iodòlisi de triple enllaç	estannil-cupració (add. <i>cis</i> ) + iodòlisi de triple enllaç	hidroestannilació (add. <i>cis</i> ) + iodinació	hidroestannilació (add. <i>cis</i> ) + iodinació	RCM
<b>C<sub>22</sub></b>	al·lil. asim. Brown ((-)-lcp <sub>2</sub> BR)	al·lil. asim. Brown ((-)-lcp <sub>2</sub> BR)	al·lil. asim. (aux. Evans)	-	pool quiral (TBS (S)-(+)-glycidyl ether)
<b>C<sub>23</sub></b>	pool quiral (àcid D-màlic)	pool quiral (àcid D-màlic)	add. aldol. <i>anti</i> (control per substrat, TS Z-T)	-	add. aldol. <i>anti</i> (control per substrat, TS Z-T)
<b>C<sub>24</sub></b>	alq. asim. (control per substrat)	alq. asim. (control per substrat)	add. aldol. <i>anti</i> (control per substrat, TS Z-T)	-	add. aldol. <i>anti</i> (control per substrat, TS Z-T)
<b>C<sub>26</sub></b>	acobl. Nozaki-Hiyama-Kishi + red. asim. (l·ligand (R)-2-Me-CBS)	acobl. Nozaki-Hiyama-Kishi + red. asim. (l·ligand (R)-2-Me-CBS)	pool quiral (àcid (R)-aminobutanoic)	-	SADH

(en vermell, pendent de realitzar)

Es van realitzar càlculs de docking molecular per avaluar l'afinitat de la iriomoteolida-2a amb l'actina (a l'espera de la síntesi total i de les proves biològiques *in vitro* i *in vivo*). Per evidències experimentals reportades a la literatura, el docking molecular es va centrar en l'entorn de la Tyr198. Els càlculs van predir un important apilament hidrofòbic en la cavitat Thr202-Gly197 i tota una sèrie d'enllaços hidrogen intramoleculars per evitar l'exposició dels grups polars de la molècula (a banda dels intermoleculars amb els aminoàcids Thr202 i Arg177).

Finalment, es va intentar desenvolupar un nou mètode de macrociclació aplicable a ( $\omega$ -1)-diazò-1-alkens com a alternativa de la reacció de RCM estàndard en les etapes finals de síntesis totals (particularment, en la síntesi del nostre macròlid).



Primer de tot, es va realitzar un estudi sistemàtic de la reacció de RCM per a la generació de dobles enllaços trisubstituíts. Les condicions de reacció optimitzades per a la formació del monòmer cíclic (com a mescla dels seus estereoisòmers) van ser l'ús de H-G-II en toluè amb TM de 4 Å triturat a 100 °C i G-II a reflux de  $CH_2Cl_2$ . Totes les evidències experimentals semblaven indicar que la reacció comença amb la formació de l'espècie Ru-alkilidè (a partir d'un dímer obert amb un doble enllaç disubstituí) que evoluciona irreversiblement cap a una mescla de monòmer i dímer cíclics. Els resultats dels càlculs DFT van concordar amb la distribució d'isòmers experimental.

D'altra banda, els problemes associats amb l'estabilitat dels nous complexos de Ru preparats i la generació de diazocompostos no estabilitzats junt amb la necessitat d'emprar un excés de diazocompost (degut a la formació de fosfazina amb una molècula de  $PR_3$  lliure, en dissoldre el complex de Ru) van fer inviable continuar per ara amb el desenvolupament d'aquesta nova metodologia.



The present Doctoral Thesis describes our efforts towards the total synthesis of Iriomoteolide-2a, a novel macrolide isolated by Tsuda and co-workers in 2015 from the Iriomote island (Japan). It exhibits a moderate cytotoxicity against human B lymphocyte DG-75 cells and human cervix adenocarcinoma HeLa cells. Investigations using surface plasmon resonance revealed to have an affinity for actin.

An incorrect configurational assignation was performed by these authors in the initial structural characterisation. In 2018, Fuwa's group synthesised different analogues to elucidate the natural (correct) stereochemistry of iriomoteolide-2a, which differed in the absolute configuration of three stereogenic centres (9, 11 and 12). For this reason, different research groups have reported the synthesis of fragments C<sub>6</sub>-C<sub>28</sub> (Guo-Ye and co-workers) and C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> (Dai and co-workers) based on the initial and incorrectly proposed structure. Furthermore, it was observed that the synthetic Iriomoteolide-2a exhibited a cytotoxicity lower than the natural macrolide, due probably to contamination with other agents or human manipulation mistakes.

Our retrosynthetic analysis disconnected the macrolide from the ester bond through an esterification reaction and from the trisubstituted double bond C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub> by RCM reaction, to obtain the Western Fragment (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) and the Eastern Fragment (C<sub>18</sub>-C<sub>28</sub>).

The Eastern Fragment was synthesised by an asymmetric aldol reaction (C<sub>23</sub>-C<sub>24</sub> bond) between aldehyde **1** (Fragment I: 36% yield, 4 steps from *tert*-butyldimethylsilyl (S)-(+)-glycidyl ether) and ketone **2** (Fragment II: 79% yield, 3 steps from (*E*)-3-hexene).

The Western Fragment was divided into Fragments III and Fragment IV. Fragment III (consisting of a bis-THF system to be generated, in the near future, by an epoxide-opening cascade reaction) was disconnected through the C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> bond (Julia-Kocienski reaction) to aldehyde **50** (19% yield, 10 steps from L-malic acid) and sulfone **67** (prepared in its racemic version and until epoxide **94** (26% yield, 7 steps from 1,4-butanediol), in its stereoselective form). Fragment IV comes from the alcohol **65** (18% yield, 5 steps) from an asymmetric alkylation using a chiral Evans' oxazolidinone.

Henceforth, it is expected that future co-workers will perform the union of these different fragments to accomplish the total synthesis of Iriomoteolide-2a.

Molecular docking calculations were performed to evaluate the affinity of Iriomoteolide-2a for actin (waiting for their total synthesis and *in vitro* and *in vivo* biological screenings). Due to experimental evidences, the molecular docking was focused on the environment of Tyr198. This calculation predicted an important hydrophobic stacking in the Thr202-Gly197 cavity and a whole series of intramolecular hydrogen bonds to avoid the exposure of polar groups (aside from the intermolecular ones with Thr202 and Arg177).

Finally, a new method of macrocyclization of ( $\omega$ -1)-diazo-1-alkenes that could be applied as an alternative of the standard RCM in the final steps of total syntheses (particularly, in the synthesis of our macrolide) was attempted.

First of all, a systematic study of the RCM reaction for the generation of trisubstituted double bonds was performed. The optimised reaction conditions for the formation of cyclic monomer (as a mixture of stereoisomers) were the use of H-G-II in toluene with crushed 4 Å MS at 100 °C and G-

II in refluxing DCM. All experimental evidences indicated that the reaction starts with the formation of an alkylidene–ruthenium species (from an opened dimer with a disubstituted double bond) that irreversibly evolves to a mixture of cyclic monomer and dimer. The results of DFT calculations are in agreement with the experimental isomer distribution.

Problems of stability of the newly prepared Ru complexes and of generation of non-stabilized diazocompounds and the need of use an excess of diazoderivative (because of the formation of phosphazine with the free  $PR_3$  when the Ru complex was dissolved) forced us to stop, at present, the development of this new methodology.



## **BLOC E**

**Experimental section**



## E.1. General experimental methods

Analytical thin-layer chromatography (tlc) was performed on 0.25 mm silica gel plates (F254). The spots were revealed with UV light (254 nm) and exposure to 4-methoxybenzaldehyde and/or potassium permanganate. Flash column chromatography was performed under low pressure (flash) conditions on silica gel 60 (0.040-0.063 mm particle size). The eluent is indicated for each case. Retention factors (R<sub>f</sub>) are approximate.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) spectra were recorded on a Varian Mercury 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS) with the partially deuterated solvent as the internal standard (CHCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub> δ 7.26, <sup>13</sup>CDCl<sub>3</sub> δ 77.16). Coupling constants (J) are reported in Hz and data as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qn, quintuplet; m, multiplet; br, broad signal (and their corresponding combinations). 2D NMR techniques (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC and <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY) were also used to assist in structure elucidation.

Mass spectra (EIMS), either HRMS or LRMS as indicated in each case, were obtained by the Unitat d'Espectroscòpia de Masses, Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona.

Specific rotations ([α]<sub>D</sub>) were determined at rt with a Perkin-Elmer 241-C polarimeter using the D line of sodium (589 nm) unless otherwise noted. The concentration (g/100 mL) and solvents used are indicated for each case.

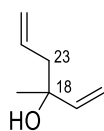
High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were performed under isocratic conditions with an Agilent Technologies LC-110 apparatus. The column, eluent, flow and wavelength are specified for each case.

## E.2. Bloc A: Experimental procedures

### E.2.1. Capítol A.2

#### 3-Methylhexa-1,5-dien-3-ol (**12**)

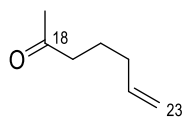
Allylmagnesium bromide (1 M in Et<sub>2</sub>O, 61.0 mL, 61.0 mmol) was added to a solution of methyl vinyl ketone (2 mL, 24.4 mmol) in anhydrous THF (83 mL) at -50 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at -50 °C for 30 min, monitored by tlc and then quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) at rt for 10 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under controlled pressure (P: 100 mbar, T<sub>bath</sub>: 22 °C). The residue was purified on silica gel (75:25 hexanes/EtOAc) to give 2.57 g (94%) of **12** as a yellowish oil.



Yellowish oil; **Rf** 0.40 (7:3 hexanes/EtOAc, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.93 (dd, *J* = 17.3, 10.7, 1H, H<sub>19</sub>), 5.79 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 5.21 (dd, *J* = 17.3, 1.2, 1H, H<sub>20,trans</sub>), 5.16-5.09 (m, 2H, H<sub>21</sub>), 5.06 (dd, *J* = 10.7, 1.2, 1H, H<sub>20,cis</sub>), 2.33 (ddt, *J* = 13.6, 6.7, 1.1, 1H, H<sub>23</sub>), 2.26 (dddd, *J* = 13.6, 8.0, 0.9, 0.9, 1H, H<sub>23</sub>), 1.28 (s, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.8 (C<sub>19</sub>), 133.7 (C<sub>22</sub>), 119.2 (C<sub>21</sub>), 112.1 (C<sub>20</sub>), 72.5 (C<sub>18</sub>), 47.0 (C<sub>23</sub>), 27.6 (Me). **LRMS (ESI<sup>-</sup>)**: calcd for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sup>-</sup> (M-H), 111.1; found, 111.1.

### 6-Hepten-2-one (5)

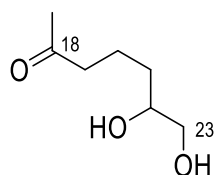
A solution of **12** (0.60 g, 5.4 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was added dropwise via cannula to a stirred solution of Et<sub>2</sub>O-washed potassium hydride (KH, 30% wt dispersion in mineral oil, 0.90 g, 6.7 mmol) and 18-crown-6 (0.70 g, 2.6 mmol) in anhydrous THF (4 mL) at rt under N<sub>2</sub>. After the addition, the temperature was raised to reflux and stirring was continued for 5 h (monitored by tlc). The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (20 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under controlled pressure (P: 100 mbar, T<sub>bath</sub>: 0 °C). The residue was purified on silica gel (75:25 hexanes/EtOAc) to give 477 mg (87%) of **5** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.45 (7:3 hexanes/EtOAc, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7, 1H, H<sub>22</sub>), 5.04-4.95 (m, 2H, H<sub>23</sub>), 2.43 (t, *J* = 7.4, 2H, H<sub>19</sub>), 2.13 (s, 3H, Me), 2.05 (qt, *J* = 7.4, 1.2, 2H, H<sub>21</sub>), 1.67 (tt, *J* = 7.4, 7.3, 2H, H<sub>20</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.1 (C<sub>18</sub>), 138.1 (C<sub>22</sub>), 115.4 (C<sub>23</sub>), 43.0 (C<sub>19</sub>), 33.2 (C<sub>21</sub>), 30.1 (Me), 22.9 (C<sub>20</sub>).

### 6,7-Dihydroxyheptan-2-one (6)

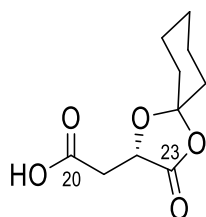
AD-mix-α (1.90 g) and methanesulfonamide (0.13 g, 1.3 mmol) were added to a solution of **5** (50 mg, 0.5 mmol) in <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (4.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) at rt for 45 min, and diluted with EtOAc (10 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified on silica gel (85:15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give 20 mg (77%) of **6** as a white solid.



White solid. **Rf** 0.88 (8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70-3.65 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 3.63 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 7.3, 1H, H<sub>23</sub>), 2.49 (t, *J* = 7.0, 2H, H<sub>19</sub>), 2.14 (s, 3H, Me), 1.69 (m, 2H, H<sub>20</sub>), 1.45-1.39 (m, 2H, H<sub>21</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.6 (C<sub>18</sub>), 71.8 (C<sub>22</sub>), 66.8 (C<sub>23</sub>), 43.4 (C<sub>19</sub>), 32.6 (C<sub>21</sub>), 30.1 (Me), 19.5 (C<sub>20</sub>). **LRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 164.1; found, 164.1.

### (S)-2-(3-Oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)acetic acid (**13**)

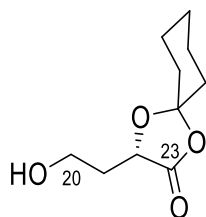
Freshly distilled cyclohexanone stored over 4Å MS (2.3 mL, 22.0 mmol) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3.6 mL, 29.3 mmol) were added to a solution of L-(–)-malic acid (2.00 g, 14.7 mmol) in Et<sub>2</sub>O dried over Na (38.6 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 96 h and quenched with a 10% NaOAc solution (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **13** (3.10 g, >99%) as a violet oil.



Violet oil. **Rf** 0.42 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, KMnO<sub>4</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +7.3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), [lit:<sup>235</sup> +7.18 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), exp. (S,S)-enantiomer]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.88-8.15 (br. s, 1H, COOH), 4.71 (dd, *J* = 6.5, 3.9, 1H, H<sub>22</sub>), 2.97 (dd, *J* = 17.1, 3.3, 1H, H<sub>21</sub>), 2.84 (dd, *J* = 17.1, 6.5, 1H, H<sub>21</sub>), 1.92-1.57 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-Chex); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.0 (C<sub>20</sub>), 172.2 (C<sub>23</sub>), 112.3 (C<sub>4ari</sub>), 70.2 (C<sub>22</sub>), 36.4 (C<sub>21</sub>), 36.3 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 35.5 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 27.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex). **LRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub><sup>-</sup> (M-H)<sup>-</sup>, 213.1; found, 213.1.

### (S)-3-(2-Hydroxyethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-one (**14**)

BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (3.6 mL, 36.0 mmol) was dropwise added to a solution of **13** (3.9 g, 18.0 mmol) in anhydrous THF (60.7 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, quenched with MeOH (20 mL) at 0 °C and concentrated under reduced pressure to afford **14** (3.16 g, 87%) as a colourless oil.

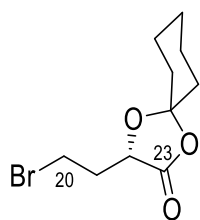


Colourless oil. **Rf** 0.61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.56 (dd, *J* = 6.9, 5.1, 1H, H<sub>22</sub>), 3.85 (ddd, *J* = 11.3, 6.4, 4.8, 1H, H<sub>20</sub>), 3.79 (ddd, *J* = 11.3, 7.1, 4.5, 1H, H<sub>20</sub>), 2.13 (ddt, *J* = 14.8, 7.1, 5.1, 1H, H<sub>21</sub>), 1.98 (dtd, *J* = 14.8, 6.9, 4.8, 1H, H<sub>21</sub>), 1.88-1.36 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-Chex); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.8 (C<sub>23</sub>), 111.9 (C<sub>4ari</sub>), 71.9 (C<sub>22</sub>), 59.0 (C<sub>20</sub>), 36.8 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 35.4 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 34.4 (C<sub>21</sub>), 24.6 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex). **LRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 201.1; found, 201.1.

### (S)-3-(2-Bromoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-one (**15**)

CBr<sub>4</sub> (0.20 g, 0.6 mmol) was added to a solution of PPh<sub>3</sub> (0.40 g, 1.5 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). To this orange reaction mixture was slowly added a solution of **14** (0.10 g, 0.5 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and concentrated under pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 0.10 g (79%) of **15** as a colourless oil.

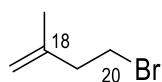




Colourless oil. **Rf** 0.88 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (dd, *J* = 8.1, 4.4, 1H, H<sub>22</sub>), 3.57 (ddd, *J* = 10.5, 6.7, 5.8, 1H, H<sub>20</sub>), 3.51 (ddd, *J* = 10.5, 8.3, 6.2, 1H, H<sub>20'</sub>), 2.40 (dddd, *J* = 14.9, 8.3, 6.7, 4.4, 1H, H<sub>21</sub>), 1.98 (dddd, *J* = 14.9, 8.1, 6.2, 5.8, 1H, H<sub>21'</sub>), 1.86-1.37 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-Chex); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7 (C<sub>23</sub>), 112.0 (C<sub>4ari</sub>), 71.6 (C<sub>22</sub>), 36.8 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 35.4 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 35.1 (C<sub>21</sub>), 28.0 (C<sub>20</sub>), 24.5 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex), 23.1 (-CH<sub>2</sub>-Chex). **LRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 263.0; found, 263.0.

#### 4-Bromo-2-methylbut-1-ene (*prec-19*)

CBr<sub>4</sub> (15.45 g, 46.1 mmol) was added to a solution of PPh<sub>3</sub> (30.24 g, 115.3 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mL). To this orange reaction mixture was slowly added a solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (isoprenol, 4 mL, 38.4 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (116.4 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and concentrated under controlled pressure (*P*: 100 mbar, *T*<sub>bath</sub>: 25 °C). The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 1.93 g (34%) of ***prec-19*** as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.93 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.86 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.77 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.47 (t, *J* = 7.4, 2H, H<sub>20</sub>), 2.58 (t, *J* = 7.4, 2H, H<sub>19</sub>), 1.75 (s, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.6 (C<sub>4ari</sub>), 112.8 (H<sub>2</sub>C<sub>sp2</sub>), 41.0 (C<sub>19</sub>), 31.9 (C<sub>20</sub>), 22.1 (Me).

#### (*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-6-en-2-ol (**19**)

##### Magnesium's treatment

Magnesium shavings were filtered under vacuum: they were washed with 2 M HCl solution and water, and dried with acetone. Next, they were weighted and dried at vacuum line while they were being heated.

##### Magnesium's activation

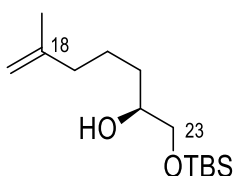
An excess of pre-treated magnesium shavings (300 mg, 12.22 mmol) and a tip of spatula of iodine (more than two crystals) were added to a two-necked round-bottom flask, which was heated under vacuum for 10 min. Firstly, the flask and the Dimroth refrigerant were individually purged. Next, the complete assembly was purged again. Anhydrous THF was added (3 mL) and the reaction mixture was stirred at reflux for 5 min (until activated magnesium was completely dissolved, giving the solution a light brown cloudy appearance).

### (3-methylbut-3-en-1-yl)magnesium halide

2 mL of a solution of 4-bromo-2-methylbut-1-ene (0.64 g, 4.3 mmol) in anhydrous THF (14 mL) was added dropwise to the activated magnesium solution. The reaction mixture was stirred for 3 min (until it became a pale yellow solution and an intense bubbling was observed) under Ar atmosphere. Next, the remained solution (12 mL) was slowly added (the reaction mixture became a colourless solution with the addition of the half of the volume). The reaction mixture was stirred at reflux for 1 h.

### Epoxide opening

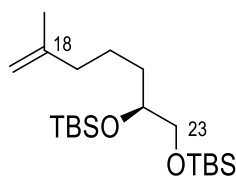
The organomagnesium halide solution was slowly added via cannula to a solution of white CuCl (28 mg, 0.27 mmol) in THF (2 mL) at rt, giving a navy bluish solution. The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under Ar atmosphere. A solution of *tert*-butyldimethylsilyl (S)-(+)-glycidyl ether (0.5 mL, 2.3 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added dropwise to the previous solution via syringe. The reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h and overnight at rt, and quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) and the combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 0.12 g (70%) of **19** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.44 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +3.5 (c 2.90,  $\text{CHCl}_3$ ), [lit.<sup>45</sup> +3.38 (c 2.90,  $\text{CHCl}_3$ )] **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.70 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.67 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.68-3.58 (m, 2H, *H<sub>22</sub>* + *H<sub>23</sub>*), 3.39 (dd, *J* = 7.4, 9.7, 1H, *H<sub>23'</sub>*), 2.04 (m, 2H, *H<sub>19</sub>*), 1.71 (s, 3H, Me), 1.67-1.58 (m, 1H, *H<sub>21</sub>*), 1.52-1.36 (m, 3H, *H<sub>20</sub>* + *H<sub>20'</sub>* + *H<sub>21'</sub>*), 0.90 (s, 9H, tBu), 0.07 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.9 (*C<sub>18</sub>*), 110.1 (*H<sub>2</sub>C<sub>sp2</sub>*), 71.9 (*C<sub>22</sub>*), 67.5 (*C<sub>23</sub>*), 38.0 (*C<sub>19</sub>*), 32.6 (*C<sub>21</sub>*), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 23.7 (*C<sub>20</sub>*), 22.5 (Me), 18.5 (*C<sub>4ar</sub>*), -5.2 (Me<sub>TBS</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+$  (*M*+*H*)<sup>+</sup>, 259.2088; found, 259.2090.

### **(S)-2,2,3,3,8,8,9,9-Octamethyl-5-(4-methylpent-4-en-1-yl)-4,7-dioxaspiro[3.8]undecane (20)**

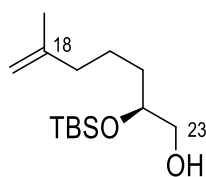
$\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL, 7.2 mmol), TBSCl (0.90 g, 5.8 mmol) and DMAP (0.11 g, 0.9 mmol) were added to a solution of **19** (0.75 g, 2.9 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 48 h and quenched with water (15 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL) and the combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (95:5 hexanes/EtOAc) to give 0.95 g (88%) of **20** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.93 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.69 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.67 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.66 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 5.5, 1H, H<sub>23</sub>), 3.40 (dd, *J* = 9.9, 6.4, 1H, H<sub>23'</sub>), 2.00 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 1.71 (s, 3H, Me), 1.56-1.51 (m, 2H, H<sub>20</sub> + H<sub>21</sub>), 1.44-1.39 (m, 1H, H<sub>20'</sub>), 1.39-1.34 (m, 1H, H<sub>21'</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.88 (s, 9H, tBu), 0.09 (s, 6H, Me<sub>TBS1</sub>), 0.05 (s, 3H, Me<sub>TBS2</sub>), 0.04 (s, 3H, Me<sub>TBS2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.1 (C<sub>18</sub>), 109.9 (H<sub>2C<sub>sp2</sub></sub>), 73.2 (C<sub>22</sub>), 67.6 (C<sub>23</sub>), 38.1 (C<sub>19</sub>), 34.1 (C<sub>21</sub>), 26.2 (Me<sub>tBu1</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu2</sub>), 23.3 (C<sub>20</sub>), 22.5 (Me), 18.5 (C<sub>4ari1</sub>), 18.3 (C<sub>4ari2</sub>), -5.1 (Me<sub>TBS1</sub>), -5.2 (Me<sub>TBS2</sub>). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 373.2953; found, 373.2961.

### (S)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-methylhept-6-en-1-ol (21)

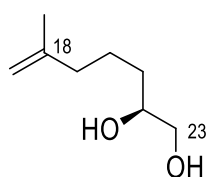
NH<sub>4</sub>F (3.80 g, 101.6 mmol) was added to a solution of **20** (0.95 g, 2.5 mmol) in anhydrous MeOH (10 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, quenched with water (10 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL) and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (95:5 hexanes/EtOAc) to give 0.46 g (88%) of **21** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.53 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.72 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.67 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.75 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 3.58 (dd, *J* = 11.0, 3.7, 1H, H<sub>23</sub>), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 5.3, 1H, H<sub>23'</sub>), 2.02 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 1.71 (s, 3H, Me), 1.55-1.39 (m, 4H, H<sub>20</sub> + H<sub>20'</sub> + H<sub>21</sub> + H<sub>21'</sub>), 0.91 (s, 9H, tBu), 0.10 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.0 (C<sub>18</sub>), 110.2 (H<sub>2C<sub>sp2</sub></sub>), 73.0 (C<sub>22</sub>), 66.5 (C<sub>23</sub>), 38.0 (C<sub>19</sub>), 33.7 (C<sub>21</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 23.5 (C<sub>20</sub>), 22.5 (Me), 18.3 (C<sub>4ari</sub>), -4.3 (Me<sub>TBS</sub>), -4.4 (Me<sub>TBS</sub>). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 259.2088; found, 259.2087.

### (S)-6-Methylhept-6-ene-1,2-diol (21b)

CSA (5 mg, 0.02 mmol) was added to a solution of **20** (36 mg, 0.10 mmol) in anhydrous MeOH (0.6 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and diluted with brine (5 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 5 mL) and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **21b** (13 mg, 93%) as a yellowish oil.

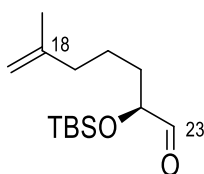


Yellowish oil. **Rf** 0.02 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.68 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.73 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 3.65 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 3.45 (dd, *J* = 11.0, 7.6, 1H, H<sub>23'</sub>), 2.04 (t, *J* = 7.4, 2H, H<sub>19</sub>), 1.71 (s, 3H, Me), 1.65-1.54 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 1.52-1.41 (m, 3H, H<sub>20'</sub> + H<sub>21</sub> + H<sub>21'</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.6 (C<sub>18</sub>), 110.3 (H<sub>2C<sub>sp2</sub></sub>), 72.3 (C<sub>22</sub>), 67.0

(C<sub>23</sub>), 37.8 (C<sub>19</sub>), 33.0 (C<sub>21</sub>), 23.6 (C<sub>20</sub>), 22.5 (Me). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 162.1489; found, 162.1489.

### (S)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-6-enal (1)

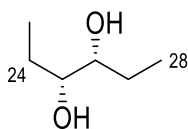
DMP (75 mg, 0.17 mmol) was added to a solution of **21** (30 mg, 0.12 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.8 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 25 mg (83%) of **1** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.69 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (d, *J* = 1.7, 1H, H<sub>23</sub>), 4.72 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.67 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.98 (ddd, *J* = 6.8, 5.3, 1.7, 1H, H<sub>22</sub>), 2.02 (t, *J* = 7.2, 2H, H<sub>19</sub>), 1.70 (s, 3H, Me), 1.65-1.57 (m, 2H, H<sub>21</sub> + H<sub>21'</sub>), 1.57-1.47 (m, 2H, H<sub>20</sub> + H<sub>20'</sub>), 0.93 (s, 9H, *t*Bu), 0.09 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>), 0.08 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.5 (C<sub>23</sub>), 145.03 (C<sub>18</sub>), 110.5 (H<sub>2C<sub>sp2</sub></sub>), 77.7 (C<sub>22</sub>), 37.6 (C<sub>19</sub>), 32.3 (C<sub>21</sub>), 25.9 (Me<sub>*t*Bu</sub>), 22.6 (C<sub>20</sub>), 22.4 (Me), 18.4 (C<sub>4<sub>ari</sub></sub>), -4.5 (Me<sub>TBS</sub>), -4.8 (Me<sub>TBS</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 274.2197; found, 274.2201.

### (3*R*,4*R*)-Hexane-3,4-diol (22)

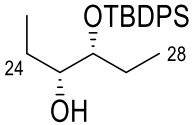
AD-mix-β (6.70 g) and methanesulfonamide (0.47 g, 4.8 mmol) were added to a solution of (*E*)-3-hexene (0.2 mL, 1.6 mmol) in *t*BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (16 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) at rt for 45 min, and diluted with EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give 0.17 g (90%) of **22** as a yellowish solid.



Yellowish solid. **Rf** 0.90 (8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +5.5 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>), **[[α]<sub>D</sub>**: -6.5 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>), exp. (*S,S*-enantiomer); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.39-3.34 (m, 2H, H<sub>25</sub> + H<sub>26</sub>), 2.02 (br s, 2H, OH), 1.69-1.40 (m, 4H, H<sub>24</sub> + H<sub>27</sub>), 0.99 (dd, *J* = 8.6, 6.3, 6H, Me + H<sub>28</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 75.7 (C<sub>25</sub> + C<sub>26</sub>), 26.6 (C<sub>24</sub> + C<sub>27</sub>), 10.1 (Me + C<sub>28</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>, 141.0886; found, 141.0880. **HPLC** (Chiralpack IA, 99:1 hexanes/*i*PrOH; 0.5 mL/min, λ = 254 nm): t<sub>SS</sub> = 12.4 min; t<sub>RR</sub> = 13.6 min (95% ee, dibenzoate product).

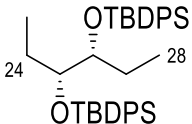
**(3R,4R)-4-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)hexan-3-ol (23)**

Imidazol (32 mg, 0.47 mmol), DMAP (5 mg, 0.04 mmol) and TBDPSCI (120  $\mu$ L, 0.50 mmol) were added to a solution of **22** (50 mg, 0.42 mmol) in dry DMF (0.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 96 h and quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (hexanes/EtOAc gradient) to give 56 mg (52%) of **23**.

 Yellowish oil. **Rf** 0.70 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73-7.67 (m, 4H, H<sub>o</sub>-Ph), 7.46-7.41 (m, 2H, H<sub>p</sub>-Ph), 7.41-7.36 (m, 4H, H<sub>m</sub>-Ph), 3.51 (dt, *J* = 7.7, 3.9, 1H, H<sub>26</sub>), 3.40 (m, 1H, H<sub>25</sub>), 1.67-1.56 (m, 1H, H<sub>27</sub>), 1.50-1.40 (m, 2H, H<sub>24</sub>), 1.40-1.33 (m, 1H, H<sub>27</sub>), 1.07 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.86 (t, *J* = 7.4, 3H, Me), 0.68 (t, *J* = 7.5, 3H, H<sub>28</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.1 (C<sub>o</sub>-Ph), 136.0 (C<sub>o2</sub>-Ph), 134.9 (C<sub>ipso</sub>-Ph), 134.3 (C<sub>ipso2</sub>-Ph), 129.9 (C<sub>p</sub>-Ph), 129.8 (C<sub>p2</sub>-Ph), 127.8 (C<sub>m</sub>-Ph), 127.6 (C<sub>m2</sub>-Ph), 77.3 (C<sub>26</sub>), 73.8 (C<sub>25</sub>), 27.1 (C<sub>24</sub>), 26.4 (C<sub>27</sub>), 27.3 (Me<sub>tBu</sub>), 19.7 (C<sub>4</sub>ari<sub>tBu</sub>), 10.4 (Me), 9.5 (C<sub>28</sub>). **LRMS (ESI-)**: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si (M-H)<sup>-</sup>, 355.2; found, 355.2.

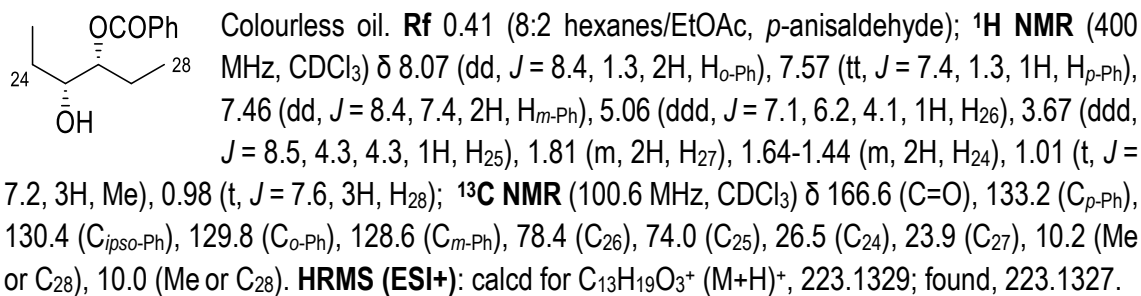
**(3R,4R)-3,4-Bis((tert-butyl-diphenylsilyloxy)hexane (24)**

2,6-Lutidine (55  $\mu$ L, 0.47 mmol) and TBDPSOTf (150  $\mu$ L, 0.47 mmol) were slowly added to a solution of **22** (50 mg, 0.42 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.1 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 64 mg (26%) of **24** as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.95 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (dd, *J* = 8.5, 3.2, 4H, H<sub>o</sub>-Ph), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.2, 4H, H<sub>o2</sub>-Ph), 7.62-7.57 (m, 4H, H<sub>p</sub>-Ph + H<sub>p2</sub>-Ph), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 7.2, 4H, H<sub>m</sub>-Ph), 7.47 (dd, *J* = 7.4, 7.4, 4H, H<sub>m2</sub>-Ph), 3.81 (m, 2H, H<sub>25</sub> + H<sub>26</sub>), 2.02 (dq, *J* = 15.1, 7.5, 3.7, 2H, H<sub>24/27</sub>), 1.60 (m, 2H, H<sub>24/27</sub>), 1.19 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu), 0.86 (t, 6H, Me + H<sub>28</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.1 (C<sub>o</sub>-Ph), 136.1 (C<sub>o2</sub>-Ph), 134.6 (C<sub>ipso</sub>-Ph), 134.2 (C<sub>ipso2</sub>-Ph), 129.5 (C<sub>p</sub>-Ph), 129.4 (C<sub>p2</sub>-Ph), 127.5 (C<sub>m</sub>-Ph), 127.4 (C<sub>m2</sub>-Ph), 77.2 (C<sub>25</sub> + C<sub>26</sub>), 27.1 (Me<sub>tBu</sub>), 24.2 (C<sub>24</sub> + C<sub>27</sub>), 19.5 (C<sub>4</sub>ari<sub>tBu</sub>), 11.2 (Me + C<sub>28</sub>).

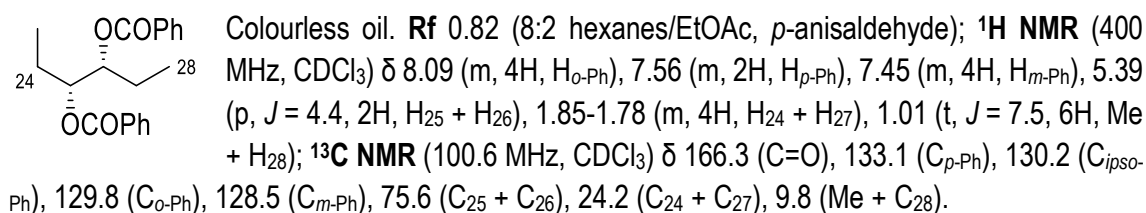
### (3*R*,4*R*)-4-Hydroxyhex-3-yl benzoate (**25**)

Et<sub>3</sub>N (2.4 mL, 17.1 mmol) and BzCl (2 mL, 17.1 mmol) were added to a solution of **22** (2.00 g, 16.9 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 96 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 3.23 g (86%) of **25** as a colourless oil.



### (3*R*,4*R*)-Hexane-3,4-diyl dibenzoate (**26**)

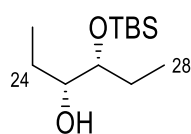
Et<sub>3</sub>N (70 μL, 0.51 mmol), DMAP (10 mg, 0.08 mmol) and BzCl (60 μL, 0.51 mmol) were added to a solution of **22** (50 mg, 0.42 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.2 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a 2 M HCl solution (5 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) and brine (5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 0.15 g (46%) of **26** as a colourless oil.



### (3*R*,4*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexan-3-yl)hexan-3-ol (**27**)

Et<sub>3</sub>N (66 μL, 0.47 mmol) was added to a solution of DMAP (5 mg, 0.04 mmol) and TBSCl (66 mg, 0.42 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL). A solution of **22** (50 mg, 0.42 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) was added via cannula to the previous solution under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 36 h and quenched with H<sub>2</sub>O (1 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), and the combined organic extracts dried over

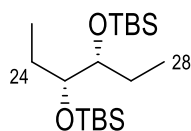
MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 60 mg (61%) of **27** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.78 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46 (m, 1H, H<sub>26</sub>), 3.36 (m, 1H, H<sub>25</sub>), 1.71-1.60 + 1.52-1.40 (m, 4H, H<sub>24</sub> + H<sub>27</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.4, 3H, Me or H<sub>28</sub>), 0.91 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.88 (t, *J* = 7.4, 3H, Me or H<sub>28</sub>), 0.09 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>), 0.07 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 76.0 (C<sub>26</sub>), 73.8 (C<sub>25</sub>), 27.2 (C<sub>24</sub> or C<sub>27</sub>), 26.8 (C<sub>24</sub> or C<sub>27</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 18.2 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 10.5 (Me or C<sub>28</sub>), 9.5 (Me or C<sub>28</sub>), -3.9 (Me<sub>TBS</sub>), -4.6 (Me<sub>TBS</sub>). **LRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>-</sup> (M-H)<sup>-</sup>, 231.2; found, 231.2.

### (3*R*,4*R*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexane (**28**)

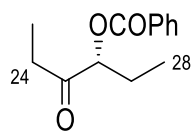
Et<sub>3</sub>N (66 μL, 0.47 mmol) and TBSOTf (110 μL, 0.47 mmol) were added to a solution of **22** (50 mg, 0.42 mmol) and DMAP (5 μg, 0.04 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 3 d and quenched with H<sub>2</sub>O (1 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), and the combined organic extracts dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (95:5 hexanes/EtOAc) to give 122 mg (83%) of **28** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.95 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.45 (m, 2H, H<sub>25</sub> + H<sub>26</sub>), 1.70-1.60 (m, 2H, H<sub>24</sub> + H<sub>27</sub>), 1.30-1.22 (m, 2H, H<sub>24'</sub> + H<sub>27'</sub>), 0.88 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu), 0.86 (m, 6H, Me + H<sub>28</sub>), 0.05 (s, 6H, Me<sub>A,TBS</sub>), 0.04 (s, 6H, Me<sub>B,TBS</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 77.4 (C<sub>25</sub> + C<sub>26</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 23.1 (C<sub>24</sub> + C<sub>27</sub>), 18.2 (C<sub>4ari,tBu</sub>) 11.6 (Me + C<sub>28</sub>), -4.1 (Me<sub>A,TBS</sub>), -4.4 (Me<sub>B,TBS</sub>). **LRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 347.3; found, 347.3.

### (*R*)-4-Oxohex-3-yl benzoate (**2**)

DMP (44 mg, 0.10 mmol) was added to a solution of **25** (15 mg, 0.07 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 14 mg (93%) of **2** as a yellowish oil.

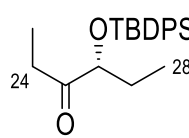


Yellowish oil. **Rf** 0.62 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 dd, *J* = 8.5, 1.6, 2H, H<sub>o-Ph</sub>), 7.60 (tt, *J* = 7.4, 1.6, 1H, H<sub>p-Ph</sub>), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 7.4, 2H, H<sub>m-Ph</sub>), 5.23 (dd, *J* = 7.7, 4.7, 1H, H<sub>26</sub>), 2.62 (dq, *J* = 18.3, 7.3, 1H, H<sub>24</sub>), 2.50 (dq, *J* = 18.3, 7.2, 1H, H<sub>24'</sub>), 1.96 (m, 2H, H<sub>27</sub> + H<sub>27'</sub>), 1.09 (t,

$J = 7.2$ , 3H, Me), 1.05 (t,  $J = 7.6$ , 3H, H<sub>28</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.4 (C=O<sub>keto</sub>), 166.3 (C=O<sub>ester</sub>), 133.5 (C<sub>*p*-Ph</sub>), 129.9 (C<sub>*o*-Ph</sub>), 129.7 (C<sub>*ipso*-Ph</sub>), 128.6 (C<sub>*m*-Ph</sub>), 80.1 (C<sub>26</sub>), 32.2 (C<sub>24</sub>), 24.4 (C<sub>27</sub>), 9.9 (C<sub>28</sub>), 7.3 (Me). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 221.1172; found, 221.1170.

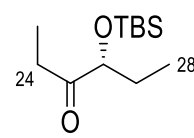
#### (*R*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)hexan-3-one (**29**)

DMP (27 mg, 0.07 mmol) was added to a solution of **23** (15 mg, 0.04 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.1 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 15 mg (>99%) of **29** as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.84 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65-7.60 (m, 4H, H<sub>*o*-Ph</sub>), 7.45-7.34 (m, 6H, H<sub>*m*-Ph</sub> + H<sub>*p*-Ph</sub>), 4.13 (m, 1H, H<sub>26</sub>), 2.51 (dq,  $J = 18.5$ , 7.3, 1H, H<sub>24</sub>), 2.40 (dq,  $J = 18.5$ , 7.2, 1H, H<sub>24'</sub>), 1.70-1.58 (m, 2H, H<sub>27</sub> + H<sub>27'</sub>), 1.11 (s, 9H, tBu), 0.91 (t,  $J = 7.2$ , 3H, Me), 0.80 (t,  $J = 7.2$ , 3H, H<sub>28</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  213.7 (C=O), 136.0 (C<sub>*o*-Ph</sub>), 135.9 (C<sub>*o2*-Ph</sub>), 133.8 (C<sub>*ipso*-Ph</sub>), 133.3 (C<sub>*ipso2*-Ph</sub>), 130.0 (C<sub>*p*-Ph</sub>), 130.0 (C<sub>*p2*-Ph</sub>), 127.8 (C<sub>*m*-Ph</sub>), 127.8 (C<sub>*m2*-Ph</sub>), 80.1 (C<sub>26</sub>), 31.4 (C<sub>24</sub>), 28.1 (C<sub>27</sub>), 27.1 (Me<sub>tBu</sub>), 19.5 (C<sub>4ari<sub>t</sub>Bu</sub>), 8.9 (C<sub>28</sub>), 7.3 (Me). **LRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 372.2; found, 372.2.

#### (*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-3-one (**30**)

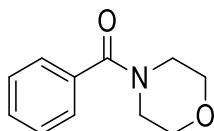
DMP (56 mg, 0.13 mmol) was added to a solution of **27** (20 mg, 0.09 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). The layers were separated. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (3 x 5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 17 mg (86%) of **30** as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.90 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.99 (dd,  $J = 6.5$ , 5.3, 1H, H<sub>26</sub>), 2.59-2.52 (m, 2H, H<sub>24</sub>), 1.73-1.57 (m, 2H, H<sub>27</sub>), 1.03 (s, 3H, Me), 0.93 (s, 9H, tBu), 0.89 (t,  $J = 7.2$ , 3H, H<sub>28</sub>), 0.06 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>), 0.05 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  215.1 (C=O), 79.9 (C<sub>26</sub>), 30.9 (C<sub>24</sub>), 28.3 (C<sub>27</sub>), 25.9 (Me<sub>tBu</sub>), 18.3 (C<sub>4ari<sub>t</sub>Bu</sub>), 9.4 (C<sub>28</sub>), 7.4 (Me), -4.8 (Me<sub>TBS</sub>), -4.8 (Me<sub>TBS</sub>). **LRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 231.2; found, 231.2.



**Morpholino(phenyl)methanone (32)**

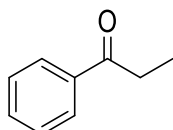
Et<sub>3</sub>N (3 mL, 21.3 mmol) was added to a solution of morpholine (1.7 mL, 19.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL). PhCOCl (2 mL, 17.1 mmol) was added dropwise to the previous solution at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and quenched with a 1 M HCl solution (40 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **32** (3.25 g, >99%).



Yellowish solid. **Rf** 0.39 (1:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.36 (m, 5H, Ph), 4.11-3.17 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-).

**Propiophenone (33)**

Ethylmagnesium chloride (EtMgCl, 2.7 M in THF, 12.2 mL, 32.9 mmol) was added dropwise to a solution of **32** (3.0 g, 15.7 mmol) in anhydrous THF (157 ml) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (6:4 hexanes/EtOAc) to give **33** (1.5 g, 71%).

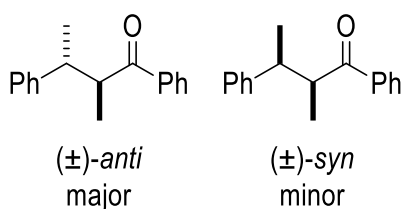


Yellowish oil. **Rf** 0.91 (1:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (ddd, *J* = 7.2, 3.2, 1.8, 2H, H<sub>*o*</sub>-Ph), 7.55 (tt, *J* = 7.2, 1.8, 1H, H<sub>*p*</sub>-Ph), 7.46 (m, 2H, H<sub>*m*</sub>-Ph), 3.01 (q, *J* = 7.3, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.23 (t, *J* = 7.3, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.0 (C=O), 137.1 (C<sub>*ipso*</sub>-Ph), 133.0 (C<sub>*p*</sub>-Ph), 128.7 (C<sub>*m*</sub>-Ph), 128.1 (C<sub>*o*</sub>-Ph), 31.9 (-CH<sub>2</sub>-), 8.4 (Me).

**2-Methyl-1,3-diphenylbutan-1-one [(±)-anti, 34; (±)-syn, 35]**

Chlorodicyclohexylborane (Cy<sub>2</sub>BCl, 1 M in hexanes, 820 μL, 0.82 mmol) was added to a solution of **33** (0.10 g, 0.8 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (3 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 5 min of being stirred, Et<sub>3</sub>N (115 μL, 0.82 mmol) was added dropwise, giving a white suspension, which was stirred at 0 °C for 1 h and cooled to -78 °C. Then, benzaldehyde (70 μL, 0.94 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h and slowly quenched at 0 °C with a pH 7 buffer solution (6 mL) and MeOH (3 mL), giving a colourless solution, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33 % w/v, 1 mL). The resulted mixture was stirred at rt for 1 h and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL). The layers were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and brine (20 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under

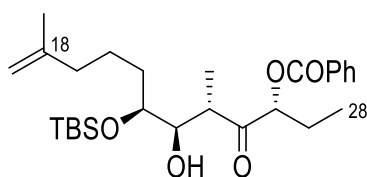
reduced pressure to afford a ratio 86:14 of *anti* (**34**)/*syn* (**35**) racemic aldol products, determined by <sup>1</sup>H NMR.



Yellowish oil. **Rf** 0.46 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99-7.28 (m, 20H, Ph<sub>major</sub> + Ph<sub>minor</sub>), 5.25 (d, *J* = 3.1, 1H, -CH<sub>2</sub>OH<sub>minor</sub>), 5.00 (d, *J* = 8.0, 1H, -CH<sub>2</sub>OH<sub>major</sub>), 3.83 (dq, *J* = 8.0, 7.2, 1H, -CHMe<sub>major</sub>), 3.71 (qd, *J* = 7.2, 3.1, 1H, -CHMe<sub>minor</sub>), 1.20 (d, *J* = 7.2, 3H, Me<sub>minor</sub>), 1.07 (d, *J* = 7.2, 3H, Me<sub>major</sub>).

### (3*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-5,11-dimethyl-4-oxododec-11-en-3-yl benzoate (**31**)

Triethylamine (34 μL, 0.24 mmol) and a solution of **2** (29 mg, 0.13 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) were added dropwise to a solution of chlorodicyclohexylborane (Cy<sub>2</sub>BCl, 1 M in hexanes, 0.2 mL, 0.2 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.6 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and cooled to -78 °C. A solution of **1** (20 mg, 0.08 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) was added to the previous *E*-enolate solution. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h, overnight at -20 °C and slowly quenched at 0 °C with a pH 7 buffer solution (0.3 mL), MeOH (0.3 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33 % w/v, 0.3 mL). The resulted mixture was stirred at rt for 1 h and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (6:4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / hexanes) to recuperate the excess of **2** and elute **31** (8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) as a yellowish oil (34 mg, 93%, > 99% ed).

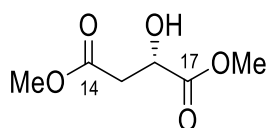


Yellowish oil. **Rf** 0.60 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, *J* = 7.3, 2H, H<sub>o-Ph</sub>), 7.58 (t, *J* = 7.4, 1H, H<sub>p-Ph</sub>), 7.46 (t, *J* = 7.8, 2H, H<sub>m-Ph</sub>), 5.35 (dd, *J* = 8.2, 3.9, 1H, H<sub>26</sub>), 4.70 (s, 1H, =CH-*H<sub>A</sub>*), 4.64 (s, 1H, =CH-*H<sub>B</sub>*), 3.81 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 3.75 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 2.95 (m, 1H, H<sub>24</sub>), 2.12 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 1.94 (m, 2H, H<sub>27</sub>), 1.69 (s, 3H, Me-*C<sub>sp2</sub>*), 1.33-1.21 (m, 4H, H<sub>20</sub> + H<sub>21</sub>), 1.15 (d, *J* = 7.0, 3H, Me-*C<sub>sp3</sub>*), 1.06 (t, *J* = 7.4, 3H, H<sub>28</sub>), 0.88 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.07 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.1 (C<sub>25</sub>), 166.2 (C<sub>ester</sub>), 145.7 (C<sub>18</sub>), 133.4 (*p*-Ph), 129.9 (*ipso*-Ph), 129.9 (*o*-Ph), 128.6 (*m*-Ph), 110.2 (=CH<sub>2</sub>), 79.8 (C<sub>26</sub>), 76.5 (C<sub>23</sub>), 73.3 (C<sub>22</sub>), 43.3 (C<sub>24</sub>), 37.9 (C<sub>19</sub>), 35.7 (C<sub>27</sub> + C<sub>21</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 23.8 (C<sub>20</sub>), 22.5 (Me-*C<sub>sp2</sub>*), 18.2 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 13.8 (Me-*C<sub>sp3</sub>*), 10.0 (C<sub>28</sub>), -4.3 + -4.4 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 477.3031; found, 477.3022.

## E.2.2. Capítol A.3

Dimethyl (S)-2-hydroxysuccinate (**42**)

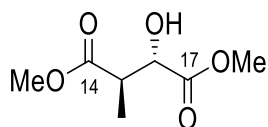
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (16.3 mL, 132.1 mmol) was added dropwise to a solution of L-(–)-malic acid (6.00 g, 44.0 mmol) in anhydrous MeOH (220 mL) at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt 30 °C and then the solvent was removed. The reaction crude was diluted with EtOAc (200 mL) and washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford **42** (7.07 g, 99%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.89 (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ,  $\text{KMnO}_4$ ); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +2.9 (c 0.80,  $\text{CHCl}_3$ ), [lit:<sup>236</sup> +3.1 (c 0.80,  $\text{CHCl}_3$ )]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.50 (br s, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 2.87 (dd,  $J = 16.5, 4.3$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.79 (dd,  $J = 16.5, 6.1$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{17}$ ), 171.1 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{17}$ ), 67.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 53.0 ( $\text{COOMe}$ ), 52.2 ( $\text{COOMe}$ ), 38.6 ( $\text{C}_{15}$ ); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_5^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 180.0866; found, 180.0864.

Dimethyl (2S,3R)-2-hydroxy-3-methylsuccinate (**43**)

$\text{LiHMDS}$  (1M in THF, 96 mL, 95.9 mmol) was slowly added to a solution of **42** (7.07 g, 43.6 mmol) in anhydrous THF (70.9 mL) at –78 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. After 1 h of being stirred, a solution of  $\text{CH}_3\text{I}$  (4.1 mL, 65.2 mmol) in anhydrous THF (12.4 mL) was added dropwise for 30 min. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 6 h and overnight at –20 °C, and quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) and a 2 M  $\text{HCl}$  solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford **43** (6.28 g, 82%) as a brownish oil.

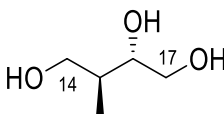


Brownish oil. **Rf** 0.48 (9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ,  $\text{KMnO}_4$ ); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +18.5 (c 0.23,  $\text{CHCl}_3$ ), [lit:<sup>56</sup> +18.7 (c 0.23,  $\text{CHCl}_3$ )]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.27 (d,  $J = 3.7$ , 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.04 (qd,  $J = 7.3, 3.7$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.30 (d,  $J = 7.3$ , 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{17}$ ), 173.5 ( $\text{C}_{14}$  or  $\text{C}_{17}$ ), 72.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 52.9 ( $\text{COOMe}$ ), 52.2 ( $\text{COOMe}$ ), 43.3 ( $\text{C}_{15}$ ), 13.3 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NaO}_5^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 199.0577; found, 199.0581.

(2S,3S)-3-Methylbutane-1,2,4-triol (**44**)

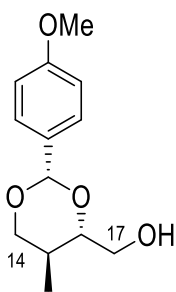
A solution of **43** (1.74 g, 9.9 mmol) in anhydrous THF (6 mL) was added dropwise to a solution of  $\text{LiAlH}_4$  (0.79 g, 19.8 mmol) in anhydrous THF (24 mL) at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at reflux, quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL), filtrated (the precipitate was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  and  $\text{H}_2\text{O}$ ) and evaporated the filtrate to dryness.

The residue was purified on silica gel (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give **44** (1.18 g, 99%) as a thick yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.36 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, KMnO<sub>4</sub>); **[α]<sub>D</sub>**: +54.0 (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>), [lit:<sup>56</sup> +53.55 (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (dd, *J* = 10.9, 3.3, 1H, H<sub>17</sub>), 3.75 (dd, *J* = 10.9, 4.1, 1H, H<sub>14</sub>), 3.68 (dd, *J* = 10.9, 7.6, 1H, H<sub>14</sub>), 3.66 (ddd, *J* = 7.5, 6.9, 3.3, 1H, H<sub>16</sub>), 3.59 (dd, *J* = 10.9, 6.9, 1H, H<sub>17</sub>), 1.86 (ddqd, *J* = 7.6, 7.5, 7.2, 4.1, 1H, H<sub>15</sub>), 1.59 (br s, 3H, OH), 0.90 (d, *J* = 7.2, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 76.9 (C<sub>16</sub>), 67.5 (C<sub>14</sub>), 65.2 (C<sub>17</sub>), 37.5 (C<sub>15</sub>), 13.8 (Me); **HRMS (ESI<sup>-</sup>)**: calcd for C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> (M-H)<sup>-</sup>, 119.0714; found, 119.0714.

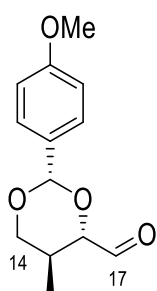
#### **((2S,4S,5S)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (45)**

4-methoxybenzaldehyde dimethyl acetal (90 μL, 0.52 mmol) and camphorsulfonic acid (CSA, 22 mg, 0.09 mmol) were added to a solution of **44** (55 mg, 0.46 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, and quenched with Et<sub>3</sub>N (1 mL) and water (2 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 → 1:1 hexanes/EtOAc) to give **45** (98 mg, 90%) as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.13 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +31.7 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>), [lit:<sup>56</sup> +31.5 (c 0.37, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.49 (s, 1H, RR'<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CH-Ar), 4.13 (dd, *J* = 11.3, 4.8, 1H, H<sub>14</sub>), 3.85 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.69 (ddd, *J* = 11.8, 5.8, 5.8, 1H, H<sub>17</sub>), 3.58 (ddd, *J* = 13.2, 7.9, 5.8, 1H, H<sub>16</sub>), 3.51 (dd, *J* = 11.3, 11.3, 1H, H<sub>14</sub>), 2.04 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.82 (d, *J* = 6.8, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 130.9 (C<sub>4ari</sub>), 127.6 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 113.8 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 101.3 (RR'<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CH-Ar), 83.5 (C<sub>16</sub>), 72.8 (C<sub>14</sub>), 63.4 (C<sub>17</sub>), 55.5 (OMe), 30.0 (C<sub>15</sub>), 12.3 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 239.1278; found, 239.1278.

#### **((2S,4S,5S)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (46a)**

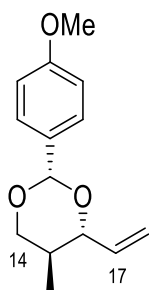
Dess–Martin periodinane (DMP, 6.46 g, 14.7 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (2.19 g, 25.8 mmol) were added to a solution of **45** (1.76 g, 7.4 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (370 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (200 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (7:3 hexanes/EtOAc) to give 0.56 g (61%) of **46a** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.44 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.67 (d, *J* = 1.9, 1H, H<sub>17</sub>), 7.45 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.91 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.52 (s, 1H, RR'O<sub>2</sub>CH-Ar), 4.20 (dd, *J* = 11.5, 4.9, 1H, H<sub>14</sub>), 3.89 (dd, *J* = 10.7, 1.9, 1H, H<sub>16</sub>), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.56 (dd, *J* = 18.9, 7.6, 1H, H<sub>14'</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.7, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.9 (C<sub>17</sub>), 160.5 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 130.3 (C<sub>4ari</sub>), 127.7 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 114.0 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 100.9 (RR'O<sub>2</sub>CH-Ar), 85.8 (C<sub>16</sub>), 72.8 (C<sub>14</sub>), 55.6 (OMe), 29.7 (C<sub>15</sub>), 11.7 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 259.0941; found, 259.0938.

### (2S,4R,5S)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-vinyl-1,3-dioxane (46b)

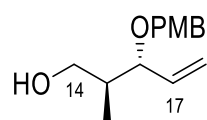
Butyllithium (BuLi, 2.5 M in hexanes, 1.1 mL, 2.8 mmol) was added dropwise to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (1.02 g, 2.8 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -78 °C under under N<sub>2</sub> atmosphere, giving a yellowish solution which was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of **46a** (0.55 g, 2.3 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added to the previous phosphonium ylide solution at -78 °C under under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, overnight at rt, vacuum filtrated on Celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (7:3 hexanes/EtOAc) to give 0.56 g (61%) of **46b** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.74 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +75.7 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>), [lit:<sup>56</sup> +76.0 (c 0.097, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.89 (d, *J* = 8.8, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.90 (ddd, *J* = 17.3, 11.8, 6.6, 1H, H<sub>17</sub>), 5.50 (s, 1H, RR'O<sub>2</sub>CH-Ar), 5.35 (d, *J* = 17.3, 1H, =CH-*H*<sub>trans</sub>), 5.25 (d, *J* = 11.8, 1H, =CH-*H*<sub>cis</sub>), 4.15 (dd, *J* = 11.4, 4.8, 1H, H<sub>14</sub>), 3.87 (dd, *J* = 9.8, 7.2, 1H, H<sub>16</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.54 (dd, *J* = 11.4, 11.3, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.89 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.79 (d, *J* = 6.7, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 136.2 (C<sub>17</sub>), 131.1 (C<sub>4ari</sub>), 127.6 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 118.1 (=CH<sub>2</sub>), 113.7 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 101.1 (RR'O<sub>2</sub>CH-Ar), 84.9 (C<sub>16</sub>), 73.1 (C<sub>14</sub>), 55.5 (OMe), 34.0 (C<sub>15</sub>), 12.5 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 235.1329; found, 235.1320.

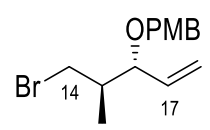
### (2S,3R)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methylpent-4-en-1-ol (47)

DIBALH (1 M in toluene, 0.1 mL, 0.1 mmol) was added to a solution of **46b** (20 mg, 0.09 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) at -78 °C under under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 min and 0 °C for 5 h, and quenched with MeOH (1 mL), a saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (1 mL) and a 2 M HCl solution (1 mL) at rt for 1h. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **47** (20 mg, 99%) as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.22 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -52.1 (c 0.13, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>56</sup> -51.4 (c 0.13, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.88 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.72 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 8.4, 1H, H<sub>17</sub>), 5.33 (dd, *J* = 10.4, 1.5, 1H, =CH-*H*<sub>*cis*</sub>), 5.23 (d, *J* = 17.3, 1H, =CH-*H*<sub>*trans*</sub>), 4.56 (d, *J* = 11.4, 1H, Ar-CH-*H*<sub>*A*</sub>), 4.27 (d, *J* = 11.4, 1H, Ar-CH-*H*<sub>*B*</sub>), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.67-3.54 (m, 3H, H<sub>14</sub> + H<sub>14'</sub> + H<sub>16</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.82 (d, *J* = 7.0, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8 (C<sub>4*ari*,OMe</sub>), 137.4 (C<sub>17</sub>), 132.0 (C<sub>4*ari*</sub>), 129.7 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 119.1 (=C<sub>H2</sub>), 114.1 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 85.3 (C<sub>16</sub>), 70.1 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 67.5 (C<sub>14</sub>), 55.4 (OMe), 39.8 (C<sub>15</sub>), 13.9 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 259.1305; found, 259.1313.

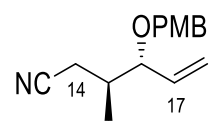
### 1-(((3R,4R)-5-Bromo-4-methylpent-1-en-3-yl)oxy)methyl-4-methoxybenzene (48)

CBr<sub>4</sub> (34 mg, 0.10 mmol) was added to a solution of PPh<sub>3</sub> (67 mg, 0.26 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL). To this orange reaction mixture was slowly added a solution **47** (20 mg, 0.09 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 24 mg (94%) of **48** as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.88 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 8.6, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.88 (d, *J* = 8.6, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.70 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 8.2, 1H, H<sub>17</sub>), 5.34 (dd, *J* = 10.3, 1.6, 1H, =CH-*H*<sub>*cis*</sub>), 5.27 (d, *J* = 17.1, 1.6, 1H, =CH-*H*<sub>*trans*</sub>), 4.51 (d, *J* = 11.1, 1H, Ar-CH-*H*<sub>*A*</sub>), 4.27 (d, *J* = 11.1, 1H, Ar-CH-*H*<sub>*B*</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.66-3.62 (m, 2H, H<sub>14</sub> + H<sub>16</sub>), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 3.8, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.96 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.8, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3 (C<sub>4*ari*,OMe</sub>), 136.7 (C<sub>17</sub>), 132.7 (C<sub>4*ari*</sub>), 129.7 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 119.5 (=C<sub>H2</sub>), 113.9 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 82.6 (C<sub>16</sub>), 70.4 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 55.4 (OMe), 39.4 (C<sub>14</sub>), 38.8 (C<sub>15</sub>), 15.4 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrNaO<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 321.0461; found, 321.0462.

### (3S,4R)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylhex-5-enenitrile (49)

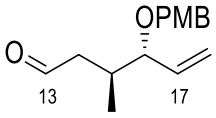
A solution of **48** (0.43 g, 1.5 mmol) in DMF (7.3 mL) was added dropwise to a solution of KCN (0.20 g, 3.1 mmol) in DMF (7.8 mL), previously stirred at rt for 1.5 h under N<sub>2</sub> atmosphere, giving a greenish solution. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 days and quenched with water (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **49** (0.37 g, 99%) as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.51 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 8.5, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.89 (d, *J* = 8.5, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 5.67 (ddd, *J* = 17.3, 10.3, 8.1, 1H, H<sub>17</sub>), 5.38 (dd, *J* = 10.3, 1.5, 1H, =CH-*H*<sub>*cis*</sub>), 5.30 (dd, *J* = 17.3, 1.5, 1H, =CH-*H*<sub>*trans*</sub>), 4.52 (d, *J* = 11.1, 1H, Ar-CH-*H*<sub>*A*</sub>), 4.24 (d, *J* = 11.1, 1H, Ar-

CH-H<sub>B</sub>), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd,  $J = 8.1, 8.1$ , 1H, H<sub>16</sub>), 2.51 (dd,  $J = 16.7, 4.8$ , 1H, H<sub>14</sub>), 2.45 (dd,  $J = 16.7, 7.0$ , 1H, H<sub>14'</sub>), 1.96 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 1.05 (d,  $J = 6.9$ , 3H, Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 136.4 (C<sub>17</sub>), 130.3 (C<sub>4ari</sub>), 129.7 (C<sub>m-Ph,OMe</sub>), 120.1 (=CH<sub>2</sub>), 119.1 (C<sub>13</sub>), 114.0 (C<sub>o-Ph,OMe</sub>), 83.1 (C<sub>16</sub>), 70.4 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 55.4 (OMe), 35.1 (C<sub>15</sub>), 21.0 (C<sub>14</sub>), 16.1 (Me); HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 263.1754; found, 263.1747.

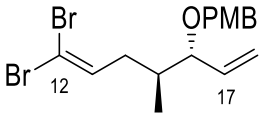
### (3*S*,4*R*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylhex-5-enal (**50**)

DIBALH (1 M in hexanes, 2 mL, 2.0 mmol) was added to a solution of **49** (0.40 g, 1.6 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 6 h and quenched with a 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution until acidic pH for 30 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **50** (0.34 g, 84%) as a yellowish oil.

 Yellowish oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.71 (dd,  $J = 2.7, 1.8$ , 1H, H<sub>13</sub>), 7.21 (d,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>m-Ph,OMe</sub>), 6.87 (d,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>o-Ph,OMe</sub>), 5.68 (ddd,  $J = 17.3, 10.3, 8.1$ , 1H, H<sub>17</sub>), 5.34 (dd,  $J = 10.3, 1.5$ , 1H, =CH-H<sub>cis</sub>), 5.23 (dd,  $J = 17.3, 1.0$ , 1H, =CH-H<sub>trans</sub>), 4.49 (d,  $J = 11.3$ , 1H, Ar-CH-H<sub>A</sub>), 4.22 (d,  $J = 11.3$ , 1H, Ar-CH-H<sub>B</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.42 (dd,  $J = 7.7, 7.7$ , 1H, H<sub>16</sub>), 2.55 (ddd,  $J = 18.3, 8.5, 2.7$ , 1H, H<sub>14</sub>), 2.29-2.21 (m, 2H, H<sub>14'</sub> + H<sub>15</sub>), 0.92 (d,  $J = 6.6$ , 3H, Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.6 (C<sub>13</sub>), 159.3 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 137.1 (C<sub>17</sub>), 130.4 (C<sub>4ari</sub>), 129.7 (C<sub>m-Ph,OMe</sub>), 119.4 (=CH<sub>2</sub>), 113.9 (C<sub>o-Ph,OMe</sub>), 84.5 (C<sub>16</sub>), 70.0 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 55.4 (OMe), 48.2 (C<sub>14</sub>), 33.6 (C<sub>15</sub>), 17.0 (Me); HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 271.1305; found, 271.1311.

### 1-(((3*R*,4*S*)-7,7-Dibromo-4-methylhepta-1,6-dien-3-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (**prec-40**)

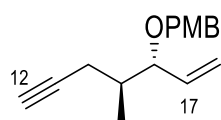
PPh<sub>3</sub> (1.44 g, 5.5 mmol), and after 5 min CBr<sub>4</sub> (1.83 g, 5.5 mmol), were added to a solution of nanopowder Zn (0.36 g, 5.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.3 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 45 min under N<sub>2</sub> atmosphere. Then, a solution of **50** (0.34 g, 1.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 0.55 g (99%) of **prec-40** as a yellowish oil.

 Yellowish oil. R<sub>f</sub> 0.90 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>m-Ph,OMe</sub>), 6.88 (d,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>o-Ph,OMe</sub>), 6.34 (t,  $J = 7.3$ , 1H, H<sub>13</sub>), 5.69 (ddd,  $J = 17.3, 10.3, 8.1$ , 1H, H<sub>17</sub>), 5.32 (dd,  $J = 10.3, 1.7$ , 1H, =CH-H<sub>cis</sub>), 5.22 (dd,  $J = 17.3, 1.1$ , 1H, =CH-H<sub>trans</sub>), 4.53 (d,  $J = 11.4$ , 1H, Ar-CH-H<sub>A</sub>), 4.25 (d,  $J = 11.4$ , 1H, Ar-CH-H<sub>B</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.44 (dd,  $J = 7.7, 7.7$ , 1H, H<sub>16</sub>), 2.34 (ddd,  $J = 14.8, 7.0, 4.7$ , 1H, H<sub>14</sub>), 2.04 (m, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.82 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.97 (d,  $J = 6.9$ , 3H, Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 137.7 (C<sub>13</sub>), 137.1 (C<sub>17</sub>), 130.7 (C<sub>4ari</sub>), 129.5 (C<sub>m-Ph,OMe</sub>),

119.0 (=CH<sub>2</sub>), 113.9 (C<sub>o-Ph,OMe</sub>), 83.9 (C<sub>16</sub>), 70.0 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 55.4 (OMe), 37.1 (C<sub>14</sub>), 36.4 (C<sub>15</sub>), 15.9 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 420.0168; found, 420.0152.

#### 1-Methoxy-4-(((3*R*,4*S*)-4-methylhept-1-en-6-yn-3-yl)oxy)methyl)benzene (40)

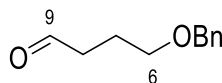
BuLi (2.5 M in hexanes, 1.3 mL, 3.3 mmol) was added dropwise to a solution of **prec-40** (0.63 g, 1.6 mmol) in anhydrous THF (2.9 mL) at -78 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allowed to warm to rt for 1 h, and quenched with water (8 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **40** (0.24 g, 62%) as a yellowish oil.



Yellowish oil; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*m-Ph,OMe*</sub>), 6.87 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*o-Ph,OMe*</sub>), 5.69 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.2, 1H, H<sub>17</sub>), 5.31 (dd, *J* = 10.4, 1.5, 1H, =CH-*H<sub>cis</sub>*), 5.24 (dd, *J* = 17.2, 1.8, 1H, =CH-*H<sub>trans</sub>*), 4.52 (d, *J* = 11.2, 1H, Ar-CH-*H<sub>A</sub>*), 4.26 (d, *J* = 11.2, 1H, Ar-CH-*H<sub>B</sub>*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.58 (dd, *J* = 8.0, 8.0, 1H, H<sub>16</sub>), 2.41-2.24 (m, 2H, H<sub>14</sub> + H<sub>14'</sub>), 1.93 (dd, *J* = 2.7, 2.7, 1H, H<sub>12</sub>), 1.89-1.82 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 0.97 (d, *J* = 7.0, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (C<sub>4<sub>ari</sub>,OMe</sub>), 137.1 (C<sub>17</sub>), 130.9 (C<sub>4<sub>ari</sub></sub>), 129.5 (C<sub>*m-Ph,OMe*</sub>), 118.9 (=CH<sub>2</sub>), 113.9 (C<sub>*o-Ph,OMe*</sub>), 83.5 (C<sub>16</sub>), 83.2 (C<sub>13</sub>), 70.2 (Ar-CH<sub>2</sub>-), 69.4 (C<sub>12</sub>), 55.4 (OMe), 36.8 (C<sub>15</sub>), 22.2 (C<sub>14</sub>), 15.6 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 262.1802; found, 262.1797.

#### 4-(Benzyloxy)butanal (52a)

DMP (3.60 g, 8.2 mmol) was added to a solution of 4-(benzyloxy)butan-1-ol (1 mL, 5.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (276 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (200 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 0.98 g (>99%) of **52a** as a yellowish oil.

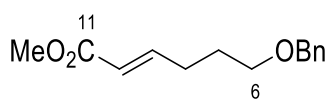


Yellowish oil. **R<sub>f</sub>** 0.54 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (t, *J* = 1.6, 1H, H<sub>9</sub>), 7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 4.51 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.53 (t, *J* = 6.1, 2H, H<sub>6</sub>), 2.58 (td, *J* = 7.1, 1.6, 2H, H<sub>8</sub>), 2.01-1.94 (m, 2H, H<sub>7</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.4 (C<sub>9</sub>), 138.4 (C<sub>4<sub>ari</sub></sub>), 128.5 + 127.8 + 127.8 (*o+m+p-Ph*), 73.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 69.3 (C<sub>6</sub>), 41.1 (C<sub>8</sub>), 22.7 (C<sub>7</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 196.1332; found, 196.1333.



**Methyl (E)-6-(benzyloxy)hex-2-enoate (53a)**

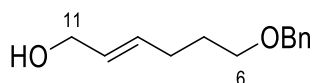
$\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$  (2.25 g, 6.7 mmol) was slowly added to a solution of **52a** (1.00 g, 5.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.6 mL) under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 1.31 g (>99%) of **53a** as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.74 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 7.00 (dt,  $J = 15.7$ , 7.0, 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.86 (dt,  $J = 15.7$ , 1.6, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 4.52 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -), 3.75 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.51 (t,  $J = 6.3$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.37-2.31 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.80 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 149.1 ( $\text{C}_9$ ), 138.5 ( $\text{C}_{4\text{ari}}$ ), 128.5 + 127.8 + 127.8 (*o+m+p*-Ph), 121.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.1 (Ph- $\text{CH}_2$ -), 69.4 ( $\text{C}_6$ ), 51.5 ( $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 29.1 ( $\text{C}_8$ ), 28.3 ( $\text{C}_7$ ); **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 252.1594; found, 252.1596.

**(E)-6-(Benzyloxy)hex-2-en-1-ol (54a)**

DIBALH (1 M in toluene, 9.1 mL, 9.1 mmol) was added to a solution of **53a** (1.35 g, 5.8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.1 mL) at 0 °C over 15 min. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and slowly quenched with MeOH (15 mL), a saturated Rochelle solution (15 mL) and a 2 M HCl solution (15 mL) at rt for 1 h. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (gradient 8:2 → 7:3 hexanes/EtOAc) to give 1.04 g (87%) of **54a** as a colourless oil.

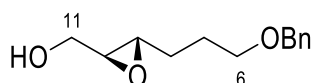


Colourless oil. **Rf** 0.25 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 5H, Ph), 5.75-5.63 (m, 2H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10}$ ), 4.52 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -), 4.10 (d,  $J = 5.1$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.50 (t,  $J = 6.4$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.17 (dt,  $J = 7.3$ , 5.8, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.77-1.70 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7 ( $\text{C}_{4\text{ari}}$ ), 132.7 + 129.5 ( $\text{C}_9 + \text{C}_{10}$ ), 128.5 + 127.8 + 127.7 (*o+m+p*-Ph), 73.0 (Ph- $\text{CH}_2$ -), 69.7 ( $\text{C}_6$ ), 63.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 29.3 ( $\text{C}_8$ ), 29.0 ( $\text{C}_7$ ); **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>, 224.1645; found, 224.1648.

**((2S,3S)-3-(3-(Benzyloxy)propyl)oxiran-2-yl)methanol (55a)**

(+)-DET (17  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) and  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (18  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) were added, in this order, to a flask with anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) dried over crashed 4 Å MS, at -25 °C under Ar atmosphere. It was stirred at -25 °C for 30 min. Then,  $t\text{BuOOH}$  (~ 5.5M in decanes and over 4 Å MS, 130  $\mu\text{L}$ , 0.72 mmol) was added dropwise to the previous solution. After 40 min of stirring, a solution of **54a** (0.10 g, 0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at -20 °C and quenched with NaOH (10 mg) in a saturated solution of NaCl (1 mL) at 0 °C for 1 h.

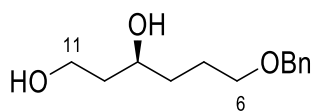
The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (gradient: 8:2 → 7:3 hexanes/EtOAc) to recuperate the reagents and elute **55a** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 8:2) as a yellowish oil (90 mg, >99%).



Yellowish oil. **Rf** 0.61 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: –28.1 (c 1.80, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>60</sup> –27 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39–7.29 (m, 5H, Ph), 4.53 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.88 (dd, *J* = 12.5, 2.7, 1H, H<sub>11</sub>), 3.62 (dd, *J* = 12.5, 4.4, 1H, H<sub>11'</sub>), 3.54 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.00 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.93 (dt, *J* = 4.8, 2.6, 1H, H<sub>10</sub>), 1.80 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.70 (m, 2H, H<sub>8</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5 (C<sub>4ar</sub>), 128.5 + 127.8 + 127.7 (*o+m+p*-Ph), 73.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 69.8 (C<sub>6</sub>), 61.8 (C<sub>11</sub>), 58.5 (C<sub>10</sub>), 55.8 (C<sub>9</sub>), 28.6 (C<sub>8</sub>), 26.3 (C<sub>7</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 240.1594; found, 240.1593.

### (S)-6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**56a**)

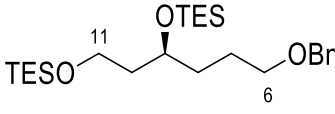
Red-Al® (60% in toluene, 280  $\mu$ L, 0.86 mmol) was added dropwise to a solution of **55a** (96 mg, 0.43 mmol) in anhydrous THF (0.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 4 h, and quenched with a saturated Rochelle solution (5 mL) and diluted with EtOAc (5 mL) at rt for 45 min. The layers were separated. The organic layer was washed with a saturated NaCl solution (2 x 10 mL). The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (4:6 hexanes/EtOAc) to give 77 mg (85%) of **56a** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.20 (1:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: –14.0 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>237</sup> –14.2 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38–7.26 (m, 5H, Ph), 4.53 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.90–3.79 (m, 3H, H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>), 3.55–3.50 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.79–1.52 (m, 6H, H<sub>10</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>7</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.0 (C<sub>4ar</sub>), 128.6 + 127.9 (*o+m+p*-Ph), 73.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 72.4 (C<sub>9</sub>), 70.7, (C<sub>6</sub>), 62.2 (C<sub>11</sub>), 38.6 + 35.7 (C<sub>10</sub> + C<sub>8</sub>), 26.5 (C<sub>7</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 225.1485; found, 225.1483.

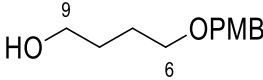
### (S)-5-(3-(benzyloxy)propyl)-3,3,9,9-tetraethyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecane (**57a**)

Imidazol (92 mg, 1.34 mmol) and TESCl (150  $\mu$ L, 0.88 mmol) were added to a solution of **56a** (50 mg, 0.22 mmol) in anhydrous DMF (1.5 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (4 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 90 mg (90%) of **57a** as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.92 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 4.50 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.84 (p, *J* = 5.9, 5.9, 5.8, 5.8, 1H, H<sub>9</sub>), 3.67 (t, *J* = 6.8, 2H, H<sub>11</sub>), 3.47 (t, *J* = 6.6, 2H, H<sub>6</sub>), 1.71-1.48 (m, 6H, H<sub>10</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>7</sub>), 0.97-0.91 (m, 18H, Me<sub>TES</sub>), 0.62-0.57 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>-TES); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 (C<sub>4ari</sub>), 128.5 + 127.7 + 127.6 (*o*+*m*+*p*-Ph), 73.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 70.7, (C<sub>6</sub>), 69.4 (C<sub>9</sub>), 59.8 (C<sub>11</sub>), 40.5 + 34.2 (C<sub>10</sub> + C<sub>8</sub>), 25.7 (C<sub>7</sub>), 7.0 (Me<sub>TES</sub>), 4.6 (-CH<sub>2</sub>-TES); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 453.3215; found, 453.3214.

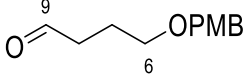
#### 4-((4-Methoxybenzyl)oxy)butan-1-ol (51b)

Crashed KOH (1.50 g, 22.7 mmol) and PMBCl (1.5 mL, 10.8 mmol) were slowly added, in this order, to a solution of 1,4-butanediol (2 mL, 22.3 mmol) in DMSO dried over 4Å MS (4.3 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to rt for 5 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **51b** (1.96 g, 86%) as a colourless oil.


 Colourless oil. **Rf** 0.2 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, *J* = 8.6, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.88 (d, *J* = 8.6, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 4.45 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.64 (t, *J* = 5.8, 2H, H<sub>9</sub>), 3.50 (t, *J* = 5.7, 2H, H<sub>6</sub>), 1.72-1.65 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 129.5 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 129.3 (C<sub>4ari</sub>), 114.0 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 72.9 (Ph-CH<sub>2</sub>-), 70.2 (C<sub>6</sub>), 62.9 (C<sub>9</sub>), 55.4 (OMe), 30.5 + 27.0 (C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 233.1148; found, 233.1153.

#### 4-((4-Methoxybenzyl)oxy)butanal (52b)

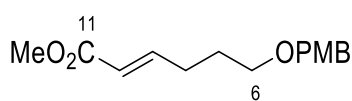
DMP (3.10 g, 7.1 mmol) was added to a solution of **51b** (1 g, 4.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (238 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (200 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 1.87 g (97%) of **52b** as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.48 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (t, *J* = 1.6, 1H, H<sub>9</sub>), 7.26 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 4.44 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.50 (t, *J* = 6.1, 2H, H<sub>6</sub>), 2.56 (td, *J* = 7.1, 1.6, 2H, H<sub>8</sub>), 1.99-1.92 (m, 2H, H<sub>7</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.5 (C<sub>9</sub>), 159.3 (C<sub>4ari,OMe</sub>), 130.5 (C<sub>4ari</sub>), 129.4 (C<sub>*m*-Ph,OMe</sub>), 114.0 (C<sub>*o*-Ph,OMe</sub>), 72.8 (Ph-

$\underline{\text{CH}_2-}$ ), 70.0 ( $\text{C}_6$ ), 55.4 (OMe), 41.1 ( $\text{C}_8$ ), 22.7 ( $\text{C}_7$ ); **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 226.1438; found, 226.1434.

### Methyl (*E*)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-2-enoate (**53b**)

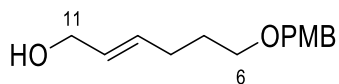
$\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$  (3.70 g, 10.9 mmol) was slowly added to a solution of **52b** (1.87 g, 9.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 2.15 g (90%) of **53b** as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.54 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde);  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{m\text{-Ph,OMe}}$ ), 6.96 (dt,  $J = 15.6, 7.0$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 6.88 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{o\text{-Ph,OMe}}$ ), 5.82 (dt, 15.6, 1.6, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 4.42 (s, 2H,  $\text{Ph-CH}_2-$ ), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.45 (t,  $J = 6.3$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.30 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.75 (p,  $J = 6.9$ , 2H,  $\text{H}_7$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{4\text{ari,OMe}}$ ), 149.1 ( $\text{C}_9$ ), 130.6 ( $\text{C}_{4\text{ari}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{m\text{-Ph,OMe}}$ ), 121.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 114.0 ( $\text{C}_{o\text{-Ph,OMe}}$ ), 72.8 ( $\text{Ph-CH}_2-$ ), 69.1 ( $\text{C}_6$ ), 55.4 (OMe), 51.6 ( $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 29.1 ( $\text{C}_8$ ), 28.3 ( $\text{C}_7$ ); **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 282.1700; found, 282.1692.

### (*E*)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-2-en-1-ol (**54b**)

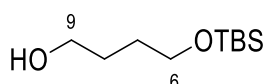
DIBALH (1 M in toluene, 12.2 mL, 12.2 mmol) was added to a solution of **53b** (2.14 g, 8.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL) at 0 °C over 15 min. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and slowly quenched with MeOH (50 mL), a saturated Rochelle solution (50 mL) and a 2 M HCl solution (10 mL) at rt for 1 h. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (7:3 hexanes/EtOAc) to give 1.55 g (81%) of **54b** as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.20 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde);  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_{m\text{-Ph,OMe}}$ ), 6.90 (d,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_{o\text{-Ph,OMe}}$ ), 5.75-5.62 (m, 2H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10}$ ), 4.45 (s, 2H,  $\text{Ph-CH}_2-$ ), 4.10 (d,  $J = 4.9$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.47 (t,  $J = 6.5$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.16 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.71 (m, 2H,  $\text{H}_7$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3 ( $\text{C}_{4\text{ari,OMe}}$ ), 132.7 ( $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{4\text{ari}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_9$  or  $\text{C}_{10}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{m\text{-Ph,OMe}}$ ), 113.9 ( $\text{C}_{o\text{-Ph,OMe}}$ ), 72.7 ( $\text{Ph-CH}_2-$ ), 69.5 ( $\text{C}_6$ ), 63.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 55.4 (OMe), 29.3 ( $\text{C}_8$ ), 29.0 ( $\text{C}_7$ ); **HRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 254.1751; found, 254.1757.

**4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-1-ol (51c)**

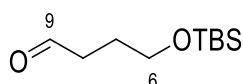
NaH (60% in mineral oil, 1.25 g, 31.3 mmol) was added to a solution of 1,4-butanediol (4 mL, 44.6 mmol) in anhydrous THF (42.7 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After of 30 min of stirring, TBSCl (4.81 g, 31.0 mmol) was slowly added to the previous solution. The reaction mixture was allowed to warm to rt for 3 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **51c** (6.32 g, >99%) as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.34 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.71-3.63 (m, 4H, H<sub>6</sub> + H<sub>9</sub>), 1.70-1.62 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.90 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.07 (s, 6H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 63.5 + 63.0 (C<sub>6</sub> + C<sub>9</sub>), 30.4 + 30.0 (C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sub>t</sub>Bu), 18.4 (C<sub>4</sub>ari), -5.2 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 205.1618; found, 205.1618.

**4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butanal (52c)**

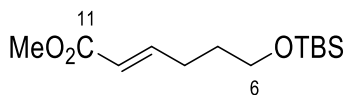
DMP (9.60 g, 22.0 mmol) was added to a solution of **51c** (3.00 g, 14.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (734 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (500 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 300 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 1.56 g (53%) of **52c** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.78 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78 (t, *J* = 1.7, 1H, H<sub>9</sub>), 3.65 (t, *J* = 6.0, 2H, H<sub>6</sub>), 2.50 (td, *J* = 7.1, 1.7, 2H, H<sub>8</sub>), 1.85 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.8 (C<sub>9</sub>), 62.2 (C<sub>6</sub>), 40.9 (C<sub>8</sub>), 26.0 (Me<sub>t</sub>Bu), 25.7 (C<sub>7</sub>), 18.4 (C<sub>4</sub>ari), -5.3 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 203.1462; found, 203.1463.

**Methyl (*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoate (53c)**

Ph<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Me (3.16 g, 9.3 mmol) was slowly added to a solution of **52c** (1.56 g, 7.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21.5 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 1.76 g (88%) of **53c** as a yellowish oil.

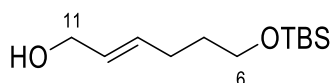


Yellowish oil. **Rf** 0.77 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (dt, *J* = 15.6, 7.0, 1H, H<sub>9</sub>), 5.83 (dt, 15.6, 1.5, 1H, H<sub>10</sub>), 3.72 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>Me), 3.63 (t, *J* = 6.2, 2H, H<sub>6</sub>),

2.28 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.67 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 6H, Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3 (C<sub>11</sub>), 149.5 (C<sub>9</sub>), 121.2 (C<sub>10</sub>), 62.3 (C<sub>6</sub>), 51.5 (-CO<sub>2</sub>Me), 31.3 (C<sub>7</sub>), 28.9 (C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sub>t</sub>Bu), 18.4 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me); HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 259.1724; found, 259.1727.

### (E)-6-((tert-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-en-1-ol (54c)

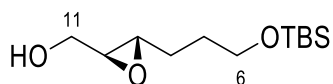
DIBALH (1 M in toluene, 10.2 mL, 10.2 mmol) was added to a solution of **53c** (1.75 g, 6.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.6 mL) at 0 °C over 15 min. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and slowly quenched with MeOH (50 mL), a saturated Rochelle solution (50 mL) and a 2 M HCl solution (5 mL) at rt for 10 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 1.26 g (79%) of **54c** as a yellowish oil.



Yellowish oil. R<sub>f</sub> 0.41 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75-5.62 (m, 2H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>), 4.09 (d, *J* = 4.9, 2H, H<sub>11</sub>), 3.61 (t, *J* = 6.4, 2H, H<sub>6</sub>), 2.11 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.61 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.04 (Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 129.3 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 64.0 (C<sub>11</sub>), 62.6 (C<sub>6</sub>), 32.4 (C<sub>7</sub>), 28.7 (C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sub>t</sub>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me); HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 248.2040; found, 248.2052.

### ((2S,3S)-3-(3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)propyl)oxiran-2-yl)methanol (55c)

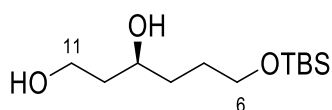
(+)-DET (230 μL, 1.33 mmol) and Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (240 μL, 0.79 mmol) were added, in this order, to a flask with anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.6 mL) dried over crashed 4 Å MS, at -25 °C under Ar atmosphere. It was stirred at -25 °C for 30 min. Then, <sup>t</sup>BuOOH (~ 5.5M in decanes and over 4 Å MS, 1.8 mL, 9.8 mmol) was added dropwise to the previous solution. After 40 min of stirring, a solution of **54c** (1.50 g, 6.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.6 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at -20 °C and quenched with NaOH (10 pellets) in a saturated solution of NaCl (20 mL) at 0 °C for 1 h. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 1.50 g (93%) of **55c** as a yellowish oil.



Yellowish oil. R<sub>f</sub> 0.81 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (dd, *J* = 12.5, 2.4, 1H, H<sub>11</sub>), 3.67-3.61 (m, 3H, H<sub>11'</sub> + H<sub>6</sub>), 2.99 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.93 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 1.71-1.58 (m, 2H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.80 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 6H, Me); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.7 (C<sub>6</sub>), 61.8 (C<sub>11</sub>), 58.6 (C<sub>10</sub>), 55.9 (C<sub>9</sub>), 29.3 + 28.3 (C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sub>t</sub>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me); HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 247.1724; found, 247.1724.

**(S)-6-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hexane-1,3-diol (56c)**

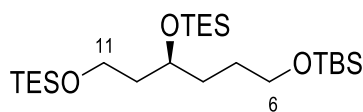
Red-Al® (60% in toluene, 3.9 mL, 12.0 mmol) was added dropwise to a solution of **55c** (1.48 g, 6.0 mmol) in anhydrous THF (6.2 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 6 h, and quenched with a saturated Rochelle solution (10 mL) and diluted with EtOAc (10 mL) at rt for 45 min. The layers were separated. The organic layer was washed with a saturated NaCl solution (2 x 20 mL). The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **56c** (1.04 g, 69%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.10 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90-3.77 (m, 3H, H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>), 3.75-3.58 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.74-1.52 (m, 6H, H<sub>10</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>7</sub>), 0.90 (tBu), 0.08 (Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 72.5 (C<sub>9</sub>), 63.8, (C<sub>6</sub>), 62.3 (C<sub>11</sub>), 38.6 + 35.8 (C<sub>10</sub> + C<sub>8</sub>), 29.4 (C<sub>7</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 18.4 (C<sub>4ari</sub>), -5.3 (Me); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 249.1880; found, 249.1884.

**(S)-12,12-Diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-8-((triethylsilyl)oxy)-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecane (57c)**

Imidazol (1.71 g, 24.9 mmol) and TESCl (2.8 mL, 16.5 mmol) were added to a solution of **56c** (1.03 g, 4.2 mmol) in anhydrous DMF (20.7 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, and quenched with 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 layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **57c** (1.24 g, 62%) as a yellowish oil.

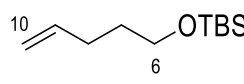


Yellowish oil. **Rf** 0.89 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (p, *J* = 5.7, 5.7, 5.6, 5.6, 1H, H<sub>9</sub>), 3.67 (t, *J* = 6.8, 2H, H<sub>11</sub>), 3.60 (t, *J* = 6.1, 2H, H<sub>6</sub>), 1.68 (q, *J* = 6.5, 2H, H<sub>10</sub>), 1.59-1.43 (m, 4H, H<sub>8</sub> + H<sub>7</sub>), 0.99-0.91 (m, 18H, Me<sub>TES</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.62-0.56 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>-TES), 0.04 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69.5 (C<sub>9</sub>), 63.5 (C<sub>6</sub>), 59.9 (C<sub>11</sub>), 40.4 (C<sub>10</sub>), 34.0 (C<sub>8</sub>), 28.8 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), 7.0 (Me<sub>TES</sub>), 4.6 (-CH<sub>2</sub>-TES), -5.1 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>57</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 477.3610; found, 477.3610.

**tert-Butyldimethyl(pent-4-en-1-yloxy)silane (58)**

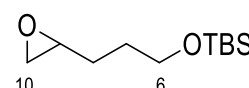
Imidazol (1.90 g, 27.6 mmol) and TBSCl (4.30 g, 27.7 mmol) were added to a solution of pent-4-en-1-ol (2.00 g, 23.0 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (115 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts

were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **58** (4.6 g, >99%) as a colourless oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.93 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6, 1H, H<sub>9</sub>), 5.02 (ddd, *J* = 17.0, 3.5, 1.6, 1H, H<sub>10</sub>), 4.95 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.2, 1H, H<sub>10'</sub>), 3.62 (t, *J* = 6.5, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.61 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.04 (s, 6H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.7 (C<sub>9</sub>), 114.6 (C<sub>10</sub>), 62.7 (C<sub>6</sub>), 32.2 (C<sub>7</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sup>*t*</sup>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.1 (Me).

### ***tert*-Butyldimethyl(3-(oxiran-2-yl)propoxy)silane (*rac*-59)**

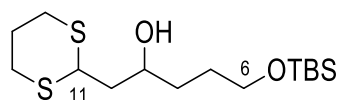
*m*-CPBA (6.60 g, 38.3 mmol) was added to a solution of **58** (6.40 g, 31.9 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 mL). It was allowed to be stirred for 30 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and NaCl (100 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 6.35 g (92%) of ***rac*-59** as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.53 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70-3.61 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.94 (tdd, *J* = 7.5, 7.5, 4.4, 2.8, 1H, H<sub>9</sub>), 2.75 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.47 (dd, *J* = 5.0, 2.7, 1H, H<sub>10'</sub>), 1.73-1.54 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.05 (s, 6H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.8 (C<sub>6</sub>), 52.4 (C<sub>9</sub>), 47.3 (C<sub>10</sub>), 29.3 + 29.2 (C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 26.1 (Me<sup>*t*</sup>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (2M+N<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 450.3429; found, 450.3428.

### **5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dithian-2-yl)pentan-2-ol (*rac*-60)**

BuLi (2.5M in hexanes, 0.4 mL, 1.0 mmol) was added to a solution of 1,3-dithiane (0.14 g, 1.1 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at -40 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 2 h. Then, a solution of ***rac*-59** (0.20 g, 0.9 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was slowly added to the previous solution. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 5 h and overnight at 0 °C. It was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford ***rac*-60** (0.31 g, >99%) as a yellowish oil.

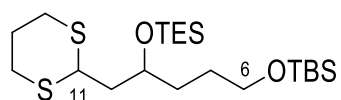




Yellowish oil. **Rf** 0.38 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28 (dd, *J* = 9.4, 5.4, 1H, H<sub>11</sub>), 3.93 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.66 (t, *J* = 5.7, 2H, H<sub>6</sub>), 2.95-2.80 (m, 6H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S), 1.94-1.79 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.62-1.58 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.90 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.07 (s, 6H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 68.2 (C<sub>9</sub>), 63.5 (C<sub>6</sub>), 44.4 (C<sub>11</sub>), 43.0 (C<sub>10</sub>), 30.6 + 30.2 + 30.1 (S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S), 29.1 (C<sub>8</sub>), 26.2 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sup>t</sup>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 337.1686; found, 337.1688.

### 8-((1,3-Dithian-2-yl)methyl)-10,10-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane (*rac*-61)

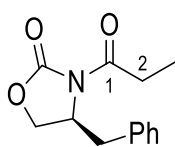
Imidazol (0.13 g, 1.9 mmol) and TESCOI (250 μL, 1.47 mmol) were added to a solution of ***rac*-60** (0.32 g, 1.0 mmol) in DMF (5 mL) dried over 4Å MS under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt, and quenched with water (10 mL) and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 0.36 mg (84%) of ***rac*-61** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.62 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.12 (dd, *J* = 8.2, 6.3, 1H, H<sub>11</sub>), 3.98 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.60 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.92-2.79 (m, 6H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S), 1.82 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.54-1.52 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.8, 9H, Me<sup>TES</sup>), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.63 (q, *J* = 7.9, 6H, -CH<sub>2</sub>-TES), 0.04 (s, 6H, Me<sup>TBS</sup>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 68.7 (C<sub>9</sub>), 63.3 (C<sub>6</sub>), 44.3 (C<sub>11</sub>), 42.8 (C<sub>10</sub>), 34.0 (C<sub>8</sub>), 30.7 + 30.3 (S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S), 28.4 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sup>t</sup>Bu), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), 7.2 + 7.0 + 6.6 (Me<sup>TES</sup>), 5.3 (-CH<sub>2</sub>-TES), -5.1 (Me<sup>TBS</sup>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>47</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 451.2551; found, 451.2550.

### (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one (62)

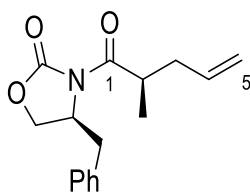
BuLi (1.18 M in hexanes, 13.6 mL, 16.1 mmol) was slowly added to a solution of (*S*)-4-benzyloxazolidin-2-one (2.71 g, 15.3 mmol) in anhydrous THF (45 mL) at -78 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 10 min of stirring, propanoyl chloride (1.5 mL, 17.2 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 2.14 mg (60%) of **62** as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.64 (7:3 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: + 88.7 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), [lit.:<sup>238</sup> +90.4 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (m, 2H, *m*-Ph), 7.27 (m, 1H, *p*-Ph), 7.21 (d, *J* = 6.9, 2H, *o*-Ph), 4.67 (ddd, *J* = 13.0, 6.9, 3.3, 1H, N-C-H), 4.22-4.15 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 3.3, 1H, Ph-CH-H<sub>A</sub>), 3.04-2.87 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.6, 1H, Ph-CH-H<sub>B</sub>), 1.20 (t, *J* = 7.4, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.2 (C<sub>1</sub>), 153.7 (C<sub>carbamate</sub>), 135.5 (*ipso*-Ph), 129.6 (*o*-Ph), 129.1 (*m*-Ph), 127.5 (*p*-Ph), 66.4 (O-CH<sub>2</sub>), 55.3 (N-C-H), 38.1 (Ph-CH<sub>2</sub>), 29.3 (C<sub>2</sub>), 8.4 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 234.1125; found, 234.1125.

### (S)-4-Benzyl-3-((R)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (63)

LiHMDS (1 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) was added to a solution of **62** (0.20 g, 0.9 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 2 h of stirring, a solution of allyl bromide (0.2 mL, 2.0 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h, allowed to warm to rt for 2 h and quenched on a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **63** (0.23 g, 99%, dr 8:2) as a yellowish oil.



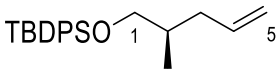
Yellowish oil. **Rf** 0.80 (75:25 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.27 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph), 7.22 (d, *J* = 7.1, 2H, *o*-Ph), 5.83 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 7.1, 1H, H<sub>4</sub>), 5.13-5.05 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.68 (ddd, *J* = 13.3, 7.0, 3.3, 1H, N-C-H), 4.19-4.14 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.29 (dd, *J* = 13.3, 3.3, 1H, Ph-CH-H<sub>A</sub>), 2.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.70 (dd, *J* = 13.3, 9.9, 1H, Ph-CH-H<sub>B</sub>), 2.53 (dt, *J* = 13.7, 6.8, 1H, H<sub>3</sub>), 2.24 (dt, *J* = 13.7, 7.1, 1H, H<sub>3</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.8, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.7 (C<sub>1</sub>), 153.2 (C<sub>carbamate</sub>), 135.5 (*ipso*-Ph), 135.4 (C<sub>4</sub>), 129.6 (*o*-Ph), 129.1 (*m*-Ph), 127.5 (*p*-Ph), 117.4 (C<sub>5</sub>), 66.2 (O-CH<sub>2</sub>), 55.6 (N-C-H), 41.7 (C<sub>2</sub>), 38.3 (Ph-CH<sub>2</sub>), 38.1 (C<sub>3</sub>), 16.6 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 274.1438; found, 274.1434.

### (R)-tert-butyl((2-methylpent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (64)

NaBH<sub>4</sub> (1.37 g, 35.5 mmol) was slowly added to a solution of **63** (2.43 g, 8.9 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O 4:1 (45 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a 2 M HCl solution until pH 7. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with THF (20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under controlled pressure (P: 100 mbar, T<sub>bath</sub>: 30 °C).

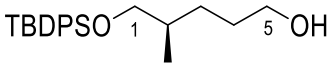
Imidazol (1.53 g, 22.3 mmol) and TBDPSCI (5 mL, 18.7 mmol) were added to a solution of the previous residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), dried over 4Å MS and CaH<sub>2</sub> under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined

organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 1.22 g (41%) of **64** as a colourless oil.

 Colourless oil. **Rf** 0.97 (75:25 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.5, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.35 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 5.76 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1, 1H, H<sub>4</sub>), 5.01-4.96 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.51 (dd, *J* = 8.1, 4.4, 1H, H<sub>1</sub>), 3.47 (dd, *J* = 8.1, 4.3, 1H, H<sub>1</sub>), 2.26 (dt, *J* = 12.4, 6.1, 1H, H<sub>3</sub>), 1.90 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.76 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.06 (s, 9H, tBu), 0.91 (d, *J* = 6.7, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.4 (C<sub>4</sub>), 135.8 (*o*-Ph), 134.2 (*ipso*-Ph), 129.6 (*p*-Ph), 127.7 (*m*-Ph), 115.9 (C<sub>5</sub>), 68.5 (C<sub>1</sub>), 37.8 (C<sub>3</sub>), 35.9 (C<sub>2</sub>), 27.0 (Me<sub>tBu</sub>), 19.5 (C<sub>4ari</sub>), 16.6 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>OSi<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 339.2139; found, 339.2145.

### (*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylpentan-1-ol (**65**)

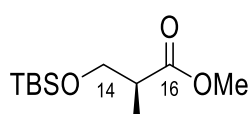
9-BBN (0.5 M in THF, 9.4 mL, 4.7 mmol) was slowly added to a solution of **64** (1.22 g, 3.6 mmol) in anhydrous THF (10.5 mL) under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt. Then, a 3 M NaOH solution (4.2 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33%, 8.5 mL) was added dropwise at 0 °C and it was allowed to warm to rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give 0.96 g (74%) of **65** as a colourless oil.

 Colourless oil. **Rf** 0.45 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.6, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.35 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 3.60 (t, *J* = 6.5, 2H, H<sub>5</sub>), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 4.9, 1H, H<sub>1</sub>), 3.46 (dd, *J* = 9.9, 6.2, 1H, H<sub>1</sub>), 1.68 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.60-1.43 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>), 1.05 (s, 9H, tBu), 0.93 (d, *J* = 6.7, 3H, Me); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8 (*o*-Ph), 134.2 (*ipso*-Ph), 129.7 (*p*-Ph), 127.7 (*m*-Ph), 68.9 (C<sub>1</sub>), 63.5 (C<sub>5</sub>), 35.7 (C<sub>2</sub>), 30.4 + 29.3 (C<sub>3</sub> + C<sub>4</sub>), 27.1 (Me<sub>tBu</sub>), 19.5 (C<sub>4ari</sub>), 17.0 (Me); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 357.2244; found, 357.2242.

## E.2.3. Capítol A.4

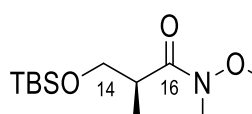
### Methyl (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropanoate (**70**)

Imidazol (2.47 g, 35.9 mmol) and TBSCl (4.18 g, 26.9 mmol) were added to a solution of methyl (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanoate (2 mL, 18.0 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **70** (4.17 g, >99%) as a colourless oil.


 Colourless oil. **Rf** 0.76 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +19.3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>239</sup> +18.8 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (dd, *J* = 9.7, 6.9, 1H, H<sub>14</sub>), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.65 (dd, *J* = 9.7, 6.1, 1H, H<sub>14'</sub>), 2.65 (h, *J* = 6.8, 1H, H<sub>15</sub>), 1.13 (d, *J* = 7.0, 1H, Me), 0.87 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.03 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>) + 0.03 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.6 (C<sub>16</sub>), 65.4 (C<sub>14</sub>), 51.7 (OMe), 42.7 (C<sub>15</sub>), 25.9 (Me<sub>tBu</sub>), 18.4 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 13.6 (Me), -5.4 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 233.1567; found, 233.1573.

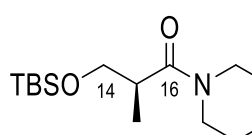
### (S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpropanamide (71b)

LiHMDS (1 M in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol) was slowly added to a solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (69 mg, 0.7 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at -10 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. Then, a solution of **70** (0.10 g, 0.4 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **71b** (0.11 g, >99%) as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.33 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +20.9 (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>240</sup> +21.1 (c 0.38, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (dd, *J* = 9.4, 8.2, 1H, H<sub>14</sub>), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd, *J* = 9.4, 6.2, 1H, H<sub>14'</sub>), 3.19 (s, 3H, NMe), 3.15 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 1.07 (d, *J* = 6.9, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.04 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>) + 0.03 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.3 (C<sub>16</sub>), 65.9 (C<sub>14</sub>), 61.7 (OMe), 38.0 (C<sub>15</sub>), 30.4 (NMe), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 18.4 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 14.0 (Me), -5.3 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 262.1833; found, 262.1835.

### (S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-1-morpholinopropan-1-one (71)

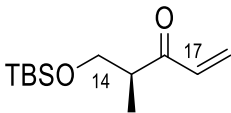
DIBALH (1 M in hexanes, 25.8 mL, 25.8 mmol) was added to a flask with morpholine (25 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 20 min of stirring, a solution of **70** (4.00 g, 17.2 mmol) in morpholine (10 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at reflux and carefully quenched with a 2M HCl solution until acidic pH. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **71** (2.54 g, 51%) as a yellowish oil.


 Yellowish oil. **Rf** 0.23 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81 (t, *J* = 8.6, 1H, H<sub>14</sub>), 3.72-3.61 (m, 8H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), 3.56 (dd, *J* = 9.0, 6.2, 1H, H<sub>14'</sub>), 2.93 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 1.08 (d, *J* = 6.7, 3H, Me), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.05 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>) + 0.04 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR**

**NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.1 (C<sub>16</sub>), 67.2 + 67.1 (N-CH<sub>2</sub>-), 66.6 (C<sub>14</sub>), 46.4 + 42.4 (O-CH<sub>2</sub>-), 37.9 (C<sub>15</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 14.5 (Me), -5.3 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 288.1989; found, 288.1993.

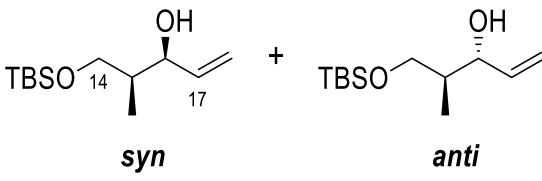
**(S)-5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-1-en-3-one (72)**

Vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 23 mL, 23.0 mmol) was added to a solution of **71** (2.20 g, 7.7 mmol) in anhydrous THF (76.5 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched on a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (75 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **72** (1.75 g, >99%) as a yellowish oil.

 Yellowish oil. **Rf** 0.90 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.45 (dd, *J* = 17.5, 10.5, 1H, H<sub>17</sub>), 6.26 (dd, *J* = 17.5, 1.3, 1H, =CH-*H*<sub>trans</sub>), 5.78 (dd, *J* = 10.5, 1.3, 1H, =CH-*H*<sub>cis</sub>), 3.80 (dd, *J* = 9.8, 7.2, 1H, H<sub>14</sub>), 3.62 (dd, *J* = 9.8, 6.0, 1H, H<sub>14'</sub>), 3.08 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 1.08 (d, *J* = 7.0, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.03 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>) + 0.01 (s, 3H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.4 (C<sub>16</sub>), 135.2 (C<sub>17</sub>), 128.2 (=CH<sub>2</sub>), 65.6 (C<sub>14</sub>), 46.0 (C<sub>15</sub>), 26.0 (Me<sub>tBu</sub>), 18.4 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 13.5 (Me), -5.4 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 229.1618; found, 229.1610.

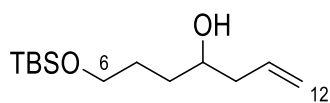
**5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylpent-1-en-3-ol (72b)**

(S)-(-)-2-Me-CBS-oxazaborolidine (1 M in toluene, 0.8 mL, 0.8 mmol) and BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (0.7 mL, 7.8 mmol) were added dropwise, in this order, to a solution of **72** (1.80 g, 7.9 mmol) in anhydrous THF (22 mL) at -78 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 6 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (25 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give 1.08 g (59%) of **72b** as an averaged mixture of diastereomers *major/minor* 70:30 (presumably, *syn/anti*).

 Colourless oil. **Rf** 0.42 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.93-5.81 (m, H<sub>17,major</sub> + H<sub>17,minor</sub>), 5.29 (dt, *J* = 17.2, 1.8, =CH-*H*<sub>trans,major</sub>), 5.30-5.25 (m, =CH-*H*<sub>trans,minor</sub>), 5.20-5.16 (m, =CH-*H*<sub>cis,major</sub>), 5.17-5.14 (m, =CH-*H*<sub>cis,minor</sub>), 4.28 (m, H<sub>16,major</sub>), 4.02 (t, *J* = 6.7, H<sub>16,minor</sub>), 3.81 (dd, *J* = 10.0, 4.0, H<sub>14,minor</sub>), 3.75-3.56 (m, H<sub>14,major</sub> + H<sub>14',major</sub> + H<sub>14',minor</sub>), 1.94 (m, H<sub>15,major</sub>), 1.75 (m, H<sub>15,minor</sub>), 1.04-1.01 (m, Me<sub>major</sub> + Me<sub>minor</sub>), 0.92-0.86 (tBu<sub>major</sub> + tBu<sub>minor</sub>), 0.11-0.02 (Me<sub>TBS,major</sub> + Me<sub>TBS,minor</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 231.1774; found, 231.1767.

### 7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hept-1-en-4-ol (73)

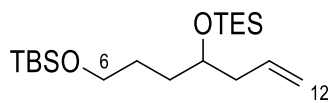
Allylmagnesium bromide (1 M in Et<sub>2</sub>O, 10 mL, 10.0 mmol) was added to a solution of **52c** (1.36 g, 6.7 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (734 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 6 h and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **73** (1.38 g, 85%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.51 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 7.2, 1H, H<sub>11</sub>), 5.14-5.07 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.71-3.61 (m, 3H, H<sub>6</sub> + H<sub>9</sub>), 2.24 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.69-1.60 (m, 3H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.51-1.43 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.90 (s, 9H, tBu), 0.06 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.3 (C<sub>11</sub>), 117.7 (C<sub>12</sub>), 70.8 (C<sub>9</sub>), 63.6 (C<sub>6</sub>), 42.1 (C<sub>10</sub>), 34.1 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 245.1931; found, 245.1931.

### 8-Allyl-10,10-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane (74)

Imidazol (0.46 g, 6.7 mmol) and TESCO (950 μL, 5.60 mmol) were added to a solution of **73** (1.37 g, 5.6 mmol) in DMF (28 mL) dried over 4Å MS under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 40 °C and quenched with water (30 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **74** (1.52 g, 76%) as a yellowish oil.

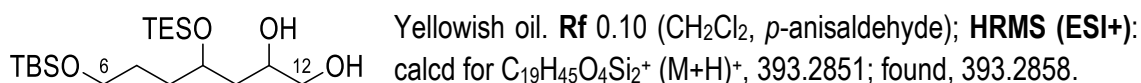


Yellowish oil. **Rf** 0.87 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.2, 1H, H<sub>11</sub>), 5.07-5.01 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.72 (p, *J* = 5.9, 1H, H<sub>9</sub>), 3.60 (t, *J* = 6.2, 2H, H<sub>6</sub>), 2.22 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.62-1.42 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.95 (m, 9H, Me<sub>TES</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.60 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-TES), 0.04 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.5 (C<sub>11</sub>), 116.8 (C<sub>12</sub>), 72.4 (C<sub>9</sub>), 63.5 (C<sub>6</sub>), 42.1 (C<sub>10</sub>), 33.3 (C<sub>8</sub>), 28.9 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), 7.1 (Me<sub>TES</sub>), 5.22 (-CH<sub>2</sub>-TES), -5.1 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 359.2796; found, 359.2797.

### 7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((triethylsilyl)oxy)heptane-1,2-diol (75)

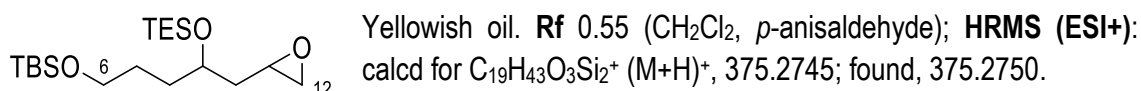
AD-mix-β (0.90 g) and methanesulfonamide (63 mg, 0.64 mmol) were added to a solution of **74** (0.10 g, 0.21 mmol) in <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (2.1 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) at rt for 30 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL),

and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **75** (84 mg, >99%) as a mixture of diastereomers [(±)-*syn* and (±)-*anti*].



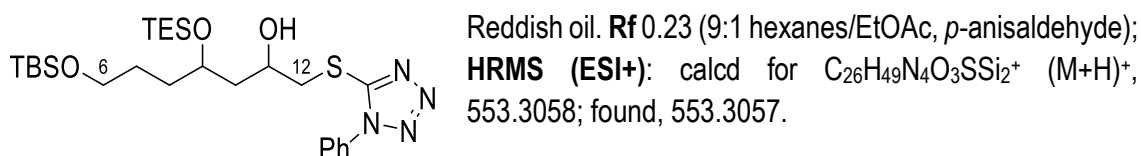
#### 10,10-Diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-8-(oxiran-2-ylmethyl)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane (**76**)

PPh<sub>3</sub> (1.03 g, 3.9 mmol) and DEAD (~40% in toluene, 1.8 mL, 3.9 mmol) were added to a solution of **75** (1.40 g, 3.6 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 d and quenched with water (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give **76** as a mixture of diastereomers [(±)-*syn* and (±)-*anti*].



#### 7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)-4-((triethylsilyl)oxy)heptan-2-ol (**77**)

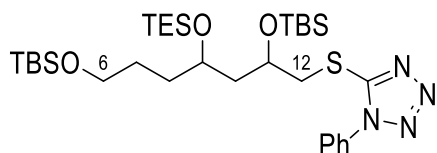
Et<sub>3</sub>N (1 mL, 7.1 mmol) was added to a solution of 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (PTSH, 1.30 g, 7.2 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. Then, a solution of **76** (1.30 g, 3.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred overnight at reflux and quenched with water (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give **77** as a mixture of diastereomers [(±)-*syn* and (±)-*anti*].



#### 5-((2,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((triethylsilyl)oxy)heptyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazole (**78**)

Imidazol (0.60 g, 8.7 mmol) and TBSCl (1.07 g, 6.9 mmol) were added to a solution of **77** (1.90 g, 3.4 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.2 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at reflux and quenched with water (20 mL). The layers were separated. The

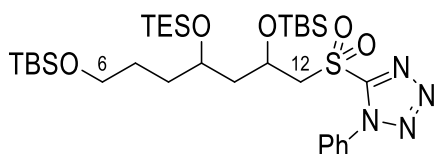
aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give **78** as a mixture of diastereomers [(±)-*syn* and (±)-*anti*].



Pinkish oil. **Rf** 0.64 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>32</sub>H<sub>63</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 667.3923; found, 667.3921.

### 5-((2,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((triethylsilyl)oxy)heptyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (**67**)

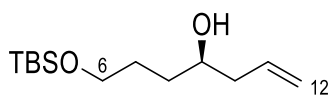
NaHCO<sub>3</sub> (0.22 g, 2.6 mmol) and *m*-CPBA (0.26 g, 1.5 mmol) were added to a solution of **78** (0.10 g, 0.2 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at reflux and quenched with water (10 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **67** as a mixture of diastereomers [(±)-*syn* and (±)-*anti*].



Yellowish oil. **Rf** 0.56 (9:1, hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>32</sub>H<sub>63</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi<sub>3</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 699.3821; found, 699.3829.

### (*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hept-1-en-4-ol (**83**)

(-)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl)borane (1 M in pentane, 540 μL, 0.54 mmol) was added dropwise to a solution of **52c** (0.10 g, 0.5 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (1.7 mL) at -78 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h and carefully quenched with a 3 M NaOH solution (0.2 mL, 0.60 mmol) and a 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution (0.2 mL, 1.94 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give **83** (65 mg, 54%) as a colourless oil.

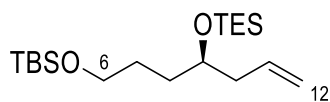


Colourless oil. **Rf** 0.67 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +4.9 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>241</sup> +5.1 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 7.2, 1H, H<sub>11</sub>), 5.14-5.09 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.71-3.62 (m, 3H, H<sub>6</sub> + H<sub>9</sub>), 2.26 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.69-1.60 (m, 3H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.53-1.43 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.90 (s, 9H, tBu), 0.06 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.3 (C<sub>11</sub>), 117.7 (C<sub>12</sub>), 70.8 (C<sub>9</sub>), 63.6 (C<sub>6</sub>), 42.1 (C<sub>10</sub>), 34.1 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), -5.2 (Me<sub>TBS</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 267.1751; found, 267.1752.



**(R)-8-Allyl-10,10-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane (82)**

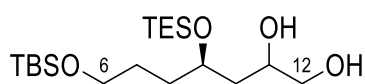
Imidazol (0.96 g, 14.0 mmol) and TESCl (2 mL, 11.8 mmol) were added to a solution of **83** (2.85 g, 11.7 mmol) in DMF (58.3 mL) dried over 4Å MS under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 40 °C and quenched with water (60 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give **82** (1.73 g, 83%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.90 (95:5 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 7.2, 1H, H<sub>11</sub>), 5.07-5.01 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.72 (p, *J* = 5.8, 1H, H<sub>9</sub>), 3.60 (t, *J* = 6.1, 2H, H<sub>6</sub>), 2.22 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.60-1.42 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 0.95 (m, 9H, Me<sub>TES</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.60 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-TES), 0.04 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.4 (C<sub>11</sub>), 116.8 (C<sub>12</sub>), 72.1 (C<sub>9</sub>), 63.5 (C<sub>6</sub>), 42.1 (C<sub>10</sub>), 33.3 (C<sub>8</sub>), 28.9 (C<sub>7</sub>), 26.1 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari</sub>), 7.1 (Me<sub>TES</sub>), 5.22 (-CH<sub>2</sub>-TES), -5.1 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 359.2796; found, 359.2797.

**(4R)-7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((triethylsilyl)oxy)heptane-1,2-diol (82b)**

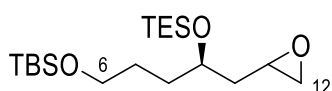
AD-mix-β (20.02 g) and methanesulfonamide (1.4 g, 14.3 mmol) were added to a solution of **82** (1.71 g, 4.8 mmol) in <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (47.7 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 0 °C, quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL) at rt for 30 min. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **82b** as a brownish oil.



Brownish oil; **Rf** 0.06 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 415.2670; found, 415.2665.

**(8R)-10,10-Diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-8-(oxiran-2-ylmethyl)-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane (82c)**

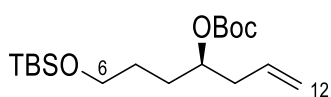
PPh<sub>3</sub> (3.67 g, 14.0 mmol) and DEAD (~40% in toluene, 6.5 mL, 13.9 mmol) were added to a solution of **82b** (2.20 g, 5.6 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 d and quenched with water (30 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give **82c** as a mixture of diastereomers *syn/anti* 1:1 (detected by analysis of the <sup>1</sup>H NMR spectrum).



Yellowish oil. **Rf** 0.67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>43</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 375.2745; found, 375.2750.

**(R)-tert-Butyl (7-((tert-butyldimethylsilyloxy)hept-1-en-4-yl) carbonate (84)**

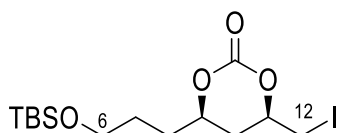
NaHMDS (1 M in THF, 14.5 mL, 14.5 mmol) was added to a solution of **83** (2.36 g, 9.7 mmol) in anhydrous THF (48 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 30 min of stirring, a solution of Boc<sub>2</sub>O (3.4 mL, 14.4 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was slowly added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with a saturated solution of NaCl (50 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (9:1 hexanes/EtOAc) to give **84** (1.74 g, 52%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.76 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1, 1H, H<sub>11</sub>), 5.12-5.05 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 4.70 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.61 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.35 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.67-1.44 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.47 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu<sub>Boc</sub>), 0.89 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu<sub>TBS</sub>), 0.04 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5 (C<sub>carbonat</sub>), 133.7 (C<sub>11</sub>), 117.9 (C<sub>12</sub>), 81.9 (C<sub>4ari,Boc</sub>), 76.5 (C<sub>9</sub>), 62.9 (C<sub>6</sub>), 39.0 (C<sub>10</sub>), 30.1 (C<sub>8</sub>), 28.7 (C<sub>7</sub>), 28.0 (<sup>t</sup>Bu<sub>Boc</sub>), 26.1 (<sup>t</sup>Bu<sub>TBS</sub>), 18.5 (C<sub>4ari,TBS</sub>), -5.2 (Me<sub>TBS</sub>). **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 345.2456; found, 345.2462.

**(4R,6R)-4-(3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)propyl)-6-(iodomethyl)-1,3-dioxan-2-one (85)**

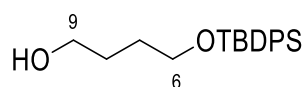
A solution of IBr (1.60 g, 7.6 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was added dropwise via canula to a solution of **84** (1.73 g, 5.0 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) over 45 min at -85 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -85 °C for 1 h, allowed to warm to 0 °C and quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 mL) and NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **85** (1.25 g, 60%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.88 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.53 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 4.45 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3.75-3.63 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.41 (dd, *J* = 10.5, 4.3, 1H, H<sub>12</sub>), 3.26 (ddd, *J* = 10.5, 7.5, 2.8, 1H, H<sub>12'</sub>), 2.45-2.32 (m, 4H, H<sub>8</sub> + H<sub>10</sub>), 1.81 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.91 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.05 (s, 6H, Me<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.9 (C<sub>carbonat</sub>), 78.6 (C<sub>9</sub>), 78.4 (C<sub>11</sub>), 62.5 (C<sub>6</sub>), 33.7 + 33.5 (C<sub>8</sub> + C<sub>10</sub>), 31.9 (C<sub>7</sub>), 25.8 (Me<sub>tBu</sub>), 18.5 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 5.4 (C<sub>12</sub>), -5.2 (Me<sub>TBS</sub>); **HRMS (ESI+)**: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>INO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 432.1062; found, 432.1062.

**4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)butan-1-ol (88)**

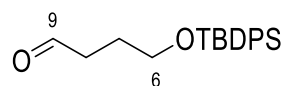
DMAP (0.19 g, 1.5 mmol) and 1,2-butanediol (3.9 mL, 43.4 mmol) were added to a solution of TBDPSCI (4 mL, 15.1 mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.3 mL, 16.2 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (113 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **88** (4.95 g, >99%) as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.41 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (m, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.35 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 3.70 (t, *J* = 5.6, 2H, H<sub>6</sub> o H<sub>9</sub>), 3.66 (t, *J* = 5.9, 2H, H<sub>9</sub> o H<sub>6</sub>), 1.71-1.64 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.06 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7 (*o*-Ph), 134.9 (*ipso*-Ph), 129.8 (*p*-pH), 127.8 (*m*-Ph), 64.2 + 63.0 (C<sub>6</sub> + C<sub>9</sub>), 30.0 + 29.4 (C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 27.0 (Me<sup>t</sup>Bu), 19.3 (C<sub>4ari,tBu</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 329.1931; found, 329.1929.

**4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)butanal (89)**

DMP (10.46 g, 23.9 mmol) was added to a solution of **88** (5.24 g, 16.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (798 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (500 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 300 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give 2.24 g (43%) of **89** as a colourless oil.

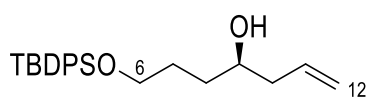


Colourless oil. **Rf** 0.82 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (t, *J* = 1.6, 1H, H<sub>9</sub>), 7.65 (m, 4H, *o*-Ph), 7.45-7.36 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 3.69 (t, *J* = 6.0, 2H, H<sub>6</sub>), 2.55 (td, *J* = 7.2, 1.7, 2H, H<sub>8</sub>), 1.89 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.05 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.7 (C<sub>9</sub>), 135.7 (*o*-Ph), 133.7 (*ipso*-Ph), 129.8 (*p*-pH), 127.8 (*m*-Ph), 63.1 (C<sub>6</sub>), 40.9 (C<sub>8</sub>), 27.0 (Me<sup>t</sup>Bu), 25.4 (C<sub>7</sub>), 19.3 (C<sub>4ari</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 327.1775; found, 327.1776.

**(*R*)-7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)hept-1-en-4-ol (90)**

(-)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl)borane (1 M in pentane, 4.8 mL, 4.8 mmol) was added dropwise to a solution of **89** (1.30 g, 3.1 mmol) in anhydrous Et<sub>2</sub>O (40 mL) over 15 min at -78 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 4 h, allowed to warm to 0 °C for 2 h and carefully quenched with a 2 M NaOH solution (8 mL) and a 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution (8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at rt. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under

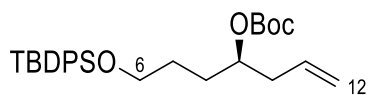
reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give **90** (1.43 g, 97%) as a colourless oil.



Colourless oil. **Rf** 0.57 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +1.6 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>241</sup> +1.6 (c 0.76, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (m, 4H, *o*-Ph), 7.45-7.36 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 5.83 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.15-5.10 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.70 (t, *J* = 5.9, 2H, H<sub>6</sub>), 3.69-3.64 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.28 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.18 (m, 1H, H<sub>10'</sub>), 1.72-1.60 (m, 3H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.56-1.47 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.05 (s, 9H, *t*Bu); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.7 (*o*-Ph), 135.1 (C<sub>11</sub>), 133.9 (*ipso*-Ph), 129.7 (*p*-Ph), 127.8 (*m*-Ph), 118.0 (C<sub>12</sub>), 70.7 (C<sub>9</sub>), 64.3 (C<sub>6</sub>), 42.1 (C<sub>10</sub>), 33.7 (C<sub>8</sub>), 28.9 (C<sub>7</sub>), 27.0 (Me<sub>*t*</sub>Bu), 19.3 (C<sub>4ari</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 369.2244; found, 369.2246.

### (*R*)-*tert*-Butyl (7-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hept-1-en-4-yl) carbonate (**91**)

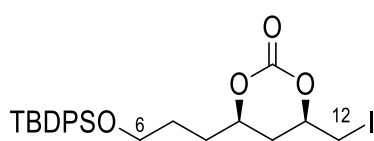
NaHMDS (1 M in THF, 5.8 mL, 5.8 mmol) was added to a solution of **90** (1.42 g, 3.8 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 30 min of stirring, a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.30 g, 5.8 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was slowly added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with a saturated solution of NaCl (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **91** (1.79 g, > 99%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.70 (9:1 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +6.4 (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>83</sup> +6.5 (c 1.28, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (m, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.35 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 5.77 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.1, 1H, H<sub>11</sub>), 5.12-5.05 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 4.70 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.66 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.35 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.76-1.56 (m, 4H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.47 (s, 9H, *t*Bu<sub>Boc</sub>), 1.04 (s, 9H, *t*Bu<sub>TBS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.5 (C<sub>carbonat</sub>), 135.7 (*o*-Ph), 134.1 (*ipso*-Ph), 133.7 (C<sub>11</sub>), 129.7 (*p*-Ph), 127.8 (*m*-Ph), 117.9 (C<sub>12</sub>), 81.8 (C<sub>4ari,Boc</sub>), 76.6 (C<sub>9</sub>), 63.7 (C<sub>6</sub>), 38.9 (C<sub>10</sub>), 30.2 (C<sub>8</sub>), 28.5 (C<sub>7</sub>), 28.0 (*t*Bu<sub>Boc</sub>), 27.0 (*t*Bu<sub>TBS</sub>), 19.4 (C<sub>4ari,TBS</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 486.3034; found, 486.3028.

### (4*R*,6*R*)-4-(3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propyl)-6-(iodomethyl)-1,3-dioxan-2-one (**92**)

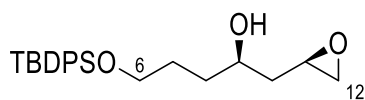
A solution of IBr (1.45 g, 6.9 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was added dropwise via canula to a solution of **91** (2.14 g, 4.6 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) over 45 min at -85 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at -85 °C for 1 h, allowed to warm to 0 °C for an additional 1 h and quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) and NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **92** (2.39 g, 97%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.80 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (m, 4H, *o*-Ph), 7.46-7.37 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 4.43-4.35 (m, 2H, H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>), 3.71 (t, *J* = 5.7, 2H, H<sub>6</sub>), 3.39 (dd, *J* = 10.5, 4.3, 1H, H<sub>12</sub>), 3.24 (dd, *J* = 10.5, 7.6, 2.8, 1H, H<sub>12</sub>), 2.33 (dt, *J* = 14.1, 3.0, 1H, H<sub>10</sub>), 1.88-1.57 (m, 5H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>10</sub>), 1.05 (s, 9H, tBu<sub>TBDPS</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.5 (C<sub>carbonat</sub>), 135.7 (*o*-Ph), 133.8 (*ipso*-Ph), 129.9 (*p*-Ph), 127.9 (*m*-Ph), 78.3 + 77.3 (C<sub>9</sub> + C<sub>11</sub>), 63.1 (C<sub>6</sub>), 33.4 (C<sub>10</sub>), 31.9 (C<sub>8</sub>), 27.4 (C<sub>7</sub>), 27.1 (Me<sub>tBu</sub>), 19.4 (C<sub>4ari,tBu</sub>), 5.4 (C<sub>12</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>INO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 556.1375; found, 556.1373.

### (*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-((*R*)-oxiran-2-yl)pentan-2-ol (**93**)

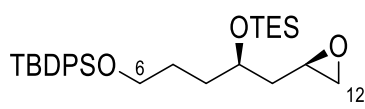
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.07 g, 22.0 mmol) was added to a solution of **92** (2.37 g, 4.4 mmol) in anhydrous MeOH (22 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with water (20 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford **93** (1.55 g, 91%) as a yellowish oil.



Yellowish oil. **Rf** 0.18 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +7.9 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>83</sup> +7.6 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (m, 4H, *o*-Ph), 7.45-7.36 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 3.91 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.70 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.09 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2.78 (dd, *J* = 4.8, 4.8, 1H, H<sub>12</sub>), 2.51 (dd, *J* = 4.8, 2.7, 1H, H<sub>12</sub>), 1.80 (dt, *J* = 14.3, 4.2, 1H, H<sub>10</sub>), 1.71-1.63 (m, 3H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 1.61-1.53 (m, 2H, H<sub>8</sub> + H<sub>10</sub>), 1.05 (s, 9H, tBu); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7 (*o*-Ph), 133.7 (*ipso*-Ph), 129.8 (*p*-Ph), 127.8 (*m*-Ph), 70.2 (C<sub>9</sub>), 64.3 (C<sub>6</sub>), 50.6 (C<sub>11</sub>), 46.8 (C<sub>12</sub>), 39.9 (C<sub>10</sub>), 34.6 (C<sub>8</sub>), 28.8 (C<sub>7</sub>), 27.0 (Me<sub>tBu</sub>), 19.3 (C<sub>4ari,tBu</sub>); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup>, 385.2193; found, 385.2193.

### (*R*)-10,10-Diethyl-2,2-dimethyl-8-(((*R*)-oxiran-2-yl)methyl)-3,3-diphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane (**94**)

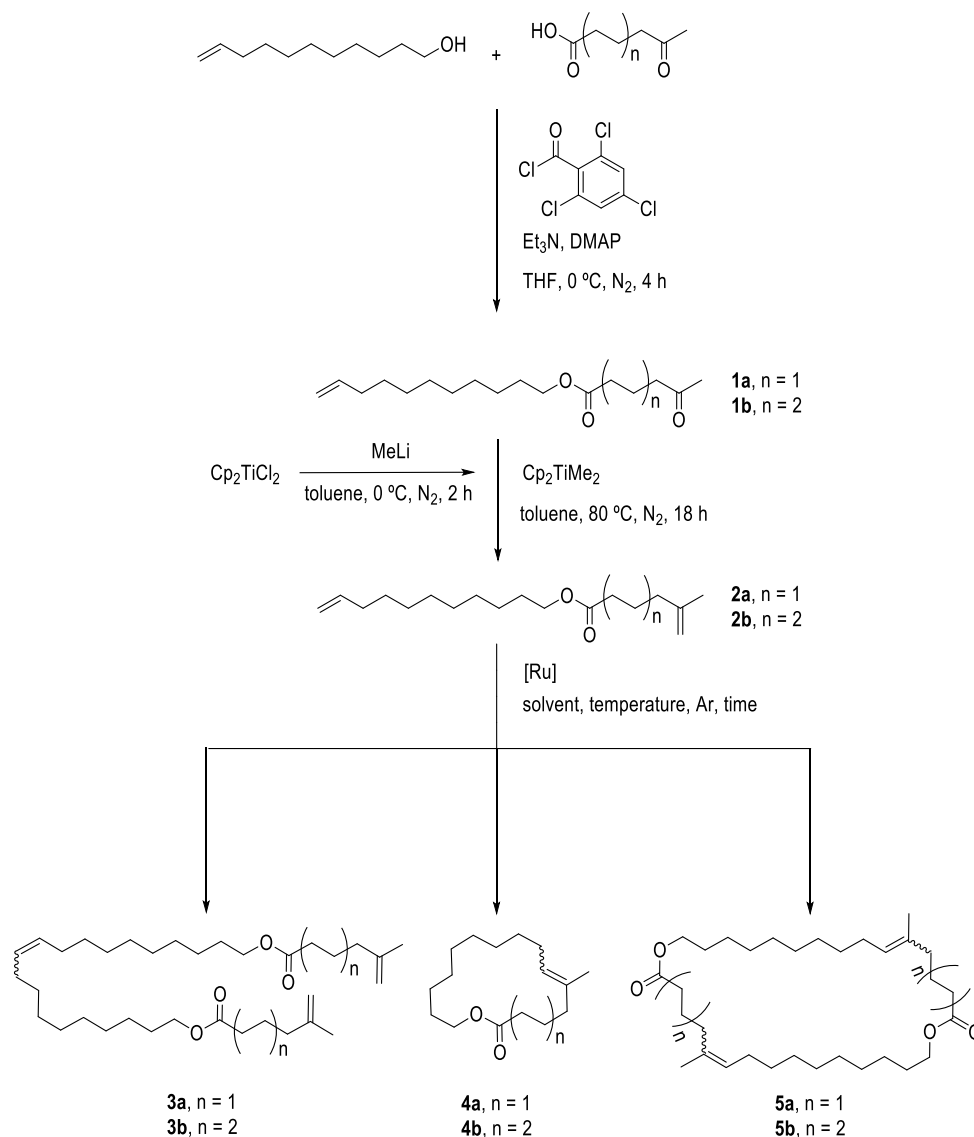
DMAP (1.96 g, 15.9 mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.8 mL, 19.9 mmol) were added to a solution of **93** (1.53 g, 4.0 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. After 5 min of stirring, TESCOI (1 mL, 5.90 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at rt and quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (30 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexanes (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (8:2 hexanes/EtOAc) to give **94** (1.03 g, 71%) as a colourless oil.


 Colourless oil. **R<sub>f</sub>** 0.88 (8:2 hexanes/EtOAc, *p*-anisaldehyde); **[α]<sub>D</sub>**: +2.0 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>), [lit.<sup>83</sup> +2.3 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>)]; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (m, 4H, *o*-Ph), 7.44-7.35 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph), 3.88 (p, *J* = 5.3, 1H, H<sub>9</sub>), 3.67 (t, *J* = 5.0, 2H, H<sub>6</sub>), 3.00 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2.74 (dd, *J* = 5.0, 4.3, 1H, H<sub>12</sub>), 2.44 (dd, *J* = 5.0, 2.7, 1H, H<sub>12'</sub>), 1.75 (dt, *J* = 14.0, 5.9, 1H, H<sub>10</sub>), 1.66-1.52 (m, 5H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub> + H<sub>10</sub>), 1.05 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.95 (t, *J* = 8.0, 9H, Me<sub>TES</sub>), 0.59 (q, *J* = 8.0, 6H, -CH<sub>2</sub>-TES); **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7 (*o*-Ph), 134.2 (*ipso*-Ph), 129.7 (*p*-Ph), 127.7 (*m*-Ph), 70.3 (C<sub>9</sub>), 64.1 (C<sub>6</sub>), 49.7 (C<sub>11</sub>), 47.1 (C<sub>12</sub>), 40.3 (C<sub>10</sub>), 33.7 (C<sub>8</sub>), 28.6 (C<sub>7</sub>), 27.0 (Me<sub>*t*</sub>Bu), 19.4 (C<sub>4<sub>ari,tBu</sub></sub>), 7.06 (Me<sub>TES</sub>), 5.2 (-CH<sub>2</sub>-TES); **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calcd for C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup>, 521.2878; found, 521.2883.

## E.3. Bloc C

### E.3.1. Capítol C2: Experimental procedures

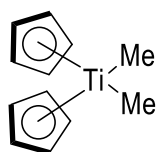
#### E.3.1.1. Synthetic strategy



## E.3.1.2. Synthesis of the Petasis reagent

**bis( $\eta^5$ -2,4-cyclopentadien-1-yl)dimethyl-titanium(IV) (dimethyltitanocene)**

Anhydrous toluene (32.5 mL) was added to a flask with bis( $\eta^5$ -2,4-cyclopentadien-1-yl)titanium(IV) dichloride (titanocene dichloride) (3.00 g, 11.7 mmol), purged with a N<sub>2</sub> stream. Methyl lithium (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 17.3 mL, 27.7 mmol) was added dropwise to the previous solution, stirred under a N<sub>2</sub> atmosphere at 0 °C, over 1 h. The reaction mixture was stirred, under N<sub>2</sub>, for 1 h at 0 °C, or until the insoluble purple titanocene dichloride is no longer seen in the suspension. Meanwhile, a 6% ammonium chloride solution was prepared and purged with a N<sub>2</sub> stream. The reaction was quenched by cannulation to the ammonium solution and was stirred at 0 °C for 45 min. The layers were separated. The organic phase was washed with distilled cold water (3 x 50 mL), brine (100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure on a rotary evaporator at a bath temperature of no more than 35 °C (the solution must not be allowed to evaporate to dryness, because the compound is known to be unstable in neat solution at temperatures above 60 °C) to yield dimethyltitanocene as an orange solution. The reagent was stored by dilution in 17 mL of dry THF (0.8 M) under N<sub>2</sub> at 0 °C.

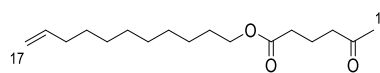


Orange solid. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  – 0.04 (s, 6H, Me), 6.15 (s, 10H, Cp); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  45.8 (Me), 113.2 (Cp).

## E.3.1.3. Starting material for the synthesis of the 16-membered macrolactone

**Undec-10-en-1-yl 5-oxohexanoate (1a)**

Anhydrous THF (56.4 mL) was added to a flask with undec-10-en-1-ol (1.00 g, 5.6 mmol), 5-oxohexanoic acid (0.64 g, 5.6 mmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.91 g, 5.6 mmol), purged with a N<sub>2</sub> stream. Et<sub>3</sub>N (1.57 mL, 11.3 mmol) (dropwise) and DMAP (0.17 g, 1.4 mmol) were also added, in this order, to the previous solution stirred under N<sub>2</sub> at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at rt and monitored by tlc (70:30 hexanes/EtOAc). The reaction was quenched by addition of 1 M HCl (100 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (70:30 hexanes/EtOAc) to afford **1a** (1.59 g, 98%) as a clear oil.

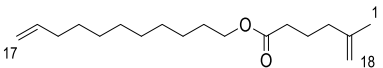


Clear oil. **R<sub>f</sub>** 0.53 (70:30 hexanes/EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.27 (m, 12H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub> + H<sub>11</sub> + H<sub>12</sub> + H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub>), 1.58 (qn,  $J$  = 7.7, 2H, H<sub>8</sub>), 1.88 (tt,  $J$  = 7.0,  $J$  = 7.2, 2H, H<sub>4</sub>), 2.03 (td,  $J$  = 6.8,  $J$  = 7.2, 2H, H<sub>15</sub>), 2.13 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.32 (t,  $J$  = 7.2, 2H, H<sub>5</sub>), 2.49 (t,  $J$  = 7.0, 2H, H<sub>3</sub>), 4.04 (t,  $J$  = 6.8, 2H, H<sub>7</sub>), 4.91 (ddt,  $J$  = 1.5,  $J$  = 2.7,  $J$  = 10.4, 1H, H<sub>17,cis</sub>), 4.98 (ddt,  $J$  = 0.5,  $J$  = 2.7,  $J$  = 17.0, 1H, H<sub>17,trans</sub>), 5.79 (ddt,  $J$  = 6.7,  $J$  = 10.4,  $J$  = 17.0, 1H, H<sub>16</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  18.9 (C<sub>4</sub>), 25.9 (C<sub>9</sub>), 28.6 (C<sub>8</sub>),

29.2 (C<sub>10</sub> + C<sub>11</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>13</sub> + C<sub>14</sub>), 29.9 (C<sub>1</sub>), 33.2 (C<sub>3</sub>), 33.8 (C<sub>15</sub>), 42.5 (C<sub>5</sub>), 64.6 (C<sub>7</sub>), 114.1 (C<sub>17</sub>), 139.1 (C<sub>16</sub>), 173.2 (C<sub>6</sub>), 207.9 (C<sub>2</sub>).

### Undec-10-en-1-yl 5-methylhex-5-enoate (**2a**)

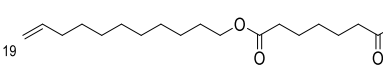
Anhydrous toluene (1.1 mL) was added to a flask with **1a** (60.0 mg, 0.2 mmol), purged with a N<sub>2</sub> stream. Dimethyltitanocene (0.8 M in THF, 0.5 mL, 0.4 mmol) was added to the previous solution. The reaction mixture was stirred for 18 h at 80 °C and monitored by tlc (70:30 hexanes/EtOAc). The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and MeOH (20 mL) and stirred for 30 min at 40 °C. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with hexanes (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (70:30 hexanes/EtOAc) to afford **2a** (50.0 mg, 90%) as a clear oil.

 Yellowish oil. *R*<sub>f</sub> 0.70 (70:30 hexanes/EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.28 (m, 12H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub> + H<sub>11</sub> + H<sub>12</sub> + H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub>), 1.61 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.71 (dd, *J* = 1.8, *J* = 2.7, 3H, H<sub>1</sub>), 1.76 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.04 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>15</sub>), 2.29 (t, *J* = 7.1, 2H, H<sub>5</sub>), 4.05 (t, *J* = 6.7, 2H, H<sub>7</sub>), 4.68 (m, 1H, H<sub>18,trans</sub>Me), 4.72 (m, 1H, H<sub>18,cis</sub>Me), 4.92 (ddt, *J* = 1.2, *J* = 2.3, *J* = 10.4, 1H, H<sub>17,cis</sub>), 4.99 (ddt, *J* = 0.5, *J* = 2.3, *J* = 17.0, 1H, H<sub>17,trans</sub>), 5.80 (m, *J* = 6.7, *J* = 10.4, *J* = 17.0, 1H, H<sub>16</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 22.3 (C<sub>1</sub>), 22.9 (C<sub>4</sub>), 26.1 (C<sub>9</sub>), 29.4 (C<sub>10</sub> + C<sub>11</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>13</sub> + C<sub>14</sub>), 29.9 (C<sub>8</sub>), 33.2 (C<sub>3</sub>), 33.9 (C<sub>15</sub>), 37.2 (C<sub>5</sub>), 64.6 (C<sub>7</sub>), 110.7 (C<sub>17</sub>), 114.3 (C<sub>18</sub>), 139.3 (C<sub>16</sub>), 144.9 (C<sub>2</sub>), 173.8 (C<sub>6</sub>).

### E.3.1.4. Starting material for the synthesis of the 18-membered macrolactone

#### Undec-10-en-1-yl 7-oxooctanoate (**1b**)

Anhydrous THF (58.7 mL) was added under N<sub>2</sub> to a flask with undec-10-en-1-ol (1.00 g, 5.6 mmol), 7-oxooctanoic acid (0.64 g, 5.6 mmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.91 g, 5.6 mmol). Et<sub>3</sub>N (1.57 mL, 11.3 mmol) (dropwise) and DMAP (0.17 g, 1.4 mmol) were also added, in this order, to the previous solution at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at rt and monitored by tlc (70:30 hexanes/EtOAc). The reaction was quenched by addition of HCl 1 M (100 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (70:30 hexanes/EtOAc) to afford **1b** (1.56 g, 89%) as a clear oil.

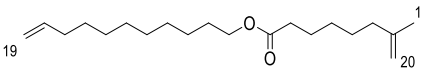
 Clear oil. *R*<sub>f</sub> 0.52 (70:30 hexanes/EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.32 (m, 12H, H<sub>5</sub> + H<sub>12</sub> + H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub> + H<sub>15</sub> + H<sub>16</sub>), 1.61 (m, 8H, H<sub>4</sub> + H<sub>6</sub> + H<sub>10</sub> + H<sub>11</sub>), 2.05 (m, 2H, H<sub>17</sub>), 2.13 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.29 (t, *J* = 7.5, 2H, H<sub>7</sub>), 2.40 (t, *J* = 7.4, 2H, H<sub>3</sub>), 4.07 (t, *J* = 6.7, 2H, H<sub>9</sub>), 4.93 (ddt, *J* = 1.5, *J* = 2.7, *J* = 10.4, 1H, H<sub>19,cis</sub>), 4.99 (ddt, *J* = 0.5, *J* = 2.7, *J* = 17.0, 1H, H<sub>19,trans</sub>), 5.80 (ddt, *J* = 6.7, *J* = 10.4, *J* = 17.0, 1H, H<sub>18</sub>); <sup>13</sup>C NMR



(CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  23.4 (C<sub>4</sub>), 24.7 (C<sub>6</sub>), 25.9 (C<sub>11</sub>), 28.6 (C<sub>5</sub> + C<sub>10</sub>), 29.4 (C<sub>1</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>13</sub> + C<sub>14</sub> + C<sub>15</sub> + C<sub>16</sub>), 33.8 (C<sub>17</sub>), 34.1 (C<sub>7</sub>), 43.4 (C<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>9</sub>), 114.1 (C<sub>19</sub>), 139.2 (C<sub>18</sub>), 173.7 (C<sub>8</sub>), 208.8 (C<sub>2</sub>).

### Undec-10-en-1-yl 7-methyloct-7-enoate, **2b**

Anhydrous toluene (4.2 mL) was added to a flask with **1b** (0.25 g, 0.81 mmol), purged with a N<sub>2</sub> stream. Dimethyltitanocene (0.8 M in THF, 2.1 mL, 1.61 mmol) was added to the previous solution. The reaction mixture was stirred for 18 h at 80 °C and monitored by tlc (70:30 hexanes/EtOAc). The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) and MeOH (40 mL) and stirred for 30 min at 40 °C. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with hexanes (3 x 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (70:30 hexanes/EtOAc) to afford **2b** (0.24 g, 86%) as a clear oil.

 Yellowish oil. *R<sub>f</sub>* 0-71 (70:30 hexanes/EtOAc); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1.28 (m, 14H, H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>12</sub> + H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub> + H<sub>15</sub> + H<sub>16</sub>), 1.44 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1.62 (m, 4H, H<sub>6</sub> + H<sub>10</sub>), 1.70 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.02 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>17</sub>), 2.29 (t, *J* = 7.5, 2H, H<sub>7</sub>), 4.05 (t, *J* = 6.7, 2H, H<sub>9</sub>), 4.65 (m, 1H, H<sub>20,transMe</sub>), 4.69 (m, 1H, H<sub>20,cisMe</sub>), 4.93 (ddt, *J* = 1.2, *J* = 2.3, *J* = 10.2, 1H, H<sub>19,cis</sub>), 4.99 (ddt, *J* = 1.6, *J* = 3.7, *J* = 17.1, 1H, H<sub>19,trans</sub>), 5.81 (ddt, *J* = 6.7, *J* = 10.4, *J* = 17.0, 1H, H<sub>18</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  22.5 (C<sub>1</sub>), 25.1 (C<sub>6</sub>), 26.1 (C<sub>11</sub>), 27.4 (C<sub>5</sub> + C<sub>10</sub>), 29.3 (C<sub>12</sub> + C<sub>13</sub> + C<sub>14</sub> + C<sub>15</sub> + C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>17</sub>), 34.5 (C<sub>7</sub>), 37.7 (C<sub>3</sub>), 64.6 (C<sub>9</sub>), 109.9 (C<sub>19</sub>), 114.1 (C<sub>20</sub>), 139.3 (C<sub>18</sub>), 146.1 (C<sub>2</sub>), 174.1 (C<sub>8</sub>).

### E.3.1.5. Synthesis of 16- and 18-membered macrolactones

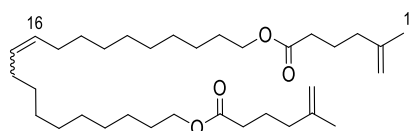
Experimental data:

- *Reactants*: **2a** / **2b**
- *Ru catalysts*: H-G-II / G-II
- *Catalyst concentrations (mol%)*: 2 / 10
- *Solvents*: toluene / dichloromethane
- *Solution concentrations (mM)*: 5 / 2.5 / 1.25
- *Bath temperatures (°C)*: 55 / 100
- *Reaction time (h)*: 0.25 / 0.5 / 1 / 2 / 4 / 8 / 18

A solution of a starting material **2a** or **2b** and a ruthenium catalyst were stirred in the indicated solvent and at the corresponding temperature for the corresponding time under Ar. The reaction mixture was monitored by tlc (90:10 hexanes/EtOAc). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (95:5 hexanes/EtOAc) to give the corresponding products.

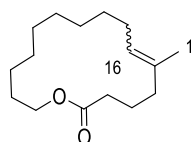
### E.3.1.5.1. Characterisation of products derived from the synthesis of the 16-membered macrolatone

#### Icos-10-ene-1,20-diyl bis(5-methylhex-5-enoate) (3a)



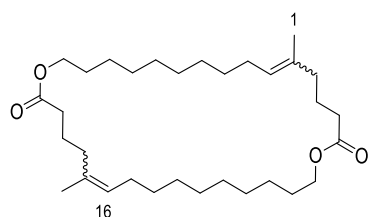
Yellowish oil.  $R_f$  0.52 (90:10 hexanes/EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.32 (m, 24H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10} + \text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 1.59 (m, 4H,  $\text{H}_8$ ), 1.71 (s, 6H,  $\text{H}_1$ ), 1.77 (m, 4H,  $\text{H}_4$ ), 1.95 (t,  $J = 7.3$ , 4H,  $\text{H}_5$ ), 2.04 (m, 8H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{15}$ ), 4.06 (t,  $J = 6.8$ , 4H,  $\text{H}_7$ ), 4.68 (m, 2H,  $\text{H}_{17,\text{transMe}}$ ), 4.73 (m, 2H,  $\text{H}_{17,\text{cisMe}}$ ), 5.37 (m, 2H,  $\text{H}_{16,\text{Z}}$ ), 5.39 (m, 2H,  $\text{H}_{16,\text{E}}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  22.4 ( $\text{C}_1$ ), 22.9 ( $\text{C}_4$ ), 26.1 ( $\text{C}_9$ ), 29.5 ( $\text{C}_{10} + \text{C}_{11} + \text{C}_{12} + \text{C}_{13} + \text{C}_{14}$ ), 29.8 ( $\text{C}_8$ ), 33.8 ( $\text{C}_3$ ), 33.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 37.2 ( $\text{C}_5$ ), 64.6 ( $\text{C}_7$ ), 114.6 ( $\text{C}_{17}$ ), 126.5 ( $\text{C}_{16,\text{Z}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{16,\text{E}}$ ), 144.9 ( $\text{C}_2$ ), 173.9 ( $\text{C}_6$ ); **LRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{NO}_4^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 550.5; found, 550.5.

#### 6.2.5.1.2. 6-Methyloxacyclohexadec-6-en-2-one (4a)



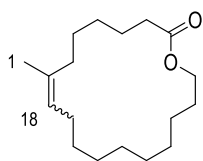
Yellowish oil.  $R_f$  0.57 (90:10 hexanes/EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.33 (m, 12H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10} + \text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{H}_{1,\text{Z}}$ ), 1.57 (s, 3H,  $\text{H}_{1,\text{E}}$ ), 1.64 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.74 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.07 (m, 4H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{15}$ ), 2.30 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.11 (t,  $J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 5.12 (t, 1H,  $\text{H}_{16}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  15.7 ( $\text{C}_1$ ), 21.5 ( $\text{C}_4$ ), 25.6 ( $\text{C}_9$ ), 27.3 ( $\text{C}_8 + \text{C}_{10} + \text{C}_{11} + \text{C}_{12} + \text{C}_{13} + \text{C}_{14}$ ), 29.0 ( $\text{C}_{15}$ ), 31.9 ( $\text{C}_5$ ), 37.9 ( $\text{C}_3$ ), 64.4 ( $\text{C}_7$ ), 126.8 ( $\text{C}_{16}$ ), 133.7 ( $\text{C}_2$ ), 173.8 ( $\text{C}_6$ ); **LRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_2^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 275.2; found, 275.2.

#### 6.2.5.1.3. 6,22-Dimethyl-1,17-dioxacyclodotriaconta-6,22-diene-2,18-dione (5a)



Yellowish oil.  $R_f$  0.48 (90:10 hexanes/EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.33 (m, 12H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10} + \text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 1.57 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 1.61 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 1.74 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.02 (m, 4H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{15}$ ), 2.26 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.06 (t,  $J = 7.2$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 5.11 (t, 1H,  $\text{H}_{16}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  15.7 ( $\text{C}_1$ ), 21.5 ( $\text{C}_4$ ), 25.6 ( $\text{C}_9$ ), 27.3 ( $\text{C}_8 + \text{C}_{10} + \text{C}_{11} + \text{C}_{12} + \text{C}_{13} + \text{C}_{14}$ ), 28.8 ( $\text{C}_{15}$ ), 33.9 ( $\text{C}_5$ ), 37.2 ( $\text{C}_3$ ), 68.1 ( $\text{C}_7$ ), 126.8 ( $\text{C}_{16}$ ), 133.5 ( $\text{C}_2$ ), 173.9 ( $\text{C}_6$ ); **LRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{NaO}_4^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 527.4; found, 527.4.

### E.3.1.5.2. Characterisation of products derived from the synthesis of the 18-membered macrolatone

**8-Methyloxacyclooctadec-8-en-2-one (4b)**

Yellowish oil.  $R_f$  0.45 (90:10 hexanes/EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.31 (m, 14H,  $\text{H}_4 + \text{H}_5 + \text{H}_{12} + \text{H}_{13} + \text{H}_{14} + \text{H}_{15} + \text{H}_{16}$ ), 1.44 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 1.60 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 1.64 (m, 4H,  $\text{H}_6 + \text{H}_{10}$ ), 1.98 (m, 4H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{17}$ ), 2.33 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 4.13 (t,  $J = 7.7$ , 2H,  $\text{H}_9$ ), 5.05 (t,  $J = 7.3$ ,  $\text{H}_{18,E}$ ), 5.13 (t,  $J = 7.3$ , 1H,  $\text{H}_{18,Z}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  23.3 ( $\text{C}_1$ ), 25.1 ( $\text{C}_6$ ), 25.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 27.2 ( $\text{C}_5 + \text{C}_{10}$ ), 28.2 ( $\text{C}_{12} + \text{C}_{13} + \text{C}_{14} + \text{C}_{15} + \text{C}_{16}$ ), 31.4 ( $\text{C}_{17}$ ), 34.8 ( $\text{C}_7$ ), 39.5 ( $\text{C}_3$ ), 64.0 ( $\text{C}_9$ ), 125.8 ( $\text{C}_{18}$ ), 134.8 ( $\text{C}_2$ ), 174.0 ( $\text{C}_8$ ); **LRMS (ESI+)**: calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_2^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 303.2; found, 303.2 (minor product, CD(s), calcd 583.5; found, 583.5). **4b** was isolated as a *E* / *Z* 0.2:1 mixture, determined by  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY experiments.

**E.3.1.6. Computational calculations****E.3.1.6.1. Molecular mechanics**

The potential energy surface of synthetic products (OM, ODs, CMs, ODts and CDs) was searched using Monte Carlo<sup>242</sup> conformational searches with MacroModel (v8.5).<sup>243</sup> The calculations were performed with the OPLS force field. Each search run in blocks of 10000 steps until convergence was reached. During the search, structures with energy 21 kJ/mol higher than the current global minimum were discarded. Structures were fully minimized for up to 5000 steps until the gradient was less than 0.05 kJ·Å/mol. Redundant conformations were removed after heavy atom superimposition.

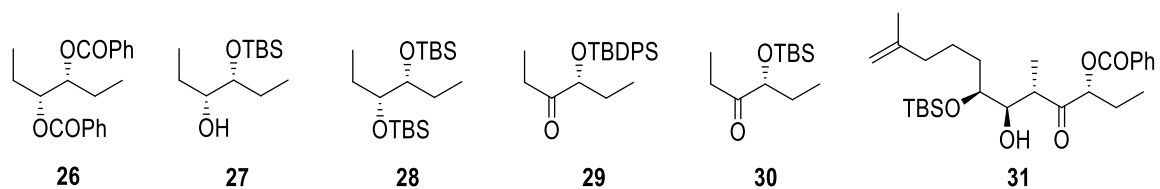
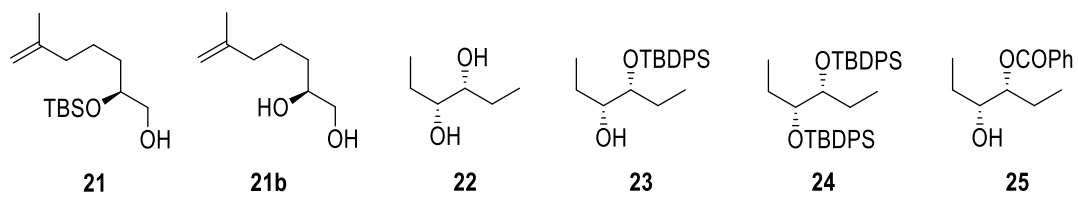
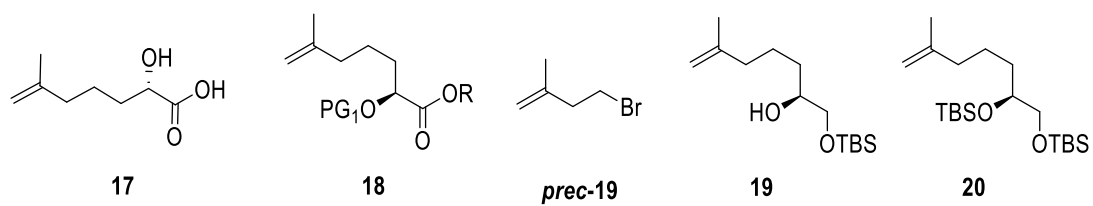
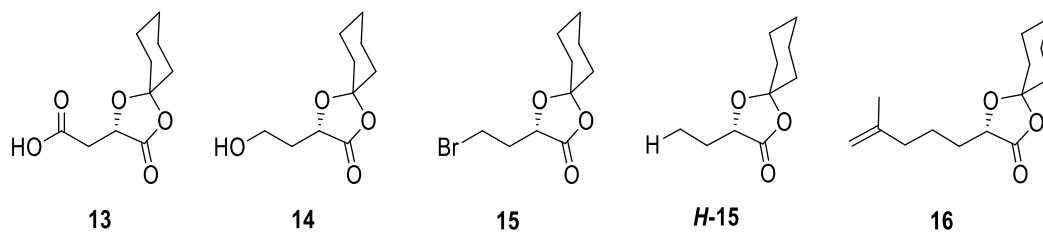
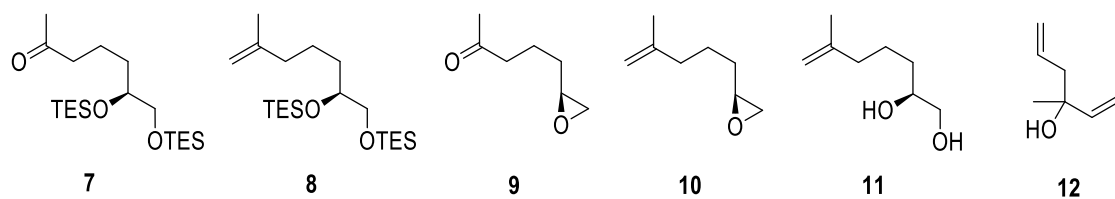
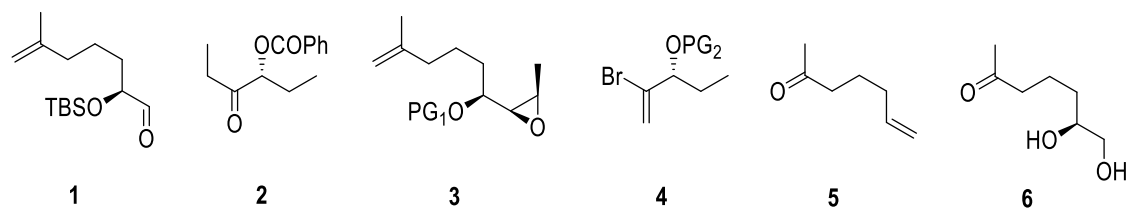
**E.3.1.6.2. DFT calculations**

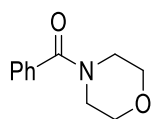
The lowest energy conformers for synthetic products generated during conformational searches with MacroModel were optimized using the DFT method at the B3LYP/6-31+6(d) level of theory. Single-point energy calculations were carried out at the M06-2X/6-311+G(d,p) level. All quantum mechanical calculations were carried out with the Gaussian 09 package.<sup>205</sup>

## **BLOC F**

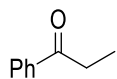
**Índex de compostos**



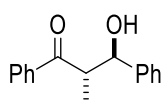




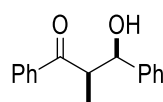
32



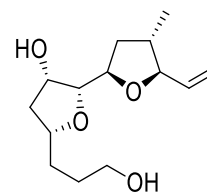
33



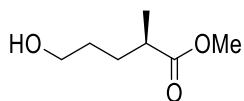
34



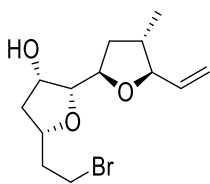
35



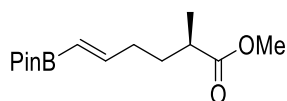
36



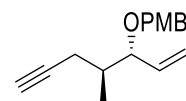
37



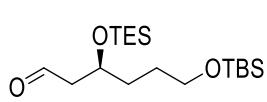
38



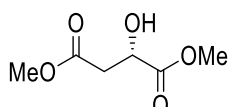
39



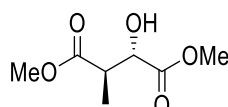
40



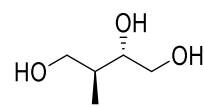
41



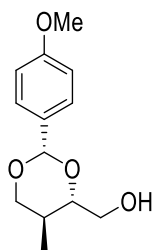
42



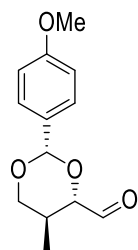
43



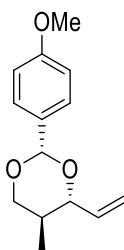
44



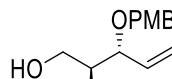
45



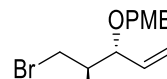
46a



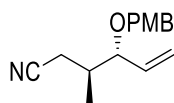
46b



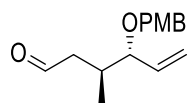
47



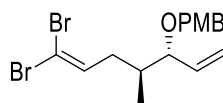
48



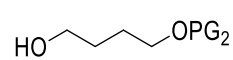
49



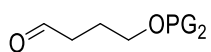
50



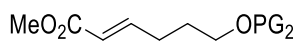
prec-40



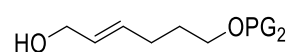
51a, PG<sub>2</sub> = Bn  
51b, PG<sub>2</sub> = PMB  
51c, PG<sub>2</sub> = TBS



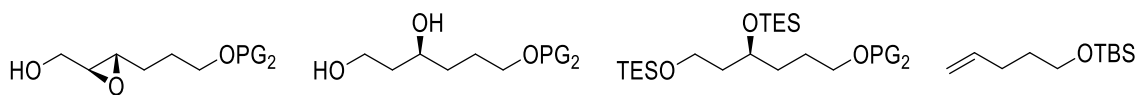
52a, PG<sub>2</sub> = Bn  
52b, PG<sub>2</sub> = PMB  
52c, PG<sub>2</sub> = TBS



53a, PG<sub>2</sub> = Bn  
53b, PG<sub>2</sub> = PMB  
53c, PG<sub>2</sub> = TBS



54a, PG<sub>2</sub> = Bn  
54b, PG<sub>2</sub> = PMB  
54c, PG<sub>2</sub> = TBS

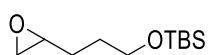


**55a**, PG<sub>2</sub> = Bn  
**55c**, PG<sub>2</sub> = TBS

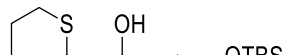
**56a**, PG<sub>2</sub> = Bn  
**56c**, PG<sub>2</sub> = TBS

**57a**, PG<sub>2</sub> = Bn  
**57c**, PG<sub>2</sub> = TBS

**58**



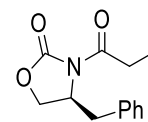
**rac-59**



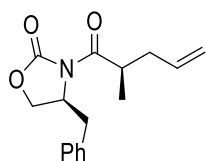
**rac-60**



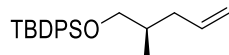
**rac-61**



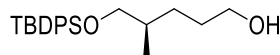
**62**



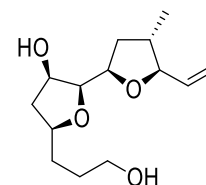
**63**



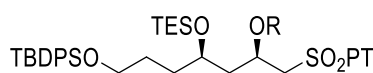
**64**



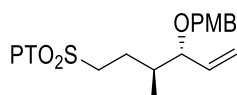
**65**



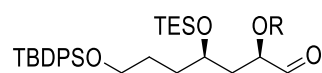
**66**



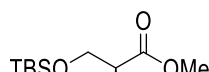
**67**



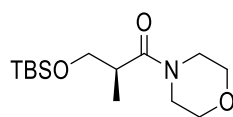
**68**



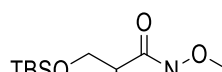
**69**



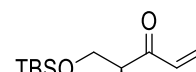
**70**



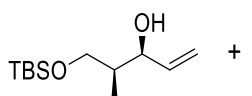
**71**



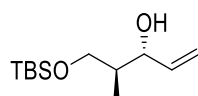
**71b**



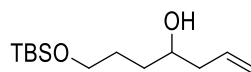
**72**



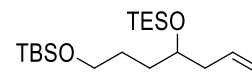
**syn** **72b**



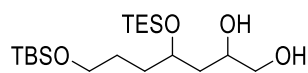
**anti**



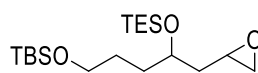
**73**



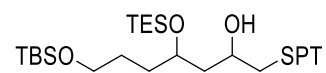
**74**



**75**

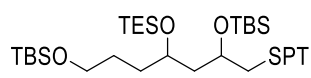


**76**

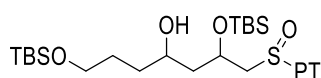


**77**

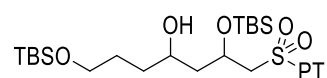




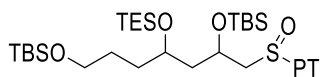
78



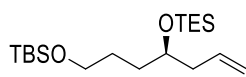
79



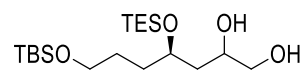
80



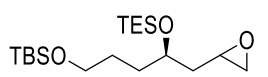
81



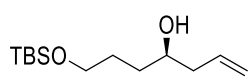
82



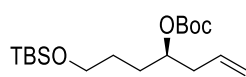
82b



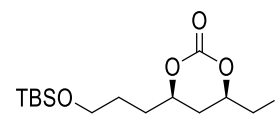
82c



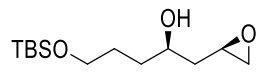
83



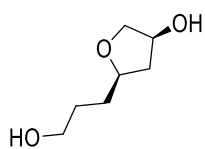
84



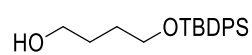
85



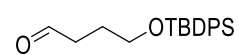
86



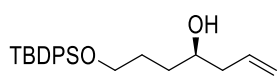
87



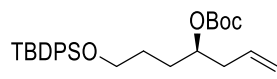
88



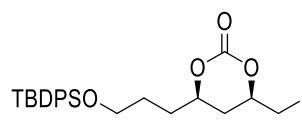
89



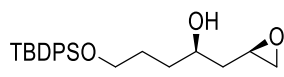
90



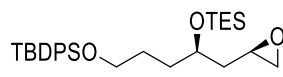
91



92



93



94

## **BLOC G**

### **Acrònims i abreviatures**



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

<b>ASAS</b>	àrea de superfície accessible al solvent	<b>m-CPBA</b>	Àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
<b>9-BBN</b>	9-Borabicyclo[3.3.1]nonà	<b>MM</b>	Mecànica molecular
<b>B3LYP</b>	<i>3-Parameter hybrid Becke exchange / Lee–Yang–Parr correlation functional</i>	<b>MNBA</b>	Anhídrid de l'àcid 2-metil-6-nitrobenzoic
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butoxicarbonil	<b>MsCl</b>	Clorur de mesil
<b>BT</b>	Benzotiazol-2-il	<b>NCS</b>	<i>N</i> -Clorosuccinimida
<b>CCF (tlc, anglès)</b>	Cromatografia en capa fina	<b>NHC</b>	<i>N</i> -Heterocyclic carbene
<b>CD</b>	Dímer cíclic	<b>NMR</b>	Ressonància magnètica nuclear
<b>CM</b>	Monòmer cíclic	<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
<b>COSY</b>	<i>Correlation spectroscopy</i>	<b>OD</b>	Dímer obert
<b>CSA</b>	Àcid camforasulfònic	<b>OM</b>	Monòmer obert
<b>Cy<sub>2</sub>BH</b>	Diciclohexilborà	<b>OPLS</b>	<i>Optimised potentials for liquid simulations</i>
<b>dba</b>	Dibenzilidenacetona	<b>PB</b>	Poisson–Boltzmann
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è	<b>PG</b>	Grup protector
<b>DCM</b>	Diclorometà	<b>Piv</b>	Pivaloíl
<b>DDQ</b>	2,3-Diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona	<b>Ph</b>	Fenil
<b>DEAD</b>	Azodicarboxilat de dietil	<b>PMB</b>	<i>p</i> -Metoxibenzil
<b>DET</b>	Tartrat de dietil	<b>PPTS</b>	<i>p</i> -Toluensulfonat de piridini
<b>DFT</b>	<i>Density Functional Theory</i>	<b>PT</b>	1-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il
<b>DIBALH</b>	Hidrur de diisobutilalumini	<b>QM</b>	Mecànica quàntica
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina	<b>RCM</b>	Ring-closing metàtesi
<b>DMF</b>	Dimetilformamida	<b>rd</b>	Raó diastereomèrica
<b>DMP</b>	Periodinà de Dess–Martin	<b>re</b>	Raó enantiomèrica
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfòxid	<b>Red-Al®</b>	Hidrur de Bis(2-metoxietoxi)alumini
<b>ee</b>	Excés enantiomèric	<b>Rf</b>	Factor de retenció
<b>G-I</b>	Catalitzador de Grubbs de primera generació	<b>RuPhos</b>	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxidifenil
<b>G-II</b>	Catalitzador de Grubbs de segona generació	<b>SADH</b>	Dihidroxilació asimètrica de Sharpless
<b>GB</b>	<i>Generalized Born</i>	<b>SAE</b>	Epoxidació asimètrica de Sharpless
<b>Het</b>	Heterocicle	<b>Salen</b>	<i>Salicylaldehyde ethylenediamine</i>
<b>H–G-I</b>	Catalitzador de Hoveyda–Grubbs de primera generació	<b>ta (rt, anglès)</b>	Temperatura ambient
<b>H–G-II</b>	Catalitzador de Hoveyda–Grubbs de segona generació	<b>TBAF</b>	Fluorur de tetrabutilamoní
<b>HKR</b>	Resolució cinètica hidrolítica	<b>TBDPSCI</b>	Clorur de <i>tert</i> -butildifenilsilil
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>	<b>TBSCI</b>	Clorur de <i>tert</i> -butildimetilsilil
<b>HMDS</b>	Hexametildisilazà	<b>TESCI</b>	Clorur de trietilsilil
<b>HRMS</b>	Espectrometria de masses d'alta resolució	<b>Tf</b>	Trifluorometansulfonil
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>	<b>THF</b>	Tetrahidrofurà
<b>Ipc<sub>2</sub>BH</b>	Diisocamfeïlborà	<b>TM</b>	Tamis molecular
<b>J–K</b>	Julia–Kocienski	<b>TMS</b>	Tetramethylsilane
<b>lit.</b>	Literatura	<b>TsCl</b>	Clorur de tosil
<b>LRMS</b>	Espectrometria de masses de baixa resolució	<b>Xantphos</b>	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantè
<b>M06-2X</b>	Minnesota functional of family 06	<b>XPhos</b>	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil



## **BLOC H**

### **Bibliografia**



1. a) Bosch, L.; Mola, L.; Petit, E.; Saladrigas, M.; Esteban, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11021; b) 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**, *80*, 8511; c) Carrillo, J.; Gómez, A.; Costa, A. M.; Fernandez, P.; Isart, C.; Sidera, M.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4623; d) Mola, L.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 900; e) Trigili, C.; Pera, B.; Barbazanges, M.; Cossy, J.; Meyer, C.; Pineda, O.; Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Díaz, J. F. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1027; f) Llacer, E.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3198; g) Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191; h) Esteban, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4843; i) Rodríguez-Esrich, C.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 989; j) Andreou, T.; Costa, A. M.; Esteban, L.; González, L.; Mas, G.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4083.
2. a) Bosch, L.; Mouscadet, J.-F.; Ni, X.-J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 753; b) Moncunill, G.; Negredo, E.; Bosch, L.; Vilarrasa, J.; Witvrouw, M.; Llano, A.; Clotet, B.; Este, J. A. *AIDS* **2005**, *19*, 1697.
3. a) Sánchez, D.; Carneros, H.; Castro-Álvarez, A.; Llàcer, E.; Planas, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5254; b) Seebach, D.; Yoshinari, T.; Beck, A. K.; Ebert, M.-O.; Castro-Álvarez, A.; Vilarrasa, J.; Reiher, M. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 1177; c) Carneros, H.; Sánchez, D.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2900; d) Sánchez, D.; Castro-Álvarez, A.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6381; e) Sánchez, D.; Bastida, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536; f) Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414.
4. a) Petit, E.; Bosch, L.; Font, J.; Mola, L.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8826; b) Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *J. of Mass Spectr.* **2014**, *49*, 331; c) Mola, L.; Font, J.; Bosch, L.; Caner, J.; Costa, A. M.; Etxebarria-Jardí, G.; Pineda, O.; de Vicente, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5832; d) Carrillo, J.; Costa, A. M.; Sidera, M.; Vilarrasa, J.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5153; e) Sidera, M.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4934; f) Isart, C.; Bastida, D.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3275; g) Andreou, T.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1863; h) Burés, J.; Isart, C.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4414; i) Burés, J.; Martín, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2203; j) Olivella, A.; Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1578; k) Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 441; l) Esteban, J.; Costa, A. M.; Gómez, A.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 65; m) Burés, J.; Isart, C.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4635; n) Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3926; o) Freixas, G.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Letts. Org. Chem.* **2006**, *3*, 183; p) Terrazas, M.; Ariza, X.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2477; q) Esteban, J.; Costa, A. M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5563; r) Martín, M.; Martínez, G.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5559; s) Arjona, O.; Medel, R.; Rojas, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6369; t) Cosp, A.; Larrosa, I.; Vilasis, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **2003**, *8*, 1109; u) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519; Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Balsells, D.; Vilarrasa, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4651; v) Galobardes, M.; Mena, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6145; w) Ariza, X.; Pineda, O.; Vilarrasa, J.; Shipps, G. W., Jr.; Ma, Y.; Dai, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1399; x) Cosp, A.; Romea, P.; Talavera, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 615; y) Ariza, X.; Costa, A. M.; Faja, M.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2809; z) Bosch, L.; Costa, A. M.; Martín, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 397.
5. a) Castro-Álvarez, A.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *ACS Omega* **2018**, *3*, 1770; b) Castro-Álvarez, A.; Carneros, H.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 5285; c) Castro-Álvarez, A.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Molecules* **2017**, *22*, 136/1; Castro-Álvarez, A.; Carneros, H.; Sánchez, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11977; d) Pineda, O.; Farràs, J.; Maccari, L.; Manetti, F.; Botta, M.; Vilarrasa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4825.
6. Bhanot, A.; Sharma, R.; Noolvi, M. N. *International Journal of Phytomedicine* **2011**, *3*, 2011;
7. a) Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77; b) Shimbo, K.; Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 337; c) Das, S.; Chakraborty, T. K. *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 131
8. a) Robinson, J. A. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1991**, *332*, 107; b) Chan, Y. A.; Podevels, A. M.; Kevanya, B. M.; Thomas, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 90; c) Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688.
9. Matsunaga, K.; Nakatani, K.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. *Biochimica et Biophysica Acta* **1999**, *1427*, 24.



10. Usui, T.; Kazami, S.; Dohmae, N.; Mashimo, Y.; Kondo, H.; Tsuda, M.; Terasaki, A. G.; Ohashi, K.; Kobayashi, J.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1269.
11. Unzue, A.; Cribiú, R.; Hoffman, M. M.; Knehans, T.; Lafleur, K.; Cafilisch, A.; Nevado, C. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3793.
12. Kumagai, K.; Tsuda, M.; Masuda, A.; Fukushi, E.; Kawabata, J. *Heterocycles* **2015**, *91*, 265.
13. Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Tsuda, M.; Fuwa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3801.
14. Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449.
15. Larcheveque, M.; Lalande, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1061.
16. Yuasa, Y.; Ando, J.; Shibuya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 793.
17. Fuwa, H.; Yamagata, N.; Okuaki, Y.; Ogata, Y.; Saito, A.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6815.
18. Camps, P.; Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño, R. M.; Ponsati, O. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395.
19. Ortuño, R. M.; Merce, R.; Font, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4497.
20. Samala, R.; Gurram, V.; Patro, B.; Pottabathini, N.; Mukkanti, K. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 500.
21. Fuwa, H.; Matsukida, S.; Miyoshi, T.; Kawashima, Y.; Saito, T.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2213.
22. Rivero, R. A.; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2453.
23. Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704.
24. Wang, L.; Wu, F.; Jia, X.; Xu, Z.; Guo, Y.; Ye, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2213.
25. Crimmins, M. T.; McDougall, P. J.; Ellis, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4079.
26. Zhang, W.; Ma, H.; Li, C.-C.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1795.
27. Takahashi, S.; Kubota, A.; Nakata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4751.
28. Ley, S. V.; Anthony, N. J.; Armstrong, A.; Brasca, M. G.; Clarke, T.; Culshaw, D.; Greck, C.; Grice, P.; Jones, A. B.; Lygo, B.; Madin, A.; Sheppard, R. N.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7194.
29. Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Tsuda, M.; Fuwa, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8528.
30. Cabezas, J. J. *Treball de Fi de Grau* **2016**, Universitat de Barcelona.
31. a) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936; b) Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307; c) Mecanisme: Nielsen, L. P. C.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360.
32. a) Matsumoto, K.; Sawada, Y.; Saito, B.; Sakai, K.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 5015; b) Mecanisme: Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2060.
33. Berkessel, A.; Günther, T.; Wang, Q.; Neudörfel, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8467.
34. a) Krauss, S. R.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 141; b) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
35. Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765.
36. Geraghty, N. W. A.; Costello, D. P. *Arkivoc* **2003**, *7*, 200.
37. Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
38. Kwong, H.-L.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999.
39. Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766.
40. 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.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
41. a) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278; b) Vanhessche, K. P. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7978.
42. Turpin, J. A.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6563.
43. Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.
44. Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
45. Lam, S. K.; Chiu, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9589.
46. Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639. Vegeu la següent revisió: Aullón, G.; Romea, P.; Urpí, F. *Synthesis*, **2017**, *49*, 484.
47. Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.

48. Nishihara, Y., Okada, Y., Jiao, J., Suetsugu, M., Lan, M.-T., Kinoshita, M., Iwasaki, M., Takagi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8660.
49. Kirchhoff, J. H., Netherthorpe, M. R., Hills, I. D., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
50. Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833
51. Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105.
52. Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.
53. Plesniak, K.; Zarecki, A.; Wicha, J. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 163
54. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.
55. Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605.
56. Kamal, A., Balakrishna, M., Venkat Reddy, P., Rahim, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 148.
57. a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) Hill, J. G.; Sharpless, K. B.; Exon, C. M.; Regenye, R. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 66.
58. Finan, J. M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719.
59. Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S., Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378.
60. Bujaranipalli, S., Das, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 254.
61. Kumar, P., Bodas, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 360.
62. Picó, A., Moyano, A., Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5075.
63. Zhang, K., Gudipati, V., Curran, D. P. *Synlett* **2010**, *4*, 667.
64. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
65. Martín, R.; Romea, P.; Tey, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **1997**, *12*, 1414.
66. Haustedt, L. O.; Panicker, S. B.; Kleinert, M.; Hartung, I. V.; Eggert, U.; Niess, B.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6967.
67. Aichinger, C.; Mulzer, J.; Rinner, U. *Synlett* **2015**, *26*, 1852.
68. Kumar, V. P.; Chandrasekhar, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610.
69. Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H.-L. A.; Gaston, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4552.
70. Bajpai, R.; Yang, F.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7965.
71. Saikia, B.; Devi, T. J.; Barua, N. C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2157.
72. Cumming, A. H.; Brown, S. L.; Tao, X.; Cuyamendous, C.; Field, J. J.; Miller, J. H.; Harvey, J. E.; Treesdale-Spittle P. H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5117.
73. Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177.
74. Jiang, J.-L.; Xiu, Z.; Hua, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 232.
75. Li, X.; Ni, B.; Chang, H.-H.; Wei, W.-L. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1009.
76. a) Swan, J. D. *Anal. Chem.* **1954**, *26*, 878; b) Schenck, R. T. E.; Kaizerman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1636.
77. a) Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Bass, S. W.; Jarvis, S. E.; Evans, S. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5396; b) Castejón, P.; Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3019.
78. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117.
79. Trost, B. M.; Frontier, A. J.; Thiel, O. R.; Yang, H.; Dong, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9762.
80. Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448.
81. Kumar, D. N.; Reddy, C. R.; Das, B. *Synthesis* **2011**, *19*, 3190.
82. Duan, J. J. W.; Smith, A. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3703.
83. Shu, Y.; Yanagita, R. C.; Tokuda, H.; Suzuki, N.; Irie, K. *Heterocycles* **2012**, *86*, 281.
84. Saikia, B.; Devi, T. J.; Barua, N. C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2157.
85. a) Chin, Y.-J.; Wang, S.-Y.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3674; b) Ding, X.-B.; Furkert, D. P.; Capon, R. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 378.
86. Borisov, A. V.; Bel'skii, V. K.; Borisova, G. N.; Osmanov, V. K.; Matsulevich, Z. V.; Goncharova, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 702.
87. Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Warren, G. L.; Ellingson, B. A.; Stahl, M. T. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 572.
88. Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490.
89. Huey, R.; Morris, G. M.; Olson, A. J.; Goodsell, D. S. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 1145.
90. Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, *31*, 455.

91. Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Pique, M. E.; Lindstrom, W. L.; Huey, R.; Forli, S.; Hart, W. E.; Halliday, S.; Belew, R.; Olson, A, J. *AutoDock 4.2 User Guide* **2012**.
92. Wang, R.; Lai, L.; Wang, S. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2002**, *16*, 11.
93. Hou, T.; Wang, J.; Li, Y.; Wang, W. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 866.
94. Oda, T.; Iwasa, M.; Aihara, T.; Maeda, Y.; Narita, A. *Nature* **2009**, *457*, 441.
95. Pospich, S.; Kumpula, E.-P.; von der Ecken, J.; Vahokoski, J.; Kursula, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2017**, *114*, 10636.
96. Morton, W. M.; Ayscough, K. R.; McLaughlin, P. J. *Nat. Cell Biol.* **2000**, *2*, 376.
97. Allingham, J. S.; Miles, C. O.; Rayment, I. *J. Mol. Biol.* **2007**, *371*, 959.
98. Blain, J. C.; Mok, Y.-F.; Kubanek, J.; Allingham, J. S. *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 802.
99. Nair, U. B.; Joel, P. B.; Wan, Q.; Lowey, S.; Rould, M. A.; Trybus, K. M. *J. Mol. Biol.* **2008**, *384*, 848.
100. a) Usui, T.; Kazami, S.; Dohmae, N.; Mashimo, Y.; Kondo, H.; Tsuda, M.; Terasaki, A. G.; Ohashi, K.; Kobayashi, J.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1269; b) Castro-Álvarez, A. *Ph D Thesis* **2018**.
101. Unzue, A.; Cribiú, R.; Hoffman, M. M.; Knehans, T.; Lafleur, K.; Caffisch, A.; Nevado, C. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3793.
102. Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009.
103. Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1051.
104. Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736.
105. Corey, E. J.; Nicolau, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614.
106. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
107. Shiina, I.; Umezaki, Y.; Kuroda, N.; Iizumi, T.; Nagai, S.; Katoh, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885.
108. Trost, B. M.; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743.
109. Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1.
110. Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
111. Swammy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
112. Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J. M.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.
113. Kaiho, T.; Masamune, S.; Toyoda, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612.
114. Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B. C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818.
115. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
116. Bosch, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4671.
117. Bosch, I. *Tesi doctoral* **1995**.
118. Wei, X.; Shu, C.; Haddad, N.; Zeng, X.; Patel, N. D.; Tan, Z.; Liu, J.; Lee, H.; Shen, S.; Campbell, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1016.
119. Nahrwold, M.; Bogner, T.; Eissler, S.; Verma, S.; Sewald, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1064.
120. Xie, L.; Zhu, S.-Y.; Shen, X.-Q.; He, L.-L.; Yang, J.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5764.
121. Yadav, J. S.; Das, S. K.; Sabitha, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11109.
122. Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019.
123. Lee, E.; Jeong, E. J.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10131.
124. Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14038.
125. Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654.
126. Xu, Y.; Chen, L.; Duan, X.; Meng, Y.; Jiang, L.; Li, M.; Zhao, G.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4377.
127. Song, Z. J.; Tellers, D. M.; Journet, M.; Kuethe, J. T.; Lieberman, D.; Humphery, G.; Zhang, F.; Peng, Z.; Waters, M. S.; Zewge, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804.
128. a) Dieckmann, M.; Kretschmer, M.; Li, P.; Rudolph, S.; Herkommer, D.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *14*, 2858; b) Dieckmann, M.; Rudolph, S.; Dreisigacker, S.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782.
129. Velvadapu, V.; Paul, T.; Wagh, B.; Glassford, I.; DeBrosse, C.; Andrade, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7516.
130. Unsworth, W. P.; Gallagher, K. A.; Jean, M.; Schmidt, J. P.; Diorazio, L. J.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 262.
131. Yamasaki, R.; Shigeto, A.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10299.
132. Ziegler, K.; Holzkamp, E.; Breil, H.; Martin, H. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 426.
133. Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337.
134. Eleuterio, H. S. *German Pat.* **1960**, 1072811.

135. Natta, G.; Dall'asta, G. Mazzanti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 723.
136. Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170.
137. Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327.
138. Calderon, N. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327.
139. Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133.
140. Jean-Louis Hérisson, P.; Chauvin, Y. *Die Makromolekulare Chemie* **1971**, *141*, 161.
141. Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.
142. S. Lewandos, G.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 789.
143. Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538.
144. Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808.
145. Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.
146. a) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265; b) Grubbs, R. H.; Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478.
147. Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
148. Howard, T. R.; Lee, J. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876.
149. Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855.
150. Gilliom, L. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 733.
151. Schrock, R. R.; Feldman, J.; Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *Macromolecules*, **1987**, *20*, 1169.
152. Jacobson, H.; Stockmayer, W. H. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1600.
153. a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95; b) Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183; c) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117; d) Mandolini, L. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 1.
154. a) Ercolani, G.; Mandolini, L.; Mencareli, P.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3901; b) Dalla Cort, A.; Mandolini, L.; Masci, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3923.
155. Rivkin, A.; Biswas, K.; Gaul, C.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081.
156. Schrock, R. R.; Meakin, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5288.
157. McLain, S. J.; Wood, C. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4558.
158. Schrock, R. R.; Rocklage, S.; Wengrovius, J.; Rupprecht, G.; Fellmann, J. *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73.
159. Wengrovius, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Missert, J. R.; Youngs, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4515.
160. a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; b) Bazan, G. C.; Khosravi, R. R.; Scrock, W. J.; Feast, V. C.; Gibson, M. B.; O'Regan, J. K.; Davis, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378; c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899.
161. a) Kress, J.; Wesolek, M.; Osborn, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *9*, 514; b) Kress, J.; Wesolek, M.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6346; c) Kress, J.; Osborn, J. A.; Green, R. M. E.; Ivin, K. J.; Rooney, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 899; d) Kress, J.; Agüero, A.; Osborn, J. A. *J. Mol. Catal.* **1986**, *36*, 1.
162. Quignard, F.; Leconte, M.; Basset, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *24*, 1816; b) Lefebvre, F.; Leconte, M.; Pagano, S.; Mutch, A.; Basset J.-M. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3209.
163. a) Jolly, P. W.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5044; b) Guerchais, V.; Astruc, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 835.
164. Green, M. L. H.; Mitchard, L. C.; Swanwick, M. G. *J. Chem. Soc. A*, **1971**, 794.
165. a) Michelotti, F. W.; Keaveney, W. P. *J. Polym. Sci. Part A* **1965**, *3*, 895; b) Rinehart, R. E.; Smith, H. P. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Lett.* **1965**, *3*, 1049; c) Porri, L.; Rossi, R.; Diversi, P.; Lucherini, A. *Die Makromolekulare Chemie* **1974**, *175*, 3097.
166. Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
167. Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
168. Stumpf, A. M.; Saive, E.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1127.
169. a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039; b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
170. a) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913; b) Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *109*, 2256; c) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

171. Wetskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490.
172. Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2647.
173. a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247; b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953; c) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546; d) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 101103; e) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360; f) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 603.
174. Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.
175. a) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791; b) Krause, J. O.; Zarka, M. T.; Anders, U.; Weberskirch, R.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965; c) Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Misutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87.
176. a) Hansen, S. M.; Volland, M. A. O.; Rominger, F.; Eisenträger, F.; Hofman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1273; b) Hansen, S. M.; Rominger, F.; Metz, M.; Hofman, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557; c) Volland, M. A. O.; Ansen, S. M.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2004**, *23*, 800.
177. a) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318; b) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038.
178. a) Connon, S. J.; Dunne, A.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403; c) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794; d) Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2733.
179. Hoveyda, A. H.; Khan, R. K. M.; Torker, S.; Malcolmson, S. J. *Catalyst-Controlled Stereoselective Olefin Metathesis, Handbook of Metathesis* **2015**, *2*, 503 (2a edició, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA).
180. Gillingham, D. G.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4534.
181. a) Ibrahim, I.; Yu, M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3844; b) Flook, M. M.; Jiang, A. J.; Schrock, R. R.; Müller, P. Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962.
182. Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307.
183. Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *479*, 88.
184. a) Endo, K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525; b) Keitz, B. K.; Endo, K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *133*, 9686.
185. McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513.
186. a) Fürstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468; b) Moxter, M.; Tillmann, J.; Füser, M.; Bolte, M.; Lerner, H.-W.; Wagner, M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 16028; b) Esfandiari, K.; Mai, J.; Ot, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2940; d) Wei, W.; Dai, X.-J.; Wang, H.; Li, C.; Yang, X.; Li, C.-J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8193.
187. a) Paternó, E.; Cheffi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341; b) Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327.
188. a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800; b) Nicolau, K. C.; Postema, H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565.
189. Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855.
190. Nicolau, K. C.; Postema, M. H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565.
191. Rainier, J. D.; Allwein, S. P.; Cox, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1380.
192. Zhang, Y.; Rohanna, J.; Zhou, J.; Iyer, K.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3208.
193. Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Rudra, A.; Covell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744.
194. Griffith, A. K.; Vanos, C. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18581.
195. a) Ludwig, J. R.; Zimmerman, P. M.; Gianino, J. B.; Schindler, C. S. *Nature*, **2016**, *533*, 374; b) Ludwig, J. R.; Phan, S.; McAtee, C. C.; Zimmerman, P. M.; Devery, J. J.; Schindler, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10832; c) Ma, L.; Li, W.; Xi, H.; Bai, X.; Ma, E.; Yan, X.; Li, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10410.
196. a) Ludwig, J. R.; Schindler, C. S. *Synlett* **2017**, *28*, 1501; b) Albright, H.; Riehl, P. S.; McAtee, C. C.; Reid, J. P.; Ludwig, J. R.; Karp, L. A.; Zimmerman, P. M.; Sigman, M. S.; Schindler, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1690.
197. Wang, S.; Lokesh, N.; Hioe, J.; Gschwind, R. M.; König, B. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4580.
198. Tran, U. P. N.; Oss, G.; Pace, D. P.; Ho, J.; Nguyen, T. V. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5145.

199. a) Naidu, V. R.; Bah, J.; Franzén, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1834; b) Ni, S.; Franzén, J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12982.
200. Catti, L.; Tiefenbacher, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 14589.
201. Tran, U. P. N.; Oss, G.; Breugst, M.; Detmar, E.; Pace, D. P.; Lyanto, K.; Nguyen, V. *ACS Catal.* **2019**, 9, 912.
202. Jin, J.; Chen, Y.; Li, Y.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2585
203. a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 449; Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3236.
204. (a) Fieser, L. F., Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, Wiley, New York, 1967, 703.* (b) Breck, D. W. *J. Chem. Ed.*, **1964**, 41, 678.
205. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
206. Parry, R. W. *Inorg. Synth.* **1970**, 12, 238.
207. Yates, P., Shapiro, B. L. *J. Org. Chem.* **1957**, 23, 759.
208. Lloyd-Jones, G. C.; Robinson, A. J.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9449.
209. Trnka, T. M., Morgan, J. P., Sanford, M. S., Wilhelm, T. E., Scholl, M., Choi, T., Ding, S., Day, M. W., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546.
210. Gallagher, M. M.; Rooney, A. D.; Rooney, J. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1252.
211. a) Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4137; b) Rojas, I.; López-Linares, F.; Valencia, N.; Bianchini, C. *J. Mol. Catal. A* **1999**, 144, 1.
212. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 79, 786; b) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 733; c) Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, D. H. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1709.
213. a) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230; b) Horning, E. C. *Organic Synthesis*, Coll. **1955**, 3, 392, Wiley, New York.
214. a) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735; b) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.
215. a) Holton, T. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4725; b) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12222.
216. De Boer, T. J.; Backer, H. J. *Organic Synthesis, Coll.* **1963**, 4, 250, Wiley, New York.
217. a) Baumgarten, R. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 484; b) Schroen, M.; Bräse, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 12186.
218. a) Kink, J.; Regitz, M. *Synthesis* **1985**, 569; b) Ye, T.; McKerverey, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8007; c) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 2886; d) Meyer, M. E.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Commun.* **2006**, 1316; e) Liu, Y.; Zhang, Y.; Jee, N.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1605.
219. Kaufman, G. M.; Smith, J. A.; Vander Stouw, G. G.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 935.
220. Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1789.
221. Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice* **2006**, Springer Science & Business Media, Inc.
222. Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis* **1986**, Elsevier Inc.
223. Applequist, D. E.; Babad, H. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 288.
224. Rullière, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5777.
225. Lummiss, J. A. M.; Ireland, B. J.; Sommers, J. M.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2014**, 6, 459.
226. Hiller, A.; Patt, J. T.; Steinbach, J. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, 44, 955.
227. Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1458.
228. Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9542.

229. Kaufman, G. M.; Smith, J. A.; Vander Stouw, G. G.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 935.
230. Li, H.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2943.
231. Li, H.; Shangguan, X.; Zhang, Z.; Huang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 448.
232. a) Nikolaev, V. A.; Zakharova, V. M.; Hennig, L.; Sieler, J. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 507; b) Deshpande, M. N.; Wehri, S.; Jawdosiuik, M.; Guy, G. T.; Bennett, D. W.; Cook, J. M.; Depp, M. R.; Weiss, U. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2437; c) Sakharov, P. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8304; d) Rodina, L. L.; Galiullina, S. V.; Matyushina, N. V.; Nikolaev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1882; e) Klein, H.-F.; Ellrich, K.; Hammerschmitt, B.; Koch, U.; Cordier, G. *Zeitschrift für Naturforschung B* **1990**, *45*, 1291; f) Schneider, C.; LaFortune, J. H. W.; Melen, R. L.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 12742.
233. Baratta, W.; Del Zotto, A.; Rigo, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5091.
234. Yadav, S. N.; Kumar, V.; Singh, R. N.; Shubhra, P. *Res. J. Chem. Sci.* **2013**, *3*, 81.
235. Monma, S.; Sunazuka, T.; Hagai, K.; Arai, T.; Shiomi, K.; Matsui, R.; Ohmura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5601.
236. Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819.
237. Yadav, J. S.; Niranjana Kumar, N.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2007**, *8*, 1175.
238. Peed, J.; Domínguez, I. P.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J. E.; Kociok-Kohn, G.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3592.
239. Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129.
240. Pattenden, G.; Critcher, D. J.; Remuiñán, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 353.
241. Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Straub, J. A.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117.
242. Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.
243. Mohamadi, F.; Richards, N. G.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

