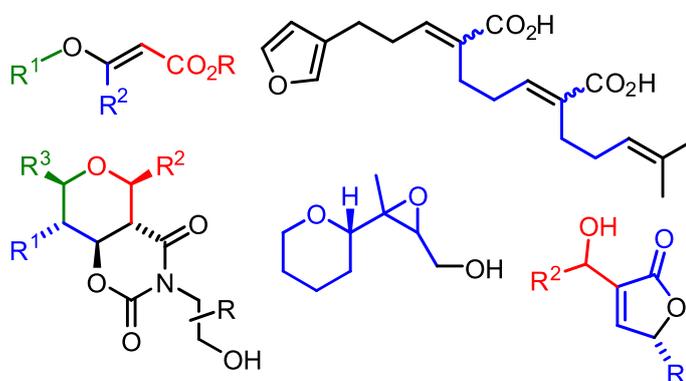


NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS ORIENTADAS A LA OBTENCIÓN DE FRAGMENTOS ESTRUCTURALES PRESENTES EN PRODUCTOS NATURALES



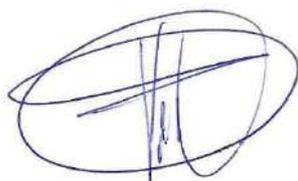
Memoria presentada por
Sergio Joaquín Álvarez Méndez
bajo la dirección del **Dr. Víctor Sotero Martín García**
y la **Dra. Cefina Elena García González**
para optar al grado de Doctor por la Universidad de La Laguna

*Departamento de Química Orgánica
Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González"*

D. Víctor S. Martín García, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna y Dña. Celina E. García González, Profesora Contratado Doctor Tipo I del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna,

INFORMAN: que la memoria de Tesis titulada *“Nuevas Estrategias Sintéticas Orientadas a la Obtención de Fragmentos Estructurales Presentes en Productos Naturales”* realizada en las dependencias del Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González” durante los cursos académicos 2011-12, 2012-13, 2013-14, 2014-15 y 2015-16, reúne los requisitos de calidad necesarios para constituir la Tesis Doctoral que presenta el Licenciado Sergio Joaquín Álvarez Méndez para optar al grado de Doctor por la Universidad de La Laguna.

La Laguna, mayo de 2016



Dr. Víctor Sotero Martín García



Dra. Celina Elena García González

“Siempre se llega a alguna parte si se camina lo bastante”

Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas, Lewis Carroll

Índice

Índice	7
Agradecimientos	9
Convenio de abreviación	11
Summary.....	17
Prólogo	19
Capítulo 1: Síntesis y Derivatización de Vinil Éteres	23
Capítulo 2: Síntesis de los Ácidos Thymifodioicos	259
Capítulo 3: Síntesis Estereoselectiva de Tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-Pentasustituidos	449
Annexes: Epoxyalcohols, Butenolides, General Experimental Methods, Biostudies, Index of Molecules, Appendix of Publications.....	953

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría hacer mención a las distintas entidades que, a lo largo de estos años, han apoyado la realización de esta tesis: sin ellas, el desarrollo de la investigación recogida en estas páginas no hubiera sido posible. Por ello, me gustaría agradecer los proyectos CTQ2008-06806-C02-01/BQU, CTQ2011-28417-C02-01 y CTQ2014-56362-C2-1-P, concedidos por el Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), así como el proyecto IMBRAIN (FP7-REGPOT-2012-CT2012-31637-IMBRAIN). También agradezco todas las ayudas recibidas durante el periodo de mi formación pre-doctoral: la “Beca de colaboración” (Ministerio de Educación), la “Beca FPI” (Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información), la “Beca FPU” (Ministerio de Educación) y la “Ayuda para la realización de estancias en otros centros asociadas al desarrollo de tesis doctorales” (Universidad de La Laguna). Asimismo, se agradece la financiación concedida a la ULL por la Consejería de Economía, Industria, Comercio y Conocimiento, cofinanciada en un 85% por el Fondo Social Europeo, para gastos de edición de la tesis doctoral.

Siguiendo un orden cronológico, me gustaría agradecer la inspiradora labor de los profesores que, a lo largo de mi vida, estimularon mi interés por convertir cada día en una oportunidad de descubrir algo nuevo. Especialmente, a Antonio Galindo Brito, de la ULL, y a Domingo Domínguez Francisco, de la USC, que, en cierta medida, son “culpables” de que mis pasos siguieran el camino de la Química Orgánica. A mi padrino, Jorge Triana Méndez, de la ULPG, por ponerme en contacto con el grupo con el que he tenido el honor de compartir el viaje que recogen estas páginas.

A mis directores de tesis: a Víctor por haberme acogido en su grupo y por haber compartido conmigo sus brillantes ideas y su enorme devoción por la investigación; a Celina, por su exquisita pulcritud y profesionalidad, por su incesante disposición a escucharme y, sobre todo, por ser mi compañera de batallas en esta aventura. Gracias a los dos por el afecto y el aliento recibido, por fomentar mi autonomía y mi rigor científico y, en definitiva, por haberme hecho llegar hasta aquí.

A todos los fantásticos integrantes, pasados y presentes, de nuestro grupo de investigación, así como a nuestros allegados del CSIC y a los que nos han visitado mediante estancias de investigación. Más allá de nuestro grupo, también me gustaría agradecer el placentero cruce de saludos y las agradables conversaciones en los pasillos con el resto de compañeros y personal del IUBO. Ha sido un placer compartir estupendos momentos con todos ellos a lo largo de estos años, y siempre habrá una parte suya en estas páginas.

A Manuel Alcarazo: mi inmensa gratitud por haberme acogido durante tres meses en su grupo de investigación en Mülheim an der Ruhr (Alemania), y por haberme inspirado profundamente con su visión de la Química y por su excelente forma de relacionarse con sus investigadores. Y, por supuesto, a Nuria Ortega, por sus amables consejos y apoyo durante mi estancia.

A mis amigos y familia, por sus esfuerzos para entender que la investigación es absorbente, desafiante, frustrante y, afortunadamente, gratificante cuando a la suerte le da por aliarse de tu lado. Especialmente a mis padres, por su incondicional apoyo, por haberme educado con tanto cariño, inculcándome la pasión por la lectura, la avidez de conocimiento y la importancia del esfuerzo; a mi hermana, porque sin su estimulante sarcasmo no sería lo que soy, ni probablemente hubiera llegado hasta aquí; a mi abuela, por ser la más ilusionada con este libro.

Finalmente, no me gustaría terminar estas páginas sin admitir, loco de mí, que me ha encantado recopilar las frustraciones y alegrías que dan vida a las baldosas que visten este camino: globalmente, he disfrutado tejiendo y escribiendo esta tesis. Por tanto, finalizo agradeciendo a J. K. Rowling y a Tom Riddle, por hacerme creer que se puede poner una parte de tu alma en un libro; y de nuevo a ellos y, por supuesto, a Katy, por enseñarme que se puede poner una parte de tu alma en otra persona.

Convenio de abreviación¹

2D	bidimensional
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
°C	grado(s) Celsius
®	marca registrada
(R)	uno de los enantiómeros de un centro quiral; del latín <i>rectus</i> , derecho
(S)	el otro de los enantiómeros de un centro quiral; del latín <i>sinister</i> , izquierdo
[α]²⁵_D	rotación óptica específica determinada a 25 °C y a 589.3 nm (línea D de la luz de sodio) en una celda de 10 cm
Å	ångström(s)
δ	desplazamiento químico
Δ	calor; también se utiliza, delante de una variable, para indicar un cambio en el valor de dicha variable
λ	longitud de onda
μL	microlitro(s)
μmol	micromol(s)
v_{max}	frecuencia máxima
π	enlace químico covalente formado por el solapamiento de dos lóbulos de un orbital con dos lóbulos de otro orbital
σ	enlace químico covalente formado por el solapamiento frontal de dos orbitales
Ac	Acetilo
acac	acetil acetonato
approx.	aproximadamente (del inglés “approximately”)
aq	acuoso (del inglés “aqueous”)
AD-mix	mezcla de dihidroxilación asimétrica
AIBN	azobisisobutironitrilo
Ar	sustituyente aromático
anti	hace referencia a sustituyentes que adoptan regiones opuestas del espacio, o a procesos químicos conducentes a éstos
atm	atmósfera(s)
ATR	reflexión total atenuada (del inglés “attenuated total reflection”)
B	catalizador básico
Bn	bencilo
bp	punto de ebullición (del inglés “boiling point”)

¹ No se han incluido las abreviaturas correspondientes a los autores, libros, patentes y revistas científicas referenciadas durante la tesis. No se han incluido muchas de las abreviaturas y extranjerismos usados de forma puntual dado que, en esos casos, su definición se halla en el texto, esquemas o figuras donde se han empleado. Se ha optado por escribir el nombre completo de la especie de los distintos seres vivos cuando se nombran por primera vez; en sucesivas menciones, la primera palabra se abrevia utilizando la inicial seguida de un punto. Para las abreviaturas correspondientes a la multiplicidad de las señales obtenidas mediante NMR, véase la sección “*Annex III*”. Se han omitido las abreviaturas correspondientes a las líneas celulares y técnicas de ensayos biológicos.

Bu	butilo
c	Concentración, expresada en 10 mg/mL, utilizada en la descripción de la rotación óptica específica
c-	ciclo- (indicador de un enlace a un sustituyente cíclico alifático)
calcd	calculado
CAS	número de registro CAS (asignado por la Sociedad Americana de Química a través de su división “Chemical Abstracts Service”)
cis	descriptor de la estereoisomería de un doble enlace en el que los sustituyentes sobre carbonos contiguos se encuentran en la misma región del espacio
cm	centímetro(s)
cm⁻¹	centímetro recíproco(s)
COSY	espectroscopía de correlación (del inglés “correlation spectroscopy”)
CSA	ácido canforsulfónico (del inglés “camphorsulfonic acid”)
Cy	ciclohexilo (del inglés “cyclohexyl”)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
DEPT	aumento sin distorsión por transferencia de polarización (del inglés “distortionless enhancement by polarization transfer”)
DET	tartrato de dietilo (del inglés “diethyl tartrate”)
DFT	teoría del funcional de la densidad (del inglés “density functional theory”)
DHP	dihidropirano
DHQ	dihidroquinina
DHQD	dihidroquinidina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio (del inglés “diisobutylaluminium hydride”)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N'</i> -dimetilamino piridina
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin (del inglés “Dess-Martin periodinane”)
DMSO	dimetilsulfóxido
dr	relación diastereomérica (del inglés “diastereomeric ratio”)
Dr(es).	doctor(es)
E	descriptor de la estereoquímica absoluta de un doble enlace en el que los grupos de mayor prioridad sobre carbonos contiguos se encuentran en lados opuestos del doble enlace (del alemán “entgegen”, que significa opuesto)
E2	reacción de eliminación bimolecular
e.g.	por ejemplo (abreviatura inglesa)
EAP	reacción Evans Aldol-Prins
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético (del inglés “ethylenediaminetetraacetic acid”)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto electrónico (del inglés “electron ionization”)
equiv	equivalente(s)

er	relación enantiomérica (del inglés “enantiomeric ratio”)
ESI	ionización por electro-espray (del inglés “electrospray ionization”)
Et	etilo
<i>et al.</i>	y otros
FTIR	espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (del inglés “Fourier transform infrared spectroscopy”)
g	gramo(s)
GOESY	espectroscopía de efecto nuclear mejorado por gradient (del inglés “gradient-enhanced nuclear Overhauser effect spectroscopy”)
h	hora(s)
HMBC	espectroscopía de correlación heteronuclear a más de un enlace (del inglés “heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy”)
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia (del inglés “high-performance liquid chromatography”)
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución (del inglés “high resolution mass spectroscopy”)
HSQC	espectroscopía de correlación heteronuclear de único cuanto (del inglés “heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy”)
HSQCed	HSQC editado
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	hercio(s)
<i>i-</i>	iso- (indicador de un enlace a un grupo alifático portador de $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); también es frecuente encontrarlo como “ <i>i-</i> ”, aunque en esta tesis se empleará siempre en cursiva
IC₅₀	concentración que produce una inhibición del 50% (del inglés “half maximal inhibitory concentration”)
ir	relación isomérica (del inglés “isomeric ratio”)
IR	infrarrojo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (del inglés “International Union of Pure and Applied Chemistry”)
<i>J</i>	constante de acoplamiento en espectroscopía de NMR
kg	kilogramo(s)
KHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (del inglés “potassium bis(trimethylsilyl)amide”)
km²	kilómetro(s) cuadrado(s)
L	ligando; litro(s)
LA	ácido de Lewis (del inglés “Lewis acid”)
LDA	diisopropilamiduro de litio (del inglés “lithium diisopropylamide”)
M	concentración molar en mol(es)/litro(s); metal
M. Sci.	ostentador de un título de Máster (del inglés “master of Science”)
<i>m-</i>	<i>meta-</i>
m/z	relación masa/carga en espectrometría de masas

MAP	reacción Mukaiyama Aldol-Prins
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico (del inglés “ <i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid”)
MCR	reacción multi-componente
Me	metilo
MHz	metahercio(s)
mg	miligramo(s)
min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
mmol	milimol(s)
mp	punto de fusión (del inglés “melting point”)
MS	espectrometría de masas (del inglés “mass spectrometry”)
Ms	mesilo
ms	tamiz molecular (del inglés “molecular sieves”)
n	como subíndice después de paréntesis en la representación de moléculas: número de átomos en una cadena alquílica
n.d.	producto de reacción no detectado
<i>n</i>-	isómero lineal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
nm	nanómetro(s)
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMR	resonancia magnética nuclear (del inglés “nuclear magnetic resonance”)
NOESY	espectroscopía de NOE (del inglés “nuclear Overhauser effect spectroscopy”)
Nu	nucleófilo
<i>o</i>-	<i>orto</i> -
P	grupo protector
p	presión
p. ej.	por ejemplo
<i>p</i>-	<i>para</i> -
PA	fosfonato-aldehído (del inglés “phosphonate-aldehyde”)
PCC	clorocromato de piridinio (del inglés “pyridinium chlorochromate”)
Ph	fenilo (del inglés “phenyl”)
PHAL	ftalazina (del inglés “phthalazine”)
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	parte(s) por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio (del inglés “pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate”)
Pr	propilo
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico (del inglés “ <i>p</i> -toluenesulfonic acid”)
Py	piridina (del inglés “pyridine”)
R	sustituyente
Rdto	rendimiento
ref.	referencia
<i>R</i>_F	factor de retraso (del inglés “retardation factor”)
rt	temperatura ambiente (del inglés “room temperature”)

SAD	dihidroxiación asimétrica de Sharpless (del inglés “Sharpless asymmetric dihydroxylation”)
S_N2	reacción de sustitución nucleofílica bimolecular
sp²	hibridación de un orbital s (del inglés “sharp”) y dos orbitales p (del inglés “principal”)
Supp. Info	información suplementaria de una publicación (del inglés “Supporting information”)
syn	hace referencia a sustituyentes que adoptan una misma región del espacio, o a procesos químicos conducentes a éstos (del inglés)
T	temperatura
t	tiempo
t-	<i>tert-</i> (indicador de un enlace a la posición terciaria –C(CH ₃) ₃)
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio (del inglés “tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride”)
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo (del inglés “ <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl”)
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TEA	triethylamina
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxil
<i>tert-</i>	indicador de un enlace a la posición terciaria –C(CH ₃) ₃
TES	triethylsililo
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético (del inglés “trifluoroacetic acid”)
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
THP-Xc	tetrahidropirano portador de un auxiliar quiral en su posición 3
THPy	tetrahidropiridina (del inglés “tetrahydropyridine”)
TIPS	triisopropilsililo
TLC	cromatografía en capa fina (del inglés “thin layer chromatography”)
TMS	trimethylsililo
TOF	tiempo de vuelo (del inglés “time of flight”)
Tr	tritilo
<i>trans</i>	descriptor de la estereoisomería de un doble enlace en el que los sustituyentes se encuentran en lados opuestos
Ts	tosilo
UV	ultravioleta
W	vatio(s)
w/v	porcentaje masa/volumen: (g de soluto/mL de disolución)·100 (del inglés “weight/volumen”)
wt. %	concentración porcentual en masa: (g de soluto/g totales)·100 (del inglés “weight percent”)
X	halógeno; puntualmente puede hacer mención a otro sustituyente

Xc auxiliar quiral
Z descriptor de la estereoquímica absoluta de un doble enlace en el que los grupos de mayor prioridad sobre carbonos contiguos se encuentran en el mismo lado del doble enlace (del alemán “zusammen”, que significa juntos)

Summary

This thesis focuses on the development of new synthetic strategies oriented to the obtaining of structural moieties found in natural products. Concretely, several oxygenated scaffolds have been deeply studied throughout different research lines. Firstly, a general and robust method for the synthesis of valuable vinyl ether was developed, and those structures were submitted to several transformations to achieve a varied family of derivatives. Secondly, the first total syntheses of natural products 2,6-(*Z,E*)-thymifodioic acid and bioactive 2,6-(*E,E*)-thymifodioic acid, as well as their two non-naturally occurring stereoisomers and their four dimethyl diester, was achieved. Thirdly, it was developed the first general method for the synthesis of treasured 2,3,4,5,6-pentasubstituted tetrahydropyrans; those structures were obtained, via a novel Evans Aldol-Prins (EAP) strategy, with good yields, excellent diastereoselectivities and allowing the introduction of a panoply of substituents and stereochemical patterns. Last but not least, several epoxy alcohols analogues to those found in natural products 15,16-epoxythyriferols A and B were synthesized, and also a battery of 2,4-disubstituted butenolides was prepared, employing in both cases methodologies developed by Sharpless.

Prólogo

*“Estamos adquiriendo conocimiento; la ciencia nos lo proporciona.
A partir de ahora precisamos también cordura”*

Isaac Asimov.

El dolor y la enfermedad han sido compañeros del ser humano a lo largo de toda su existencia y, por consiguiente, una importante motivación en el camino hacia la comprensión del universo que nos rodea. Desde los albores de la humanidad, la observación de la naturaleza, así como la interacción con ella, dio origen a una gran variedad de supersticiones de cuestionable bondad y utilidad. Afortunadamente, de forma paralela se fue adquiriendo un conocimiento útil que se fue transmitiendo de generación en generación, enriqueciéndose, como norma general, con el paso de los años. De esta forma, en los primeros asentamientos humanos ya estaba presente la medicina tradicional, adquiriendo el curandero-investigador un rol importante dentro de la comunidad. Es a partir del Renacimiento cuando las incipientes ciencias se entrelazaron con la medicina tradicional y, además, la divulgación del conocimiento, aunque limitada a determinados estratos sociales, se vio facilitada por la invención de la imprenta. En los siglos posteriores, la ciencia continuó su inexorable desarrollo y, a medida que se propagaba por la población, eran más los adeptos que sucumbían a la avidez de conocimientos y que se animaban a aportar su pequeño grano de arena a la gran torre que estaba edificando la humanidad. Así, la ciencia y la tecnología, aunque la humanidad haya insistido en profanarlas de forma recurrente para provocar guerra y miseria, se han convertido en un vertiginoso vórtice que, magnificado en las últimas décadas por el lazo global que supone internet, parece más poderoso que nunca. Y es en este contexto donde surge este, ojalá, grano de arena que tiene ahora entre sus manos: *“Nuevas Estrategias Sintéticas Orientadas a la Obtención de Fragmentos Estructurales Presentes en Productos Naturales”*.

El título es, simplemente, un pretexto para aglutinar los resultados que se desprenden de las distintas líneas de investigación trabajadas durante este periplo de cinco años. Por ende, cada capítulo de esta tesis se centra, de modo independiente, en cada uno de los campos de trabajo arados durante este tiempo. Eso sí, se atisba un hilo conductor a través de todos ellos, que no es otro que nuestro interés, a lo largo de este viaje, en la síntesis de estructuras oxigenadas, de enorme recurrencia en los productos naturales. Quizás por eso el *leitmotiv* de esta tesis lo componen varias imágenes de El Camino de Santiago, un marco apropiado para reflejar esta larga travesía, en la que un solo paso puede trazar el sendero a seguir en una encrucijada, en la que el conocimiento es mayor cuanto más cerca está la meta y, sobre todo, en la que las vivencias y compañeros de viaje son la mayor riqueza que atesorará la memoria.

Fruto de este viaje surge la presente tesis doctoral, que se compone de tres capítulos y cinco anexos. Para la escritura de los capítulos se optó por usar, principalmente, el idioma español, aunque las conclusiones y la parte experimental de cada uno de ellos se encuentra en inglés; por su parte, los anexos se han escrito íntegramente en inglés. El contenido de los capítulos se recoge, brevemente, en los párrafos siguientes; respecto a los anexos, es necesario

indicar que la temática de los mismos es muy variada. Los dos primeros recogen dos trabajos de investigación de menor extensión que los descritos en los capítulos: por un lado, se aborda la síntesis de epoxi-alcoholes como apoyo para la determinación estructural de los productos naturales 15,16-epoxithyrsiferoles A and B; por otro lado, se recopila nuestra investigación orientada a la síntesis de butenólidos 2,4-disustituidos. El tercer anexo recopila la información relativa a los materiales y técnicas empleados para llevar a cabo la investigación almacenada en estas páginas. El cuarto anexo indica, sucintamente, algunos ensayos biológicos llevados a cabo con muchos de los productos que se han sintetizado. El quinto anexo se presenta como una compilación de la mayoría de las moléculas sintetizadas durante la tesis, de forma que se facilite la correlación de cada estructura con el número que le ha sido asignado. Finalmente, el sexto anexo consiste en un apéndice de las cinco publicaciones en las que he participado y que han visto la luz durante el desarrollo de esta tesis, estando cuatro de ellas directamente relacionadas con el material recopilado en ella. Veamos, pues, qué nos aguarda en los capítulos de esta tesis...

El primero se vertebra en torno a la figura de los vinil éteres: por un lado, se desarrolla un método general para su síntesis, y se aplica en la preparación de un variado abanico de compuestos para su evaluación biológica; por otro lado, se estudia la derivatización de los mismos, con perspectivas a emplearlos como precursores de anillos oxigenados de tamaño medio.

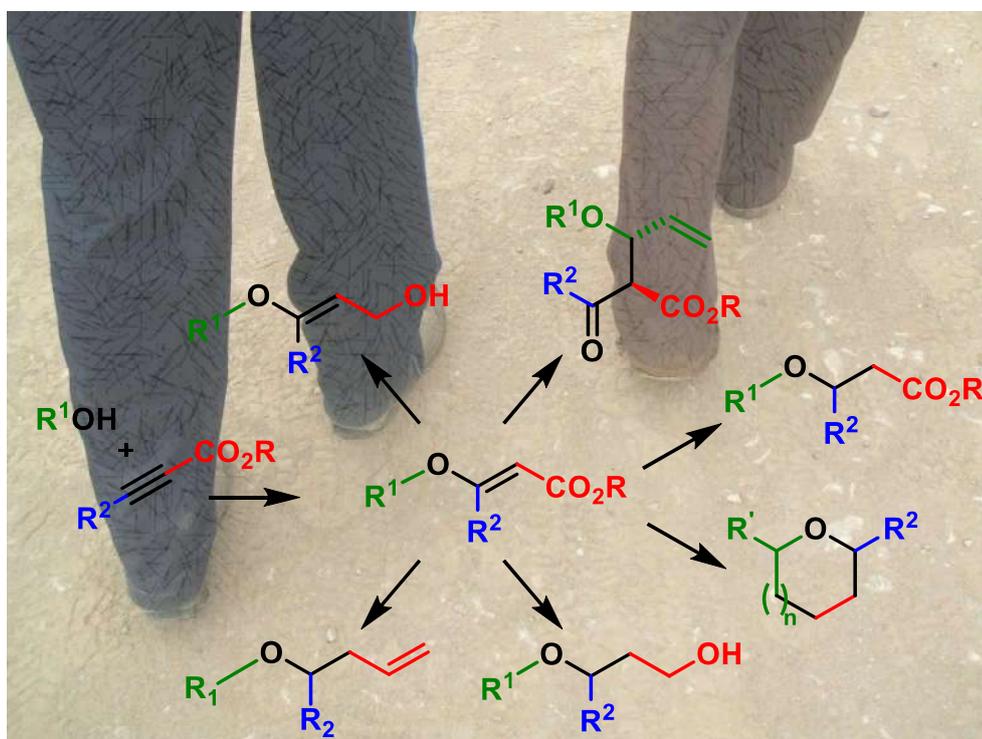
El segundo capítulo aborda la síntesis y el estudio de la reactividad de los ambivalentes fosfonato-aldehídos, así como su aplicación en la síntesis iterativa de furanoterpenoides acíclicos portadores de grupos carbonílicos α,β -insaturados. De la mano de estas estructuras se logra la primera síntesis total de los ácidos 2,6-(*Z,E*) y 2,6-(*E,E*) thymifodioicos, dos productos naturales de los cuales el segundo presenta bioactividad frente a las larvas del escarabajo *Tenebrio molitor*.

El tercer, y más extenso, capítulo de la tesis se centra en el estudio de la combinación de la adición aldólica de Evans y de la ciclación de Prins. De dicha unión nace un método general para la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos con excelentes rendimientos y estereoselectividades. Sin pretender menospreciar la investigación recogida en los capítulos anteriores, personalmente considero que ésta se convirtió en la línea de investigación más apasionante y, además, la que puede resultar más fructífera de cara a la creación de nuevas rutas de investigación.

Y sin más dilación, me gustaría terminar estas líneas deseando sinceramente que el lector disfrute leyendo esta tesis tanto como yo disfruté escribiéndola.

CAPÍTULO 1

SÍNTESIS Y DERIVATIZACIÓN DE VINIL ÉTERES



“S.J.A.-M. y Patricia Rodríguez Hurtado en Ponferrada”

Fotografía: Alejandro Valido Flores

“Caminante, no hay camino:
se hace camino al andar”

Antonio Machado

“Descubriendo mundos día tras día,
mar tras mar, camino a través del tiempo,
el paraíso allí estará. Corriendo perdido,
huracán de sueños soy”

Sueños, Hybris

Índice

Índice	25
1.- Objetivos	29
2.- Introducción	30
2.1.- Síntesis y aplicaciones de los vinil éteres.....	30
2.2.- Interés biológico de los vinil éteres.....	34
3.- Resultados y discusión	37
3.1.- Optimización de la síntesis de vinil éteres	37
3.2.- Síntesis y derivatización de vinil éteres	40
3.2.1.- Síntesis de alcoholes alílicos vía reducción de los vinil éteres	40
3.2.2.- Reagrupamiento de Claisen.....	41
3.2.3.- Síntesis de vinil éteres trisustituidos	44
3.2.4.- Hidrogenación de vinil éteres.....	47
3.2.5.- Homologación de vinil éteres.....	52
3.3.- Aproximación a la síntesis de oxaciclos partiendo de vinil éteres	54
3.4.- Síntesis de vinil éteres orientados a estudios biológicos.....	56
4.- Conclusions	60
5.- Experimental section	61
5.1.- General experimental methods.....	61
5.2.- General experimental procedures.....	61
5.2.1.- General procedure “A” for the synthesis of vinyl ethers 1 (with R ² = H, starting from methyl propiolate).....	61
5.2.2.- General procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers 1 (with R ² = alkyl chain or aryl group, starting from methyl or ethyl 2-alkynoate)	61
5.2.3.- General procedure for the synthesis of allylic alcohols 4	62
5.2.4.- General procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers	62
5.2.5.- General procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers	62
5.2.6.- General procedure for the olefination of aldehydes	63
5.3.- Procedure and characterization of each product	64
5.3.1.- Description of vinyl ethers 1 and transesterificated 1' (if it happens)	64
5.3.1.1.- Methyl (<i>E</i>)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (1a) and octan-2-yl (<i>E</i>)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (1a')	64

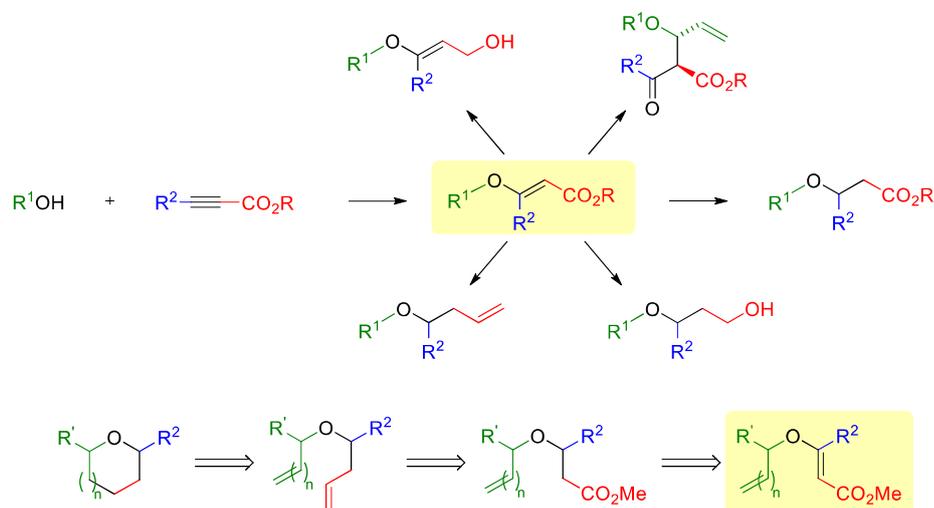
5.3.1.2.- Methyl (<i>S,E</i>)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)acrylate (1b)	68
5.3.1.3.- Methyl (<i>E</i>)-3-((5-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)acrylate (1c)	70
5.3.1.4.- Methyl (<i>E</i>)-3-(but-3-en-2-yloxy)acrylate (1d)	72
5.3.1.5.- Methyl (<i>E</i>)-3-(hepta-1,6-dien-4-yloxy)acrylate (1e)	74
5.3.1.6.- Methyl (<i>E</i>)-3-(hept-6-en-3-yloxy)acrylate (1f).....	76
5.3.1.7.- Methyl (<i>E</i>)-3-(pent-4-en-2-yloxy)acrylate (1g).....	78
5.3.1.8.- Methyl (<i>E</i>)-3-(but-3-yn-2-yloxy)acrylate (1h)	80
5.3.1.9.- Methyl (<i>E</i>)-3-(pent-4-yn-2-yloxy)acrylate (1i).....	82
5.3.1.10.- Methyl (<i>E</i>)-3-(1-phenylethoxy)acrylate (1j).....	84
5.3.1.11.- Methyl (<i>E</i>)-3-(2-oxo-1,2-diphenylethoxy)acrylate (1k).....	86
5.3.1.12.- Methyl (<i>E</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)acrylate (1l).....	88
5.3.1.13.- Methyl (<i>E</i>)-3-(((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-((<i>R</i>)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (1m) and (8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-((<i>R</i>)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-yl (<i>E</i>)-3-(((8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-((<i>R</i>)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (1m')	90
5.3.1.14.- Methyl (<i>E</i>)-3-(2-bromopropoxy)acrylate (1n).....	94
5.3.1.15.- Methyl (<i>E</i>)-3-((1-bromopropan-2-yl)oxy)acrylate (1o).....	96
5.3.1.16.- Methyl (<i>R,E</i>)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1p) and (<i>R</i>)-hex-5-en-2-yl (<i>E</i>)-3-(((<i>R</i>)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (1p')	98
5.3.1.17.- Methyl (<i>S,E</i>)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1q) and (<i>S</i>)-hex-5-en-2-yl (<i>E</i>)-3-(((<i>S</i>)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (1q')	102
5.3.1.18.- Methyl (<i>E</i>)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylpropoxy)acrylate (1r)	106
5.3.1.19.- Methyl (<i>E</i>)-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(dimethylamino)-1-phenylpropoxy)acrylate (1s)	108
5.3.1.20.- Methyl (<i>S,E</i>)-3-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)acrylate (1t) .	110
5.3.1.21.- Methyl (<i>R,E</i>)-3-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)acrylate (1u)	112
5.3.1.22.- Methyl (<i>E</i>)-3-butoxyacrylate (1v) and butyl (<i>E</i>)-3-butoxyacrylate (1v') ..	114
5.3.1.23.- Methyl (<i>E</i>)-3-(decyloxy)acrylate (1w), decyl (<i>E</i>)-3-(decyloxy)acrylate (1w') and decyl (<i>E</i>)-3-methoxyacrylate (1w'').....	118
5.3.1.24.- Methyl (<i>E</i>)-3-(tetradecyloxy)acrylate (1x)	124
5.3.1.25.- Methyl (<i>E</i>)-3-(((<i>E</i>)-3-(decyloxy)allyl)oxy)acrylate (1y)	126

5.3.1.26.- Methyl (<i>E</i>)-3-(((<i>E</i>)-3-(decyloxy)allyl)oxy)oct-2-enoate (1z).....	128
5.3.1.27.- Methyl (<i>E</i>)-3-(pent-4-en-2-yloxy)oct-2-enoate (1aa).....	130
5.3.1.28.- Methyl (<i>E</i>)-3-(decyloxy)oct-2-enoate (1ab)	132
5.3.1.29.- Methyl (<i>S,E</i>)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)oct-2-enoate (1ac) ...	134
5.3.1.30.- Ethyl (<i>S,E</i>)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)pent-2-enoate (1ad) ...	136
5.3.1.31.- Methyl (<i>E</i>)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (E-1ae) and methyl (<i>Z</i>)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (Z-1ae).....	138
5.3.1.32.- Dimethyl 2-(decyloxy)fumarate (Z-1af), dimethyl 2-(decyloxy)maleate (E-1af) and 1-decyl 4-methyl but-2-ynedioate (1af')	142
5.3.1.33.- (<i>S</i>)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)fumarate (Z-1ag) and (<i>S</i>)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)maleate (E-1ag)	148
5.3.1.34.- Methyl (<i>E</i>)-3-(4-hydroxybutoxy)oct-2-enoate (1ah)	152
5.3.1.35.- Methyl (<i>E</i>)-3-(4-(cyclohexylmethoxy)butoxy)oct-2-enoate (1ai)	154
5.3.1.36.- Methyl (<i>E</i>)-3-((5-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)oct-2-enoate (1aj)	156
5.3.1.37.- Methyl (<i>E</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)hept-2-enoate (1ak).....	158
5.3.1.38.- Methyl (<i>E</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (1al) and 9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl (<i>E</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (1al')	160
5.3.1.39.- Methyl (<i>Z</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (1am) and 9 <i>H</i> -Fluoren-9-yl (<i>Z</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (1am').....	164
5.3.1.40.- Methyl (<i>Z</i>)-3-methoxy-3-phenylacrylate (1an).....	168
5.3.1.41.- Methyl (<i>E</i>)-3-((9-butyl-9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)acrylate (1ao)	170
5.3.1.42.- Methyl (<i>E</i>)-3-((9-(phenylethynyl)-9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)acrylate (1ap)....	172
5.3.1.43.- Methyl (<i>E</i>)-3-(benzhydryloxy)acrylate (1aq)	174
5.3.2.- Dimethyl 3,3'-oxy(2 <i>E</i> ,2' <i>E</i>)-diacrylate (2).....	176
5.3.3.- Dimethyl (<i>E</i>)-hex-2-en-4-ynedioate (3)	178
5.3.4.- Description of allylic alcohols 4	180
5.3.4.1.- (<i>E</i>)-3-(Decyloxy)prop-2-en-1-ol (4a).....	180
5.3.4.2.- (<i>E</i>)-3-(((<i>E</i>)-3-(Decyloxy)allyl)oxy)prop-2-en-1-ol (4b)	182
5.3.5.- Methyl 2-(1-(decyloxy)allyl)-3-oxooctanoate (5b).....	184
5.3.6.- (<i>E</i>)-Didecyl 2-(prop-1-en-1-yl)malonate (6).....	186
5.3.7.- Methyl (<i>Z</i>)-2-allylidene-3-oxooctanoate (7)	188
5.3.8.- Description of esters 8	190
5.3.8.1.- Methyl 3-(decyloxy)octanoate (8a).....	190
5.3.8.2.- Dimethyl 2-(((<i>S</i>)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)succinate (8b)	192

5.3.8.3.- Ethyl 3-(((<i>S</i>)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)pentanoate (8c)	196
5.3.8.4.- Methyl 3-(((<i>S</i>)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)octanoate (8d).....	198
5.3.8.5.- Methyl 3-(4-hydroxybutoxy)octanoate (8e)	202
5.3.8.6.- Methyl 3-(4-(cyclohexylmethoxy)butoxy)octanoate (8g)	204
5.3.8.7.- Methyl 3-methoxyoctanoate (8h)	206
5.3.8.8.- Methyl 3-(hept-6-en-3-yloxy)propanoate (8i)	208
5.3.8.9.- Methyl 3-(decyloxy)propanoate (8j)	210
5.3.8.10.- Methyl 3-(pent-4-en-2-yloxy)octanoate (8k)	212
5.3.8.11.- Methyl 3-(but-3-en-2-yloxy)propanoate (8l).....	214
5.3.8.12.- Methyl 3-((5-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)octanoate (8m)	216
5.3.8.13.- Methyl 3-((dodecahydro-1 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)propanoate (8n).....	218
5.3.9.- Methyl (<i>E</i>)-2-(hydroxymethyl)hex-4-enoate (9)	220
5.3.10.- Description of homoallylic ethers 10	222
5.3.10.1.- 1-(Non-1-en-4-yloxy)decane (10a)	222
5.3.10.2.- 4-(Pent-4-en-1-yloxy)non-1-ene (10f).....	224
5.3.10.3.- 4-(Hex-5-en-2-yloxy)non-1-ene (10g).....	226
5.3.11.- Description of diols 11	230
5.3.11.1.- 3-(((<i>S</i>)-1-Hydroxypropan-2-yl)oxy)octan-1-ol (11a)	230
5.3.11.2.- 3-(4-Hydroxybutoxy)octan-1-ol (11b)	234
5.3.11.3.- 3-((5-Hydroxypentan-2-yl)oxy)octan-1-ol (11c).....	236
5.3.12.- 1-Iodo-3-(4-iodobutoxy)octane (12).....	240
5.3.13.- 3-(4-Oxobutoxy)octanal (14).....	242
5.3.14.- 5-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-ol (15).....	244
5.3.15.- 3-((5-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)octan-1-ol (16).....	246
5.3.16.- (<i>E</i>)-3-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)acrylic acid (17)	248
5.3.17.- 9 <i>H</i> -Fluorene (18)	250
5.3.18.- Methyl (<i>E</i>)-4-((9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (19)	252
5.3.19.- 9-Butyl-9 <i>H</i> -fluoren-9-ol (20).....	254
5.3.20.- 9-(Phenylethynyl)-9 <i>H</i> -fluoren-9-ol (21).....	255

1.- Objetivos¹

- 1) Desarrollar un método general para la síntesis de vinil éteres por combinación de alcoholes de diversa naturaleza (R^1OH) y de alquinos directamente unidos a grupos éster ($R^2C\equiv CCO_2R$).
- 2) Estudiar la derivatización de vinil éteres como ruta de acceso a variadas familias de compuestos.
- 3) Evaluar la utilidad de los vinil éteres como precursores en la síntesis de oxaciclos.
- 4) Preparar una batería de vinil éteres con distintos sustituyentes, y de derivados de los mismos, para poder llevar a cabo estudios biológicos.



Esquema 1

¹ Me gustaría manifestar mi gratitud hacia los Dres. David Tejedor y Fernando García-Tellado por habernos invitado a colaborar en sus estudios dirigidos a la optimización de la síntesis de vinil éteres. Este capítulo recoge parte de los resultados de esa investigación (véase: Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S. J.; López-Soria, J. M.; Martín, V. S.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *1*, 198-205) y, adicionalmente, se amplía la información relativa a la síntesis y derivatización de los vinil éteres. Además, este capítulo también aborda la síntesis de vinil éteres orientada a estudios biológicos (para más detalle, véase “Annex IV”).

2.- Introducción

2.1.- Síntesis y aplicaciones de los vinil éteres

Los compuestos con la estructura general **1** (**Figura 1**) se pueden denominar ésteres β -alcoxi- α,β -insaturados (β -alcoxi acrilatos cuando $R^2 = H$) o, atendiendo al átomo de oxígeno directamente enlazado al doble enlace, vinil éteres.

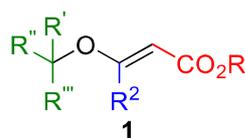
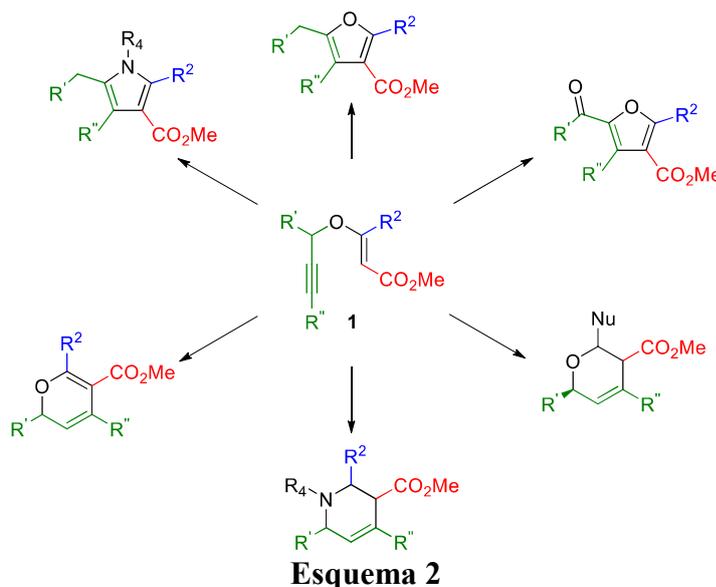


Figura 1

Estos productos constituyen una familia que ha demostrado tener una extensa utilidad en química orgánica. Por ejemplo, los vinil éteres alílicos o propargílicos son excelentes sustratos para acceder a una gran variedad de compuestos a través de reagrupamientos [3,3] sigmatrópicos (**Esquema 2**).²



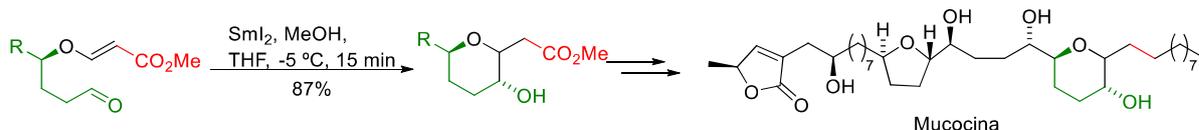
Esquema 2

Además, los vinil éteres también han sido ampliamente utilizados como materiales de partida para la síntesis de éteres cíclicos de diverso tamaño, haciendo uso, para ello, de diversas estrategias. Dentro de la síntesis de oxaciclos a partir de vinil éteres destaca el gran número de ejemplos que recogen transformaciones de los mismos en anillos de tetrahidropirano (THP).³ Por ejemplo, los vinil éteres pueden convertirse en THPs mediante reacciones radicalarias de cierre de anillos, tal y como ocurre en la construcción del anillo de THP desarrollada por

² Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; García-Tellado, F. *Chem. Rev.* **2013**, *42*, 458-471.

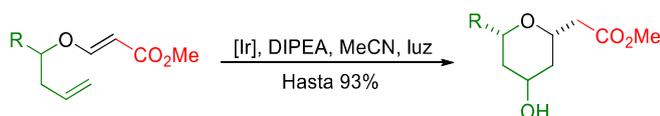
³ Para una selección de ejemplos de la síntesis de THPs a partir de vinil éteres, ver: (a) Kim, H.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303-12306; (b) Gharpure, S. J.; Reddy, S. R. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2519-2522; (c) Hart, D. J.; Bennet, C. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499-1502; (d) Takahashi, S.; Kubota, A.; Nakata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4751-4754.

Takahashi *et al.* durante sus estudios hacia la síntesis total del producto natural antitumoral mucocina (**Esquema 3**).^{3d}



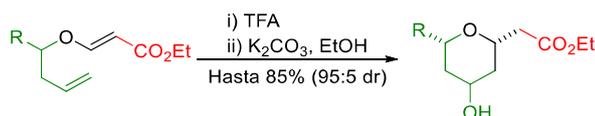
Esquema 3

Además de las ciclaciones reductivas radicalarias mediadas por SmI_2 , existen otras variantes de esta estrategia, como la que utiliza un catalizador de Ir en presencia de irradiación de luz visible, para habilitar un proceso foto-redox catalítico (**Esquema 4**).^{3a}



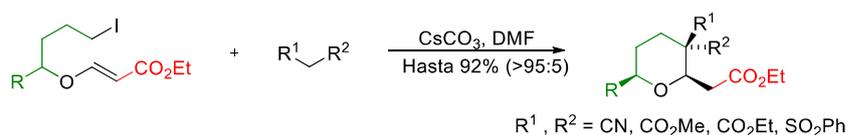
Esquema 4

La ciclación de Prins también permite la conversión de vinil éteres en THPs, empleando para ello diversos catalizadores ácidos tales como el TFA (**Esquema 5**).^{3c}



Esquema 5

El grupo de Gharpure obtuvo varios THPs 2,3,3,6-tetrasustituidos a partir de vinil éteres, adecuadamente sustituidos con un átomo de iodo, mediante la aplicación del tándem alquilación/adición de Michael (**Esquema 6**).^{3b}



Esquema 6

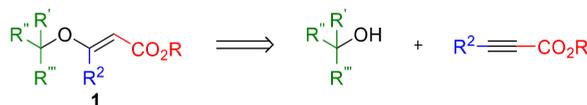
Varias de estas estrategias se han aplicado, exitosamente, a la síntesis de oxaciclos de siete miembros.⁴ Así, Gharpure *et al.* extrapolaron su metodología $\text{S}_{\text{N}}2$ /adición de Michael a la síntesis de estos anillos.^{4a} Sin embargo, los protocolos más habituales para la conversión de vinil éteres en oxepanos son los que hacen uso de ciclaciones radicalarias, como las mediadas por SmI_2 ^{4a} o por el sistema $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$.^{4c} De igual manera, también aparecen en la bibliografía varios ejemplos del uso de esta reacción sobre vinil éteres para acceder a oxaciclos de ocho miembros.⁵ Por tanto, los vinil éteres constituyen un estimulante motivo de estudio, sobre todo teniendo en cuenta el interés de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de

⁴ Para una selección de ejemplos de la síntesis de oxepanos a partir de vinil éteres, ver: (a) Gharpure, S. J.; Reddy, S. R. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *15*, 2981-2984; (b) Hori, Y.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Tadashi, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1853-1864; (c) Yuasa, Y.; Sato, W.; Shibuya, S. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 573-585.

⁵ Para una selección de ejemplos de la síntesis de oxocanos a partir de vinil éteres, ver: (a) Sibi, M.; Patil, K.; Rheault, T. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2*, 372-384; (b) Matsuo, G.; Kadohama, H.; Nakata, T. *Chem. Lett.* **2002**, *2*, 148-149; (c) Leeuwenburgh, M. A.; Litjens, R. E. J. N.; Codee, J. D. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1275-1277.

estrategias para la síntesis de éteres cíclicos, especialmente aquellos presentes en productos naturales marinos.⁶

Una vez resaltada la utilidad de los vinil éteres, es necesario hacer hincapié en la obtención de los mismos.⁷ Concretamente, la adición conjugada, catalizada por bases de Lewis, de alcoholes a triples enlaces activados por grupos éster conduce a la formación de estas estructuras de forma rápida y sencilla (**Esquema 7**).⁸



Esquema 7

Existe una considerable variedad de ésteres α,β -insaturados comerciales susceptibles de generar vinil éteres a partir de dicha reacción (**Figura 2**).⁹

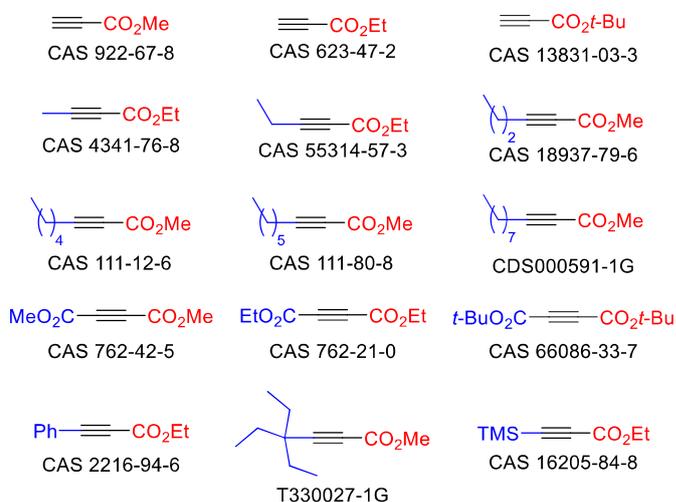


Figura 2

En el momento en el que se inició la investigación recogida en estas páginas, resultaba sorprendente la ausencia de un método general para la síntesis de vinil éteres basado en la adición conjugada de alcoholes y alquino-ésteres. La bibliografía química estaba plagada de una multitud de ejemplos en los que esta reacción se llevaba a cabo con bases muy diversas, especialmente al partir de propiolato de metilo ($R^2 = H$, compuesto con número CAS 922-67-8 en la **Figura 2**) como fuente del grupo éster. Así, era frecuente encontrar reacciones llevadas a cabo en presencia de bases tan variadas como TEA,¹⁰ NMM,¹¹ DABCO,¹² DMAP,¹³

⁶ Martín, T.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Synlett* **2014**, 25, 12-32, y referencias ahí citadas.

⁷ Winterheimer, D. J.; Shade, R. E.; Merlic, C. A. *Synthesis* **2010**, 15, 2497-2511.

⁸ Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1952-1958.

⁹ Se ha indicado el número CAS de todos los compuestos excepto de dos, para los cuales se ha indicado su código de Aldrich®, ya que a fecha 01/04/2016 no poseían aún un número CAS asociado.

¹⁰ Por ejemplo: Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 34, 6582-6587.

¹¹ Por ejemplo: Gharpure, S. J.; Niranjana, P.; Suheel, S. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5476-5479.

¹² Por ejemplo: Chung, W.; Lindovska, P.; Camp, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6785-6787.

¹³ Por ejemplo: Sabitha, G.; Vasudeva, R. D.; Senkara, R. A.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4195-4198.

quinuclidina,¹⁴ Ph₃P,¹⁵ Bu₃P¹⁶ o Me₃P.¹⁷ Además, no existía un consenso sobre las condiciones óptimas de reacción, apareciendo datos contradictorios en cuanto a la elección del disolvente, la concentración de los sustratos, el tiempo de reacción y la cantidad de base necesaria.

Esta ausencia de un método general, unida a su gran experiencia en la síntesis de estas estructuras, animó a F. García-Tellado y a D. Tejedor a realizar un completo estudio de esta reacción y a establecer una colaboración con nuestro grupo de investigación, que también había trabajado con estos productos anteriormente. De esta forma, se estableció un protocolo general y eficiente para la combinación de alcoholes con propiolato de metilo.¹ Asimismo, se realizó una propuesta mecanística para la síntesis de vinil éteres **1** mediante este proceso, de la mano de un alcohol genérico ROH, de propiolato de metilo y de un catalizador básico B (**Esquema 8**). En primer lugar, el catalizador básico se adiciona al triple enlace del propiolato de metilo para formar el ion dipolar **I**, con mayor carácter básico que el catalizador inicial B, y que puede reaccionar en el medio de tres formas diferentes:

- Por un lado, trazas de agua, presentes en el disolvente o en los reactivos, promueven la formación del divinil éter **2**, subproducto de la reacción cuya cantidad se minimiza trabajando en condiciones anhidras.
- En segundo lugar, **I** puede abstraer el protón ácido que se encuentra sobre el alquino terminal de otra molécula de propiolato de metilo generándose, por un lado, el intermedio catiónico **II** y, por el otro lado, el acetiluro **III**, formándose el dímero **3** a partir de la combinación de estos dos intermedios.
- Finalmente, en presencia de un alcohol, el ion **I** abstrae el protón ácido de dicho alcohol para generar un alcóxido que reacciona con el intermedio catiónico **II**, dando lugar a la formación del producto deseado **1** y a la regeneración del catalizador.

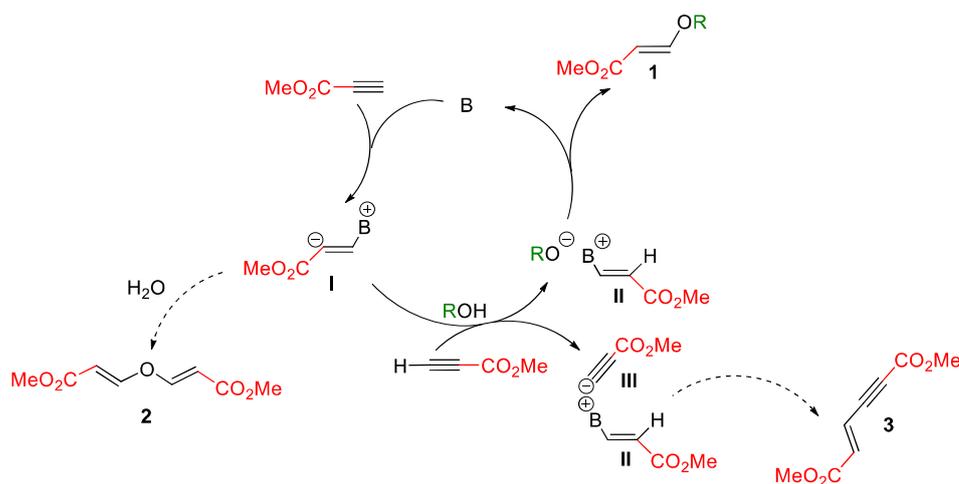
Por tanto, de esta propuesta mecanística se deduce que el factor clave en la reacción es la acidez de los alcoholes de partida, ya que existe una competencia entre la formación del alcóxido y del acetiluro **III**, y dicha competencia conducirá a la formación del producto deseado **1**, o bien del dímero **3**, respectivamente.

¹⁴ Por ejemplo: Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637-1640.

¹⁵ Por ejemplo: Fan, Y. C.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3264-3267.

¹⁶ Por ejemplo: Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T. *Chem. Lett.* **1993**, 241-244.

¹⁷ Por ejemplo: Davies, K. A.; Wulff, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5552-5555.



Esquema 8

2.2.- Interés biológico de los vinil éteres

La facilidad con la que se puede introducir distintos sustituyentes en los vinil éteres hace de ellos unas entidades atractivas para la síntesis orientada a la diversidad de moléculas bioactivas. Es decir, constituyen una familia de productos de fácil acceso y con gran variedad estructural, lo que los convierte en interesantes candidatos para realizar estudios biológicos.

En los últimos años, parte de nuestro grupo ha realizado su labor investigadora estudiando la inhibición de la comunicación celular bacteriana (*quorum sensing*),¹⁸ que es el proceso que rige la formación de biopelículas o *biofilms*: la inmensa mayoría de bacterias se encuentra formando *biofilms*, que son ecosistemas de microorganismos fijados a cualquier superficie, en los que las bacterias se comunican a través de señales químicas.¹⁹ Además de la formación de *biofilm*, la comunicación celular está relacionada con la emisión de bioluminiscencia. La bioluminiscencia consiste en la producción de luz por parte de los organismos vivos como consecuencia de una reacción química. Este fenómeno aparece, prácticamente, en todos los reinos de los seres vivos, aunque su incidencia es mucho mayor en el medio marino, especialmente en microorganismos, medusas, moluscos y peces.²⁰ *Grosso modo*, la producción de luz en los organismos vivos se debe a las luciferinas, unas proteínas que se oxidan en presencia de la enzima luciferasa, produciendo oxiluciferina y energía en forma de luz, y que presentan diferentes características estructurales en las distintas especies bioluminiscentes.²¹

¹⁸ (a) Martín-Rodríguez, A. J.; Babarro, J. M. F.; Lahoz, F.; Sansón, M.; Martín, V. S.; Norte, M.; Fernández, J. J. *PLoS ONE* **2015** (doi:10.1371/journal.pone.0123652); (b) Martín-Rodríguez, A. J.; Reyes, F.; Martín, J.; Pérez-Yépez, J.; León-Barios, M.; Couttolenc, A.; Espinoza, C.; Trigos, A.; Martín, V. S.; Norte, M.; Fernández, J. J. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 5503-5526; (c) Martín-Rodríguez, A. J.; González-Orive, A.; Hernández-Creus, A.; Morales, A.; Dorta-Guerra, R.; Norte, M.; Martín, V. S.; Fernández, J. J. *BMC Microbiology* **2014**, *14*, 102.

¹⁹ (a) Karatan, E.; Watnick, P. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2009**, *73*, 310-347; (b) Hall-Stoodley, L.; Costerton, J. W.; Stoodley, P. *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 95-108.

²⁰ Haddock, S. H. D.; Moline, M. A.; Case, J. F. *Annu. Rev. Mar. Sci.* **2010**, *2*, 443-493.

²¹ Greer, L. F., III; Szalay, A. A. *Luminescence* **2002**, *17*, 43-74.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se empezaron a realizar estudios con *Vibrio harveyi*, una bacteria marina emisora de bioluminiscencia.^{18a} Se trata de una bacteria del tipo Gram-negativa²² y anaeróbica, aunque puede presentar metabolismo respiratorio y fermentativo. Desde un punto de vista anatómico, tiene forma de varilla y se mueve gracias a un flagelo. En cuanto a su hábitat, se trata de una bacteria halofílica, es decir, que es capaz de desarrollarse en medios fuertemente salinos, y se desarrolla óptimamente a temperaturas comprendidas entre 4 y 35 °C. Por tanto, abunda en aguas marinas tropicales, donde su bioluminiscencia da lugar a los llamados mares de ardora.²³ Dado que *V. harveyi* está presente en grandes cantidades en el mar, no es de extrañar que también forme parte de la flora intestinal de animales marinos. Habitualmente mantiene con dichos animales una relación de comensalismo en la que la bacteria se beneficia, mientras que su anfitrión ni se beneficia ni se perjudica. Sin embargo, puede causar infecciones si encuentra un sistema inmune debilitado, provocando entonces enfermedades en gambas, langostinos, ostras y peces, con el consecuente riesgo de producir problemas de salud en humanos.²⁴ De hecho, es bien sabido que las bacterias son los organismos más abundantes del planeta y que son causantes de una gran variedad de enfermedades, ya que aparece *biofilm* incluso en el material quirúrgico que se emplea en los hospitales.²⁵ Además del peligro que pueden suponer para la salud, los *biofilms* causan graves daños industriales, por ejemplo en la formación de bioincrustación (*biofouling*) en los cascos de los barcos, lo que supone un aumento de la masa de los mismos y, por tanto, la necesidad de usar más combustible en los desplazamientos.²⁶

Resumiendo, la comunicación celular en las bacterias es la causante de la bioluminiscencia, de la virulencia con la que provocan una enfermedad y de su asociación en *biofilms*. Dado que las bacterias muestran mucha facilidad a hacerse inmunes a los medicamentos, la búsqueda de nuevos antibióticos es una labor continua. Recientemente ha surgido una tendencia en la que se busca una nueva generación de compuestos dirigidos a impedir la comunicación celular bacteriana, ya que si la comunicación entre las bacterias no es la adecuada, éstas no pueden proliferar y, por tanto, se evitarían los problemas asociados a ellas.²⁷

Este es el marco en el que parte de nuestro grupo de investigación ha estado realizando ensayos de diversos compuestos para evaluar su actividad inhibitoria de la comunicación celular en *V. harveyi*. Dado que esta bacteria es bioluminiscente, y la emisión de luz depende de la

²² Las bacterias Gram-negativa son las que presentan dos membranas lipídicas, mientras que las Gram-positivas presentan una membrana y una pared celular; su nombre se debe a que las segundas se tiñen de azul oscuro/morado al ser tratadas con el indicador “cristal violeta” (método descubierto por Gram), mientras que las primeras no.

²³ Los mares de ardora (*milky seas*, en inglés) son fenómenos conocidos desde hace siglos gracias a los relatos de los marineros, principalmente aquellos que navegaban por el Océano Índico. La bioluminiscencia producida por los microorganismos marinos se puede manifestar durante horas e, incluso, días, y puede abarcar una superficie de hasta 16000 km², lo que corresponde a unas ocho veces el tamaño de Tenerife. La espectacularidad de este fenómeno natural ha motivado que los mares de ardora aparezcan frecuentemente en la literatura (“*Veinte mil leguas de viaje submarino*”, de Julio Verne) y en el cine (“*La vida de Pi*”, de Ang Lee).

²⁴ Austin, B.; Zhang, X.-H. *Let. Appl. Microbiol.* **2006**, *43*, 119-124.

²⁵ Hurtado, M. P.; de la Parte, M. A.; Brito, A. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* **2002**, *22*, 112-118.

²⁶ Hertiani, T.; Edrada-Ebel, R.; Ortlepp, S.; van Soest, R. W. M.; de Voogd, N. J.; Wray, V.; Hentschel, U.; Kozytska, S.; Müller, W. E. G.; Proksch, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1297-1311.

²⁷ Kalia, V. C. *Biotechnol. Adv.* **2013**, *31*, 224-245.

comunicación celular, si la aplicación de un compuesto determinado a un cultivo de la bacteria produce la inhibición de luz, esto podría ser un indicador de que dicha molécula actúa como inhibidor de la comunicación celular bacteriana.²⁸

El fácil y económico acceso a vinil éteres **1**, así como la elevada modulación estructural que se podía conseguir con estas estructuras, motivaron el análisis de la actividad inhibitoria de *quorum sensing* que podrían presentar las mismas.

²⁸ La inhibición del fenotipo luminiscente por acción de una molécula puede estar ocasionada, además de por la interferencia con el *quorum sensing*, por la toxicidad sobre la población bacteriana o por la interacción con la luciferasa.

3.- Resultados y discusión

3.1.- Optimización de la síntesis de vinil éteres

Como fruto de la colaboración que nuestro grupo realizó con García-Tellado y Tejedor, se hallaron unas excelentes condiciones para la síntesis de vinil éteres a partir de propiolato de metilo y una vasta cantidad de alcoholes.¹ Las condiciones óptimas implican un ligero exceso del propiolato de metilo (1.3 equiv), una cantidad subestequiométrica de DABCO (0.1 equiv) como catalizador básico y DCM como disolvente (una cantidad tal que la concentración del alcohol sea 0.4 M). Las reacciones deben realizarse bajo atmósfera inerte para evitar la formación, como consecuencia de la interacción de la humedad con el exceso de propiolato de metilo, del subproducto **2** descrito en el **Esquema 8**. La separación mediante cromatografía de los subproductos **2** y **3** (**Esquema 8**) puede resultar complicada ya que, dependiendo del alcohol de partida utilizado, el vinil éter deseado puede presentar una polaridad muy similar a la de éstos. Afortunadamente, la formación de estos subproductos está menos favorecida que la formación del vinil éter deseado. Aunque las condiciones sean generales, es necesario indicar que se desarrollaron varios métodos, con pequeñas diferencias experimentales entre ellos, según la naturaleza de los alcoholes empleados. Así, con alcoholes primarios, el DABCO se añadió sobre la mezcla del alcohol y del metil propiolato, permitiendo el acceso a vinil éteres con rendimientos superiores al 90% (método A1). No obstante, la menor acidez de los alcoholes secundarios, así como la menor nucleofilia de sus correspondientes alcóxidos, condujo a los vinil éteres con peores rendimientos. Afortunadamente, éstos pudieron ser mejorados mediante el método A2, consistente en preparar una disolución del alcohol y de DABCO y añadir, sobre ella, el propiolato de metilo a lo largo de 25 min (ya sea mediante goteo continuo o en porciones de igual volumen espaciadas 5 min). Estos dos métodos se aplicaron con éxito a la síntesis de varios vinil éteres provenientes de alcoholes secundarios, lográndose siempre mejores rendimientos con el método A2 (**Figura 3**). El análisis de la figura resalta la elevada tolerancia del método a los distintos sustituyentes situados sobre el alcohol, ya que se obtuvieron vinil éteres portadores de cadenas alifáticas (**1a**), grupos ésteres (**1b**), silil éteres (**1c**), alquenos (**1d**, **1e**, **1f** y **1g**), alquinos (**1h** y **1i**) y motivos aromáticos (**1j**, **1k** y **1l**), así como un vinil éter derivado del colesterol (**1m**).

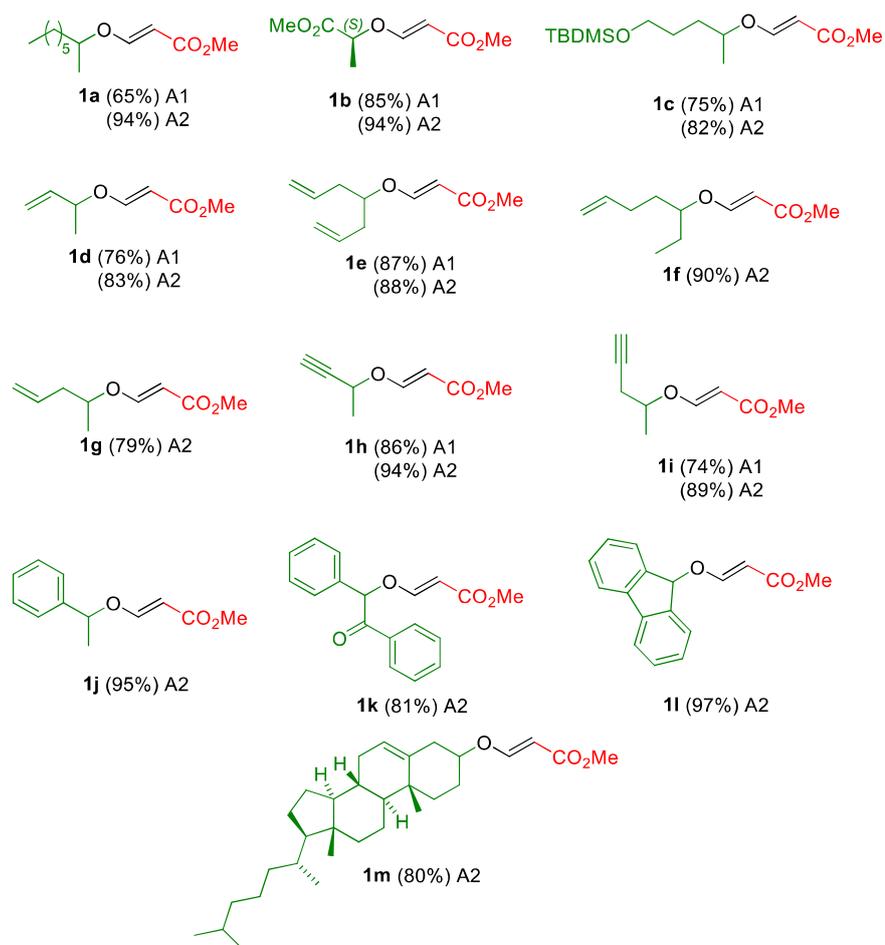
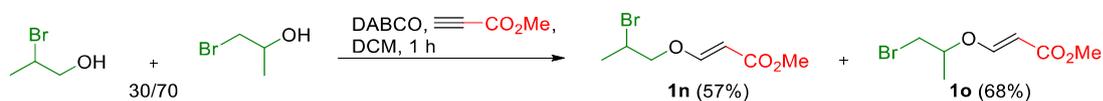


Figura 3

La síntesis de los vinil éteres mostrados en la **Figura 3**, excepto **1g**, se recogió en nuestra publicación,¹ junto a varios vinil éteres provenientes de alcoholes primarios e, incluso, terciarios.²⁹ Al margen de los resultados allí recogidos, y con la idea de, por un lado, ratificar la utilidad de la metodología y, por otro lado, acceder a una batería más extensa de estos productos para evaluarlos biológicamente, se ensayaron las reacciones adicionales que se muestran a continuación. Por ejemplo, se llevó a cabo la reacción partiendo de una mezcla comercial de 2-bromopropan-1-ol y 1-bromopropan-2-ol, en proporción 30/70, obteniéndose los correspondientes vinil éteres de ambos alcoholes (**Esquema 9**).



Esquema 9

En la **Figura 3** se observa que se había sintetizado un vinil éter ópticamente activo (**1b**), partiendo para ello de un alcohol quiral. Sin embargo, se consideró interesante partir de los distintos enantiómeros de varios alcoholes para acceder a una mayor cantidad de productos con actividad óptica (**Figura 4**); los valores de rotación óptica encontrados apuntan a que

²⁹ La menor nucleofilia de los alcoholes terciarios requirió, en algunos casos, la sustitución del DCM por *n*-hexano para lograr mejores rendimientos. No obstante, la naturaleza de los tres sustituyentes del alcohol terciario resultó crucial en la nucleofilia del correspondiente alcóxido.

no ocurre racemización durante el proceso. De esta forma se comprobó, además, la tolerancia del método frente a aminas (**1r** y **1s**) y acetales (**1t** y **1u**).

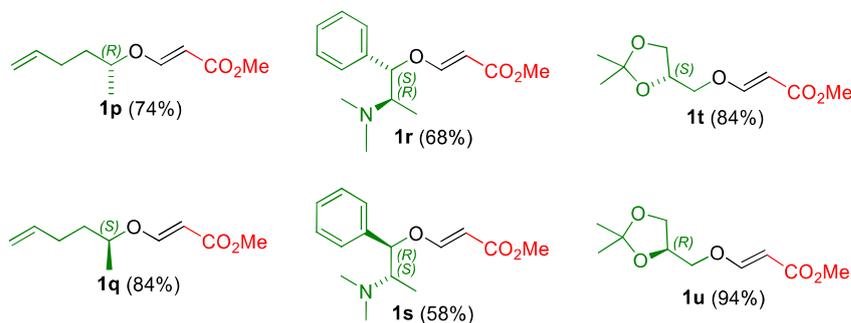


Figura 4

Desde el punto de vista de un estudio estructura-actividad, resulta interesante la variación del número de carbonos en familias similares de compuestos. Así, se partió de *n*-butanol, *n*-decanol y *n*-tetradecanol para sintetizar los vinil éteres **1v**, **1w** y **1x**, respectivamente (**Figura 5**).

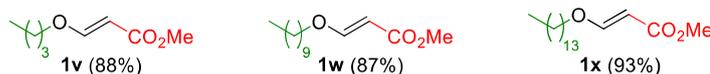
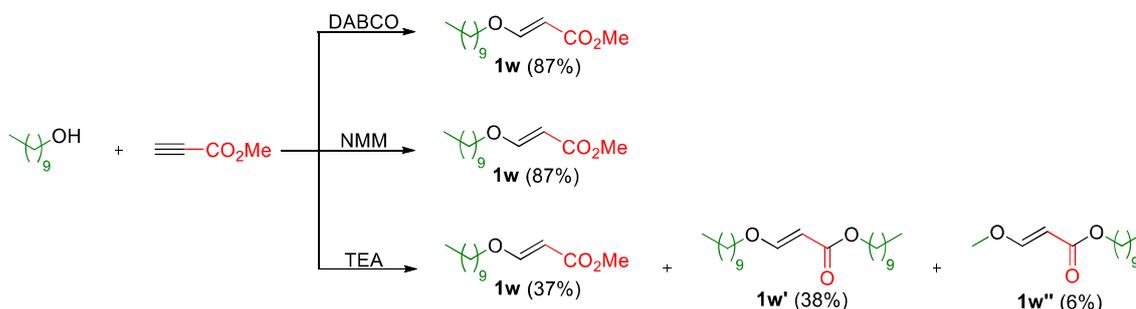


Figura 5

La síntesis del vinil éter **1w** se había abordado previamente en nuestro grupo de investigación, haciendo uso para ello de tres bases distintas. Mientras que DABCO (0.1 equiv) y NMM (1.1 equiv) habían permitido el acceso al producto deseado con muy buen rendimiento, éste disminuyó drásticamente al emplearse TEA (2 equiv) como base (**Esquema 10**). En este último caso, además del bajo rendimiento de **1w** (37%), destaca la formación de dos productos de transesterificación: **1w'** (portador de dos unidades de *n*-decilo, y obtenido como consecuencia de la transesterificación de **1w**) y **1w''** (obtenido, probablemente, mediante la adición de un metoxilo, liberado al medio como consecuencia de la transesterificación anterior, sobre el propionato de metilo, y posterior transesterificación del producto así generado).



Esquema 10

La reacción de transesterificación que conduce al producto **1w'** también tiene lugar, en menor medida, al hacer uso de las condiciones optimizadas basadas en DABCO. La **Figura 6** recoge las estructuras y los rendimientos de los productos de transesterificación que fueron aislados e identificados, tras la cromatografía en columna, cuando se realizó la reacción de formación de vinil éteres con diferentes alcoholes. El bajo rendimiento de los mismos invita a

pensar que trazas de este tipo de productos de transesterificación (**1'**) se pudieron haber formado en reacciones anteriores, aunque no fueron detectados.

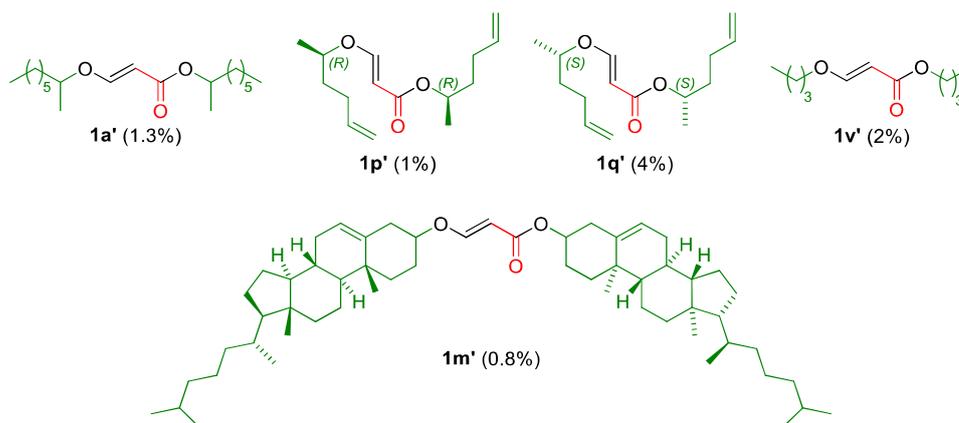


Figura 6

3.2.- Síntesis y derivatización de vinil éteres

3.2.1.- Síntesis de alcoholes alílicos vía reducción de los vinil éteres

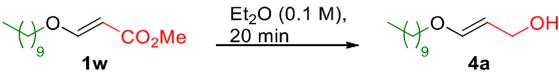
Una vez sintetizada esta gran familia de vinil éteres, encaminamos nuestros esfuerzos a la derivatización de los mismos. En primer lugar, se decidió estudiar la transformación del grupo éster α,β -insaturado en un alcohol homoalílico, estructura ampliamente utilizada en nuestro grupo de investigación para la realización de epoxidaciones asimétricas de Katsuki-Sharpless.³⁰ Para ello, se escogió el vinil éter **1w**, ya que su cadena alifática sin funcionalidades le confería un papel privilegiado como sustrato modelo, sobre el que se ensayaron las reducciones recogidas en la **Tabla 1**. La entrada 1 muestra cómo, en presencia de LiAlH_4 y AlCl_3 ,³¹ no se obtuvo el alcohol esperado **4a**, sino que se aisló *n*-decanol como único producto. La ruptura del vinil éter para regenerar el alcohol de partida nos hizo sospechar que el problema no era la reducción en sí misma, sino el tratamiento ácido empleado para disolver las sales de aluminio. Por ello, se recurrió a las condiciones, previamente empleadas por nuestro grupo de investigación, reflejadas en la entrada 2: tratamiento con DIBAL-H a 0 °C y *work-up* acuoso;³² de esta forma se obtuvo un 55% de rendimiento del producto esperado **4a**, aunque nuevamente se aisló una pequeña cantidad de *n*-decanol. La ruptura del vinil éter se inhibió completamente al realizar la adición de DIBAL-H a -78 °C, tras lo cual se pudo aislar el alcohol **4a** con un rendimiento del 89% (entrada 3). Se comprobó que este alcohol, almacenado a temperatura ambiente y sin atmósfera inerte, se descompone en una semana para generar *n*-decanol; sin embargo, almacenado correctamente a -18 °C y bajo atmósfera de Ar, se conserva por periodos de tiempo superiores a los dos años.

³⁰ Katsuki, T.; Martín, V. S. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Katsuki-Sharpless Epoxidation Reaction. En *Organic Reactions*, Vol. 48; Paquette, L. A., Ed.; Organic Reactions, Inc. Publicado por John Wiley & Sons: 1997; pp 1-299. Para una aplicación reciente de esta reacción en nuestro grupo de investigación, véase el trabajo comentado en "Annex P".

³¹ Brown, H. C.; Krishnamurthy, B. S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.

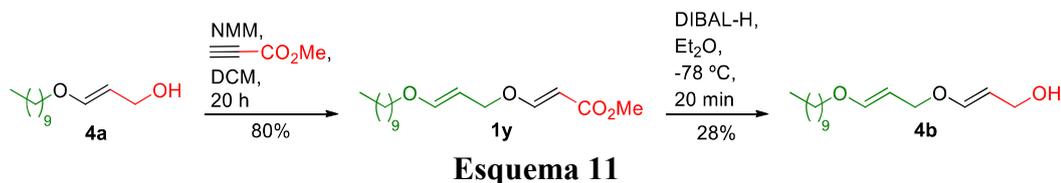
³² Carrillo, R.; León, L. G.; Martín, T.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 780-783.

Tabla 1. Estudio de la reducción de vinil éteres



Entrada	Agente reductor (equiv)	Work-up	T (°C)	Rdto (%)
1	LiAlH ₄ /AlCl ₃ (1.2/0.4)	HCl (10%)	0	-
2	DIBAL-H (2.2)	H ₂ O	0	55
3	DIBAL-H (2.2)	H ₂ O	-78	89

Una vez sintetizado el alcohol alílico **4a**, se trató con NMM y propiolato de metilo para generar un nuevo vinil éter, **1y** (Esquema 11).³³ Con la intención de comprobar hasta qué punto se podría utilizar esta secuencia adición/reducción para introducir unidades –HC=CHCH₂O– en alcoholes, se abordó la síntesis del alcohol **4b** mediante la reducción de **1y**. Desafortunadamente, ni siquiera en las condiciones antes optimizadas se logró evitar el aislamiento de *n*-decanol como producto principal de la reducción, obteniéndose **4b** con un pobre 28% de rendimiento.



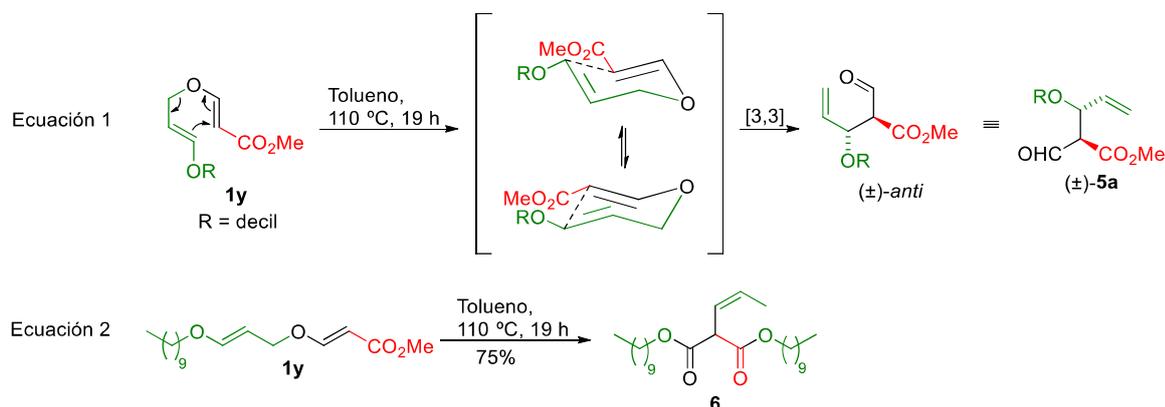
3.2.2.- Reagrupamiento de Claisen

Dado que el producto **1y**, descrito sobre estas líneas, es un alil vinil éter, se decidió someterlo a condiciones de reagrupamiento de Claisen para tratar de acceder al aldehído racémico **5a** (Esquema 12, ecuación 1).³⁴ Así, se tomaron 29 mg (0.10 mmol) del éster **1y**, se disolvieron en tolueno y se calentó la disolución a 110 °C. El producto obtenido, con un rendimiento del 75%, fue el diéster didecílico β,γ-insaturado **6**, cuya olefina presentaba una geometría *Z* (Esquema 12, ecuación 2), en lugar del aldehído **5a** deseado. Posteriormente, se variaron las condiciones de reacción para intentar obtener el aldehído **5a** o, en su defecto, mejorar el rendimiento de **6**. Sin embargo, dado que éste nunca fue identificado, finalmente se optó por mejorar el rendimiento de **6**. Al realizar el calentamiento del éster **1y** sin disolvente, el único producto observado fue el *n*-decanol como consecuencia de la descomposición de **1y**. Al calentar una disolución de **1y** en tolueno, a 40 °C durante 31 h, se recuperó parte del material de partida y también se detectó *n*-decanol. Por su parte, cuando se repitió la reacción fijando la temperatura a 80 °C, sí se detectaron trazas del diéster **6**, así como material de partida y *n*-decanol. Por tanto, se concluyó que el éster **1y** requería un prolongado calentamiento en tolueno a 110 °C para convertirse en el diéster **6**. Bajo estas condiciones, y para evaluar la utilidad sintética de esta conversión, se repitió la reacción aumentando la escala a 700 mg

³³ Con alcoholes primarios, el uso de un ligero exceso de NMM había mostrado una eficacia similar al uso de cantidades subestequiométricas de DABCO.

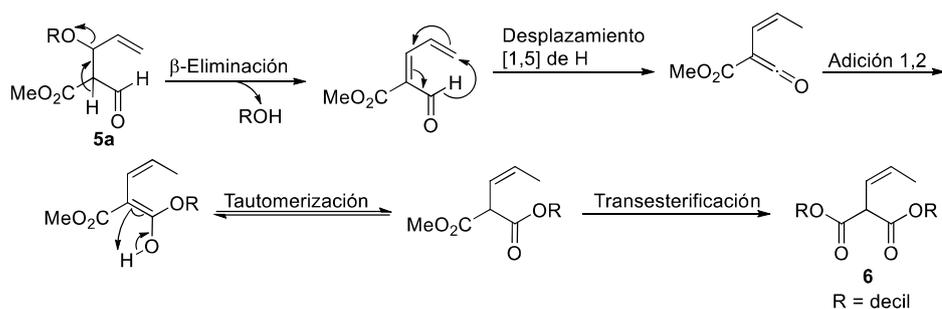
³⁴ Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423-1452.

(2.36 mmol) del éster de partida **1y**, obteniéndose nuevamente el diéster **6**, aunque con un rendimiento ligeramente inferior (61%).



Esquema 12

En el **Esquema 13** se representa nuestra propuesta mecanística para explicar la obtención del diéster **6**. Planteamos que, en primer lugar, ocurre el reagrupamiento de Claisen, formándose el aldehído **5a** para, inmediatamente, evolucionar hacia el producto **6**. Se propone que este proceso ocurre a través de una β -eliminación del grupo alcóxido para generar un sistema conjugado; seguidamente, un desplazamiento [1,5] de hidrógeno conduce a la formación de una cetena³⁵ sobre la que se produce una adición 1,2 del alcóxido. Después de una tautomería ceto-enólica, el diéster así formado es susceptible de sufrir una transesterificación con otro grupo deciloxilo proveniente de otra molécula de **5a**. Por tanto, según esta propuesta, son necesarios dos moles de **5a** y, por tanto, dos moles de **1y**, para la formación del diéster **6**, lo que resta valor a esta síntesis debido a su pobre economía atómica (especialmente si **6** es posteriormente empleado en reacciones de transformación que afecten a cualquiera de sus dos grupos ésteres, tales como hidrólisis o reducciones).



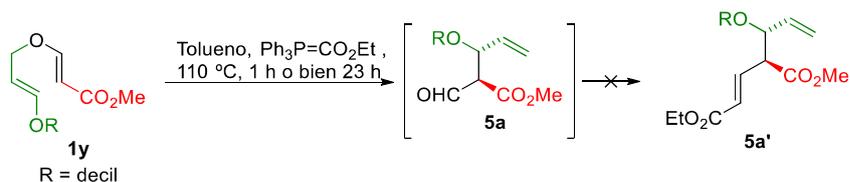
Esquema 13

Según el mecanismo propuesto, la formación de **6** pasa, obligatoriamente, porque se forme el aldehído **5a**, aunque éste no se haya logrado aislar. Para intentar capturarlos, se decidió repetir la reacción, pero añadiendo al medio 1 equiv del fosforano $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CO}_2\text{Et}$ de forma que, una vez formado el aldehído, éste pudiera reaccionar inmediatamente en una reacción de Wittig³⁶ para generar el éster α,β -insaturado **5a'** (**Esquema 14**). Sin embargo, pese a ensayar

³⁵ Sakaguchi, T.; Okuno, Y.; Tsutsumi, Y.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292-4295.

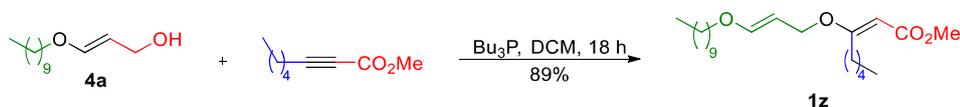
³⁶ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.

diferentes tiempos de reacción (1 h y 23 h), en ningún caso se detectó la formación del producto **5a**.



Esquema 14

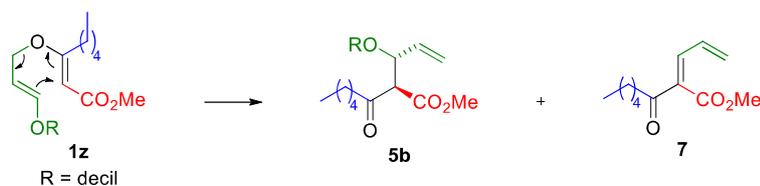
Tal y como se muestra en la ecuación 1 del **Esquema 12**, la obtención del grupo aldehído de **5a** a partir del reagrupamiento de Claisen de **1y** se debe a la presencia de un H en la posición β respecto al éster. Si en esa posición hubiese un grupo alquílico en vez de un H, el producto obtenido tras el reagrupamiento de Claisen sería una cetona en lugar de un aldehído. Como previmos que la estabilidad de la cetona sería mayor que la del aldehído en el medio de reacción, abordamos la síntesis de un análogo de **1y** que poseyera una cadena alifática en β al éster. Para ello se planteó, en un proceso similar al detallado anteriormente, el tratamiento del alcohol **4a** con oct-2-inoato de metilo (**Esquema 15**). Al igual que ocurría con las adiciones sobre propiolato de metilo, la bibliografía química muestra distintas bases y condiciones experimentales para llevar a cabo esta reacción. Nosotros nos decantamos por el procedimiento descrito por Tejedor *et al.*, que hace uso de 0.2 equiv de Bu_3P .³⁷ Con este catalizador se obtuvo, tras 18 h de reacción, el vinil éter deseado **1z**, con un rendimiento muy bueno y exclusivamente en su forma de isómero *E*.



Esquema 15

Con el producto **1z** en mano, se ensayaron las condiciones del reagrupamiento de Claisen (**Tabla 2**). En primer lugar, se disolvió el vinil éter en tolueno y se calentó a reflujo; tras 8 h de reacción, se obtuvo un 34% de la cetona deseada **5b**, aunque también se aisló un 30% del producto de β -eliminación **7** (entrada 1). La supresión de esa cetona conjugada se logró deteniendo la reacción a los 30 min, lo que además permitió el aislamiento de **5b** con un buen rendimiento del 70% (entrada 2). Al repetir la reacción a una temperatura menor (60 °C), también se evitó la obtención de la cetona **7**, aunque, en esta ocasión, el rendimiento del producto deseado **5b** fue menor (entrada 3).

³⁷ Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; Ramírez, M. A.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318-3321.

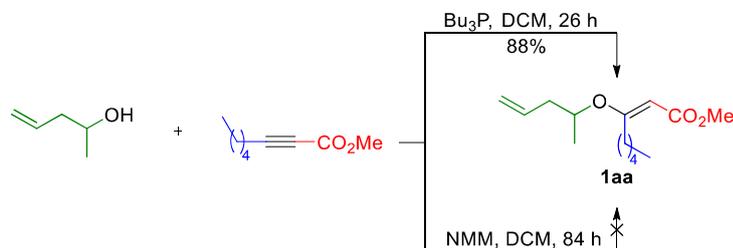
Tabla 2. Estudio del reagrupamiento de Claisen sobre el vinil éter 1z^a

Entrada	T (°C)	t (h)	5b (%)	7 (%)
1	110	8	34	30
2	110	0.5	70	-
3	60	8	57 ^b	-

^a Se empleó tolueno (0.05 M) como disolvente. ^b 87% basado en el material de partida recuperado.

3.2.3.- Síntesis de vinil éteres trisustituídos

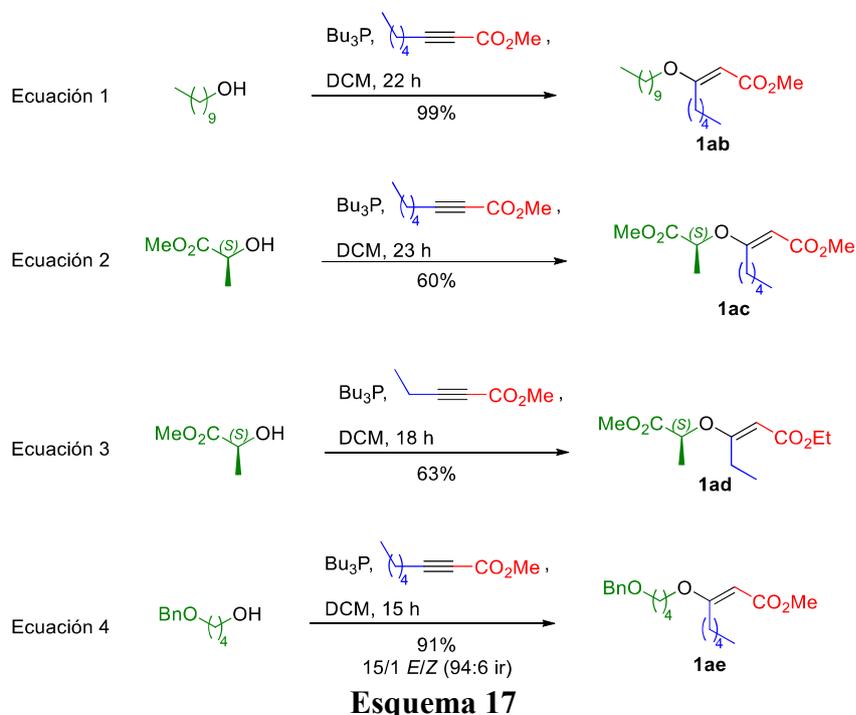
La síntesis del vinil éter **1z**, así como su aplicación en el reagrupamiento de Claisen, nos motivó a preparar otros derivados con olefinas trisustituídas. Se abordó la síntesis del compuesto **1aa** a partir de 4-penten-2-ol y, nuevamente, de oct-2-inoato de metilo (**Esquema 16**). Al utilizar Bu₃P (0.2 equiv) como catalizador se obtuvo **1aa** con un 88% de rendimiento. Por su parte, al emplear NMM (1 equiv), y aunque esas condiciones habían sido eficaces para la combinación de alcoholes con propiolato de metilo, se recuperaron los materiales de partida tras más de tres días de reacción, lo que resalta nuevamente la fuerte dependencia de esta reacción con los sustratos y las bases empleadas.

**Esquema 16**

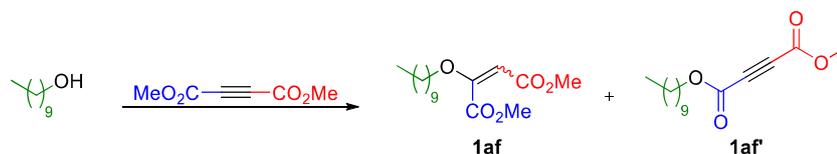
Afortunadamente, la Bu₃P resultó ser un catalizador adecuado para la síntesis de varias olefinas trisustituídas, aunque los tiempos de reacción siempre fueron elevados (**Esquema 17**). A partir de *n*-decanol se logró el acceso, de forma cuantitativa, al vinil éter **1ab** por tratamiento con oct-2-inoato de metilo (ecuación 1); el mismo alquino interno se combinó con (*S*)-lactato de metilo para permitir el acceso al producto **1ac** (ecuación 2). El tratamiento de ese mismo alcohol con otro alquino interno, portador de una cadena alifática más corta, permitió sintetizar el vinil éter **1ad** (ecuación 3). Los rendimientos de las reacciones que partieron del (*S*)-lactato de metilo fueron apreciablemente inferiores al resto de reacciones que partían de sustratos con menor impedimento estérico y libres de factores electrónicos. La ecuación 4 muestra el tratamiento del 4-(benciloxi)-butan-1-ol³⁸ con el oct-2-inoato de metilo para generar el vinil

³⁸ Comercial, o fácilmente accesible a partir de la monobencilación del 1,4-butanodiol, de acuerdo al procedimiento descrito en la siguiente referencia: García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1420-1428.

éter **1ae**. El rendimiento fue muy bueno, pero lo más destacable es que ésta fue la única reacción donde se detectó una pequeña cantidad del isómero *Z* del vinil éter (relación isomérica 94:6). Mientras que el isómero *E* demostró ser estable, adecuadamente almacenado a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de Ar, durante más de dos años, el producto *Z* sufrió una total isomerización durante ese mismo periodo de tiempo, pese a haber sido almacenado bajo idénticas condiciones.



Una vez comprobada la eficacia de la Bu_3P para promover la síntesis de β -alcoxi ésteres α,β -insaturados portadores de cadenas alifáticas en β , se decidió ensayar condiciones para obtener análogos portadores de un grupo éster en dicha posición. Para ello se escogió el *n*-decanol como alcohol modelo y el comercialmente accesible but-2-inoato de dimetilo como alquino interno (**Tabla 3**). Las entradas 1 y 2 muestran como la reacción no tuvo lugar al emplear NMM como base, pese a haberse ensayado diferentes disolventes y tiempos de reacción. Análogamente, distintas cantidades de Bu_3P fueron incapaces de promover la reacción, pese al prolongado tiempo que se mantuvieron las mismas (entradas 3 y 4). En vista de estos resultados, se retomaron las condiciones previamente optimizadas para la síntesis de **1** a partir de alcoholes y propiolato de metilo.¹ Así, al añadir 0.1 equiv de DABCO la reacción se completó en apenas 15 min, obteniéndose el producto **1af** como una mezcla de los isómeros *Z* y *E* en proporción 3.1/1 (entrada 5). El rendimiento fue bajo debido a la obtención del éster **1af**, consecuencia de una reacción de transesterificación del éster de partida e implicado, a su vez, en la formación de otros subproductos más complejos que no se lograron identificar. Los isómeros del producto **1af** son fácilmente distinguibles por $^1\text{H-NMR}$ en base al desplazamiento químico que presenta la señal del protón olefínico: $\delta = 6.15$ ppm para el isómero *Z*, y $\delta = 5.16$ ppm para el isómero *E*; el mayor desplazamiento observado en el isómero *Z* obedece al mayor desapantallamiento debido a la anisotropía magnética causada por los dos grupos carbonilos, ya que en ese isómero el protón olefínico está flanqueado por ambos.

Tabla 3. Estudio de la síntesis de vinil éteres 1,2-disustituidos con ésteres partiendo de un alcohol primario

Entrada	Base (equiv)	Disolvente (M)	t (h)	1af (%)	1af' (%)
1	NMM (1.3)	Et ₂ O (0.3)	144	-	-
2	NMM (1.3)	DCM (0.3)	72	-	-
3	Bu ₃ P (0.2)	DCM (0.1)	72	-	-
4	Bu ₃ P (1.3)	DCM (0.1)	144	-	-
5	DABCO (0.1)	DCM (0.4)	0.25	24 ^a	8

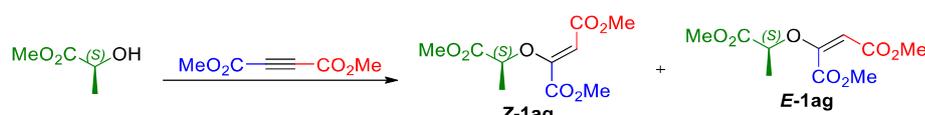
^a Mezcla 3.1/1 de isómeros *Z/E*; el rendimiento y la selectividad no mejoraron al repetir la reacción a 0 °C y a -78 °C.

De forma paralela a los experimentos detallados sobre estas líneas, se ensayó también el tratamiento del but-2-inoato de dimetilo con el (*S*)-lactato de metilo (**Tabla 4**). En contra de lo observado anteriormente, en esta ocasión el tratamiento de ambos reactivos con NMM en Et₂O sí condujo a la formación del producto **1ag**: tras dos días de reacción, se logró un 44% de rendimiento del producto, obtenido como una mezcla de sus isómeros *Z* y *E* en proporción 2.5/1 (entrada 1). Al igual que ocurría con los isómeros de **1af**, éstos también presentan una acusada diferencia en el desplazamiento del protón olefínico ($\delta = 6.25$ ppm para el isómero *Z* y $\delta = 5.09$ ppm para el *E*) que permite su diferenciación; adicionalmente, el protón olefínico del isómero *E* presentó una débil correlación, en un experimento NOESY, con el protón en α al grupo éster proveniente del lactato, correlación que no se observó en su isómero *Z*, donde la distancia (*d*) entre ambos protones es mayor.³⁹ Una vez identificadas las señales características de uno y otro isómero, el análisis del crudo de reacción por ¹H-NMR permitió calcular fácilmente la cantidad que se había formado de uno y otro isómero; esto resultó una ayuda considerable, ya que la separación de ambos isómeros por columna cromatográfica fue particularmente complicada, no sólo por la minúscula diferencia de polaridad,⁴⁰ sino también por lo tenuemente que revelan en TLC al emplear distintos reveladores para seguir la cromatografía.⁴¹

³⁹ Para el isómero *E*, $d = 2.224$ Å; para el isómero *Z*, $d = 4.200$ Å. Distancias calculadas tras la minimización estructural llevada a cabo con el software Spartan'10.1.0.1: *calculate "equilibrium geometry" at ground state with density functional B3LYP g-31G* in vacuum, start from AM1 geometry.*

⁴⁰ El isómero *E* es sólo ligeramente más polar que el *Z*: el R_F de **E-1ag** es de 0.40 (*n*-hexano/EtOAc 60/40 en gel de sílice) y de 0.52 (*n*-hexano/EtOAc 80/20 en gel de sílice tras cinco eluciones), mientras que el de **Z-1ag** es de 0.38 y 0.40 en las mismas condiciones, respectivamente.

⁴¹ Los productos no revelan al aplicar vainillina, ninhidrina, óleum, ácido fosfomolibdico ni la combinación óleum/ácido fosfomolibdico, pero, afortunadamente, sí revelan al utilizar anisaldehído o KMnO₄.

Tabla 4. Estudio de la síntesis de vinil éteres 1,2-disustituídos con ésteres partiendo de un alcohol secundario


Entrada	Base (equiv)	Disolvente (M)	t (h)	Rdto (%)	Z/E
1	NMM (1.3)	Et ₂ O (0.3)	48	44	2.5/1
2	NMM (1.3)	DCM (0.3)	96	55	2/1
3	NMM (1.3)	DCM (0.3)	144	76	4.4/1
4	Bu ₃ P (0.2)	DCM (0.1)	144	-	-
5	DABCO (0.1)	DCM (0.4)	0.25	73	1/1
6 ^a	DABCO (0.1)	DCM (0.4)	0.25	90	1/1

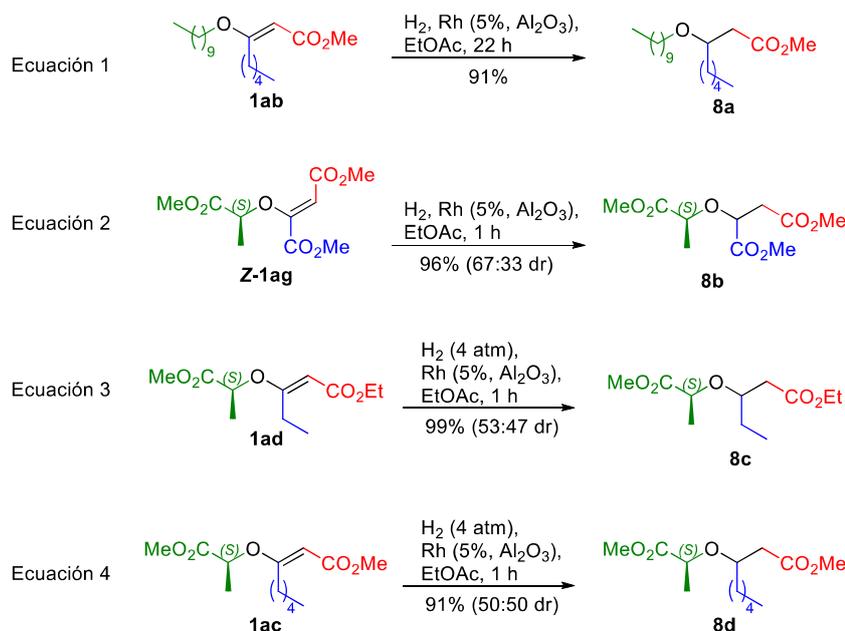
^a Se realizó la reacción a 0 °C.

Retomando los resultados recogidos en la **Tabla 4**, la entrada 2 muestra cómo, al sustituir el disolvente por DCM y aumentar el tiempo de reacción a cuatro días, se logró un ligero aumento del rendimiento total, siendo nuevamente mayoritario el isómero Z. Cuando el tiempo de reacción se aumentó a 6 días, el rendimiento aumentó a un 76%, incrementándose también la cantidad de isómero Z formado (entrada 3). Sin embargo, en ese tiempo no tuvo lugar la reacción preparada en otro ensayo en el que se utilizó Bu₃P como catalizador (entrada 4). Finalmente, se optó por realizar una prueba con DABCO como catalizador, y se accedió al producto **1ag** con similar rendimiento ¡en tan solo 15 min! (entrada 5); otra diferencia notable es la ausencia de estereoselectividad en la formación de los productos, ya que se obtuvo una mezcla equimolar. Al repetir la reacción a 0 °C se mantuvo la ausencia de selectividad y el bajo tiempo requerido para la consumición del material de partida, pero se mejoró el rendimiento hasta un 90% (entrada 6).

3.2.4.- Hidrogenación de vinil éteres

Una vez preparados los vinil éteres trisustituídos, se decidió estudiar la hidrogenación de los mismos para obtener los derivados **8** (**Esquema 18**). Para ello se escogió, en primer lugar, el compuesto **1ab**, portador de dos cadenas alifáticas de tamaño medio que no debían ofrecer problemas en las condiciones de hidrogenación. Su hidrogenación con un globo de hidrógeno, en presencia de 0.1 equiv de Rh sobre alúmina, condujo, con un rendimiento del 91%, al producto racémico saturado **8a** tras 22 h de reacción (ecuación 1). Al someter al vinil éter **Z-1ag** a las mismas condiciones de reacción, se logró el acceso, de forma cuantitativa, al diéster **8b** en tan solo 1 h de reacción (ecuación 2). Dado que el material de partida presentaba un centro estereogénico, se obtuvieron dos productos, diastereómeros entre sí, ligeramente más polares que su precursor y que pudieron ser fácilmente separados mediante purificación en columna cromatográfica. Aunque no se pudo determinar la configuración absoluta de los diastereómeros, sí se pudo determinar que se había formado el doble de cantidad del más polar. Respecto a la duración de las reacciones, se achacó que el mayor tiempo que había requerido la hidrogenación de **1ab** respecto a la de **Z-1ag** se debía a la presencia de la cadena alifática sobre

la insaturación. Por ello, se decidió hidrogenar el sustrato **1ad**, también poseedor de una pequeña cadena alquílica sobre el doble enlace, a una presión de hidrógeno de cuatro atmósferas, para tratar de minimizar el tiempo de reacción; bajo estas condiciones se accedió a la correspondiente pareja de diastereómeros de **8c** (con una relación 1.1/1) en tan solo 1 h de reacción, manteniendo el rendimiento cuantitativo (ecuación 3). Por último, se aplicó la hidrogenación a cuatro atmósferas al vinil éter **1ac**, generándose, tras 1 h de reacción, una mezcla equimolar de los diastereómeros de **8d** de forma cuantitativa.

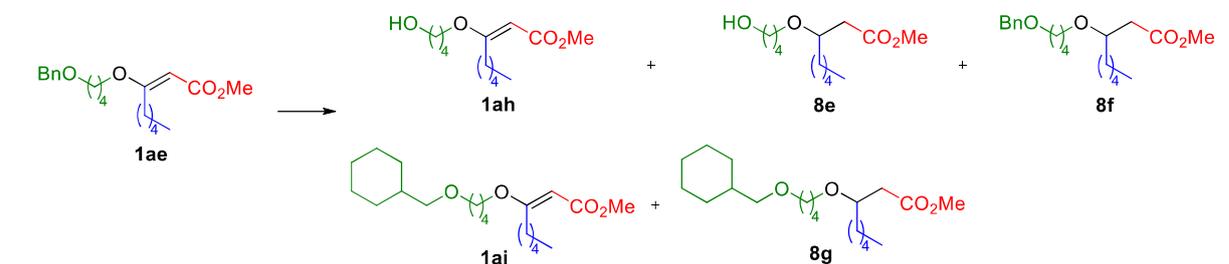


Esquema 18

Animados por los excelentes rendimientos obtenidos en estas hidrogenaciones, se decidió estudiar el proceso partiendo del vinil éter trisustituido **1ae**, poseedor de un alcohol protegido como bencil éter y, por tanto, sensible al medio de reacción. El objetivo era acceder al producto **8e** (sin insaturación y desprotegido), aunque se previó que también se podría obtener los productos parcialmente hidrogenados **8f** (sin insaturación pero protegido) y **1ah** (con insaturación y desprotegido); sin embargo, no se imaginó que fuera posible acceder, en función de las condiciones de reacción, a los productos **1ai** y **8g**, en los que se hidrogenó el grupo bencilo, generándose así un 1-(ciclohexil)-metil éter (Tabla 5). La entrada 1 indica que, en primer lugar, se ensayó la hidrogenación empleando solamente 0.02 equiv del catalizador de Rh. El seguimiento de la reacción por TLC mostró que, desde la primera hora, se estaban formando, en cantidades aparentemente iguales, dos productos visibles al UV: uno de ellos ligeramente más apolar que el producto de partida y el otro bastante más polar. Dado que ambos presentaban cromóforos, se pensó que el apolar correspondía a **8f** y que el polar sería **1ah**. A las 19 h de reacción aún quedaba material de partida, y se apreciaba una mayor cantidad del producto apolar que del polar. Poco después, a las 27 h, se había consumido completamente el material de partida. Finalmente, la reacción se dejó evolucionar hasta las 48 h antes de ser detenida; en ese momento, el análisis por TLC indicó que el producto polar anteriormente detectado, visible al UV, había desaparecido, dando paso a un nuevo compuesto, más polar aún, que no presentaba cromóforos, que se consideró que podría ser el éster deseado **8e**. Tras la purificación se comprobó que, efectivamente, ese producto correspondía a **8e** y había sido

obtenido con un rendimiento del 23%; el análisis por $^1\text{H-NMR}$ del producto apolar reveló que no se trataba de **8f**, como habíamos sospechado, sino que en realidad era una mezcla equimolar de dos productos con idéntico R_F : **1ai** y **8g** (64%).

Tabla 5. Estudio de la hidrogenación del vinil éter **1ae^a**



Entrada	Sustrato	Catalizador ^b (equiv)	t (h)	1ah (%)	8e (%)	1ai (%)	8g (%)
1	1ae	Rh (0.02) ^c	48	-	23	32 ^d	32 ^d
2	1ae	Rh (0.1)	6 ^e	-	10	-	88
3	1ae	Pd(OH) ₂ (0.05)	1 ^e	87	-	-	-
4	1ae	Pd (0.1)	1 ^e	45	-	-	-
5	1ah	Rh (0.1)	14	-	99	-	-
6	1ae	i) Pd(OH) ₂ (0.05) ii) Rh (0.1)	i) 0.5 ii) 14	-	99 ^g	-	-

^a Se utilizó EtOAc (0.1 M) como disolvente; el producto **8f** fue postulado pero nunca se detectó con las condiciones ensayadas. ^b Rh 5% sobre Al₂O₃, Pd(OH)₂ 10% sobre C o bien Pd 10% sobre C; p = 4 atm, a no ser que se indique lo contrario. ^c p = 1 atm. ^d Rendimiento calculado por $^1\text{H-NMR}$. ^e En 28 h se obtuvo el mismo resultado. ^g Rendimiento tras dos etapas de reacción.

Una vez identificados estos tres productos, se repitió la reacción aumentando cinco veces la carga del catalizador y cuadruplicando la presión (**Tabla 5**, entrada 2). Bajo estas condiciones, tras 28 h de reacción se aislaron, únicamente, dos productos totalmente saturados: el deseado **8e** (10%) y **8g** (88%); el mismo resultado se obtuvo al disminuir el tiempo de reacción a 6 h. En las entradas 3 y 4 se ensayó la hidrogenación a cuatro atmósferas de presión empleando catalizadores de Pd (Pd(OH)₂ y Pd, respectivamente, ambos sobre una matriz de carbono). Llamativamente, el cambio de metal de transición condujo, tras 1 h de reacción, a la obtención exclusiva del vinil éter **1ah**, que no había sido detectado en las reacciones anteriores; el aumento del tiempo de reacción a 28 h no permitió la saturación del doble enlace de **1ah**. Por su parte, los resultados de la entrada 2 habían indicado que las hidrogenaciones a alta presión, en presencia de Rh, permitían la saturación total del doble enlace del vinil éter; por ello, se decidió someter al vinil éter **1ah** a esas condiciones, lográndose de forma cuantitativa el producto **8e** (entrada 5). De esta forma, la realización de dos hidrogenaciones, con distintos catalizadores y previa purificación del producto de la primera hidrogenación, permitió la conversión de **1ae** en el éster deseado **8e** con un rendimiento del 87% tras dos etapas de reacción (combinación de las entradas 3 y 5). En aras de simplificar el proceso, se visionó la realización de las dos hidrogenaciones de manera consecutiva en un proceso *one-pot*: en primer lugar, se sometió **1ae** a una hidrogenación a alta presión catalizada por Pd(OH)₂ y, una vez completada esta primera reacción (30 min), se adicionó el catalizador de Rh al medio de reacción (sin necesidad de haber filtrado previamente el catalizador de Pd), para continuar así con la

hidrogenación a alta presión durante 14 h adicionales. De este modo se logró, de forma más cómoda y eficiente, la conversión cuantitativa de **1ae** en el producto deseado **8e** (entrada 6).

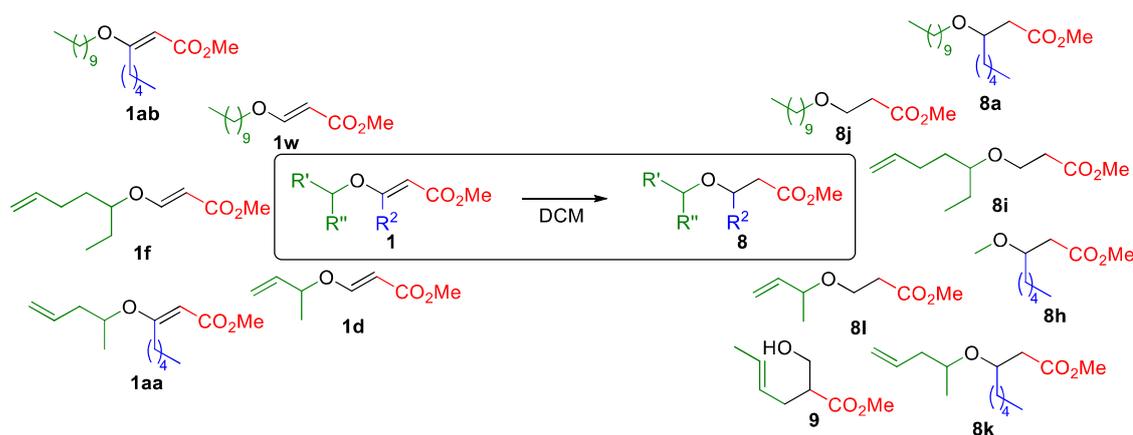
Pese al éxito de estas reacciones para saturar el doble enlace de los vinil éteres, el uso de hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos y altas presiones plantea un serio problema de quimioselectividad a la hora de extrapolar estas condiciones a sustratos portadores de otras insaturaciones. Por tanto, se decidió ensayar otras condiciones de hidrogenación que permitieran la saturación selectiva del doble enlace del vinil éter, manteniendo intacta el resto de las insaturaciones. Para ello, se decidió ensayar distintas condiciones de hidrogenación iónica⁴² con varios sustratos (**Tabla 6**). Inicialmente se tomaron como sustratos modelos los vinil éteres **1aa** (trisustituido) y **1f** (disustituido), provenientes ambos de alcoholes secundarios portadores de olefina, y se sometieron a sendas hidrogenaciones iónicas por tratamiento con MeOH, TES y BF₃·OEt₂ (método A).⁴³ Bajo estas condiciones, **1aa** no fue capaz de originar el producto deseado (**8k**), sino que se generó el compuesto saturado **8h**, como consecuencia de la presencia de MeOH en el medio de reacción (entrada 1). Por su parte, sí se logró la hidrogenación del vinil éter **1f**, aunque el producto deseado **8i** se obtuvo con un bajo rendimiento del 18% (entrada 2); este pobre resultado se explica como consecuencia de la ruptura del material de partida en el medio de reacción para dar 6-hepten-3-ol. Estos resultados nos hicieron sospechar que los rendimientos de los productos deseados podían mejorar en ausencia de MeOH (método B),⁴⁴ pero en esos casos las reacciones sobre **1aa** y **1f** condujeron a una mezcla inmanejable de productos. Por su parte, la aplicación del método B sobre el vinil éter **1d** condujo también a una mezcla compleja, de la que logró aislarse el éster **9** con un rendimiento del 31% (entrada 3); este producto se formó, probablemente, mediante un reagrupamiento de Claisen de **1d**, catalizado por el medio ácido, conducente a un aldehído γ,δ -insaturado cuya posterior reducción habilita la formación del alcohol homoalílico **9**.

⁴² Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M. *Synthesis* **1974**, 9, 633-651.

⁴³ Wang, X. Q.; Jia, P. J.; Liu, S. P.; Yu, W. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 931-934.

⁴⁴ Gascón-López, M.; Motevalli, M.; Paloumbis, G.; Bladon, P.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9349-9360.

Tabla 6. Hidrogenación iónica de vinil éteres



Entrada	Sustrato	R'	R''	R ²	Método ^a	Producto	Rdto (%)
1	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	A ^b	8h	32
2	1f	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	Et	H	A ^b	8i	18
3	1d	CH ₂ =CH	Me	H	B ^b	9	31
4	1f	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	Et	H	C	8i	49
5	1f	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	Et	H	D	8i	87
6	1w	CH ₃ (CH ₂) ₈	H	H	D	8j	89
7	1w	CH ₃ (CH ₂) ₈	H	H	E ^c	8j	73
8	1ab	CH ₃ (CH ₂) ₈	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	D	8a	77
9	1ab	CH ₃ (CH ₂) ₈	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	E	8a	77
10	1ab	CH ₃ (CH ₂) ₈	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	H ₂ , Rh	8a	91
11	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	D	8k	44
12	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	E	8k	36
13	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	D ^d	8k	56
14	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	E ^d	8k	24
15	1aa	CH ₂ =CHCH ₂	Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	F ^d	8k	-
16	1d	CH ₂ =CH	Me	H	D	8l	27 ^e

^a A: MeOH (1.5 equiv), TES (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (1 equiv), se concentra la reacción una vez concluida; B: TES (32 equiv), BF₃·OEt₂ (8 equiv), se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM una vez concluida la reacción; C: TES (24 equiv), TFA (100 equiv), se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM una vez concluida la reacción; D: TES (24 equiv), TFA (100 equiv), se concentra la reacción una vez concluida; E: TES (4 equiv), TFA (16 equiv), se concentra la reacción una vez concluida; F: TES (1.3 equiv), TFA (4.6 equiv); las reacciones se detuvieron en 30 min, a no ser que se indique lo contrario. ^b t = 27 h. ^c t = 1 h. ^d t = 2 h. ^e El análisis por TLC mostraba la conversión total del sustrato en este producto, por lo que el bajo rendimiento puede deberse a su elevada volatilidad.

Ante estos resultados, se decidió ensayar los métodos C y D, en los que el BF₃·OEt₂ fue sustituido por un gran exceso de TFA,⁴⁴ que se diferencian entre ellos en la forma de detener la reacción (*work-up* acuoso o llevar a sequedad, respectivamente). De esta forma, se logró la hidrogenación del vinil éter **1f** al producto deseado **8i**, obteniéndose un mejor resultado con el método D (entrada 5 frente a entrada 4). El método D, que hacía uso de 24 equiv de TES y de 100 equiv de TFA, también propició la hidrogenación de **1w** para generar **8j** con un rendimiento del 89% (entrada 6). Con la intención de disminuir la cantidad de los reactivos empleados, se ensayó una variante que requería 4 equiv de TES y 16 equiv de TFA (método E); bajo estas

nuevas condiciones, se obtuvo **8j** con un rendimiento del 73% (entrada 7). Sin embargo, esta caída del rendimiento al cambiar el método D por el E no se observó cuando se empleó **1ab** como material de partida, ya que en ambos casos se transformó en **8a** con un rendimiento del 77% (entradas 8 y 9). En la entrada 10 se muestra, a modo de comparación, que estos rendimientos de **8a** son ligeramente inferiores al obtenido mediante la hidrogenación catalizada por Rh (mostrada previamente en la ecuación 1 del **Esquema 18**). Las entradas 11 y 12 recogen los resultados obtenidos al aplicar los métodos D y E al vinil éter trisustituido **1aa**, proveniente de un alcohol secundario, para sintetizar el producto **8k**: nuevamente se observa un rendimiento ligeramente superior cuando la cantidad de TES y de TFA es mayor. Cuando se repitieron esas reacciones aumentando el tiempo de reacción desde 30 min a 2 h, los rendimientos apenas variaron, aunque se formó una mayor cantidad de subproductos no identificados (entradas 13 y 14). Con la idea de reducir la cantidad de TES a 1.3 equiv y la de TFA a 4.6 equiv (método F), se ensayó nuevamente la conversión de **1aa** a **8k**; sin embargo, bajo estas condiciones sólo se observó descomposición del material de partida (entrada 15). Finalmente, se aplicó de nuevo el método D para la obtención de **8l** a partir de **1d**, aunque se comprobó que el bajo rendimiento obtenido en este caso se debía a la alta volatilidad del producto (entrada 16).

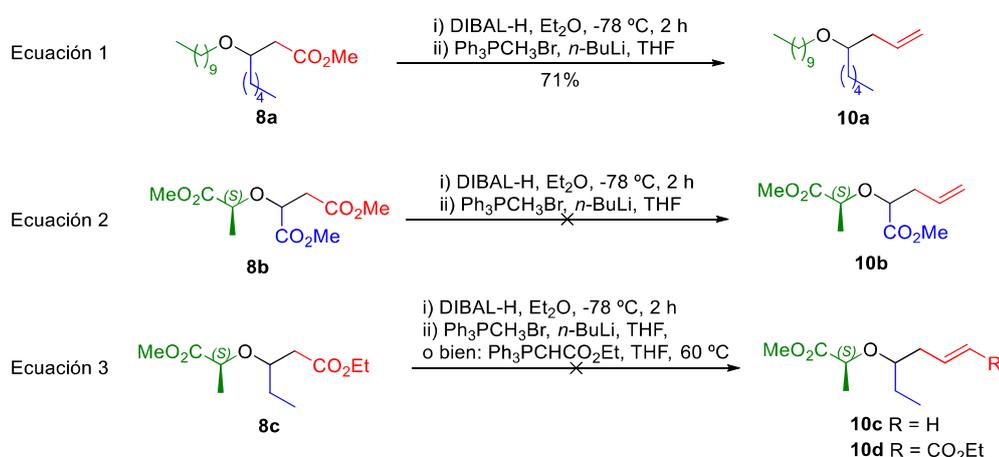
Por tanto, se puede concluir que las mejores condiciones para la hidrogenación iónica de los vinil éteres implican el uso de grandes cantidades de TES y de TFA (método D); con este procedimiento se pueden convertir vinil éteres **1** en productos con la estructura general **8**, y los rendimientos son, generalmente, buenos, aunque se observó un descenso en los mismos cuanto más impedidos se encontraban los sustratos (compárese el rendimiento decreciente de las entradas 6, 5, 8 y 11). Sin embargo, la gran ventaja de este método frente a las hidrogenaciones catalizadas por Rh, que conducían a mejores rendimientos (compárese las entradas 8 y 10), es que posibilita la hidrogenación quimioselectiva del doble enlace del vinil éter en aquellas moléculas que además poseen otras insaturaciones.

3.2.5.- Homologación de vinil éteres

Una vez utilizada la hidrogenación para convertir varios β -alcoxi ésteres α,β -insaturados **1** en sus correspondientes β -alcoxi ésteres saturados **8**, se decidió utilizar éstos para ensayar la secuencia de reacciones reducción/olefinación.⁴⁵ En primer lugar, se seleccionó el éster **8a** y se trató con DIBAL-H a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para lograr la reducción del grupo éster a aldehído, manteniendo cuidadosamente la baja temperatura de la reacción para evitar la sobre-reducción al alcohol; después de 2 h, el análisis por TLC mostró la total consumición del material de partida, así que la reacción se detuvo e, inmediatamente, se utilizó el crudo en una reacción de Wittig con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, previamente generado por tratamiento de la sal comercial bromuro de trifenilmetilfosfonio con *n*-BuLi. De esta forma, se obtuvo el alqueno **10a** con un notable 71% de rendimiento tras las dos etapas de reacción (**Esquema 19**, ecuación 1). Seguidamente, se

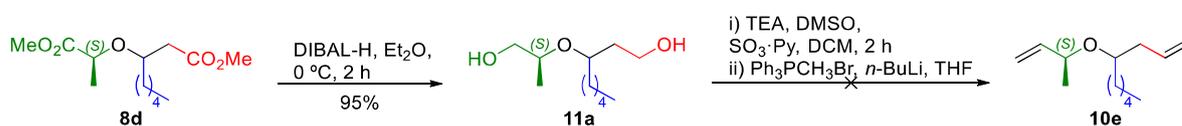
⁴⁵ Para trabajos recientes de nuestro grupo de investigación en los que se aborda la reducción con DIBAL-H de grupos ésteres a aldehídos, y su inmediata transformación en el mismo medio de reacción, ver: (a) Silveira-Dorta, G.; Álvarez-Méndez, S. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 957-962; (b) Silveira-Dorta, G.; Donadel, O. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6775-6782.

aplicó esta secuencia de reacciones al sustrato **8b**, poseedor de tres grupos éster, dos de ellos sobre carbonos terciarios y uno sobre un carbono secundario; se esperaba que la reducción, auspiciada por la baja temperatura, tuviese lugar, selectivamente, sobre el éster con menor impedimento. El análisis del crudo de la reducción por $^1\text{H-NMR}$ mostró la presencia de aldehído, aunque éste era realmente minoritario; aun así, el crudo se sometió a la reacción de Wittig, pero no se obtuvo el alqueno **10b** (ecuación 2). Finalmente, se ensayó el compuesto **8c**, portador de dos grupos éster, por lo que presentaba una dificultad aparentemente intermedia entre los dos sustratos anteriores. Nuevamente, se detectaron trazas de aldehído en el crudo de la reducción, pero éste tampoco condujo a los productos esperados al ser sometido a condiciones de Wittig en presencia de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, ni tampoco al usar el más manejable $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ como compuesto organofosforado (ecuación 3).



Esquema 19

Ante la dificultad encontrada al aplicar la secuencia reducción/Wittig para acceder a los alcóxidos β,γ -insaturados **10**, partiendo de sustratos **8** portadores de varios ésteres, se decidió probar la variante mostrada en el **Esquema 20**, similar a la desarrollada previamente por nuestro grupo de investigación.⁴⁶ En esta ocasión, se recurrió a una reducción total de los dos grupos ésteres para acceder al diol **11a**; seguidamente, se sometió el diol a una oxidación de Parikh-Doering,⁴⁷ obteniéndose así un dialdehído que fue usado, inmediatamente, en una reacción de Wittig. Lamentablemente, esta secuencia de reacciones tampoco condujo al producto deseado **10e**.



Esquema 20

⁴⁶ Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Tellado, F.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099-10101.

⁴⁷ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

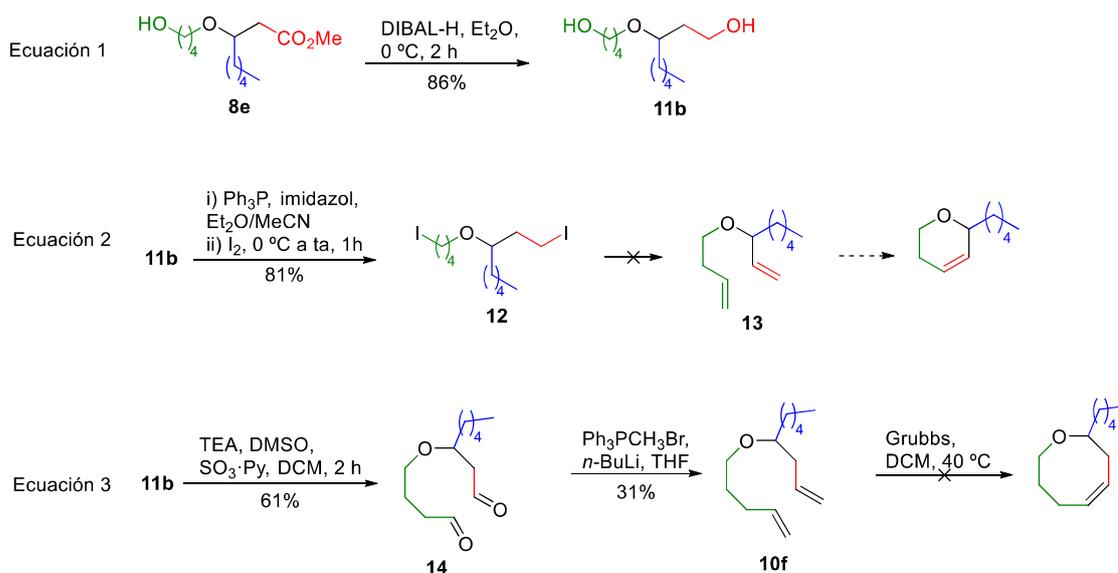
3.3.- Aproximación a la síntesis de oxaciclos partiendo de vinil éteres

Una vez exploradas algunas de las inmensas posibilidades que presentan los vinil éteres como plataformas hacia la diversidad estructural, decidimos aplicar las conclusiones de dicho estudio a la síntesis de oxaciclos de tamaño medio mediante reacciones de metátesis de cierre de anillo.⁴⁸ Con la estructura de unos derivados de THP y oxocano en mente, se decidió llevar a cabo la estrategia mostrada en el **Esquema 21**. En primer lugar, se redujo el éster **8e**, previamente sintetizado, al diol **11b** por tratamiento con DIBAL-H (ecuación 1). Para acceder al THP, se planteó una interconversión de grupo funcional para convertir los grupos hidroxilos del diol **11b** en otros que fueran excelentes grupos salientes para, posteriormente, someter esa molécula a una reacción de eliminación y de metátesis de cierre de anillo (ecuación 2). Así, el diol **11b** se transformó en el diioduro **12** con buen rendimiento;⁴⁹ la posterior reacción de eliminación de los átomos de iodo sólo permitió el acceso a trazas del dieno **13**, por lo que, desgraciadamente, no se pudo finalizar la síntesis del tetrahidropirano (ecuación 2). Paralelamente, se sometió al diol **11b** a otra serie de transformaciones dirigidas a la síntesis del oxocano (ecuación 3). En primer lugar, se oxidó mediante una oxidación de Parikh-Doering, generándose el dialdehído **14**. En esta ocasión se decidió purificar el dialdehído mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria. Para nuestra delicia, el dialdehído **14** toleró estas condiciones de purificación, lográndose un rendimiento del 61%. Seguidamente, se sometió este compuesto a una doble reacción de Wittig con un iluro recién formado, obteniéndose así el dieno **10f** con un rendimiento del 31%. Finalmente, se ensayó la metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs de segunda generación.⁵⁰ Desafortunadamente, y aunque se consumió completamente el material de partida y se detectaron señales de olefina durante el análisis por ¹H-NMR del crudo de la reacción, no se logró aislar el oxaciclo deseado.

⁴⁸ Para algunas revisiones bibliográficas, ver: (a) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816; (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

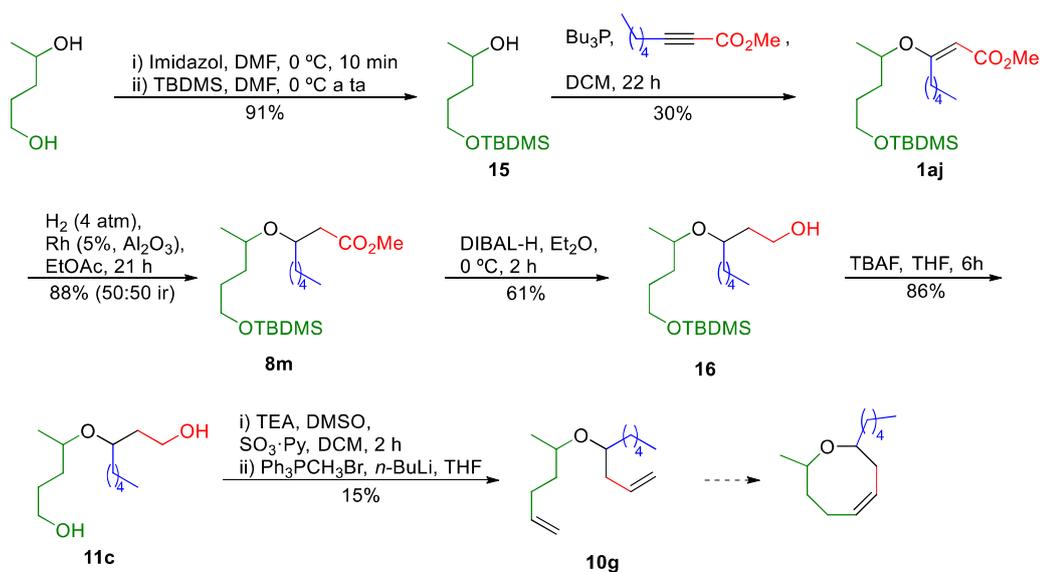
⁴⁹ Hernández-Torres, G.; Urbano, A.; Carreño, M. C.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4930-4933.

⁵⁰ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.



Esquema 21

Simultáneamente, se llevó a cabo otra ruta sintética orientada a la obtención del dieno **10g**, también precursor de un oxocano (**Esquema 22**). El 1,4-pentanodiol se sometió a una monosililación regioselectiva para generar el alcohol secundario **15**, que fue adicionado sobre el oct-2-inoato de metilo en presencia de Bu₃P para permitir el acceso al vinil éter **1aj** con un rendimiento del 30% (80% basado en el material de partida recuperado). Éste se sometió a una hidrogenación a alta presión catalizada por Rh para dar lugar al éster **8m**, que fue posteriormente reducido por tratamiento con DIBAL-H, originándose así el alcohol **16**. El diol **11c**, sintetizado mediante la desililación de **16**, se sometió a la secuencia oxidación de Parikh-Doering/Wittig (sin aislamiento del dialdehído) para generar el dieno **10g**. Sin embargo, el bajo rendimiento de esta reacción impidió la obtención de suficiente cantidad del dieno para ensayar la metátesis conducente al oxocano.



Esquema 22

3.4.- Síntesis de vinil éteres orientados a estudios biológicos

La mayoría de los productos descritos en este capítulo fueron sometidos a ensayos biológicos para evaluar su posible aplicación como agentes inhibidores de la comunicación celular bacteriana y, por tanto, como posibles agentes anti-*fouling*. Varios de ellos presentaron elevados valores de inhibición de la bioluminiscencia de *V. harveyi*, lo que inicialmente se asoció a una inhibición de la comunicación celular.⁵¹ De entre todos los compuestos ensayados, el vinil éter aromático **11** (**Figura 7**) fue identificado como un potente inhibidor de la bioluminiscencia *in vivo*. La concentración mínima no tóxica⁵² de este compuesto fue de 25 μM , mientras que su concentración inhibitoria media (IC₅₀) sobre la luminiscencia fue de 8-13 μM , lo que pone de manifiesto una potente actividad a concentraciones de dos a tres veces por debajo del umbral de toxicidad. Estos resultados prometedores nos animaron a preparar una segunda generación de compuestos basados en la estructura de **11**, con la intención de elucidar la relación estructura-actividad y encontrar un derivado con una bioactividad aún mayor.

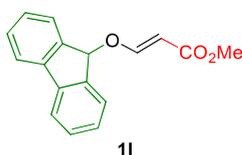


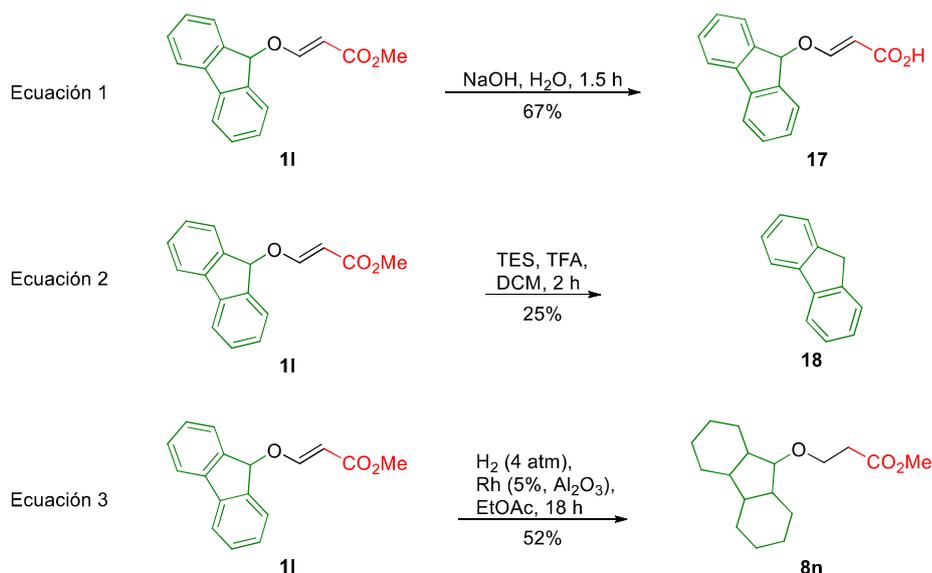
Figura 7

En primer lugar, se sometió el compuesto **11** a varias transformaciones. Por un lado, se llevó a cabo una reacción de hidrólisis en medio básico para acceder al correspondiente ácido carboxílico **17** (**Esquema 23**, ecuación 1).⁵³ Por otro lado, se sometió **11** a las condiciones de hidrogenación, antes desarrolladas, para acceder a derivados saturados del mismo. Al tratarlo con TES y TFA, se observó la consumición total del material de partida y la aparición de cinco productos más apolares, todos ellos visibles al UV; se identificó que el más apolar era el compuesto **18**, consecuencia de una ruptura de la molécula inicial, pero el resto no pudieron ser identificados (**Esquema 23**, ecuación 2). Al recurrir a la hidrogenación en presencia de Rh, se obtuvo un crudo de reacción con un aspecto más alentador, y logró aislarse el éster **8n**, en el que habían saturado tanto el motivo aromático como la olefina presentes inicialmente, con un 52% de rendimiento (**Esquema 23**, ecuación 3).

⁵¹ Para más detalles de las pruebas biológicas, véase “*Annex IV*”.

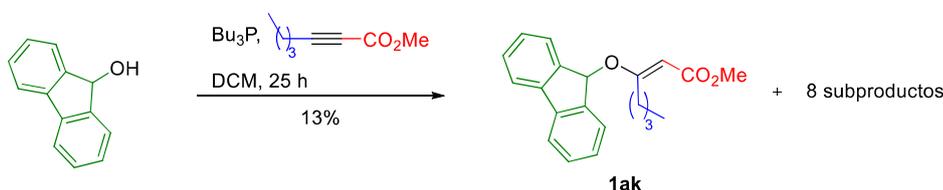
⁵² Dosis de producto a la cual no se observa ningún efecto sobre la curva de crecimiento bacteriano.

⁵³ Hameed, S.; Patil, V.; Solapure, S.; Sharma, U.; Madhavapeddi, P.; Raichurkar, A.; Chinnapattu, M.; Manjrekar, P.; Shanbhag, G.; Putter, J.; Shinde, V.; Menasinakai, S.; Rudrapatana, S.; Achar, V.; Awasthy, D.; Nandishaiah, R.; Humnabadkar, V.; Ghosh, A.; Narayan, C.; Ramya, V. K.; Kaur, P.; Sharma, S.; Werngren, J.; Hoffner, S.; Panduga, V.; Kumar, C. N. N.; Reddy, J.; Kumar, M.; Ganguly, S.; Bharath, S.; Bheemarao, U.; Mukherjee, K.; Arora, U.; Gaonkar, S.; Coulson, M.; Waterson, D.; Sambandamurthy, V. K.; de Sousa, S. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4889-4905.



Esquema 23

La síntesis del vinil éter **11** se había logrado partiendo del fluorenol como alcohol de partida. Este reactivo es comercial, o fácilmente sintetizable a partir de la reducción de la fluorenona, también comercial e, incluso, más barata.⁵⁴ El tratamiento del fluorenol con alquinos internos permitió el acceso a otros derivados de **11** en los que la olefina del motivo vinil éter se encontraba trisustituida. Por ejemplo, en el **Esquema 24** se muestra que la reacción del fluorenol con hept-2-inoato de metilo,⁵⁵ catalizada por 0.2 equiv de Bu₃P, condujo a una mezcla compleja de nueve productos, más apolares que el alcohol de partida, de los que se logró aislar el éster **1ak** con un 13% de rendimiento. No se logró caracterizar el resto de productos, de polaridades similares entre sí y visibles al UV, pero sí se comprobó que no todo el material de partida había reaccionado. Se variaron las condiciones con la intención de favorecer la total consumición del alcohol de partida y de minimizar la formación de productos no deseados. Para ello, se repitió la reacción disminuyendo la carga del catalizador a 0.1 equiv y monitorizándola cuidadosamente. De esta forma, se observó que todos los productos se formaban simultáneamente desde el comienzo de la reacción. Ante la sospecha de que la Bu₃P, susceptible de oxidarse en presencia de oxígeno atmosférico, pudiera estar en mal estado, se repitió la reacción con un frasco recién abierto, pero no se observó ninguna mejoría, por lo que se concluyó que el sustrato aromático empleado era el causante de los problemas de esta reacción.

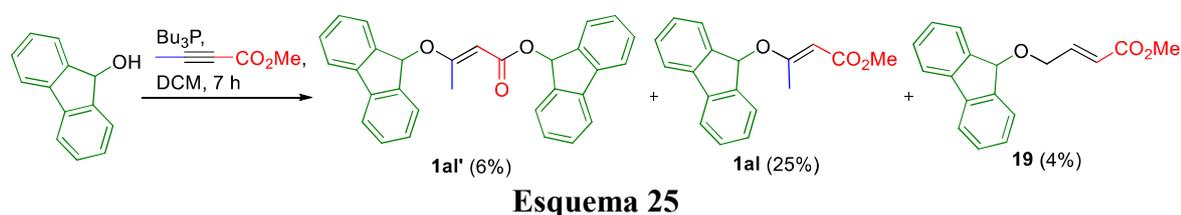


Esquema 24

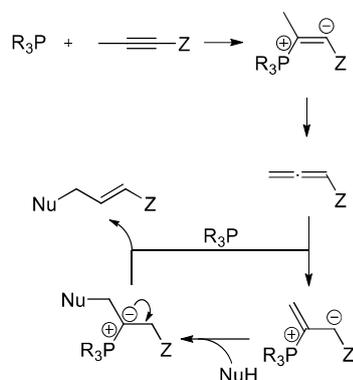
⁵⁴ Wang, J.; Wan, W.; Jiang, H.; Gao, Y.; Jiang, X.; Lin H.; Zhao, W.; Hao, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3874-3877 (véase, en dicho trabajo, la síntesis de lo que denominaron compuesto **6**).

⁵⁵ Comercial (CAS 18937-78-5), o bien sintetizable a través del procedimiento descrito en la siguiente referencia: Michaelides, I. N.; Darses, B.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 664-667.

Esa sospecha se corroboró al tratar el fluorenol con otro alquino interno, el but-2-inoato de metilo, ya que el correspondiente vinil éter trisustituído **1al** se obtuvo, junto a otros seis subproductos, con un bajo rendimiento del 25% (**Esquema 25**).

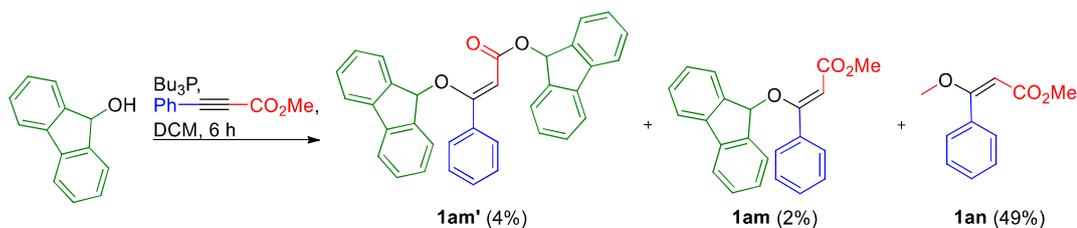


En esta ocasión se identificaron, además de **1al**, varios de los subproductos minoritarios obtenidos, como por el ejemplo los ésteres **1al'** (6%) y **19** (4%). El primero procede de una transesterificación del éster deseado **1al**, mientras que la formación del segundo obedece a un proceso mecanístico, basado en la formación y reacción de un aleno, ya descrito en la bibliografía (**Esquema 26**).⁵⁶



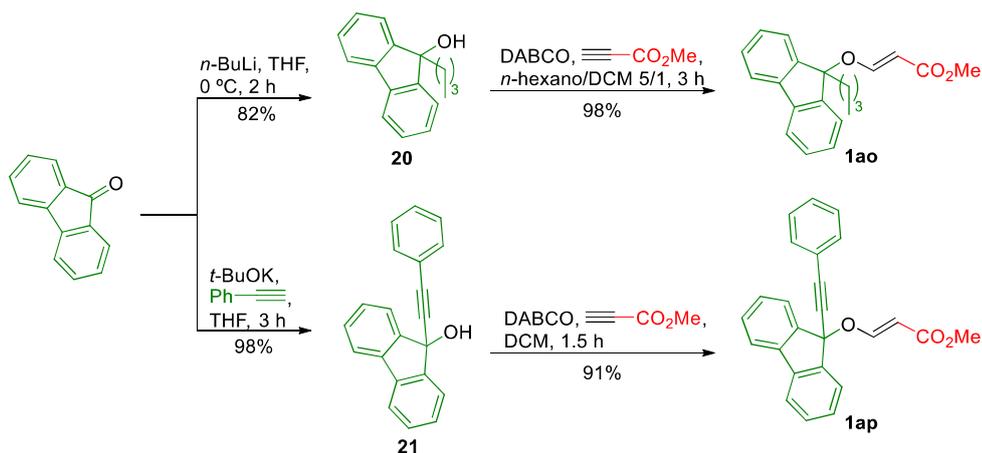
Al emplear un alquino-éster sustituido con un grupo fenilo se obtuvo, nuevamente, un paupérrimo rendimiento del vinil éter trisustituído deseado: **1am** se aisló con un 2% de rendimiento, y el desplazamiento de 5.84 ppm encontrado en el espectro de ¹H-NMR para el protón olefínico parece indicar una geometría *Z* (**Esquema 27**). Este producto se obtuvo junto a una retahíla de otros compuestos, entre los que destacan los productos de transesterificación **1am'** (4%) y **1an** (49%). Se asumió que ambos productos también presentaban una geometría *Z*, dado que el desplazamiento para el protón olefínico era nuevamente mayor de 5.5 ppm. Puesto que el objetivo de este apartado es simplemente acceder a derivados de **11** para evaluar su bioactividad, el rendimiento con el que se han obtenido los mismos está en un segundo plano de relevancia; no obstante, en trabajos futuros resultaría interesante optimar la reacción entre el fluorenol y los alquino-ésteres internos realizando, por ejemplo, un cribado de bases.

⁵⁶ (a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544; (b) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167-3168.



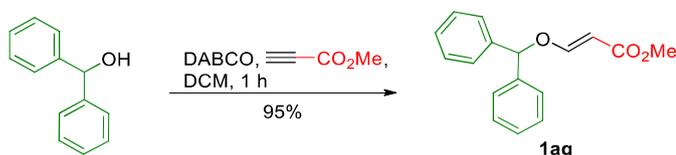
Esquema 27

La preparación de derivados de **11** también abarcó la introducción de distintos sustituyentes en el alcohol precursor, concretamente sobre el carbono portador del grupo hidroxilo. Para ello, se optó por someter a la fluorenona a distintos procedimientos para acceder a los alcoholes terciarios **20**⁵⁷ y **21** (Esquema 28).⁵⁸ La eficacia del protocolo para la síntesis de vinil éteres, mediada por DABCO, depende fuertemente, cuando se parte de alcoholes terciarios, de la acidez de los mismos. Se había comprobado empíricamente que, para aquellos sustratos con menor acidez, la reactividad aumentaba al emplear *n*-hexano como disolvente;¹ dado que el alcohol **20** no es soluble en dicho disolvente, se optó por una mezcla del mismo con DCM para acceder al vinil éter **1ao** con un rendimiento excelente. Por su parte, la mayor acidez del alcohol **21** permitió utilizar DCM como único disolvente, y se accedió al éster **1ap** con un rendimiento muy bueno.



Esquema 28

Finalmente, se optó por preparar un último análogo de **11** a partir del tratamiento de difenilmetanol con propiolato de metilo (Esquema 29).



Esquema 29

⁵⁷ Procedimiento experimental: Tilly, D.; Fu, J.; Zhao, B.; Alessi, M.; Castanet, A.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68-71; para su descripción, véase compuesto **2e** en: Quan, L. G.; Lamrani, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4827-4828.

⁵⁸ Chen, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2391-2399.

4.- Conclusions

It has been developed a general and efficient method for the synthesis of vinyl ethers starting from a panoply of alcohols and methyl propiolate. Primary, secondary and tertiary alcohols were successfully submitted to a protocol which minimizes the use of solvent (0.4 M), requires low reaction times (less than one hour) and employs a small amount of DABCO (0.1 equiv) as catalyst. The method was highly tolerant with alcohols bearing aliphatic chains, aromatic moieties, alkenes, alkynes, ester groups, silyl ethers, halogens, amines and acetals. Chiral alcohols were also submitted to this protocol with no apparent loss of the chirality.

It was evaluated the reaction between alcohols and internal alkynes activated with ester groups to yield trisubstituted vinyl ethers. On the one hand, when a second ester moiety is directly attached to the alkyne, DABCO (0.1 equiv) also allowed the efficient synthesis of the corresponding vinyl ether. On the other hand, when an alkyl chain is attached to the unsaturation, Bu_3P (0.2 equiv) proved to be an excellent catalyst, providing the vinyl ethers generally with very good yields in 15-23 h.

Vinyl ethers have also been evaluated as starting materials for further transformations. Reduction with DIBAL-H at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ provided an efficient access to treasured allylic alcohols bearing an alkoxy group in β position. Thermal Claisen rearrangement allowed the conversion of trisubstituted vinyl ethers into γ,δ -unsaturated ketones bearing an ester group in α position and an alkoxy group in β position. Hydrogenation, both ionic as metal-catalysed, produced the saturation of the vinylogous double bond, yielding an ester which could be transformed into an alkene via homologation.

More than 40 vinyl ethers were prepared, and derivatization provided the access to several dozens of similar compounds, highlighting the synthesis of more than 10 derivatives with the vinylogous double bond saturated. This huge family provided an excellent variety of products which were ideal for biological evaluations and for structural-relationship studies.

Vinyl ethers were employed as key substrates in an approach to access to eight member oxacycles.

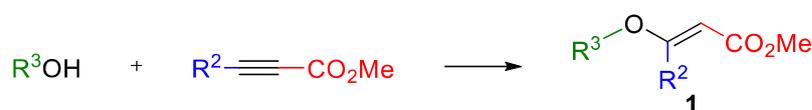
5.- Experimental section

5.1.- General experimental methods

See “Annex III”.

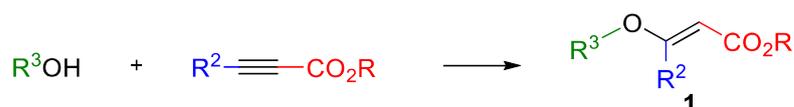
5.2.- General experimental procedures⁵⁹

5.2.1.- General procedure “A” for the synthesis of vinyl ethers **1** (with $R^2 = H$, starting from methyl propiolate)



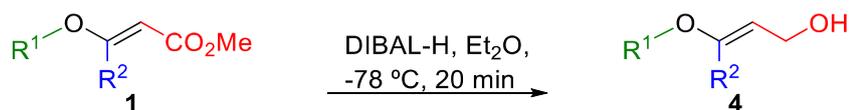
Method A1 (usually for primary alcohols): DABCO (0.1 equiv) was added, under Ar atmosphere, to a solution of the alcohol and methyl propiolate (1.3 equiv) in dry DCM (0.4 M). Method A2 (usually for secondary alcohols): methyl propiolate (1.3 equiv) was added, under Ar atmosphere and portionwise (in six portions, one portion every 5 min), to a solution of the alcohol (1 equiv) and DABCO (0.1 equiv) in dry DCM (0.4 M). Common work-up: The reaction mixture was stirred until TLC analysis showed full conversion (1 h or less), and then the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified. Stored at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, vinyl ethers **1** were stable for more than two years.

5.2.2.- General procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers **1** (with $R^2 =$ alkyl chain or aryl group, starting from methyl or ethyl 2-alkynoate)



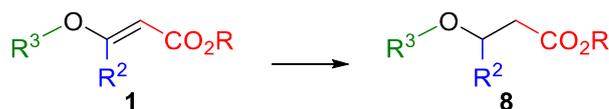
To a solution of the alcohol and the 2-alkynoate in dry DCM (0.1 M) was added, under Ar atmosphere and dropwise, Bu_3P (0.2 equiv). Once TLC analysis revealed the reaction was complete (1 h approx.), it was concentrated and purified. Stored at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, vinyl ethers **1** were stable for more than two years.

⁵⁹ The following general experimental procedures are listed according to the increasing numeration of the products accessed with them.

5.2.3.- General procedure for the synthesis of allylic alcohols **4**

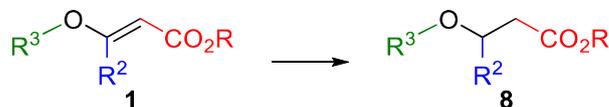
To a solution of α,β -unsaturated ester **1** in Et₂O (0.1 M), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and under argon atmosphere, was dropwise added a 1 M solution of DIBAL-H in cyclohexane (2.3 equiv) (**CAUTION**: addition of DIBAL-H at higher temperature leads to the vinyl ether rupture, with the recovery of *n*-decanol). The reaction was allowed to warm to rt until it was complete (1 h or less), and then the temperature was adjusted to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was diluted with Et₂O (the same volume that was initially employed as solvent), treated with H₂O (12 equiv) and stirred vigorously for 30 min. After that, MgSO₄ was added, and 15 min later the mixture was filtered over a Celite[®] pad, washed with EtOAc (normally, an amount 40 times higher than the initial amount of solvent), concentrated and purified. These β -alkoxy α,β -unsaturated alcohols (**4**) are stable for more than two years if they are stored at $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, although they rapidly decompose at rt without Ar atmosphere (less than a week).

5.2.4.- General procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers



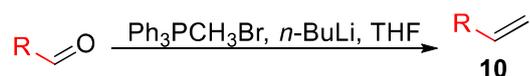
A mixture of vinyl ether **1** and 5 wt. % rhodium on alumina (0.1 equiv) in EtOAc (0.1 M) was hydrogenated (at 1 atm employing a balloon filled with H₂, or at 4 atm in a hydrogenator) until TLC analysis showed full conversion of the starting material. After that, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with Et₂O (normally, an amount 40 times higher than the initial amount of solvent), concentrated and purified. Stored at $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, esters **2** were stable for more than two years.

5.2.5.- General procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers



TFA (100 equiv) was added to a solution of TES (24 equiv) and α,β -unsaturated ester in dry DCM (0.1 M). Once TLC analysis showed full conversion (usually 30 min), the mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was purified. Stored at $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, esters **2** were stable for more than two years.

5.2.6.- General procedure for the olefination of aldehydes

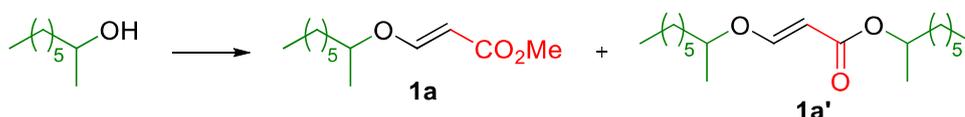


Methyltriphenylphosphonium bromide (2.5 equiv) was transferred to a two-neck flask, equipped with a magnetic stir and previously flamed, that was immediately evacuated under vacuum and refilled with Ar. After that, the solid was ground with a round glass stirring rod under Ar atmosphere, and THF (0.4 M) was added. The resulting suspension was cooled to 0 °C and treated with a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.2 equiv). The resultant yellow suspension was stirred 10 min at 0 °C and then the stirring was stopped to precipitate the LiBr. The liquid phase, containing the required phosphorane, was taken with a syringe and dropped over a previously ice-bath cooled solution of the aldehyde in THF (0.2 M). The reaction was allowed to warm to rt, and after 15 h it was diluted with EtOAc and stopped with H₂O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated.

5.3.- Procedure and characterization of each product⁶⁰

5.3.1.- Description of vinyl ethers **1** and transesterificated **1'** (if it happens)⁶¹

5.3.1.1.- Methyl (*E*)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (**1a**) and octan-2-yl (*E*)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (**1a'**)



2-Octanol (261 mg, 2.00 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7) affording **1a'** (4.1 mg, 1.3%) and **1a** (403 mg, 94%), both as colourless oils.

Octan-2-yl (*E*)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (**1a'**):

R_F: 0.47 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.70 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 two times).

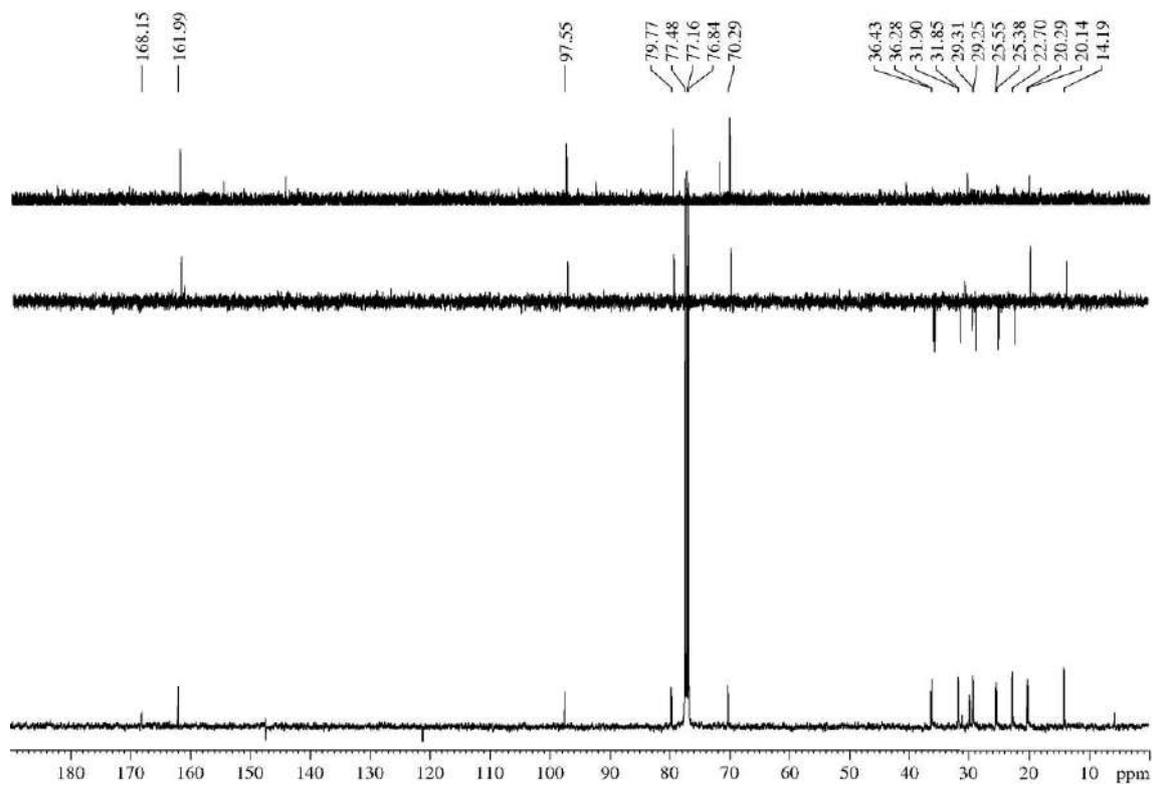
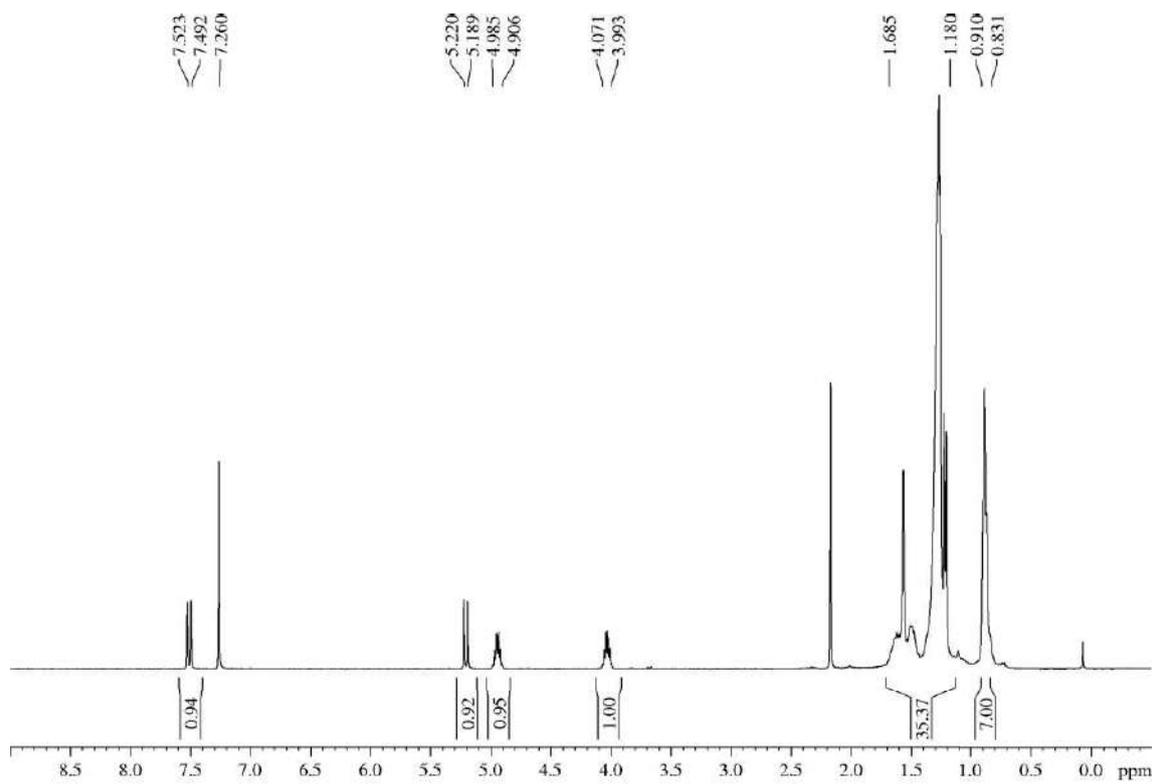
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.83-0.91 (m, 6H), 1.18-1.69 (m, 26H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q, 2C), 20.1 (q), 20.3 (q), 22.7 (t, 2C), 25.4 (t), 25.6 (t), 29.25 (t), 29.31 (t), 31.85 (t), 31.90 (t), 36.3 (t), 36.4 (t), 70.3 (d), 79.8 (d), 97.6 (d), 162.0 (d), 168.2 (s).

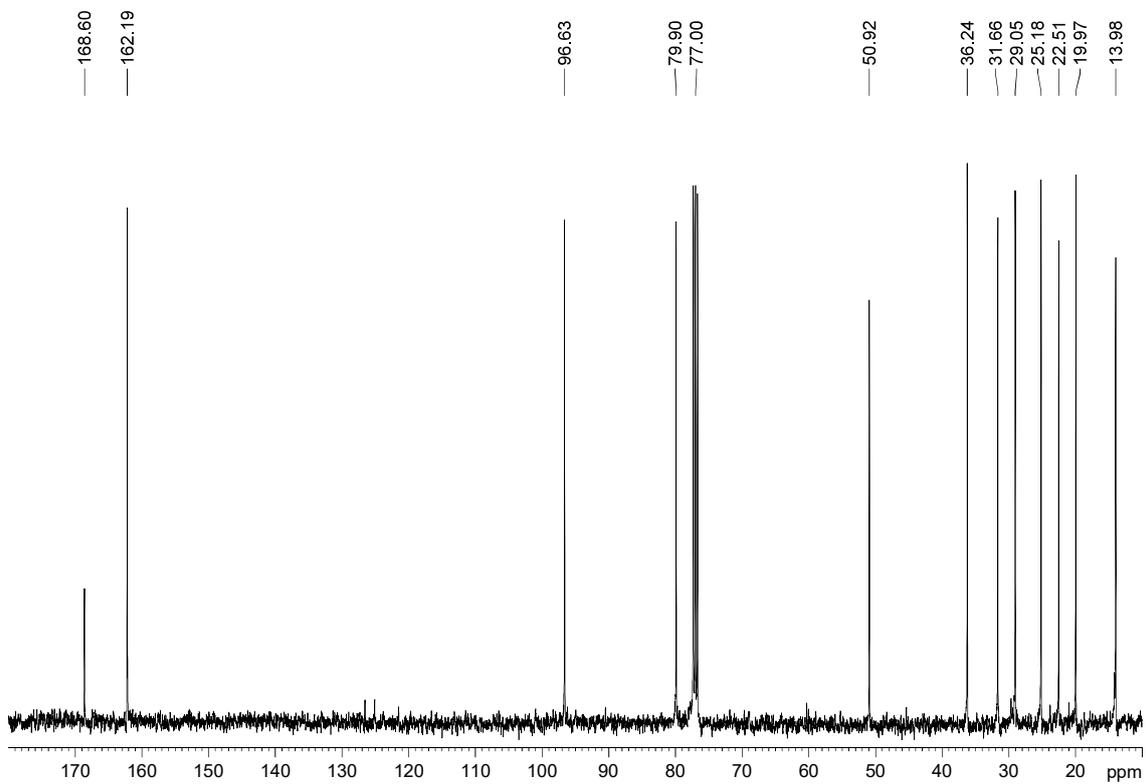
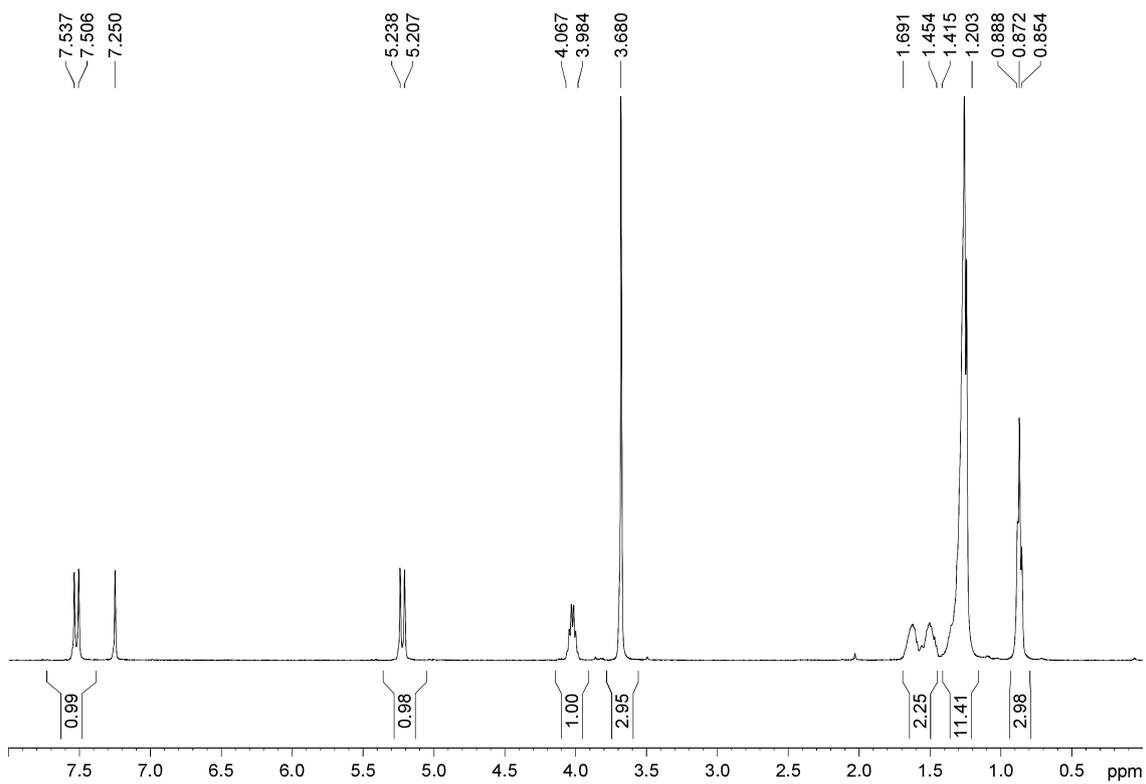
HRMS: calcd for C₁₉H₃₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 335.2562, found 335.2573.

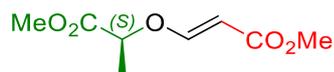
⁶⁰ The following products were described according their increasing numerical order.

⁶¹ All the products listed below were obtained through the above described procedures for the synthesis of vinyl ethers starting from the corresponding alcohols and alkynes activated with esters, except **1ah** and **1ai**.



Methyl (*E*)-3-(octan-2-yloxy)acrylate (1a):**R_F:** 0.62 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 two times).**¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):** 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.42 (m, 11H), 1.45-1.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).**¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃):** 14.0 (q), 20.0 (q), 22.5 (t), 25.2 (t), 29.1 (t), 31.7 (t), 36.2 (t), 50.9 (q), 79.9 (d), 96.6, (d) 162.2 (d), 168.6 (s).**MS (EI) m/z (relative intensity):** 214 (M)⁺ (1), 183 (4), 112 (24), 103 (84), 83 (17), 71 (76), 70 (27), 57 (100).**HRMS:** calcd for C₁₂H₂₂O₃ (M)⁺: 214.1569, found 214.1575.



5.3.1.2.- Methyl (*S,E*)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)acrylate (1b**)**

Methyl (*S*)-(-)-lactate (228 mg, 2.15 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) affording **1b** (382 mg, 94%) as a colourless oil.

R_F: 0.23 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

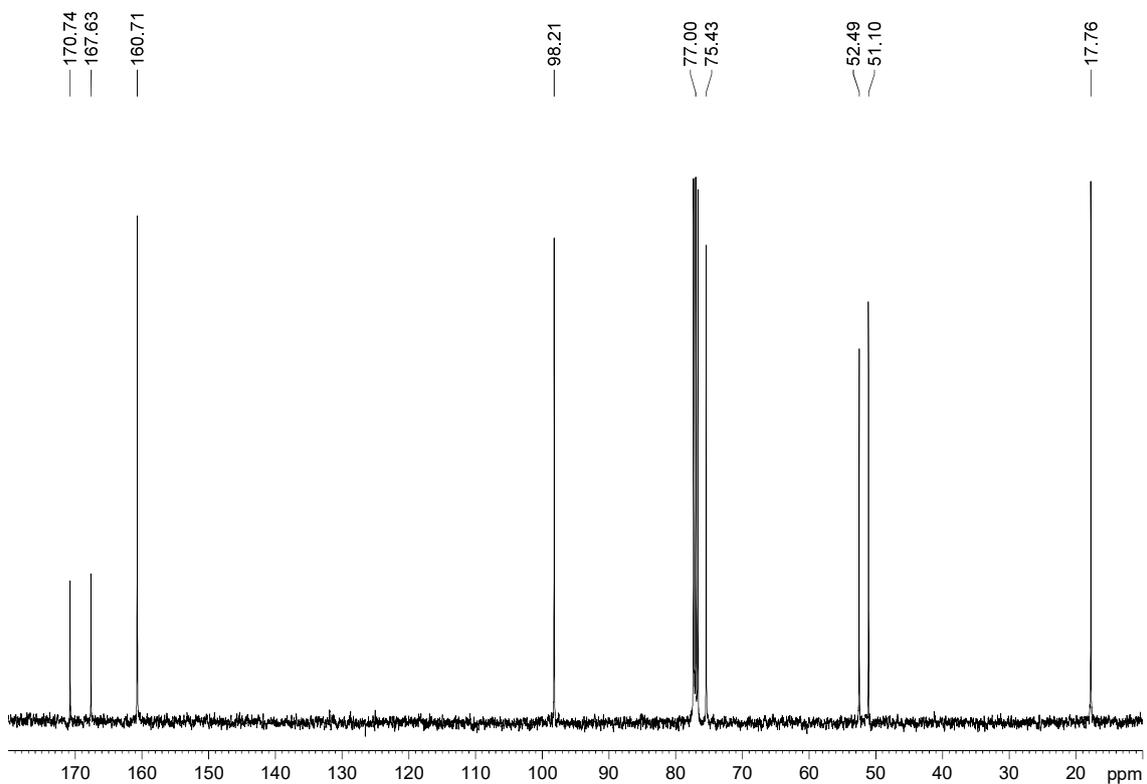
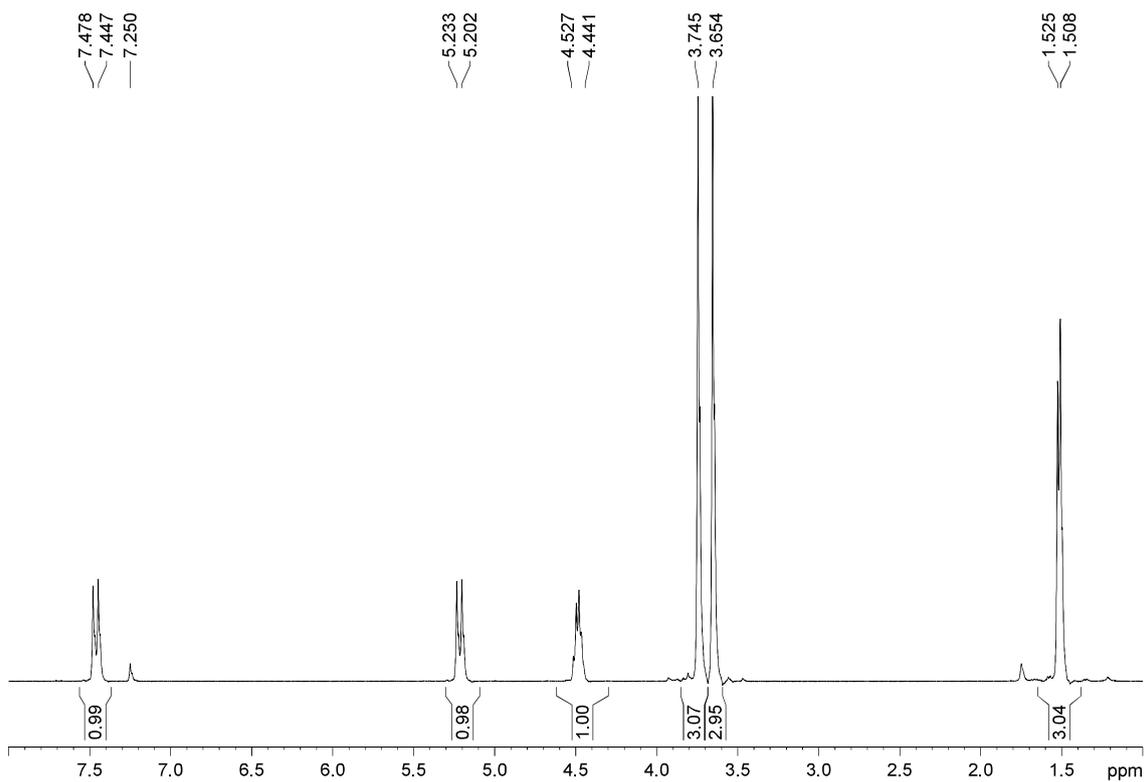
$[\alpha]_D^{25} = -77.3$ ($c = 1.0$, acetone).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.44-4.53 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H).

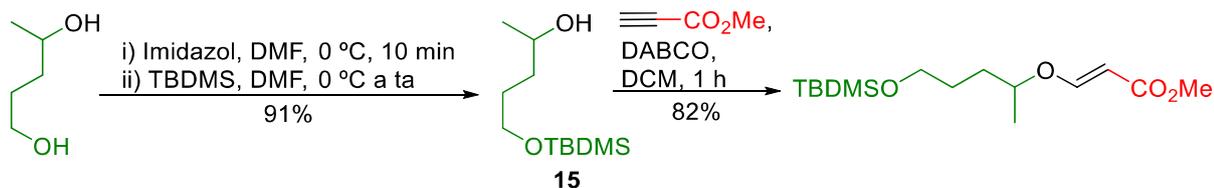
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.8 (q), 51.1 (q), 52.5 (q), 75.4 (d), 98.2 (d), 160.7 (d), 167.6 (s), 170.7 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 188 (M)⁺ (17), 157 (41), 156 (40), 129 (80), 87 (54), 85 (43), 71 (52), 69 (29), 59 (100).

HRMS: calcd for C₈H₁₂O₅ (M)⁺: 188.0685, found 188.0685.



5.3.1.3.- Methyl (*E*)-3-((5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)acrylate (**1c**)



To an ice-cooled solution of pentane-1,4-diol (1.30 g, 12.38 mmol) in DMF (2.6 mL, 4.8 M) was added, under Ar atmosphere, imidazole (1.39 g, 20.14 mmol, 1.6 equiv), and the mixture was stirred for 10 min. After that, a solution of TBDMSCl (2.16 g, 13.62 mmol, 1.1 equiv) in DMF (3 mL, 4.5 M) was dropwise added under Ar atmosphere. After 24 h, the reaction was quenched by adding cold H₂O (10 mL), the mixture was poured into a separatory funnel and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20) to yield alcohol **15** (2.46 g, 91%) as a thick colourless oil.⁶²

Alcohol **15** (436 mg, 2.00 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1c** (496 mg, 82%) as a colourless oil.

R_F: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

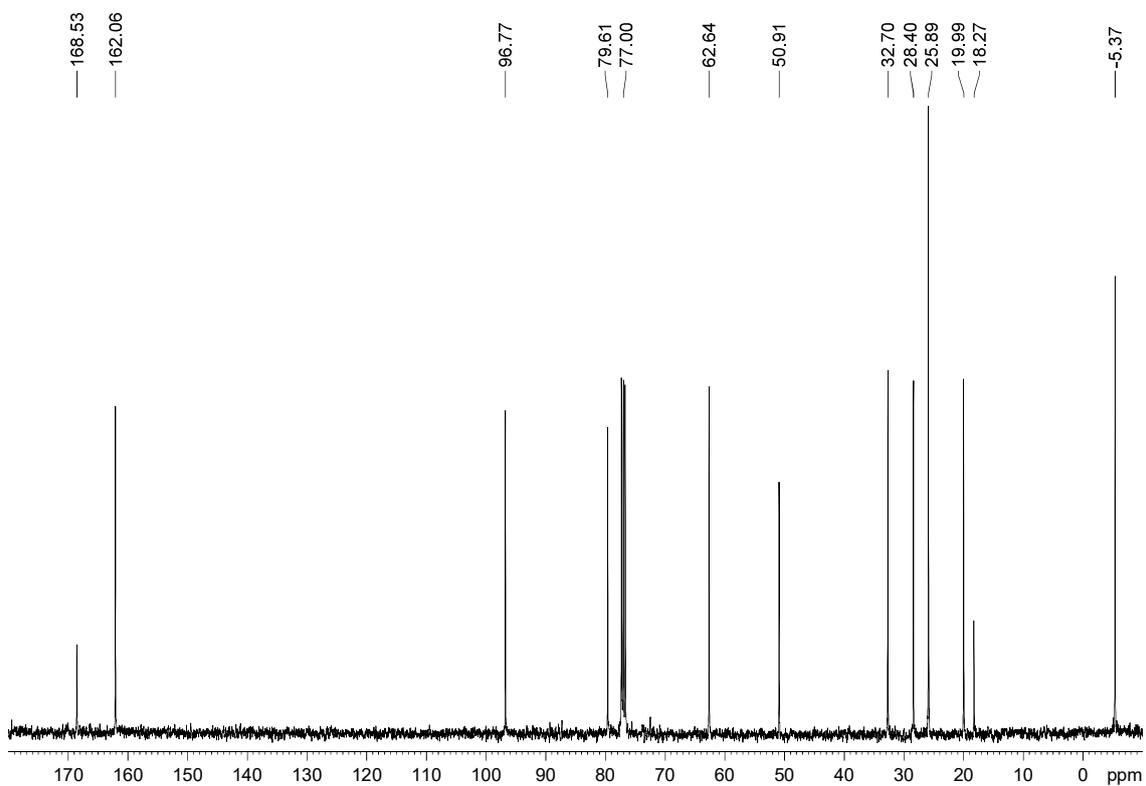
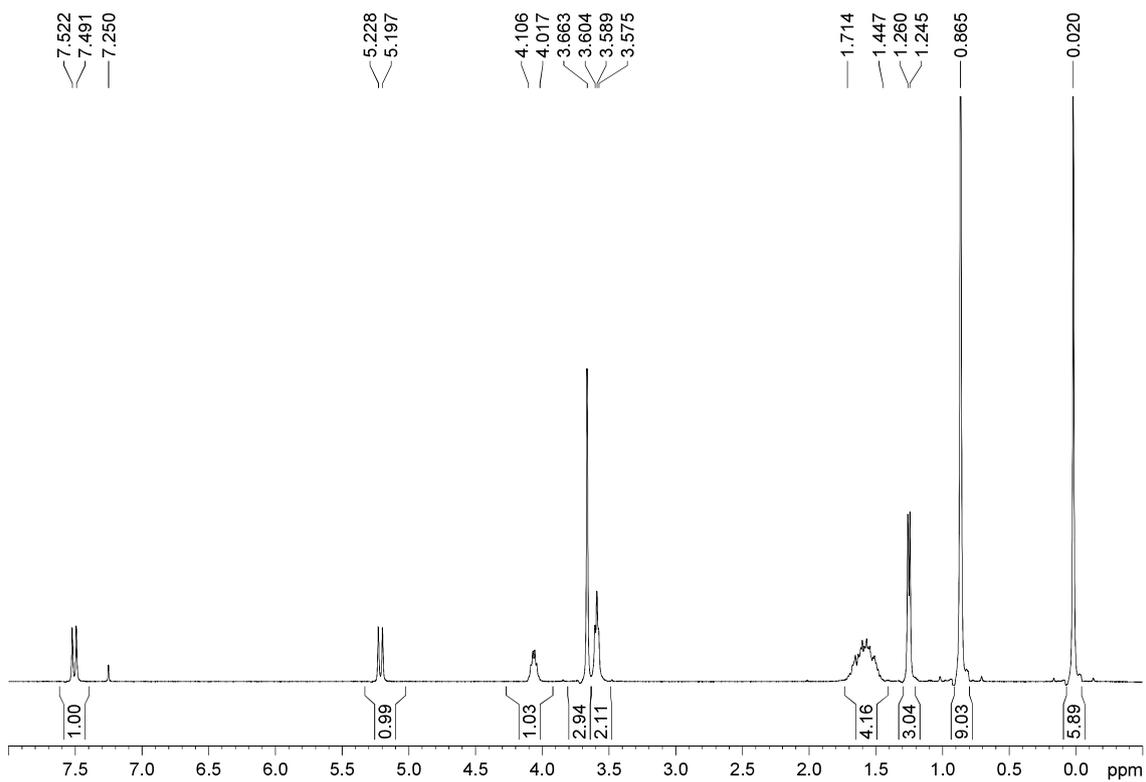
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.45-1.71 (m, 4H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.02-4.11 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

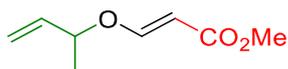
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): -5.4 (q, 2C), 18.3 (s), 20.0 (q), 25.9 (q, 3C), 28.4 (t), 32.7 (t), 50.9 (q), 62.6 (t), 79.6 (d), 96.8 (d), 162.1 (d), 168.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 245 (M - *t*-Bu)⁺ (6), 201 (6), 160 (12), 159 (100), 143 (10), 89 (27), 75 (33), 69 (53).

HRMS: calcd for C₁₁H₂₁O₄Si (M - *t*-Bu)⁺: 245.1209, found 245.1204.

⁶² Killen, J. C.; Axford, L. C.; Newberry, S. E.; Simpson, T. J.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4194-4197 (compound **27**).



5.3.1.4.- Methyl (*E*)-3-(but-3-en-2-yloxy)acrylate (1d**)**

3-Buten-2-ol (171 mg, 2.30 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1d** (296 mg, 83%) as a colourless oil.

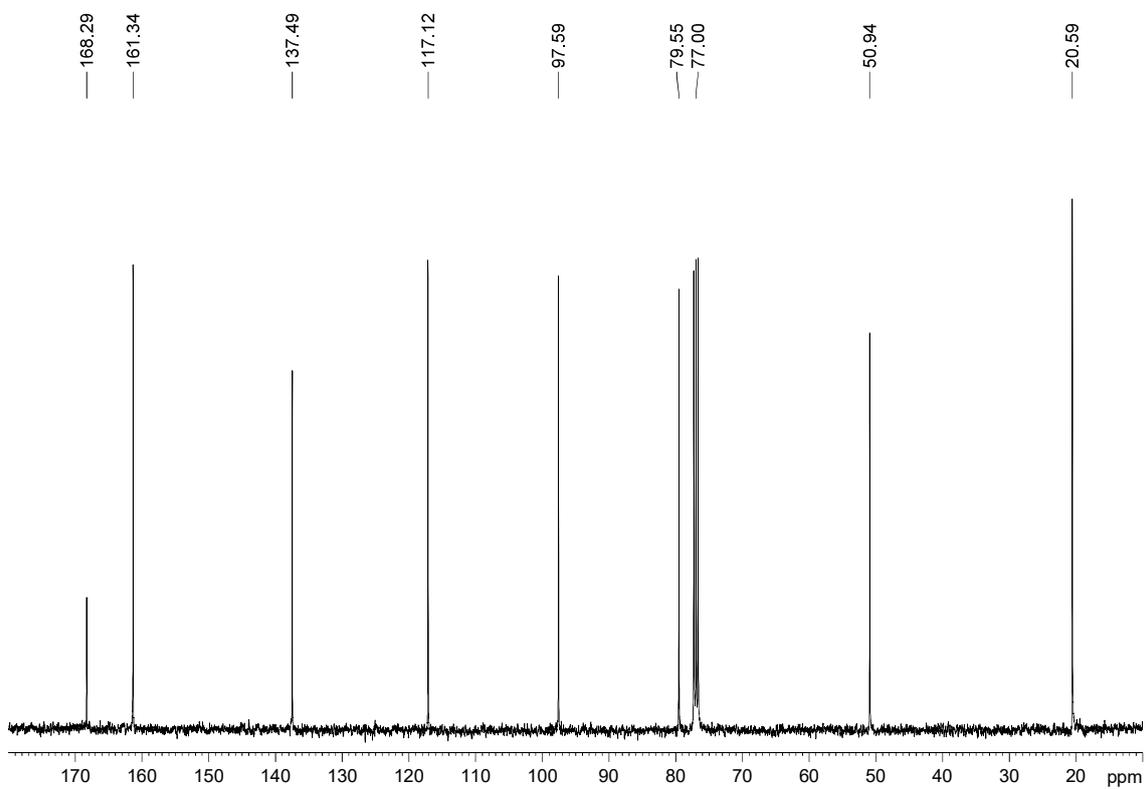
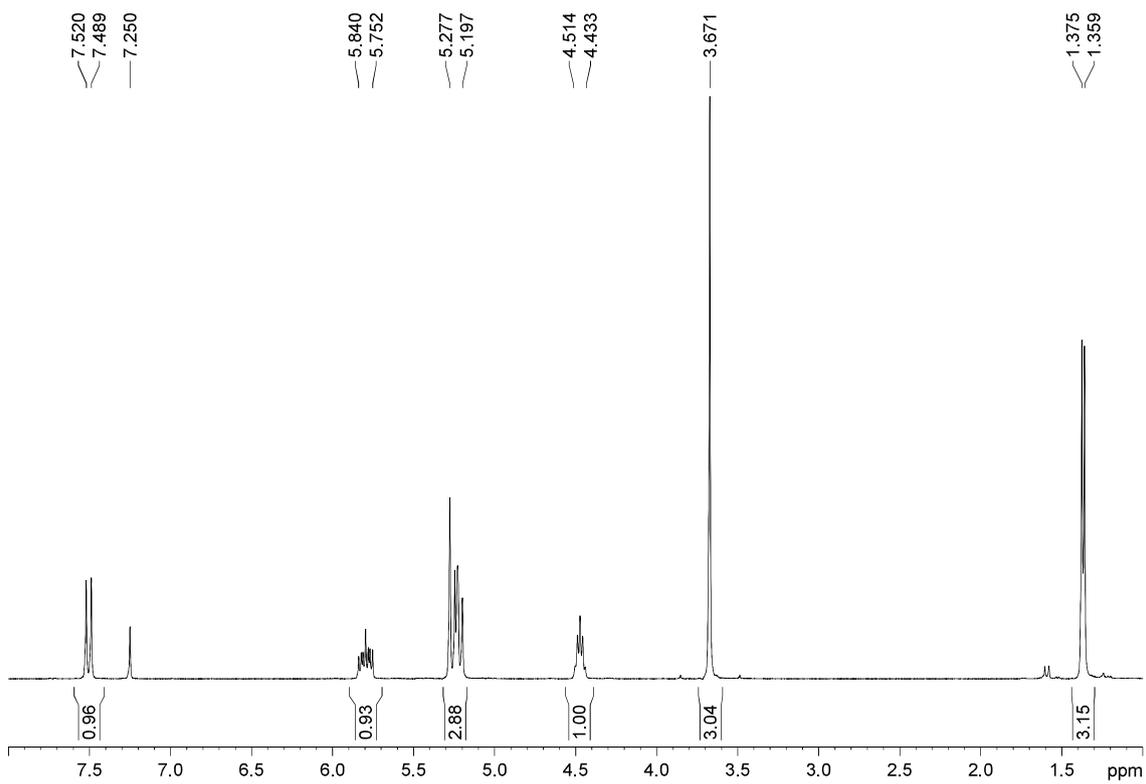
R_F: 0.54 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 two times).

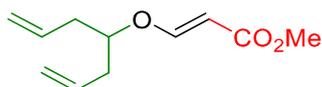
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.43-4.51 (m, 1H), 5.20-5.28 (m, 3H), 5.75-5.85 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 20.6 (q), 50.9 (q), 79.6 (d), 97.6 (d), 117.1 (t), 137.5 (d), 161.3 (d), 168.3 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 156 (M)⁺ (6), 127 (6), 102 (14), 84 (9.3), 71 (21), 55 (100).

HRMS: calcd for C₈H₁₂O₃ (M)⁺: 156.0786, found 156.0786.



5.3.1.5.- Methyl (*E*)-3-(hepta-1,6-dien-4-yloxy)acrylate (1e**)⁶³**

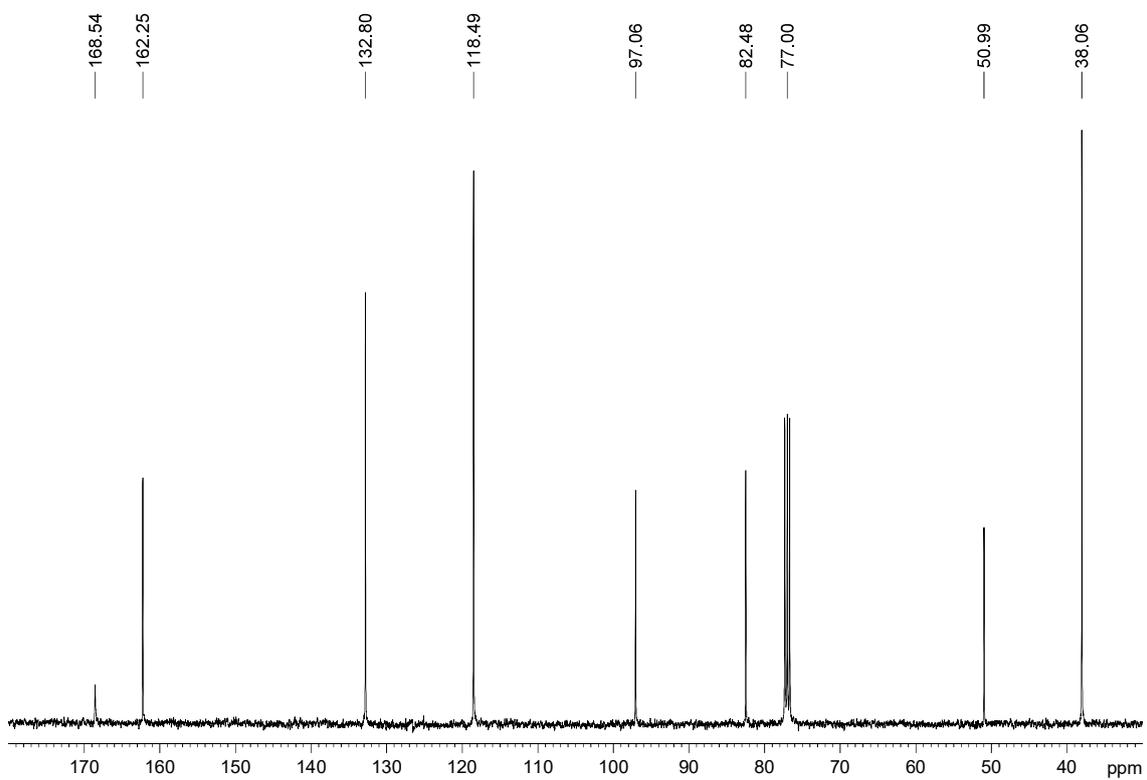
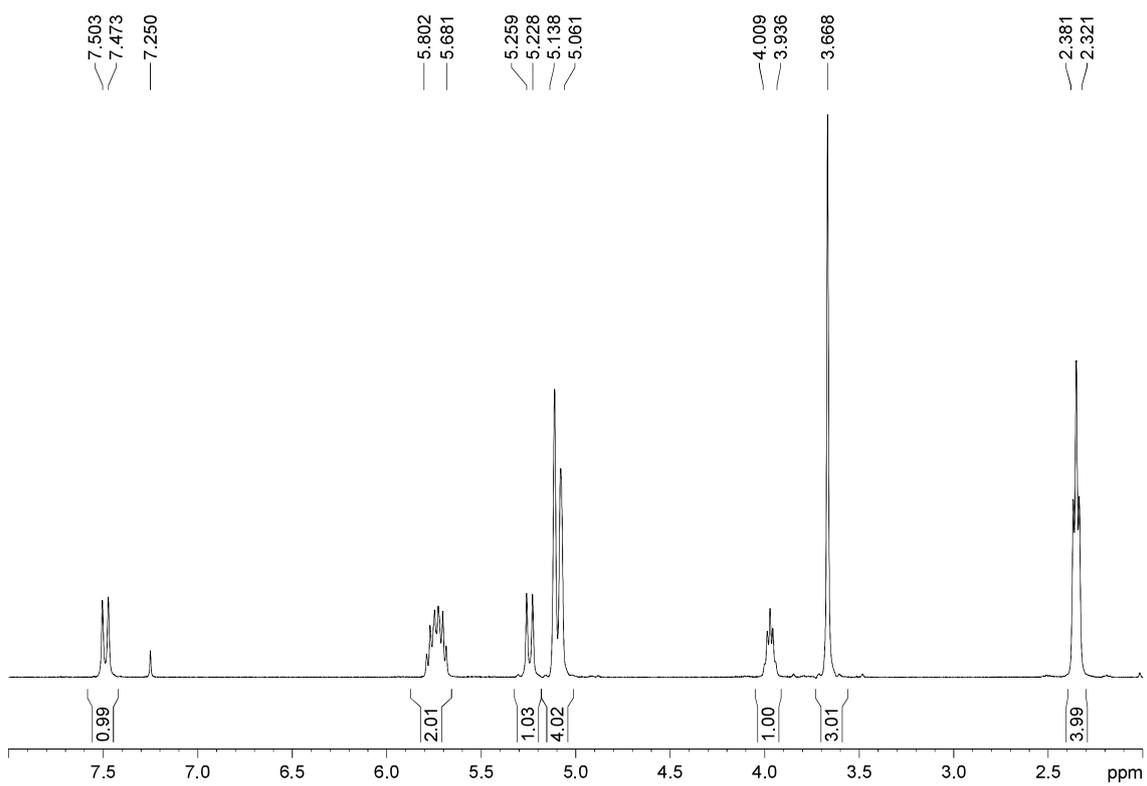
1,6-Heptadien-4-ol (255 mg, 2.21 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1e** (380 mg, 88%) as a colourless oil.

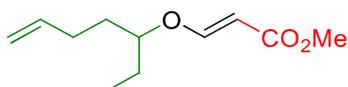
R_F: 0.50 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 2.32-2.38 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.94-4.01 (m, 1H), 5.06-5.14 (m, 4H), 5.24 (d, *J* = 12.2, 1H), 5.68-5.80 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 12.2, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 38.1 (t, 2C), 51.0 (q), 82.5 (d), 97.1 (d), 118.5 (t, 2C), 132.8 (d, 2C), 162.3 (d), 168.5 (s).

⁶³ Ulanovskaya, O. A.; Janjic, J.; Suzuki, M.; Sabharwal, S. S.; Schumacker, P. T.; Kron, S. J.; Kozmin, S. A. *Nature Chem. Biol.* **2008**, *4*, 418-424.



5.3.1.6.- Methyl (*E*)-3-(hept-6-en-3-yloxy)acrylate (1f**)**

6-Hepten-3-ol (237 mg, 2.10 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1f** (366 mg, 90%) as a colourless oil.

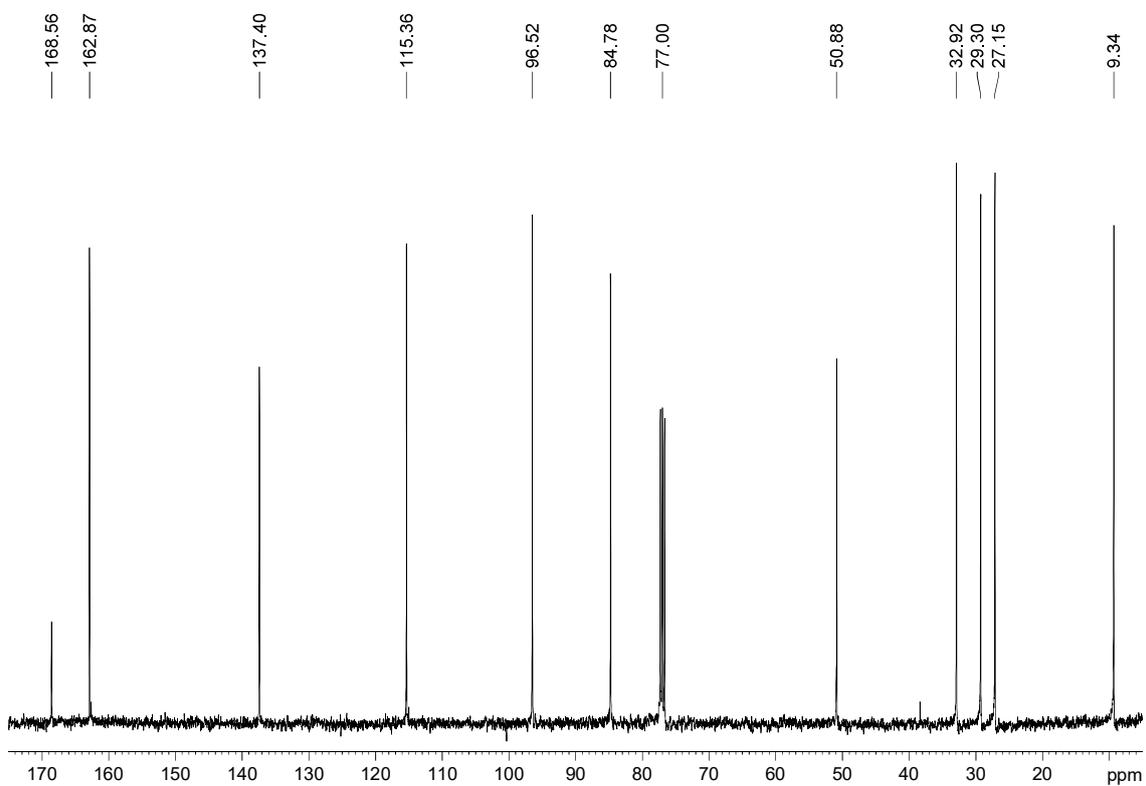
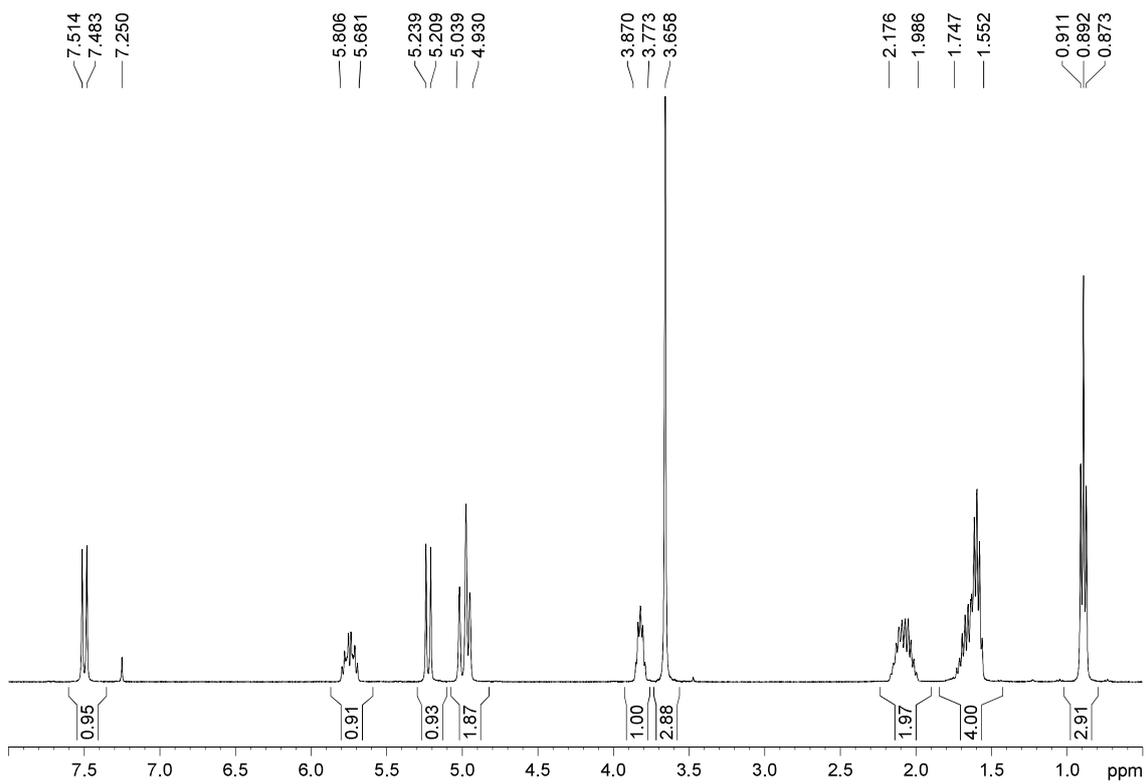
R_F: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

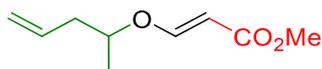
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.55-1.75 (m, 4H), 1.99-2.18 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 5.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 9.3 (q), 27.2 (t), 29.3 (t), 32.9 (t), 50.9 (q), 84.8 (d), 96.5 (d), 115.4 (t), 137.4 (d), 162.9 (d), 168.6 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 198 (M)⁺ (1), 121 (3), 97 (11), 81 (12), 71 (15), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₈O₃ (M)⁺: 198.1256, found 198.1247.



5.3.1.7.- Methyl (*E*)-3-(pent-4-en-2-yloxy)acrylate (1g**)**

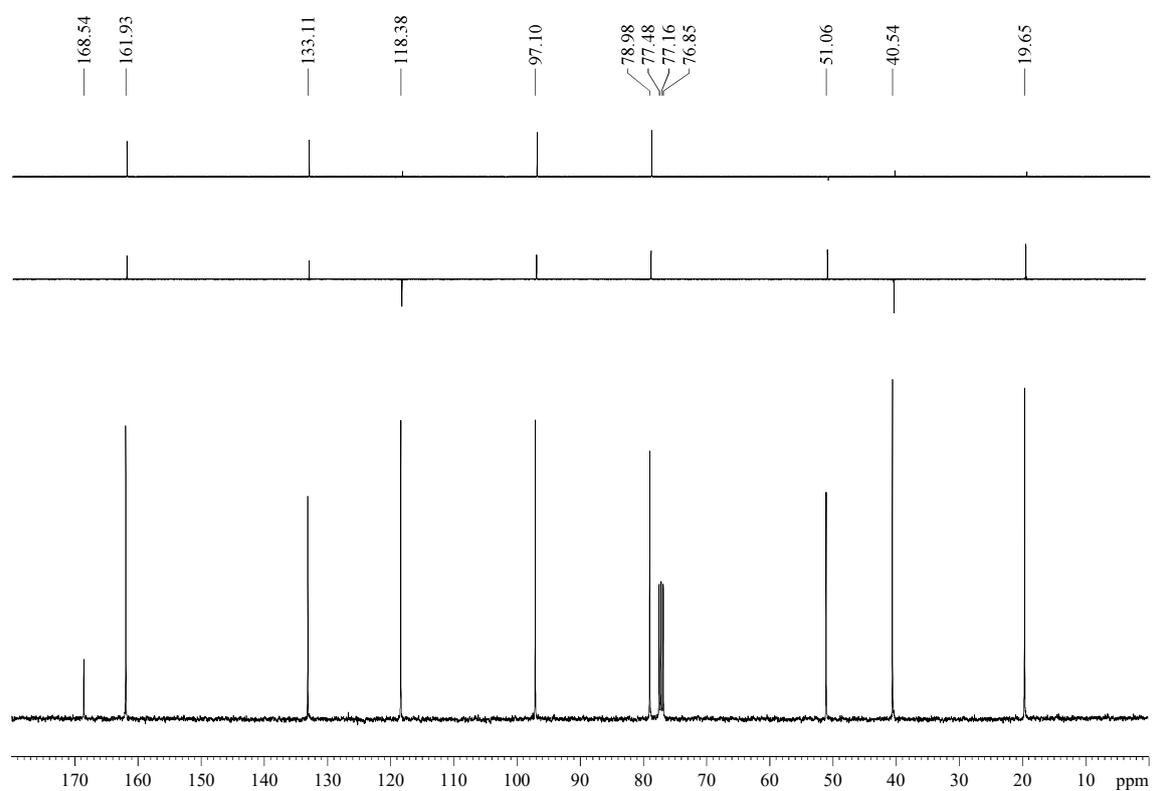
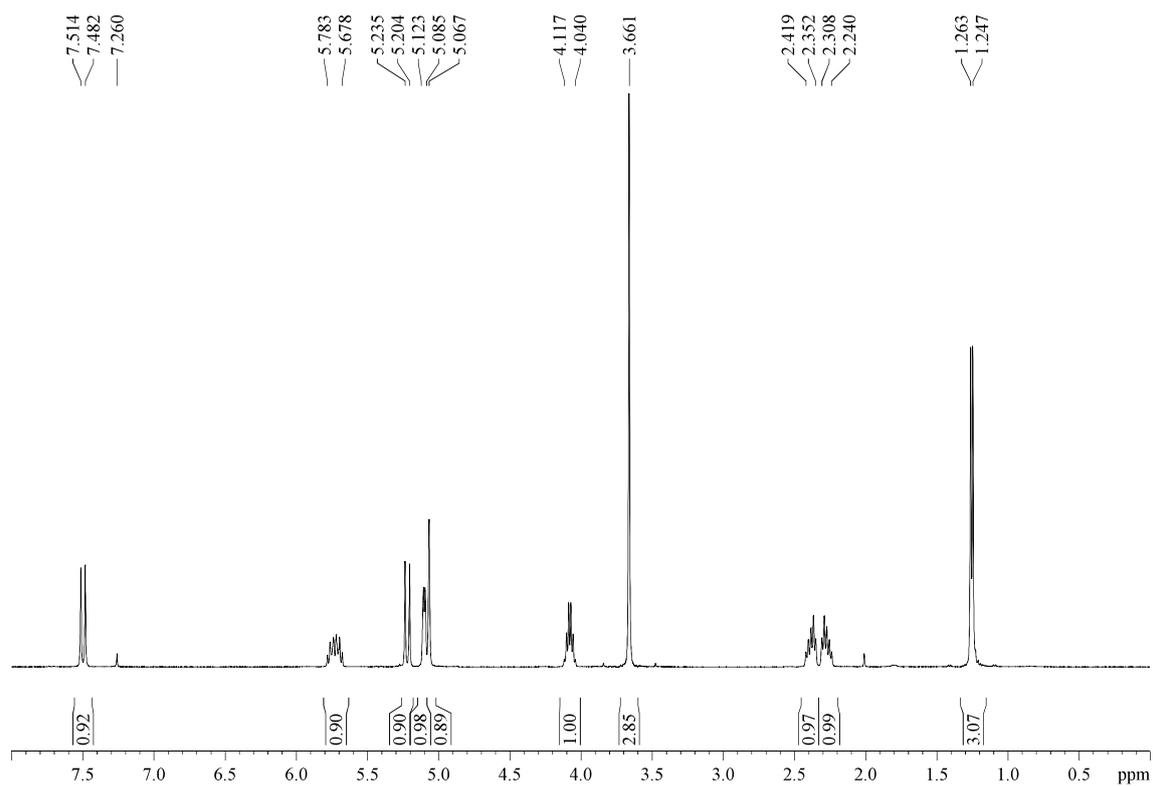
Pent-4-en-2-ol (0.5 mL, 4.81 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1g** (646 mg, 79%) as a colourless oil.

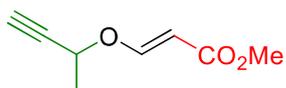
R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.04-4.12 (m, 1H), 5.07 (br s, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.68-5.78 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 19.7 (q), 40.5 (t), 51.1 (q), 79.0 (d), 97.1 (d), 118.4 (t), 133.1 (d), 161.9 (d), 168.5 (s).

HRMS: calcd for C₉H₁₄O₃Na [(M + Na)⁺]: 193.0841, found 193.0842.



5.3.1.8.- Methyl (*E*)-3-(but-3-yn-2-yloxy)acrylate (1h**)⁶⁴**

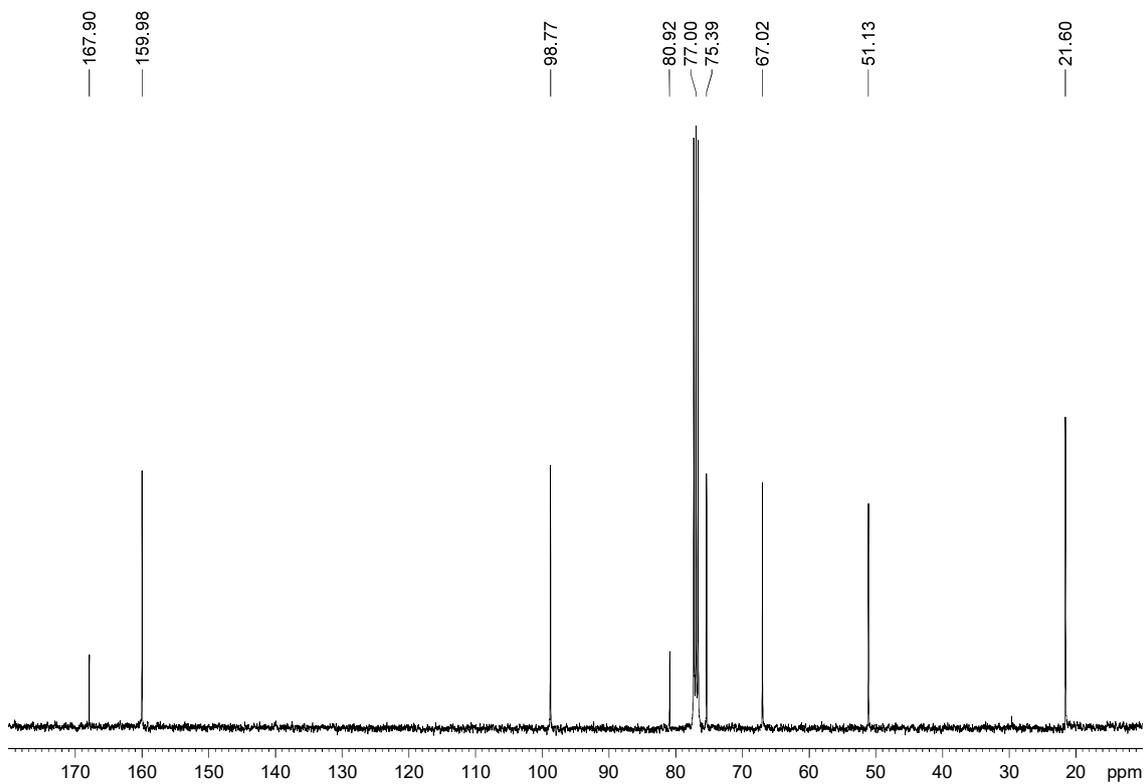
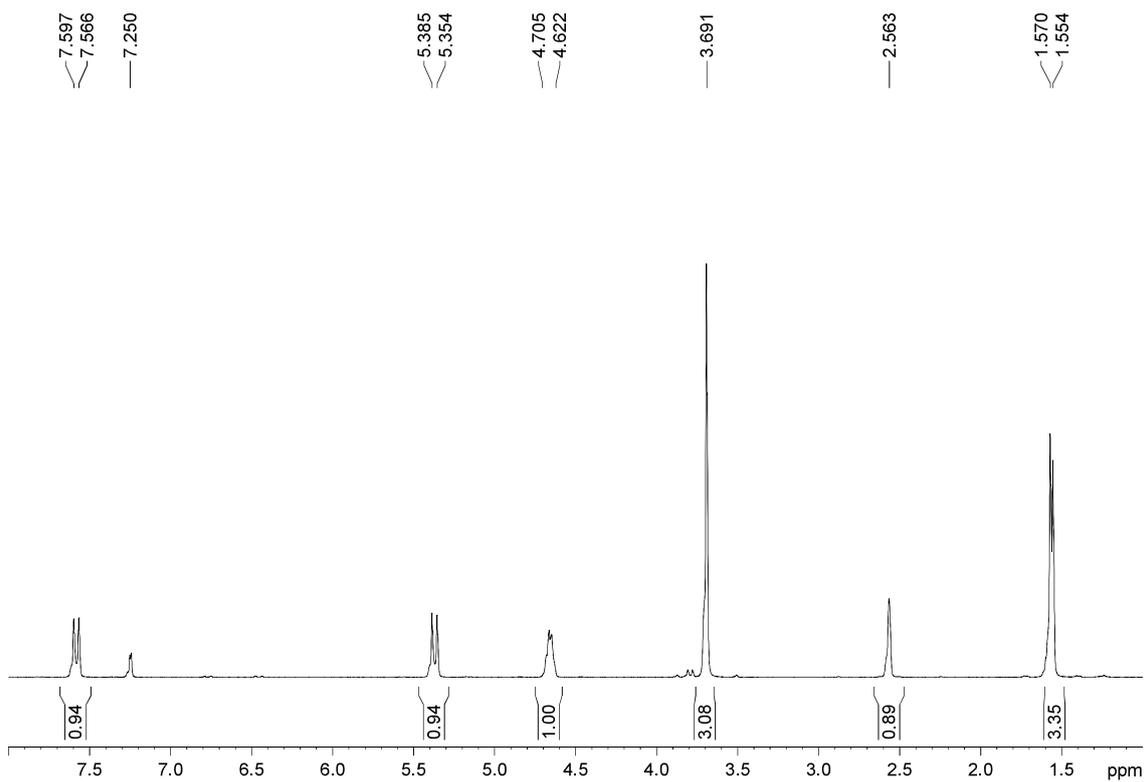
3-Butyn-2-ol (157 mg, 2.17 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 85/15) affording **1h** (308 mg, 92%) as a colourless oil.

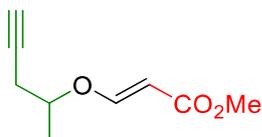
R_F: 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.56 (d, *J* = 6.7, 3H), 2.56 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.62-4.70 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 12.5, 1H), 7.58 (d, *J* = 12.5, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 21.6 (q), 51.1 (q), 67.0 (d), 73.4 (s), 80.9 (d), 98.8 (d), 160.0 (d), 167.9 (s).

⁶⁴ Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428-431.



5.3.1.9.- Methyl (*E*)-3-(pent-4-yn-2-yloxy)acrylate (1i**)**

4-Pentyn-2-ol (213 mg, 2.48 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1i** (372 mg, 89%) as a colourless oil.

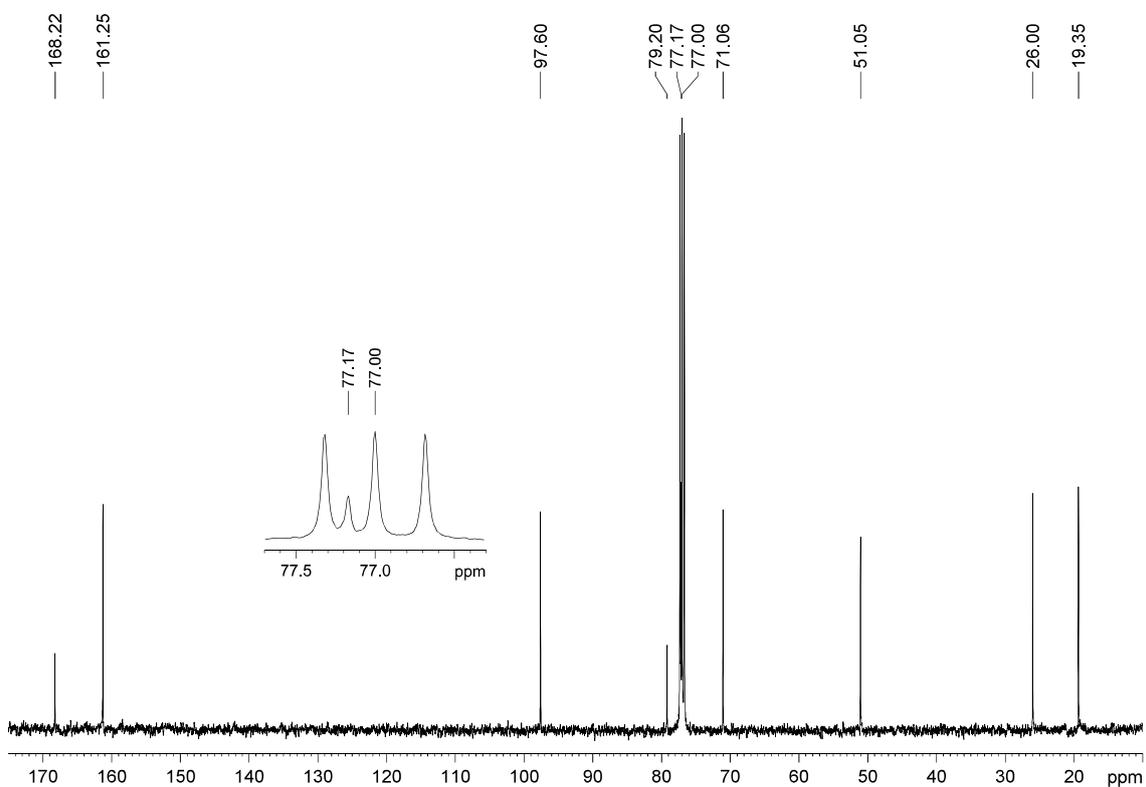
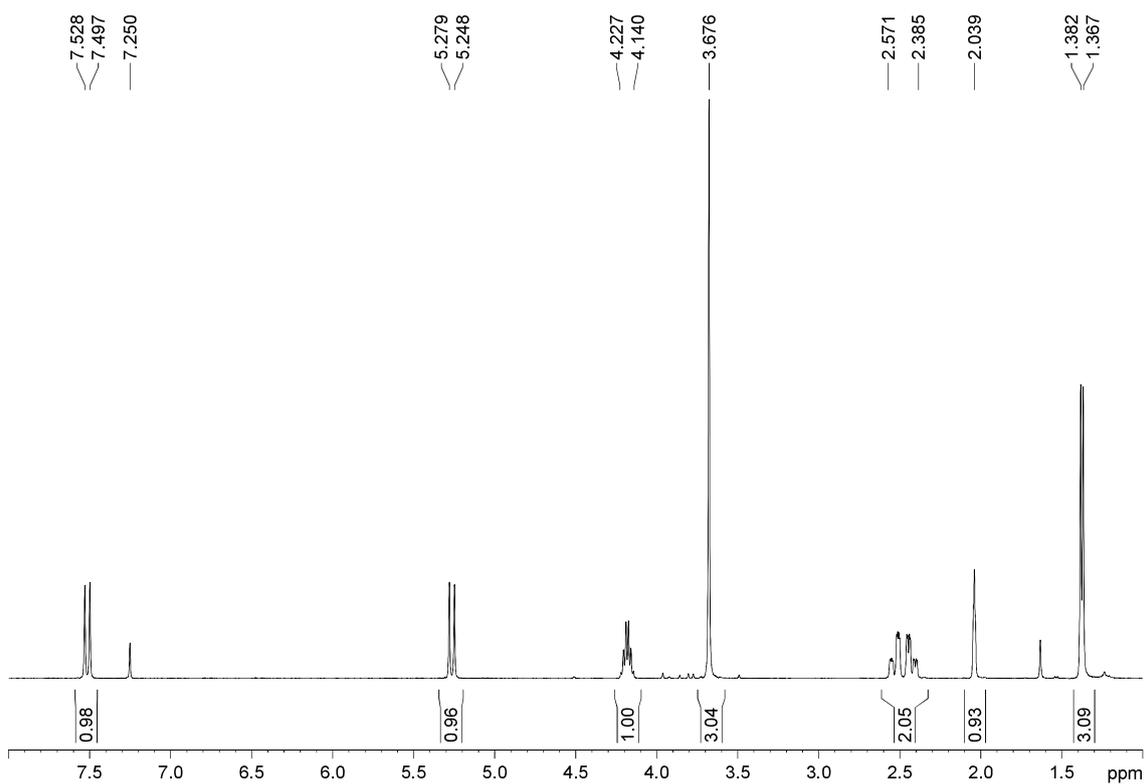
R_F: 0.38 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

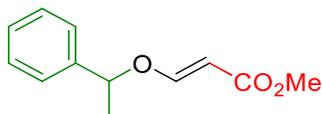
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.04 (s, 1H), 2.39-2.57 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.14-4.23 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 19.3 (q), 26.0 (t), 51.1 (q), 71.1 (s), 77.2 (d), 79.2 (d), 97.6 (d), 161.3 (d), 168.2 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 167 (*M* – 1)⁺ (19), 139 (24), 137 (40), 129 (24), 124 (22), 109 (37), 103 (28), 102 (35), 71 (100), 67 (89), 66 (57), 65 (50).

HRMS: calcd for C₉H₁₁O₃: 167.0708, found 167.0705.



5.3.1.10.- Methyl (*E*)-3-(1-phenylethoxy)acrylate (1j**)⁶⁵**

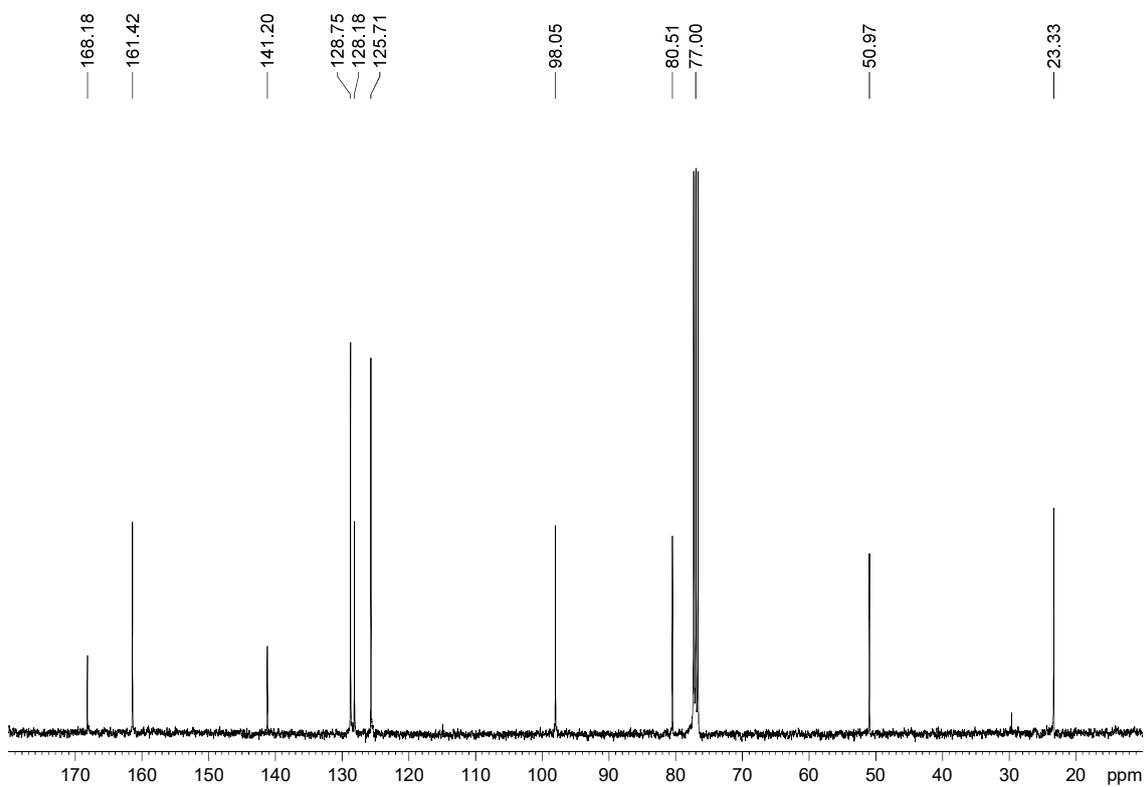
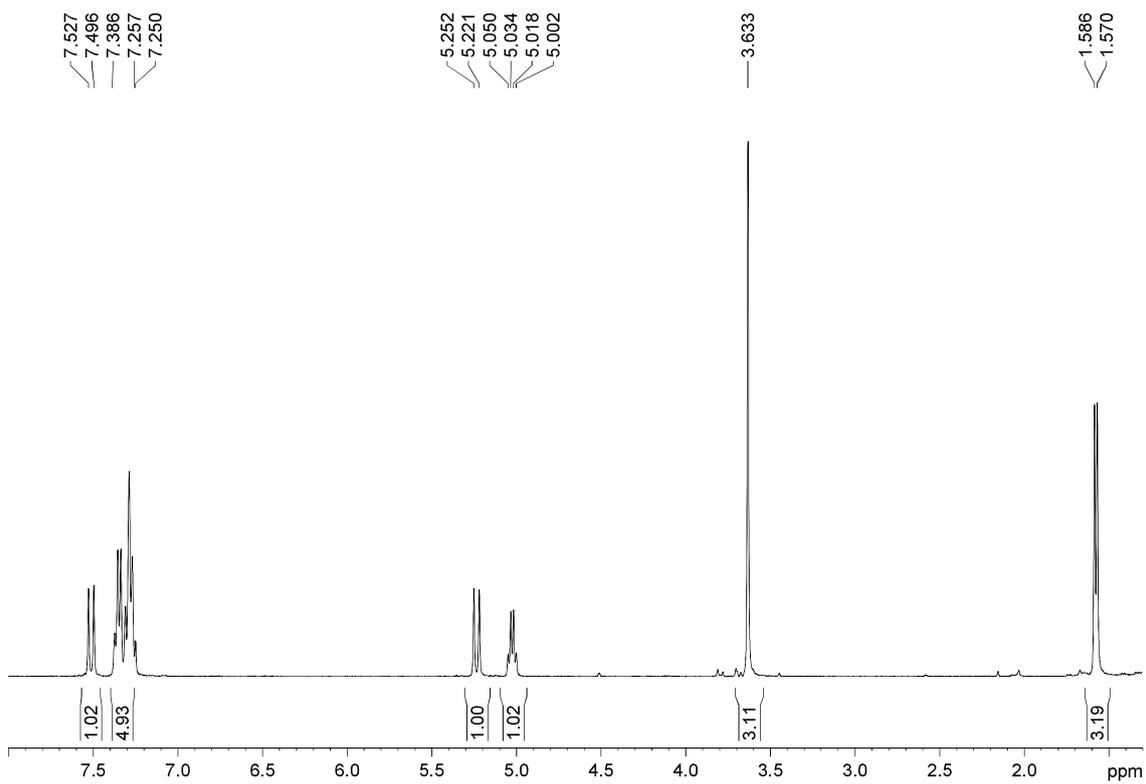
1-Phenylethanol (260 mg, 2.08 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 85/15) affording **1r** (406 mg, 95%) as a yellowish oil.

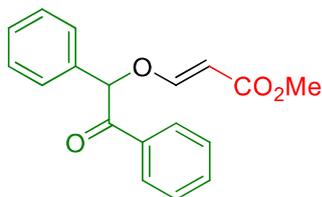
R_F: 0.33 (*n*-hexane/Et₂O 85/15 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.58 (d, *J* = 6.4, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.03 (q, *J* = 6.4, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.5, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.51 (d, *J* = 12.5, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 23.3 (q), 51.0 (q), 80.5 (d), 98.1 (d), 125.7 (d, 2C), 128.2 (d), 128.8 (d, 2C), 141.2 (s), 161.4 (d), 168.2 (s).

⁶⁵ Wende, M.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5861-5872.



5.3.1.11.- Methyl (*E*)-3-(2-oxo-1,2-diphenylethoxy)acrylate (1k**)**

Benzoin (444 mg, 2.05 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 70/30) affording **1k** (493 mg, 81%) as a yellowish solid.

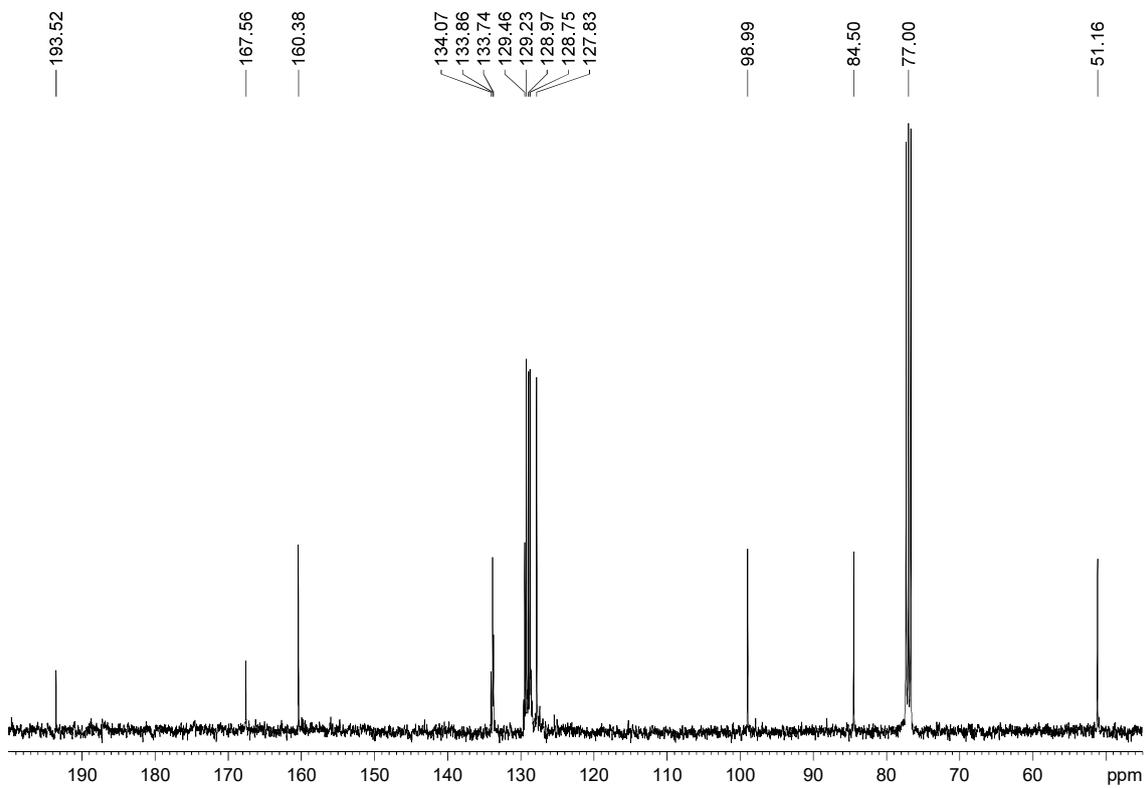
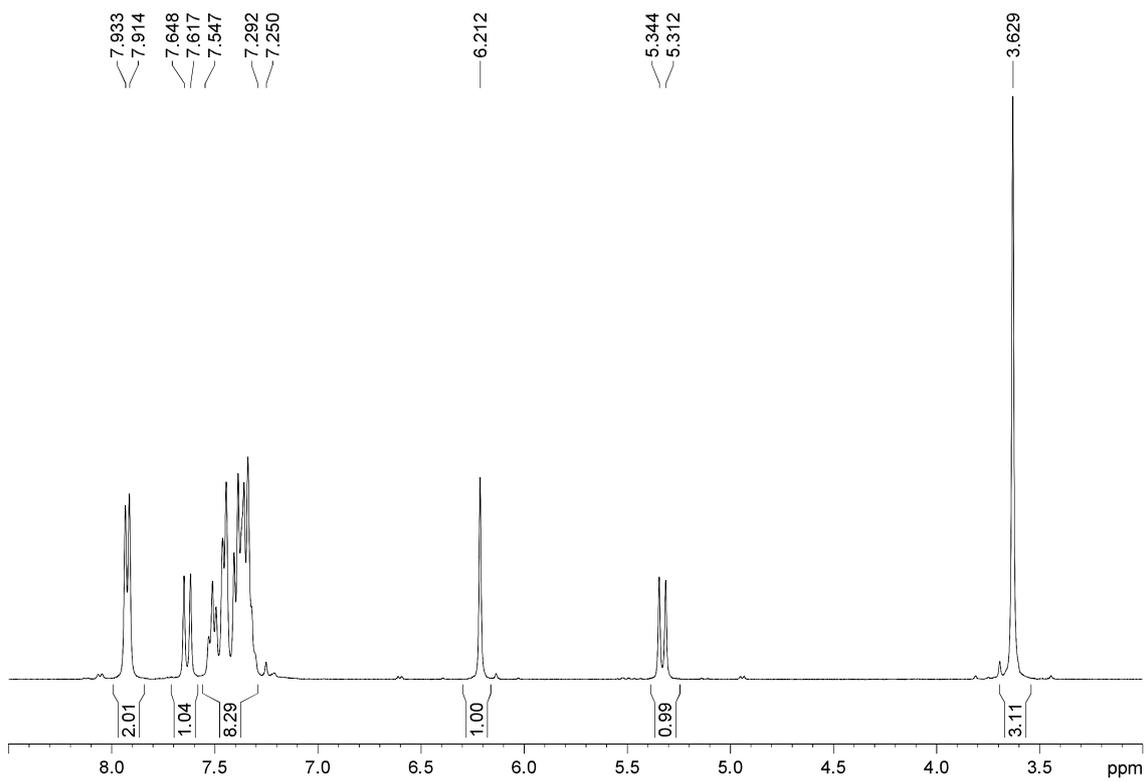
R_F: 0.28 (*n*-hexane/Et₂O 80/20 four times), 0.30 (*n*-hexane/EtOAc 75/25).

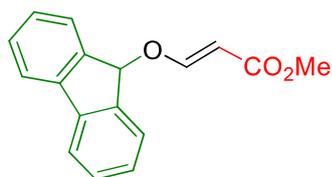
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 3.63 (s, 3H), 5.33 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.29-7.55 (m, 8H), 7.63 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 51.2 (q), 84.5 (d), 99.0 (d), 127.8 (d, 2C), 128.8 (d, 2C), 129.0 (d, 2C), 129.2 (d, 2C), 129.5 (d), 133.7 (s), 133.9 (d), 134.1 (s), 160.4 (d), 167.6 (s), 193.5 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 296 (M)⁺ (2), 195 (19), 191 (52), 167 (30), 165 (56), 131 (19), 105 (100), 77 (25).

HRMS: calcd for C₁₈H₁₆O₄ (M)⁺: 296.1049, found 296.1053.



5.3.1.12.- Methyl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)acrylate (11**)**

9-Hydroxyfluorene (380 mg, 2.00 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 85/15) affording **11** (515 mg, 97%) as a yellowish solid.

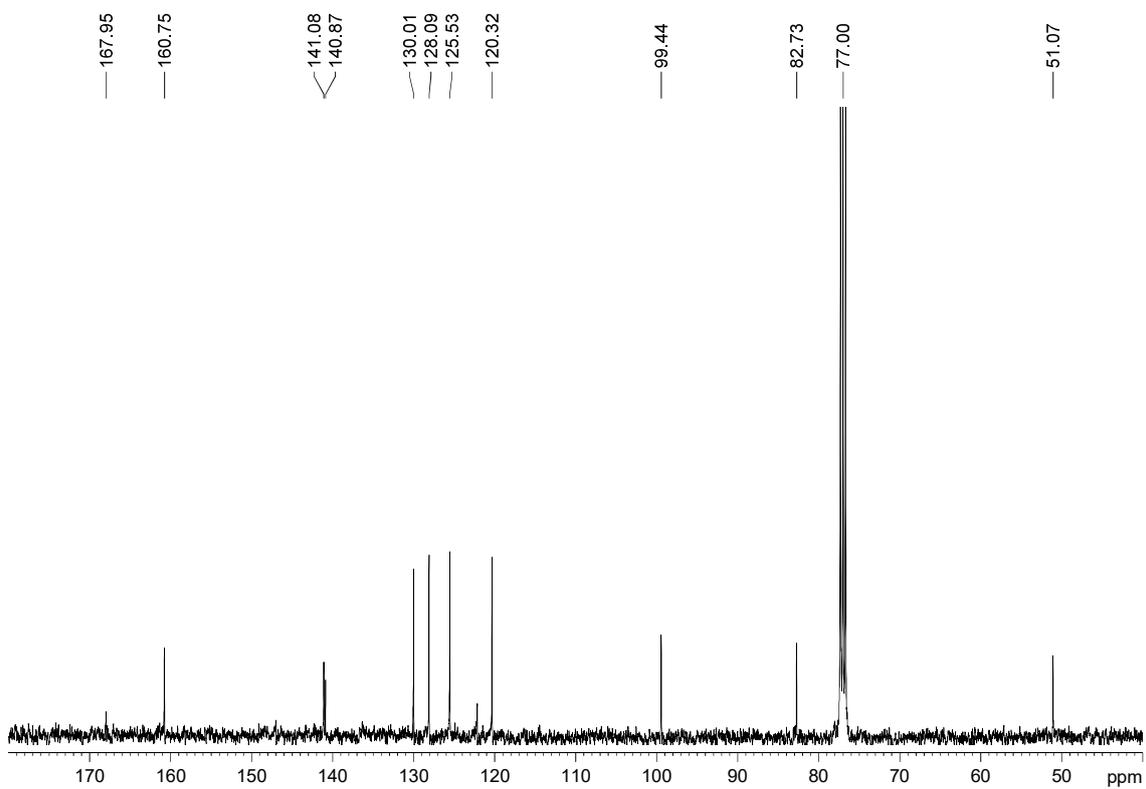
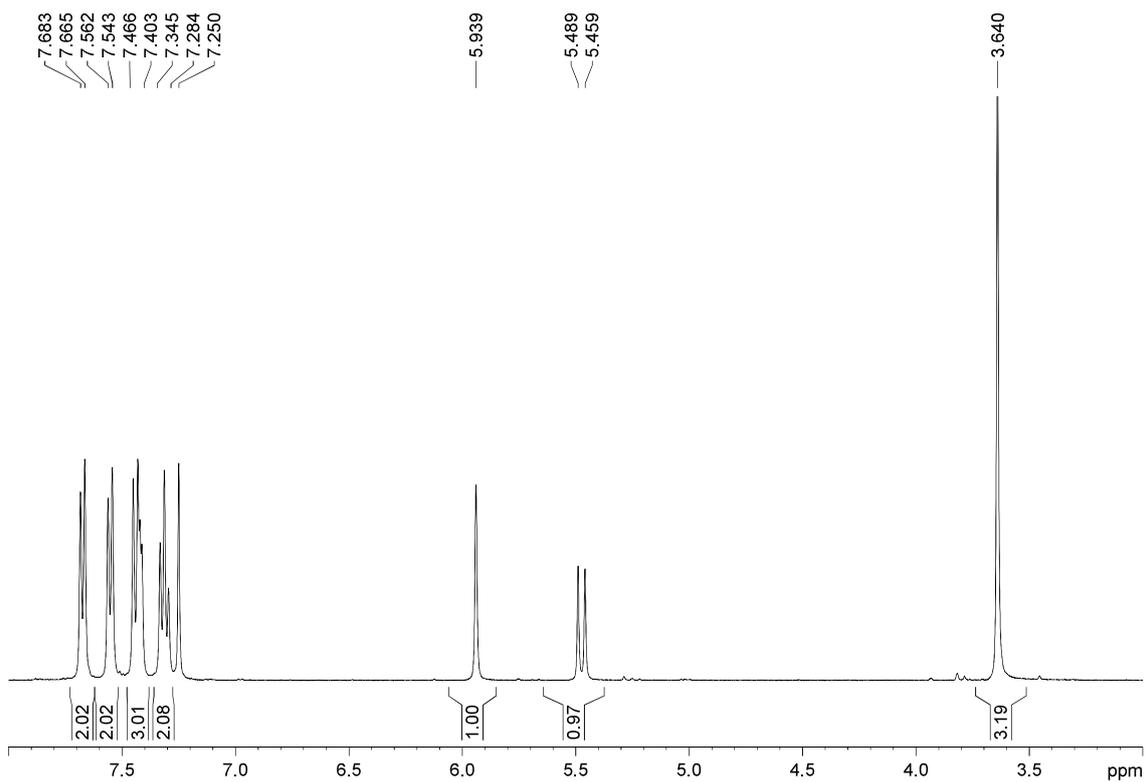
R_F: 0.38 (*n*-hexane/Et₂O 80/20 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 3.64 (s, 3H), 5.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

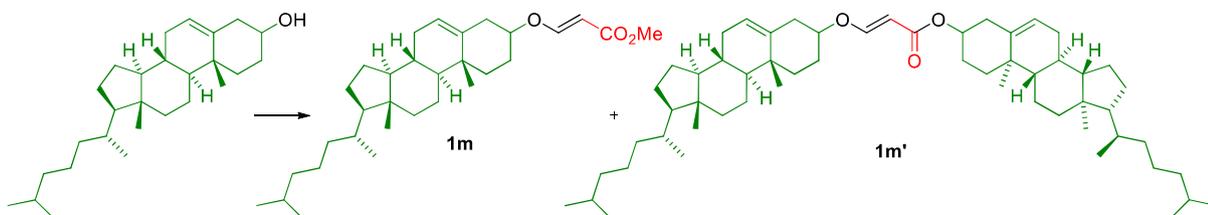
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 51.1 (q), 82.7 (d), 99.4 (d), 120.3 (d, 2C), 125.5 (d, 2C), 128.1 (d, 2C), 130.0 (d, 2C), 140.9 (s, 2C), 141.1 (s, 2C), 160.8 (s), 168.0 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 266 (M)⁺ (1), 166 (30), 165 (100), 163 (11), 139 (5), 115 (3).

HRMS: calcd for C₁₇H₁₄O₃ (M)⁺: 266.0943, found 266.0942.



5.3.1.13.- Methyl (*E*)-3-(((8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (1m**)⁶⁶ and (8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl (*E*)-3-(((8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (**1m'**)**



Cholesterol (790 mg, 2.04 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1m'** (6.4 mg, 0.8%) and **1m** (770 mg, 80%), both as amorphous white solids.

(8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl (*E*)-3-(((8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (**1m'**):

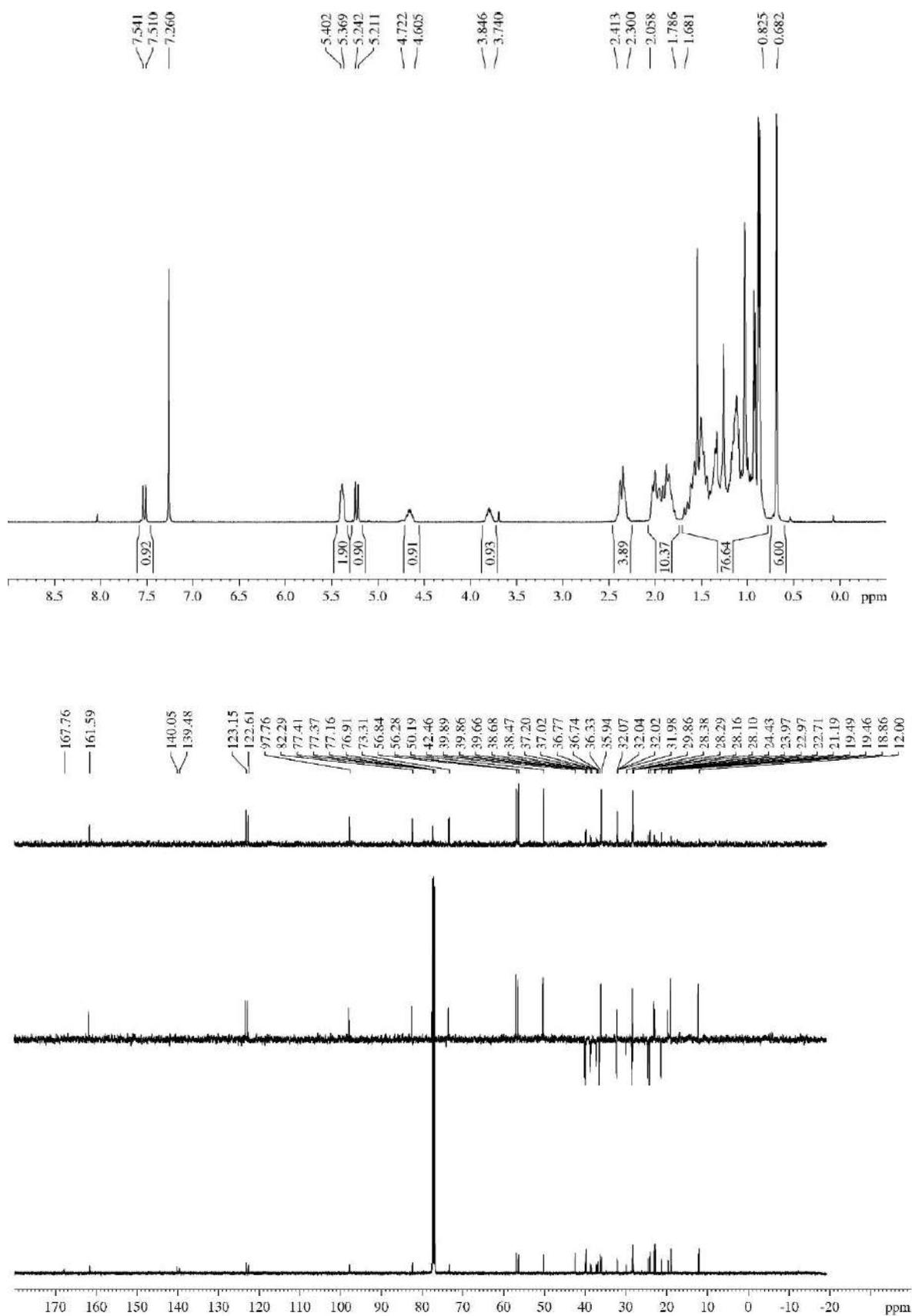
R_F: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.68 (s, 6H), 0.83-1.68 (m, 72H), 1.79-2.06 (m, 10H), 2.30-2.41 (m, 4H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.37-5.40 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 12.0 (q, 2C), 18.9 (q, 2C), 19.46 (q), 19.49 (q), 21.2 (t), 22.7 (q, 2C), 23.0 (q, 2C), 24.0 (t, 2C), 24.4 (t, 2C), 28.1 (t), 28.2 (d, 3C), 28.3 (t), 28.4 (t), 29.9 (t), 31.98 (d), 32.02 (d), 32.04 (t), 32.07 (t), 35.9 (d), 36.3 (t, 2C), 36.7 (s), 36.8 (s), 37.0 (t), 37.2 (t), 38.5 (t), 38.7 (t), 39.7 (t, 3C), 39.86 (t), 39.89 (t), 42.5 (s, 2C), 50.2 (d), 56.3 (d), 56.8 (d), 73.3 (d), 77.4 (d), 82.3 (d), 97.8 (d), 122.6 (d), 123.2 (d), 139.5 (s), 140.1 (s), 161.6 (d), 167.8 (s).

HRMS: calcd for C₅₇H₉₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 847.6944, found 847.6948.

⁶⁶ Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T. *Chem. Lett.* **1993**, 241-244.

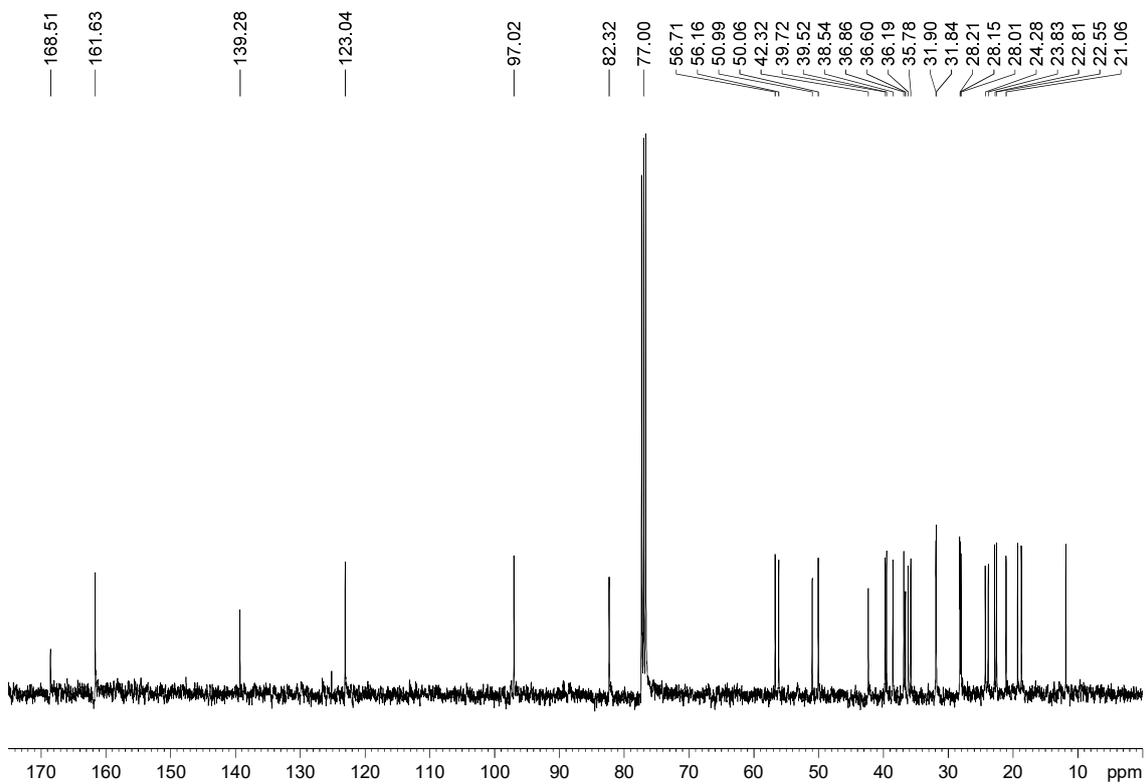
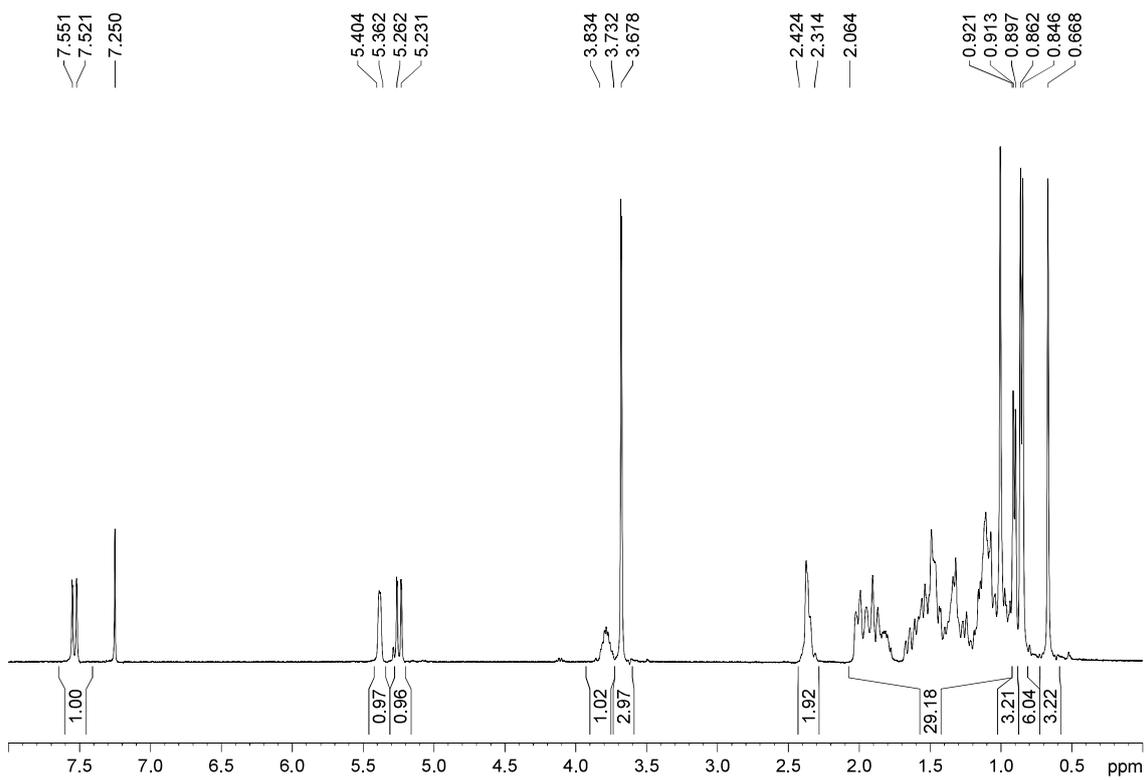


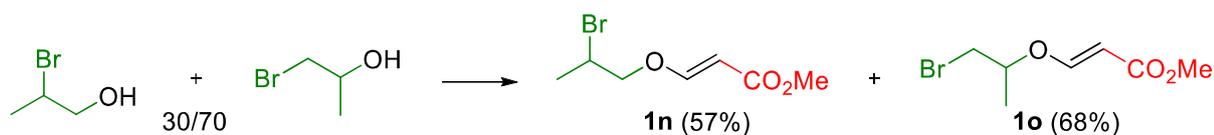
Methyl (*E*)-3-(((8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)acrylate (**1m**):

R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 75/25 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.67 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92-2.06 (m, 29H), 2.31-2.42 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 11.9 (q), 18.7 (q), 19.3 (q), 21.1 (t), 22.6 (q), 22.8 (q), 23.8 (t), 24.3 (t), 28.0 (q), 28.15 (t), 28.21 (t), 31.8 (q), 31.9 (t), 35.8 (q), 36.2 (t), 36.6 (s), 36.9 (t), 38.5 (t), 39.5 (t), 39.7 (t), 42.3 (s), 50.1 (q), 51.0 (d), 56.2 (d), 56.7 (d), 82.3 (d), 97.0 (d), 123.0 (d), 139.3 (s), 161.6 (d), 168.5 (s).



5.3.1.14.- Methyl (*E*)-3-(2-bromopropoxy)acrylate (**1n**)

A commercial mixture of 2-bromo-1-propanol and 1-bromo-2-propanol in a 30/70 relation (421 mg, 3.03 mmol) was submitted to the general procedure “A1” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 80/20) yielding **1n** (114 mg, 57%) from 2-bromo-1-propanol, and **1o** (320 mg, 68%) from 1-bromo-2-propanol, both as reddish oils.

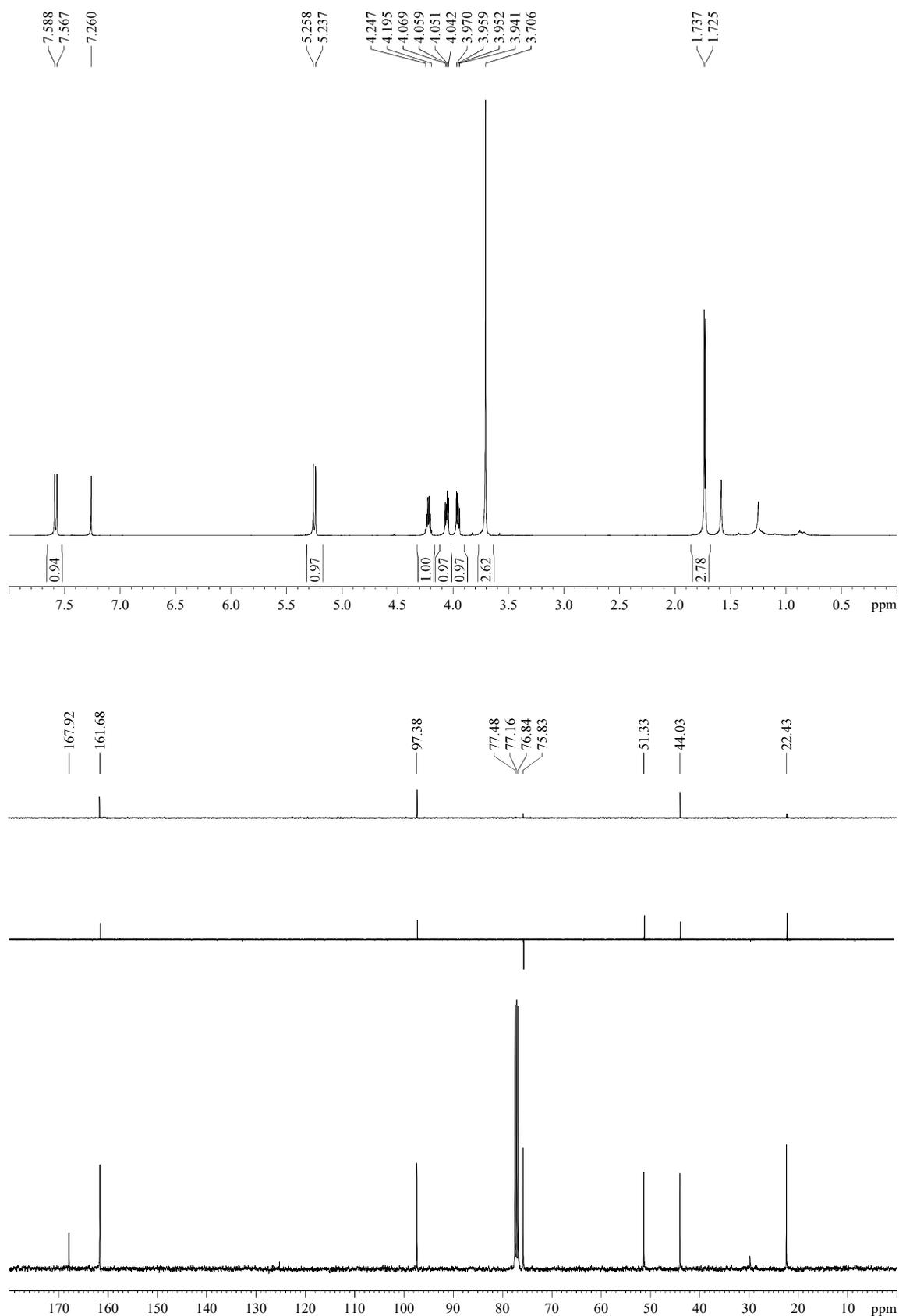
R_F: 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

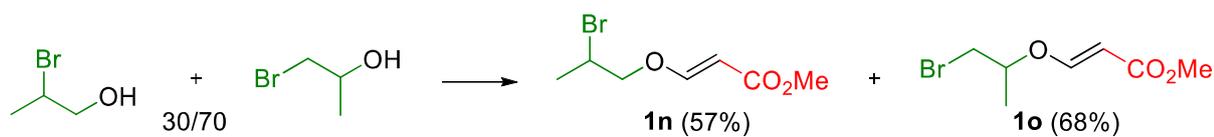
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 22.4 (q), 44.0 (d), 51.3 (q), 75.8 (t), 97.4 (d), 161.7 (d), 167.9 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 224 (M)⁺ (4), 191 (M – OMe)⁺ (4), 143 (M – Br)⁺ (5), 71 (100).

HRMS: calcd for C₅H₇O₃⁷⁹Br [(M + 2H – 2Me)⁺]: 193.9579, found 193.9579.



5.3.1.15.- Methyl (*E*)-3-((1-bromopropan-2-yl)oxy)acrylate (1o**)**

See procedure above.

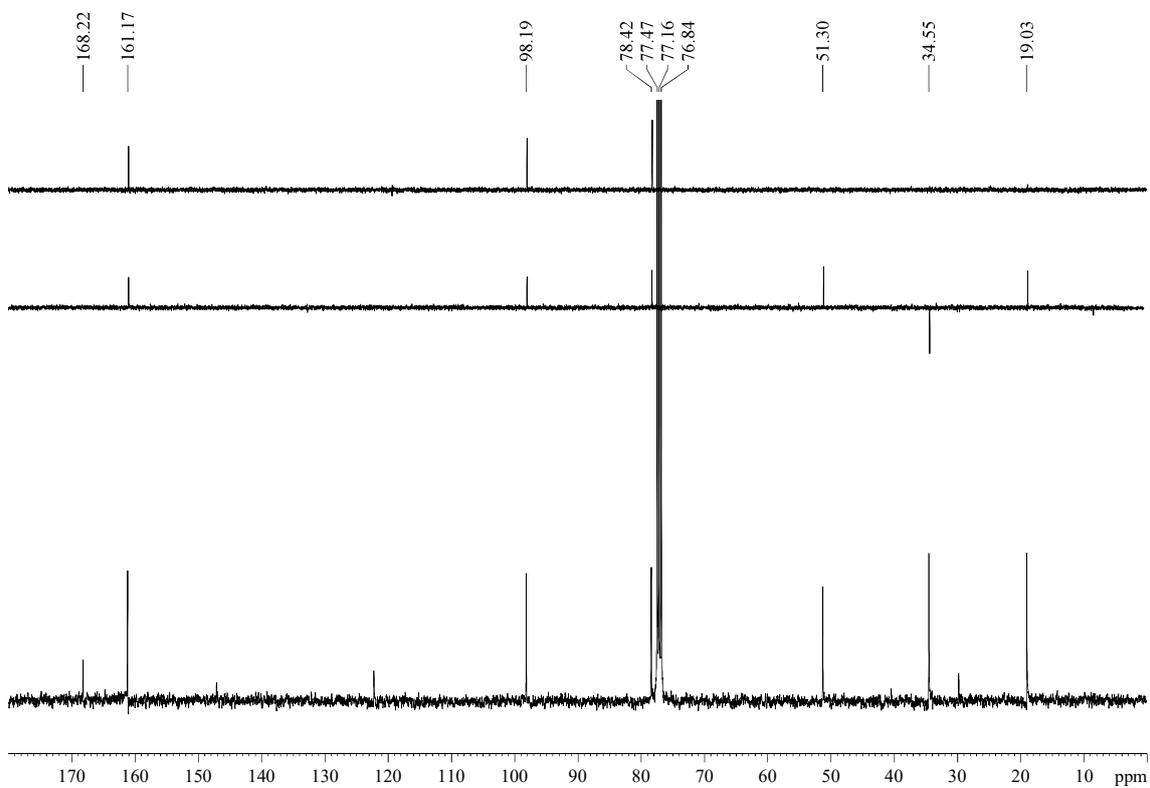
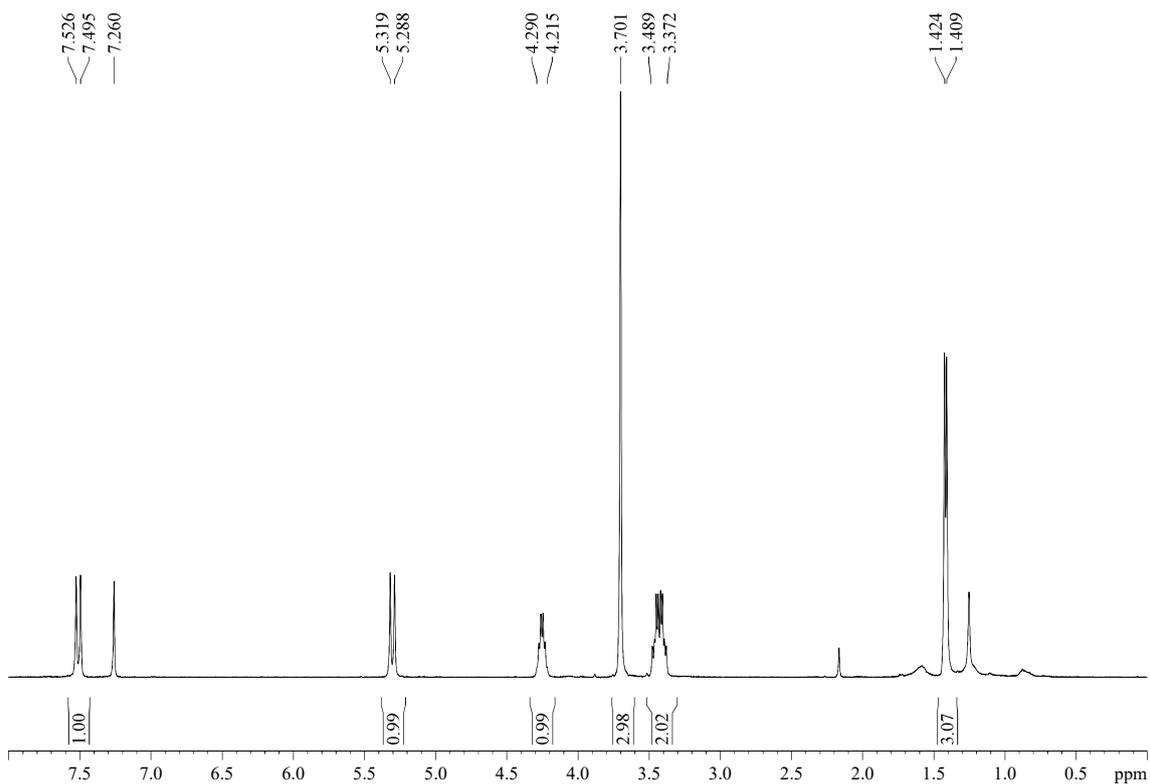
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 5.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

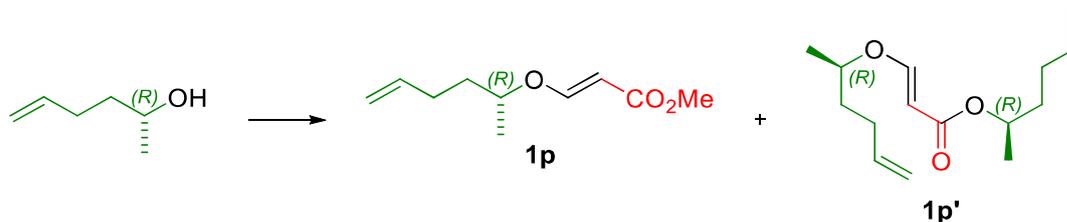
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 19.0 (q), 34.6 (t), 51.3 (q), 78.4 (d), 98.2 (d), 161.2 (d), 168.2 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 224 (M)⁺ (3), 191 (M – OMe)⁺ (4), 143 (M – Br)⁺ (1), 71 (100).

HRMS: calcd for C₇H₁₁O₃⁷⁹Br [(M)⁺]: 221.9892, found 221.9889.



5.3.1.16.- Methyl (*R,E*)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1p**) and (*R*)-hex-5-en-2-yl (*E*)-3-(((*R*)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (**1p'**)**



(*R*)-(-)-5-Hexen-2-ol (35 mg, 0.34 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1p'** (0.4 mg, 1%) and **1p** (46 mg, 74%), both as colourless oils.

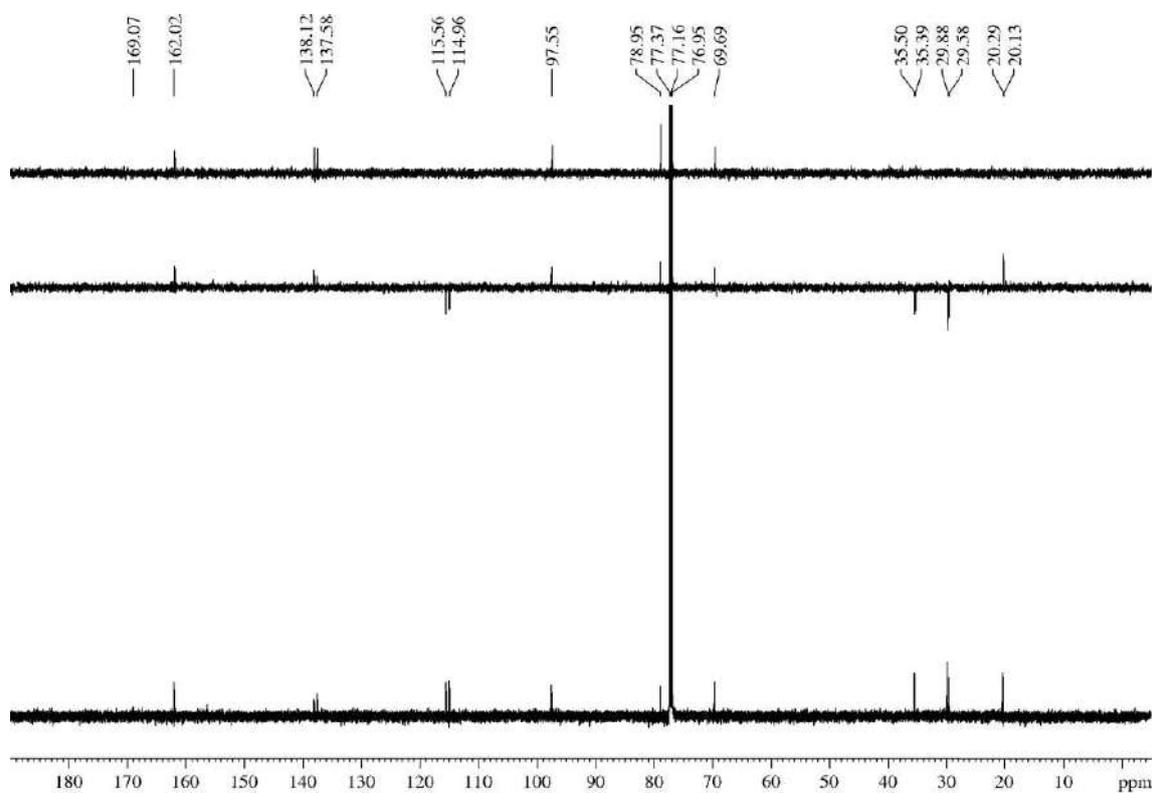
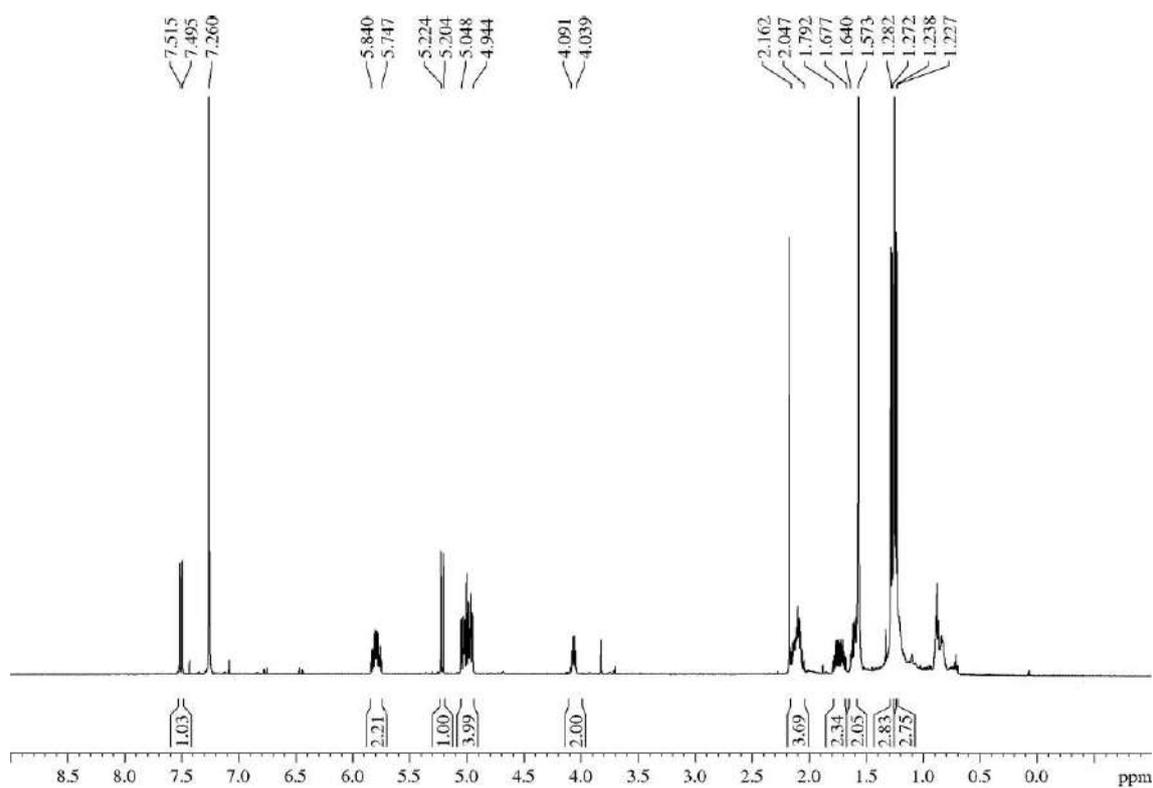
(*R*)-Hex-5-en-2-yl (*E*)-3-(((*R*)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (**1p'**):

R_F: 0.68 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

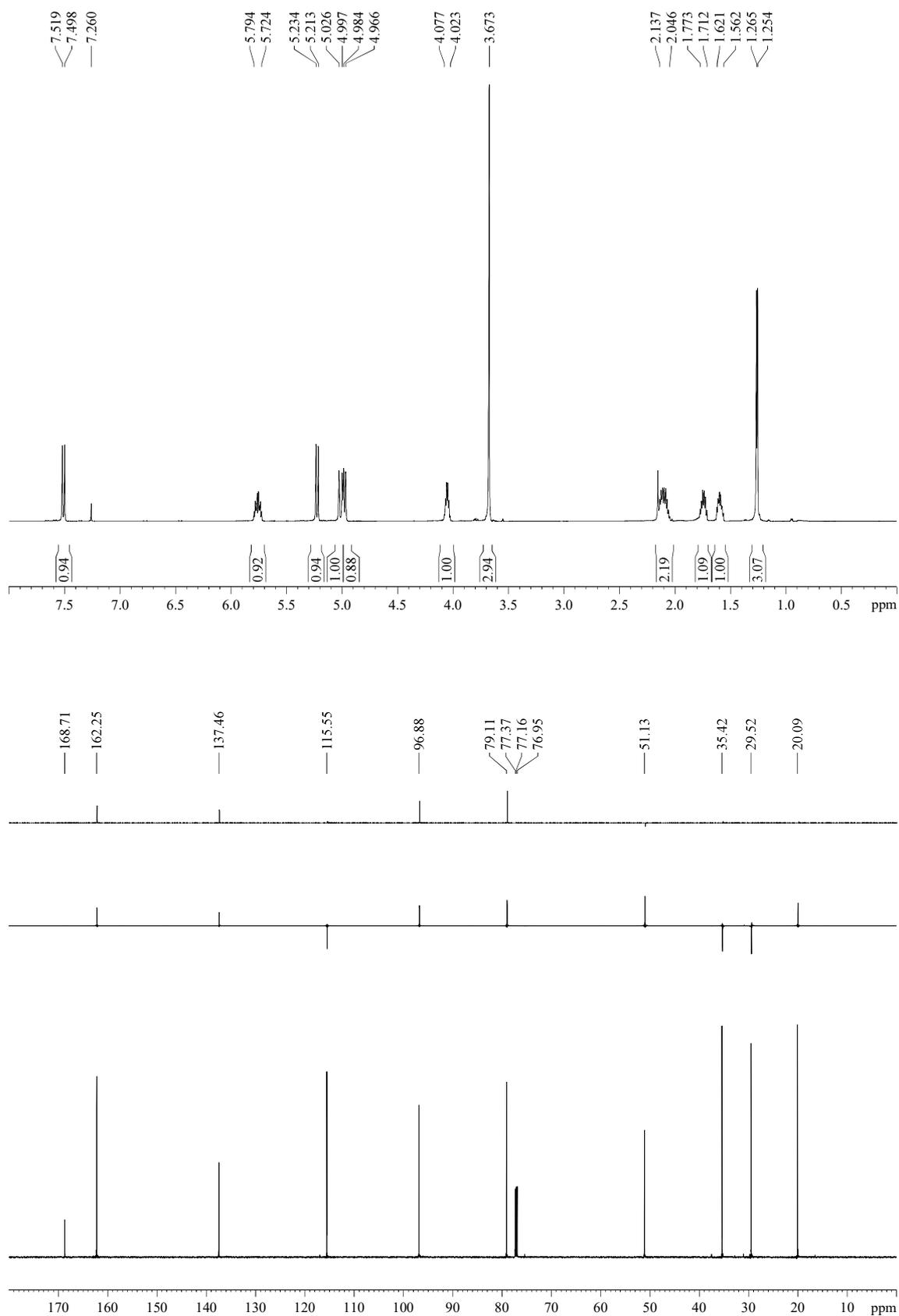
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 4H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.94-5.05 (m, 4H), 5.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.75-5.84 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 20.1 (q), 20.3 (q), 29.6 (t), 29.9 (t), 35.4 (t), 35.5 (t), 69.7 (d), 79.0 (d), 97.6 (d), 115.0 (t), 115.6 (t), 137.6 (d), 138.1 (d), 162.0 (d), 169.1 (s).

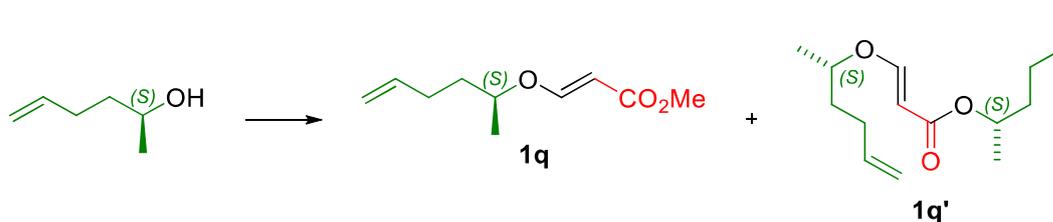
HRMS: calcd for C₁₅H₂₄O₃Na [(M)⁺]: 275.1623, found 275.1617.



Methyl (*R,E*)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1p):**R_F:** 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).**[α]²⁵_D** +5.2 (*c* 1.0, acetone), −4.4 (*c* 1.0, CHCl₃).**¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃):** 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).**¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃):** 20.1 (q), 29.5 (t), 35.4 (t), 51.1 (q), 79.1 (d), 96.9 (d), 115.6 (t), 137.5 (d), 162.3 (d), 168.7 (s).**MS (EI) m/z (relative intensity):** 183 (M – H)⁺ (5), 125 (M – CO₂Me)⁺ (17), 99 (23), 83 (46), 57 (100).**HRMS:** calcd for C₁₀H₁₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 207.0997, found 207.1003.



5.3.1.17.- Methyl (*S,E*)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1q**) and (*S*)-hex-5-en-2-yl (*E*)-3-(((*S*)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (**1q'**)**



(*S*)-(+)-5-Hexen-2-ol (40 mg, 0.39 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1q'** (2.1mg, 4%) and **1q** (61 mg, 84%), both as colourless oils.

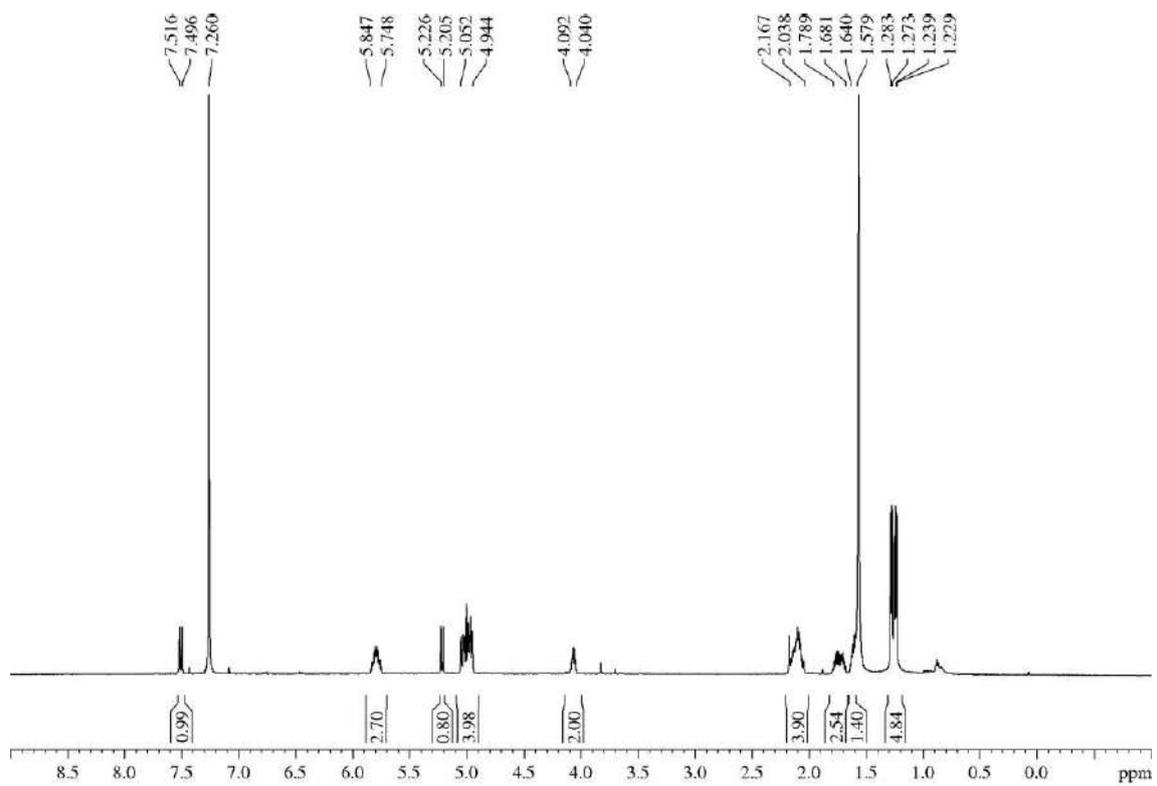
(*S*)-Hex-5-en-2-yl (*E*)-3-(((*S*)-hex-5-en-2-yl)oxy)acrylate (**1q'**):

R_F: 0.68 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

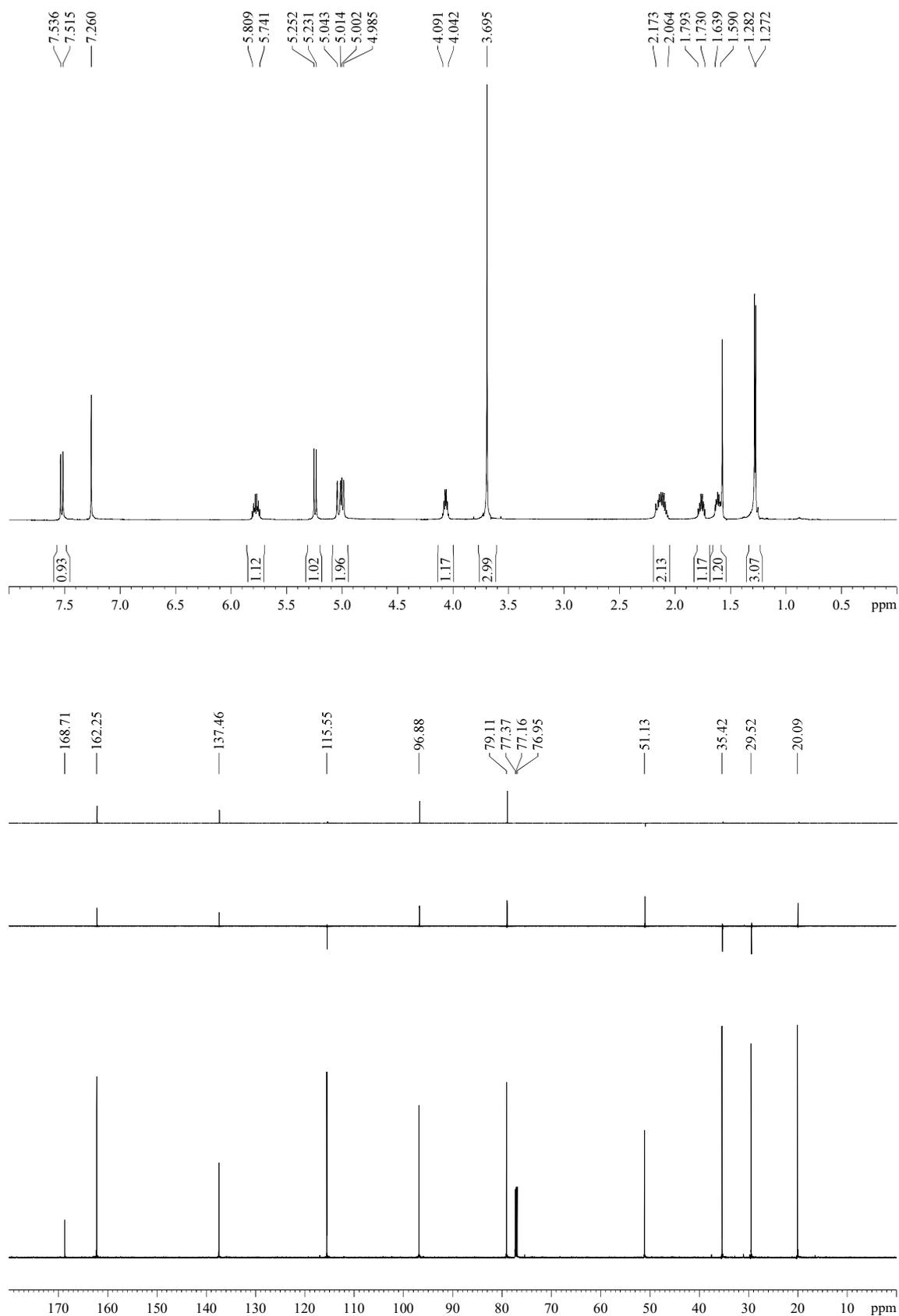
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 4H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.94-5.05 (m, 4H), 5.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.75-5.85 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

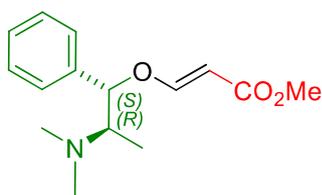
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 20.1 (q), 20.3 (q), 29.6 (t), 29.9 (t), 35.4 (t), 35.5 (t), 69.7 (d), 79.0 (d), 97.6 (d), 115.0 (t), 115.6 (t), 137.6 (d), 138.1 (d), 162.0 (d), 169.1 (s).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₄O₃Na [(M)⁺]: 275.1623, found 275.1617.



Methyl (*S,E*)-3-(hex-5-en-2-yloxy)acrylate (1q):**R_F:** 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).[α]²⁵_D +4.3 (*c* 1.0, CHCl₃).**¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃):** 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).**¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃):** 20.1 (q), 29.5 (t), 35.4 (t), 51.1 (q), 79.1 (d), 96.9 (d), 115.6 (t), 137.5 (d), 162.3 (d), 168.7 (s).**HRMS:** calcd for C₁₀H₁₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 207.0997, found 207.1005.



5.3.1.18.- Methyl (*E*)-3-((1*S*,2*R*)-2-(dimethylamino)-1-phenylpropoxy)acrylate (1r**)**

(1*S*,2*R*)-(+)-*N*-Methylephedrine (141 mg, 0.78 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, 250 mL of *n*-hexane/EtOAc 75/25 to remove nonpolar UV-visible by-products, then 250 mL of DCM/MeOH 80/20) affording **1r** (139 mg, 68%) as a thick brownish oil.

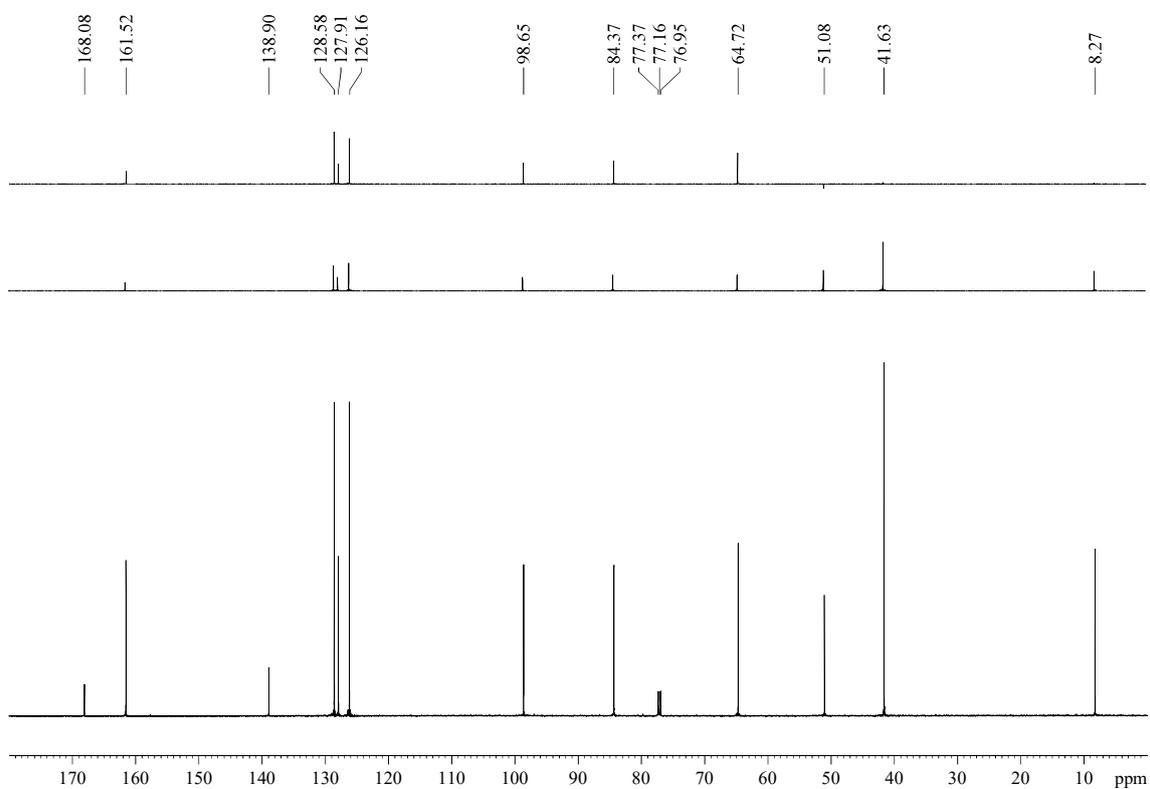
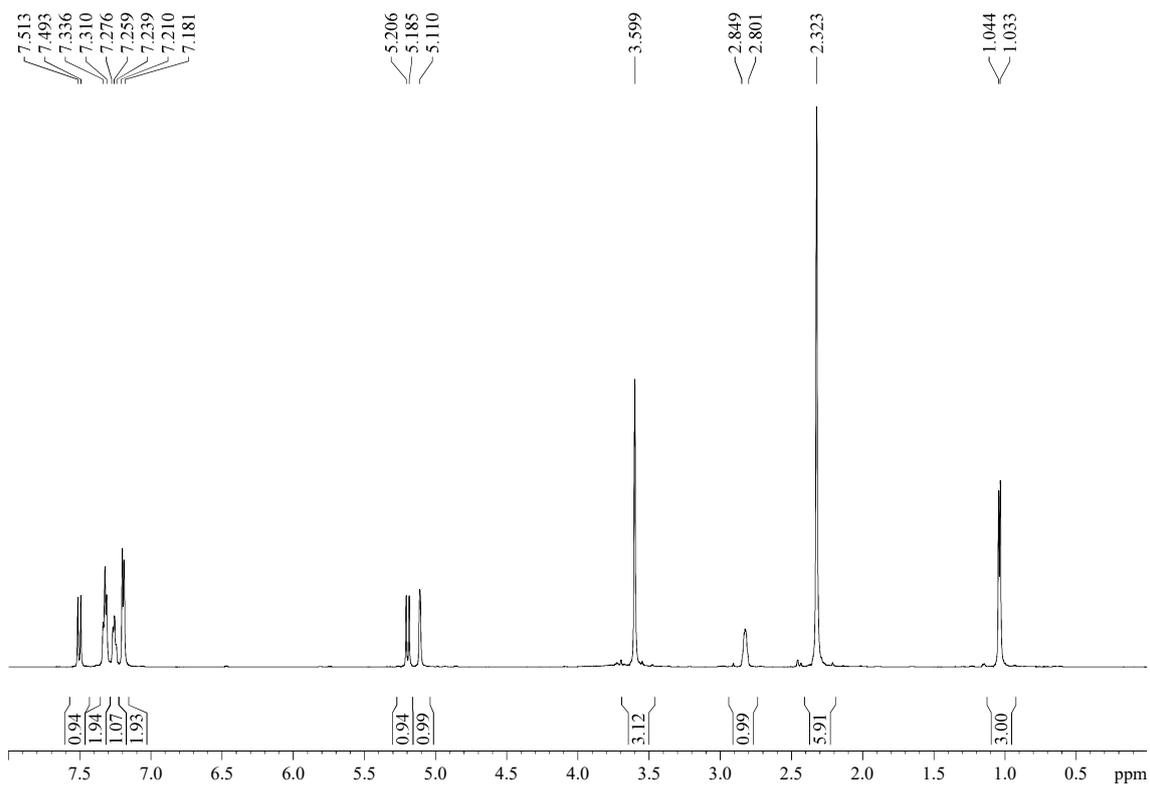
R_F: 0.05 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

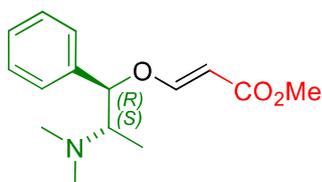
$[\alpha]_D^{25} +49.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.80-2.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.11 (br s, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.3 (q), 41.6 (q, 2C), 51.1 (q), 64.7 (d), 84.4 (d), 98.7 (d), 126.2 (d, 2C), 127.9 (s), 128.6 (d, 2C), 138.9 (s), 161.5 (d), 168.1 (s).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₂NO₃ [(M + H)⁺]: 264.1600, found 264.1597.



5.3.1.19.- Methyl (*E*)-3-((1*R*,2*S*)-2-(dimethylamino)-1-phenylpropoxy)acrylate (1s**)**

(1*R*,2*S*)-(-)-*N*-Methylephedrine (144 mg, 0.78 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, 250 mL of *n*-hexane/EtOAc 75/25 to remove nonpolar UV-visible by-products, then 250 mL of DCM/MeOH 80/20) affording **1s** (119 mg, 58%) as a thick brownish oil.

R_F: 0.05 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

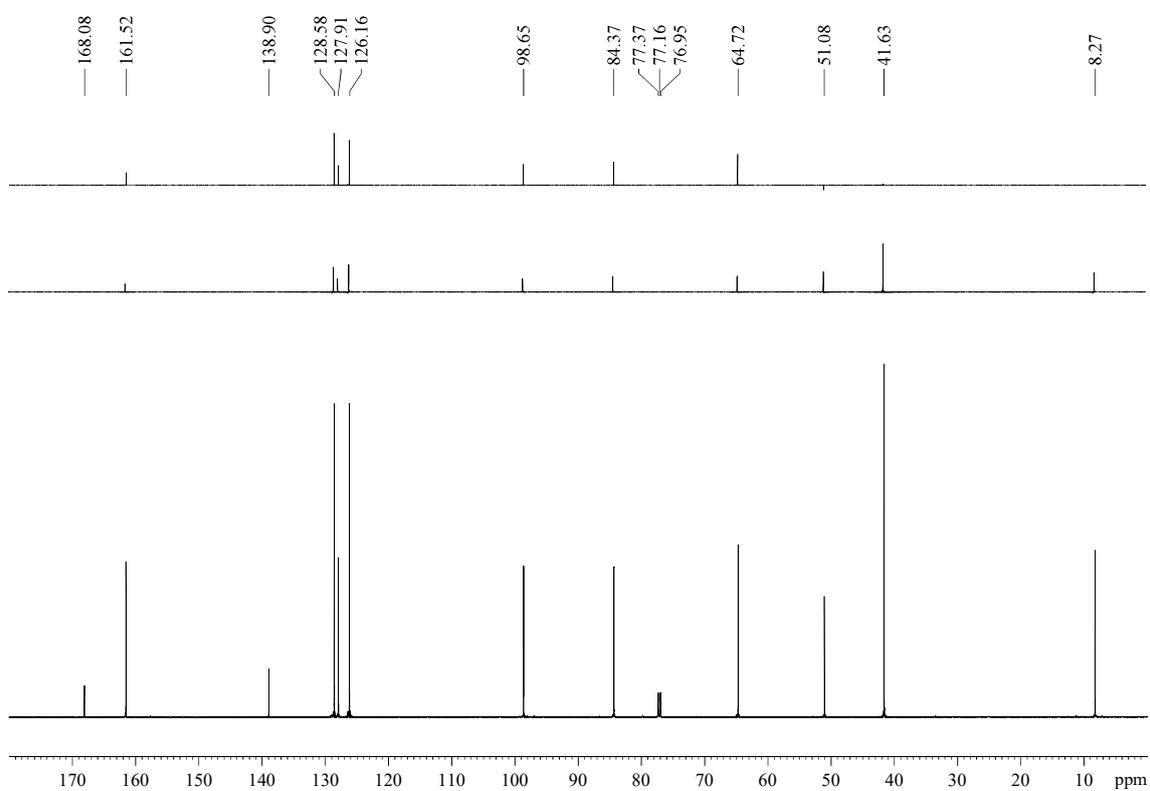
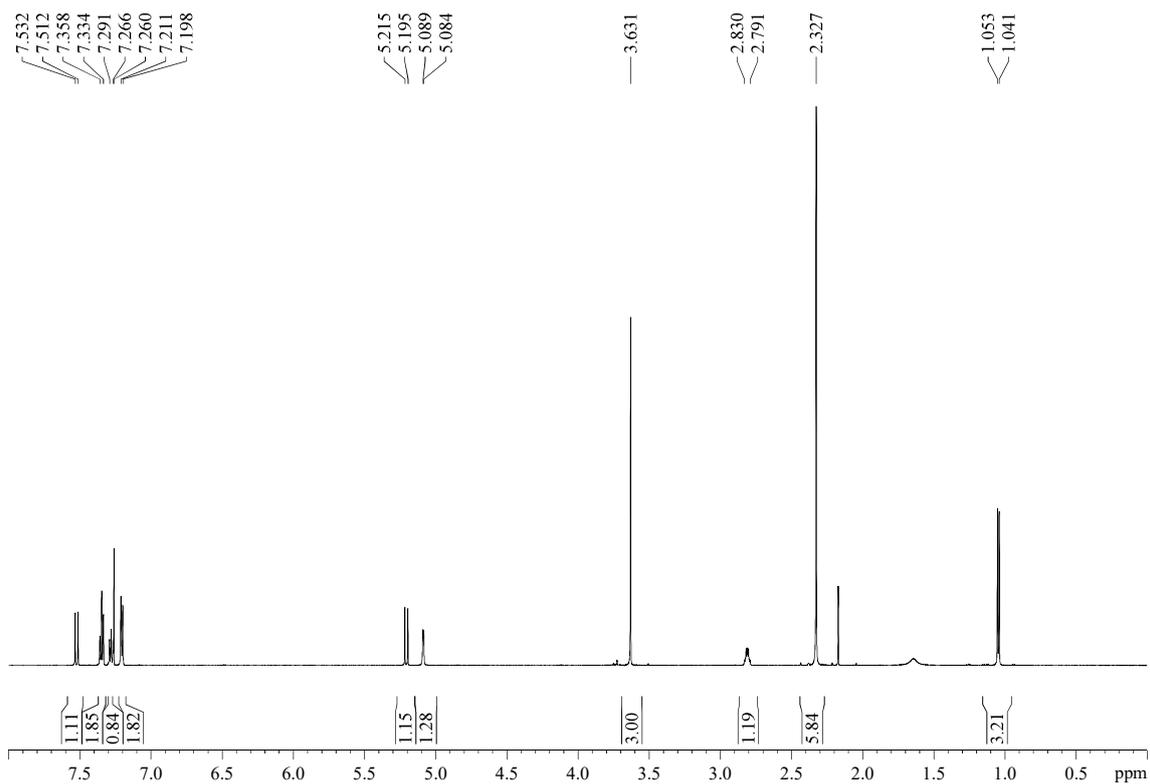
$[\alpha]_D^{25}$ -53.5 (*c* 1.0, CHCl₃).

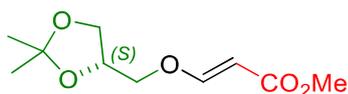
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.3 (q), 41.6 (q, 2C), 51.1 (q), 64.7 (d), 84.4 (d), 98.7 (d), 126.2 (d, 2C), 127.9 (s), 128.6 (d, 2C), 138.9 (s), 161.5 (d), 168.1 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 162 (M - OCH=CHCO₂Me)⁺ (8), 147 (M - OCH=CHCO₂Me - Me)⁺ (4), 132 (M - OCH=CHCO₂Me - 2Me)⁺ (2), 118 (M - OCH=CHCO₂Me - NMe₂)⁺ (4), 117 (M - OCH=CHCO₂Me - 3Me)⁺ (6), 72 (100).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₆N [(M - OCH=CHCO₂Me)⁺]: 162.1283, found 162.1276.



5.3.1.20.- Methyl (S,E)-3-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)acrylate (1t)

(S)-(+)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol (105 mg, 0.78 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1t** (141 mg, 84%) as a colourless oil.

R_F: 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

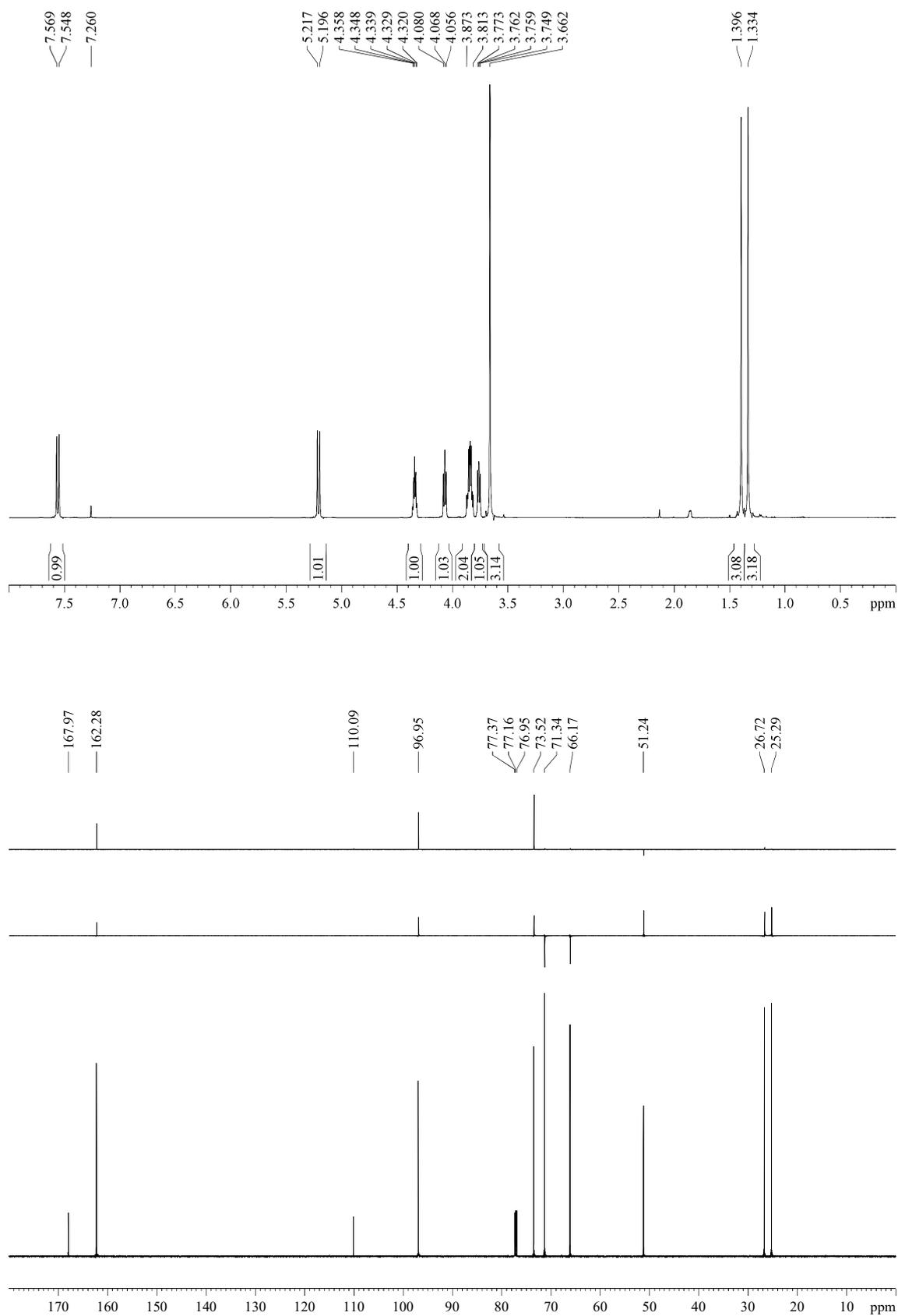
$[\alpha]_D^{25}$ 0 (*c* 1.0, CHCl₃), +2.7 (*c* 1.0, Et₂O), +7.7 (*c* 1.0, *n*-hexane).

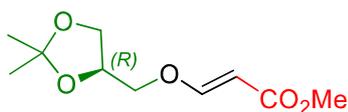
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.33 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 1H), 3.81-3.87 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.34 (tt, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 25.3 (q), 26.7 (q), 51.2 (q), 66.2 (t), 71.3 (t), 73.5 (d), 97.0 (d), 110.1 (s), 162.3 (d), 168.0 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 201 (M – Me)⁺ (69), 185 (M – OMe)⁺ (12), 157 (M – CO₂Me)⁺ (6), 101 (100).

HRMS: calcd for C₉H₁₃O₅ [(M – Me)⁺]: 201.0763, found 201.0759.



5.3.1.21.- Methyl (*R,E*)-3-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)acrylate (1u**)**

(*R*)-(-)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolante-4-methanol (105 mg, 0.78 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (37 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1u** (160 mg, 94%) as a colourless oil.

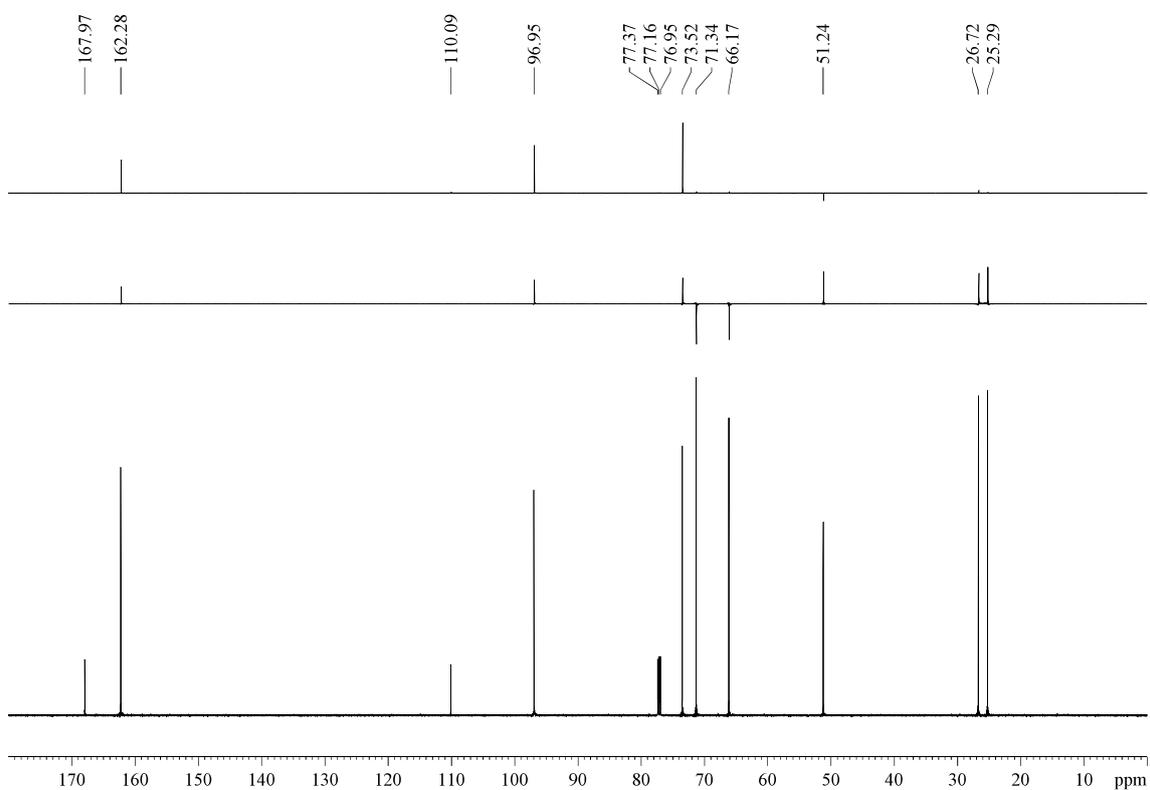
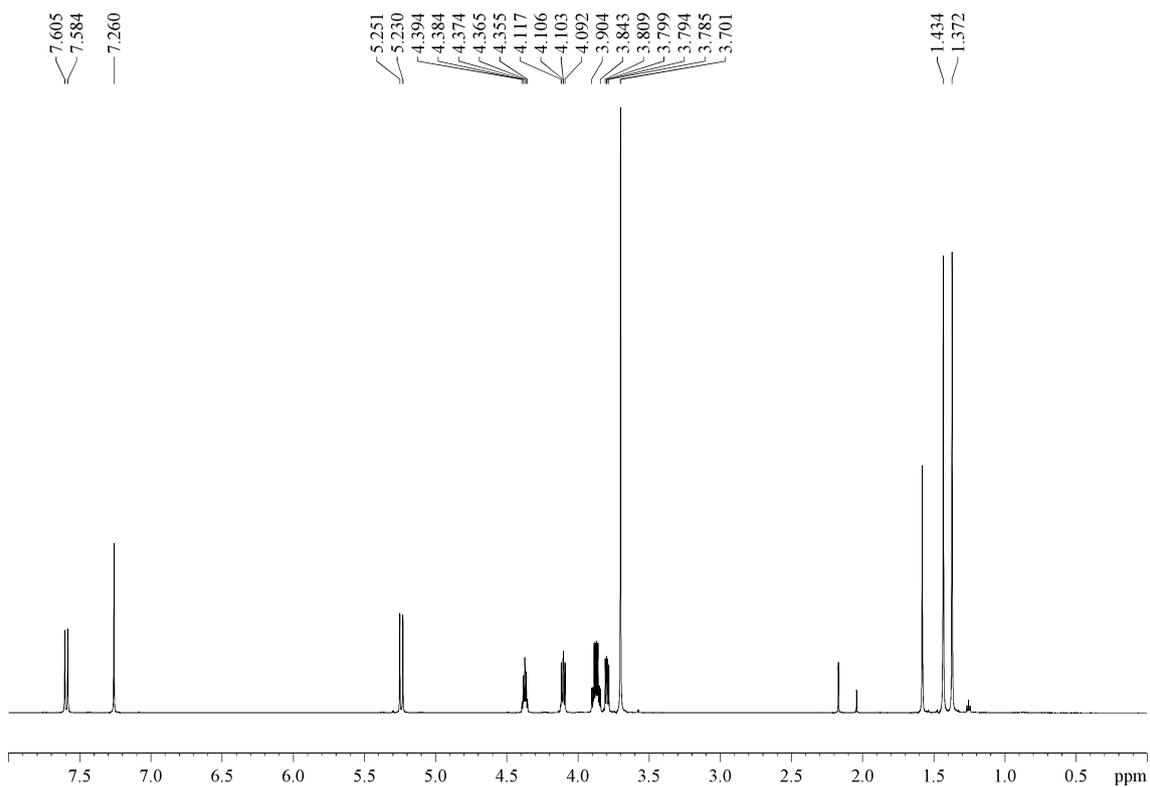
R_F: 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

$[\alpha]_D^{25}$ -1.4 (*c* 1.0, CHCl₃), +5.0 (*c* 1.0, acetone), -6.4 (*c* 1.0, *n*-hexane).

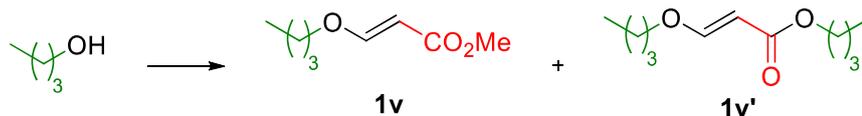
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 4.37 (tt, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 25.3 (q), 26.7 (q), 51.2 (q), 66.2 (t), 71.3 (t), 73.5 (d), 97.0 (d), 110.1 (s), 162.3 (d), 168.0 (s).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₆O₅Na [(M + Na)⁺]: 239.0895, found 239.0903.



5.3.1.22.- Methyl (*E*)-3-butoxyacrylate (**1v**) and butyl (*E*)-3-butoxyacrylate (**1v'**)



1-Butanol (81 mg, 1.09 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1v'** (2.4 mg, 2%) and **1v** (152 mg, 88%), both as colourless oils.

Butyl (*E*)-3-butoxyacrylate (**1v'**):

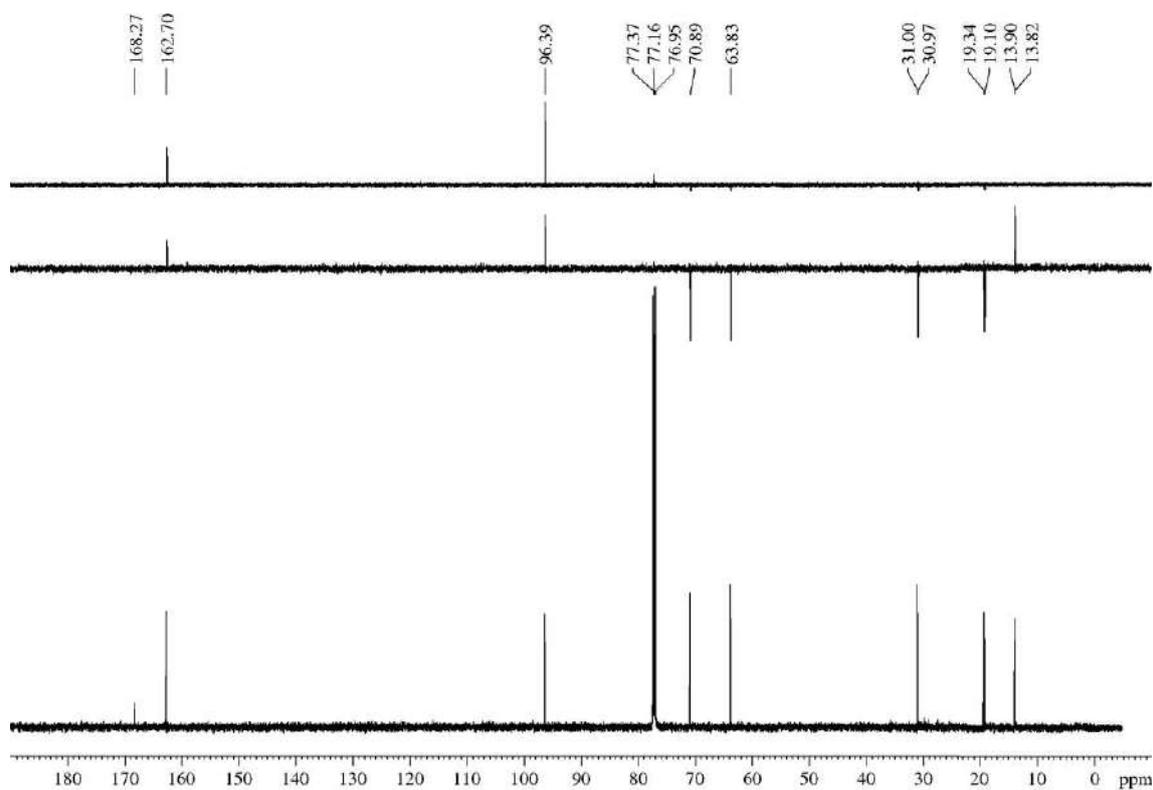
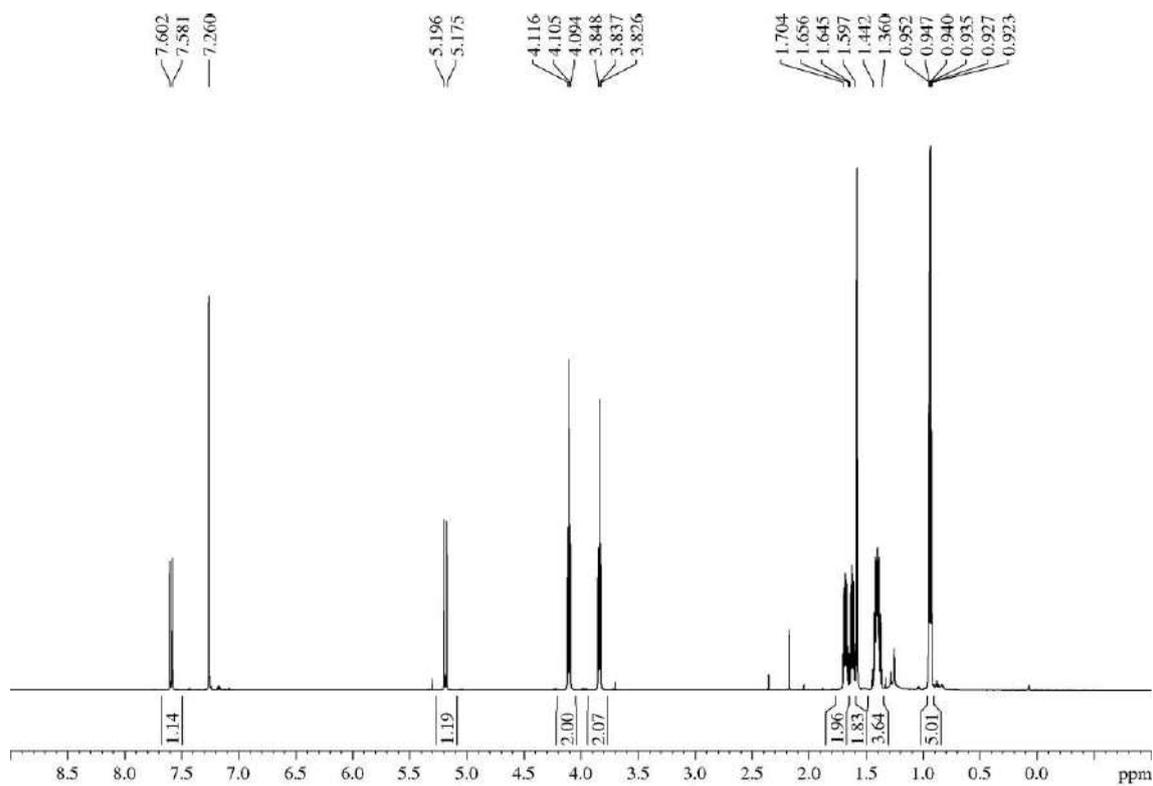
R_F: 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.935 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.940 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 4H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

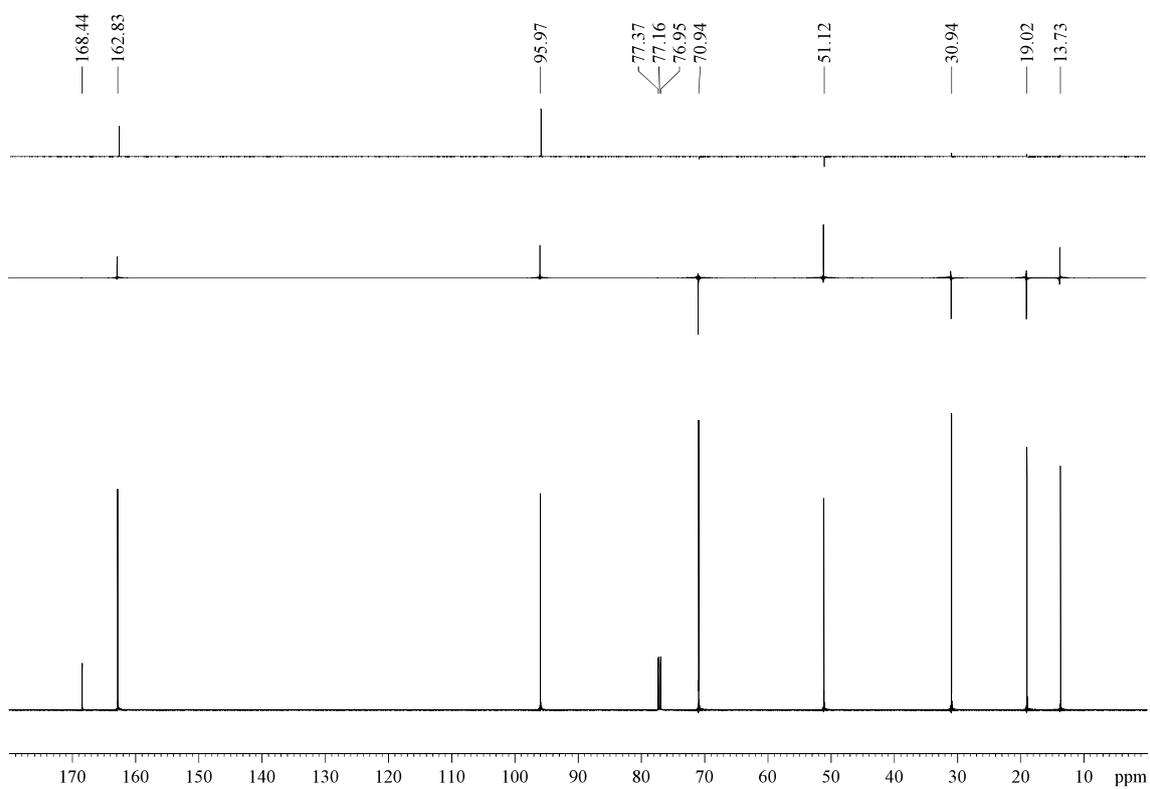
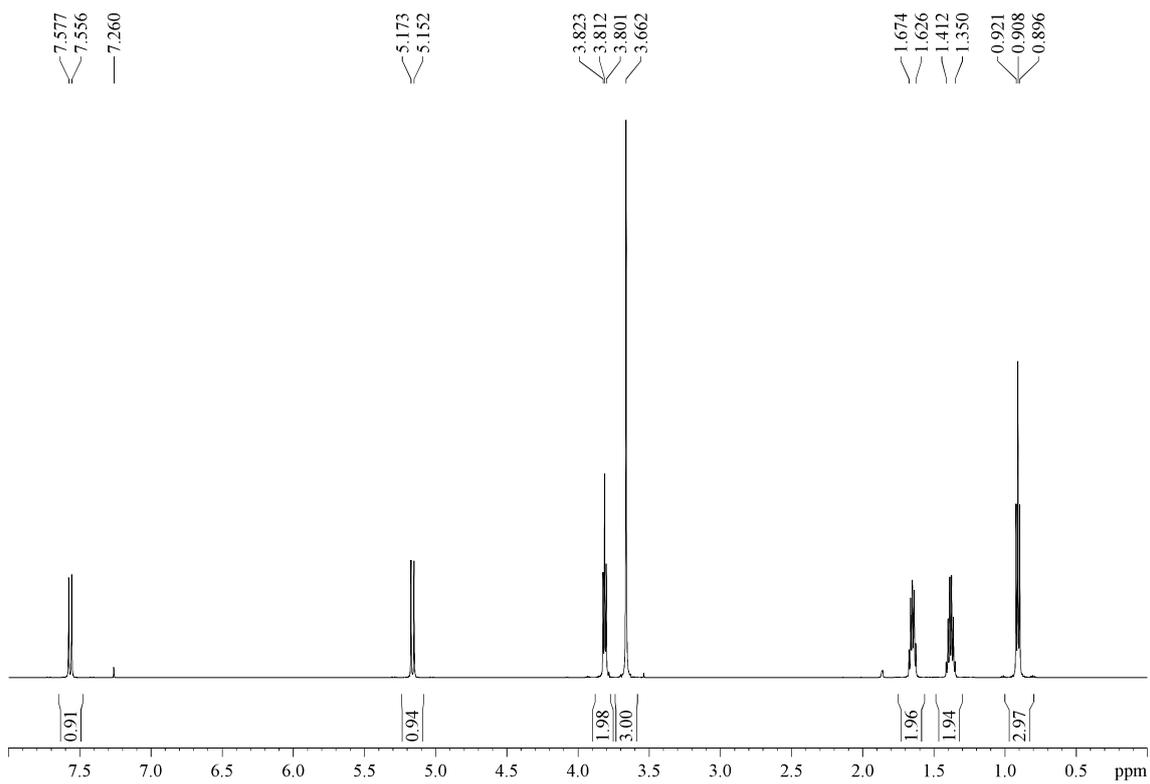
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.8 (q), 13.9 (q), 19.1 (t), 19.3 (t), 30.97 (t), 31.0 (t), 63.8 (t), 70.9 (t), 96.4 (d), 162.7 (d), 168.3 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 200 (M)⁺ (1), 127 (M – OBu)⁺ (16), 99 (M – CO₂Bu)⁺ (17), 57 (100).

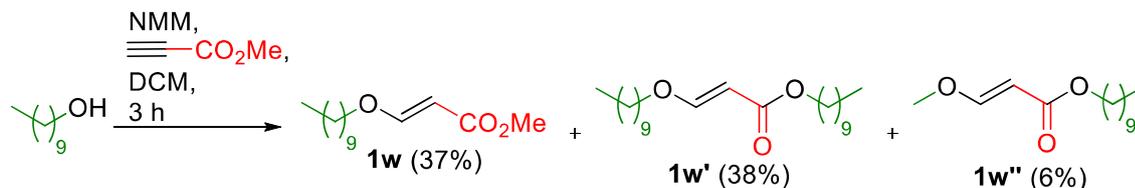
HRMS: calcd for C₇H₁₁O₂ [(M – OBu)⁺]: 127.0759, found 127.0756.



Methyl (*E*)-3-butoxyacrylate (1v):**R_F:** 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).**¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃):** 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).**¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃):** 13.7 (q), 19.0 (t), 30.9 (t), 51.1 (q), 70.9 (t), 96.0 (d), 162.8 (d), 168.4 (s).**MS (EI) m/z (relative intensity):** 158 (M)⁺ (17), 130 (M + 1 – Et)⁺ (9), 127 (M – OMe)⁺ (24), 115 (M – Pr)⁺ (17), 102 (M + 1 – Bu)⁺ (39), 85 (M – OBu)⁺ (15), 71 (100).**HRMS:** calcd for C₈H₁₄O₃ [(M)⁺]: 158.0943, found 158.0951.



5.3.1.23.- Methyl (*E*)-3-(decyloxy)acrylate (**1w**), decyl (*E*)-3-(decyloxy)acrylate (**1w'**) and decyl (*E*)-3-methoxyacrylate (**1w''**)



1-Decanol (1 mL, 5.19 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1w** (1.09 g, 87%) as a colourless oil.

Alternatively, to a solution of 1-decanol (0.5 mL, 2.59 mmol) in DCM (13 mL, 0.2 M) was sequentially added, under Ar atmosphere, methyl propiolate (0.24 mL, 2.85 mmol, 1.1 equiv) and NMM (0.32 mL, 2.85 mmol, 1.1 equiv); at 7 h, the reaction mixture was concentrated and the crude was purified as described above to yield **1w** (546 mg, 87%). The same reaction was repeated replacing NMM by TEA (0.73 mL, 5.19 mmol, 2 equiv) and, after 3 h, H₂O (15 mL) was added, the layers were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 15 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2); thus, vinyl ethers **1w** (233 mg, 37%), **1w'** (140 mg, 38%) and **1w''** (31 mg, 6%) were isolated, the first one as a colourless oil and the other two as amorphous white solids.

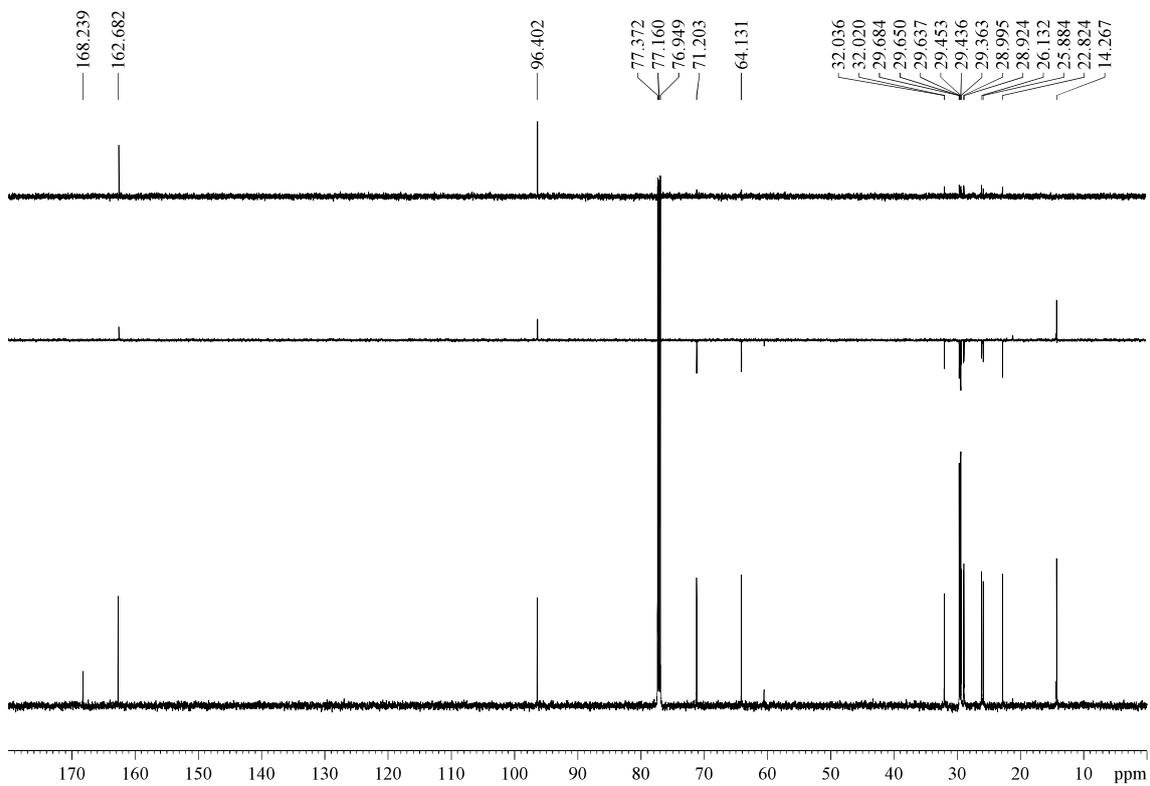
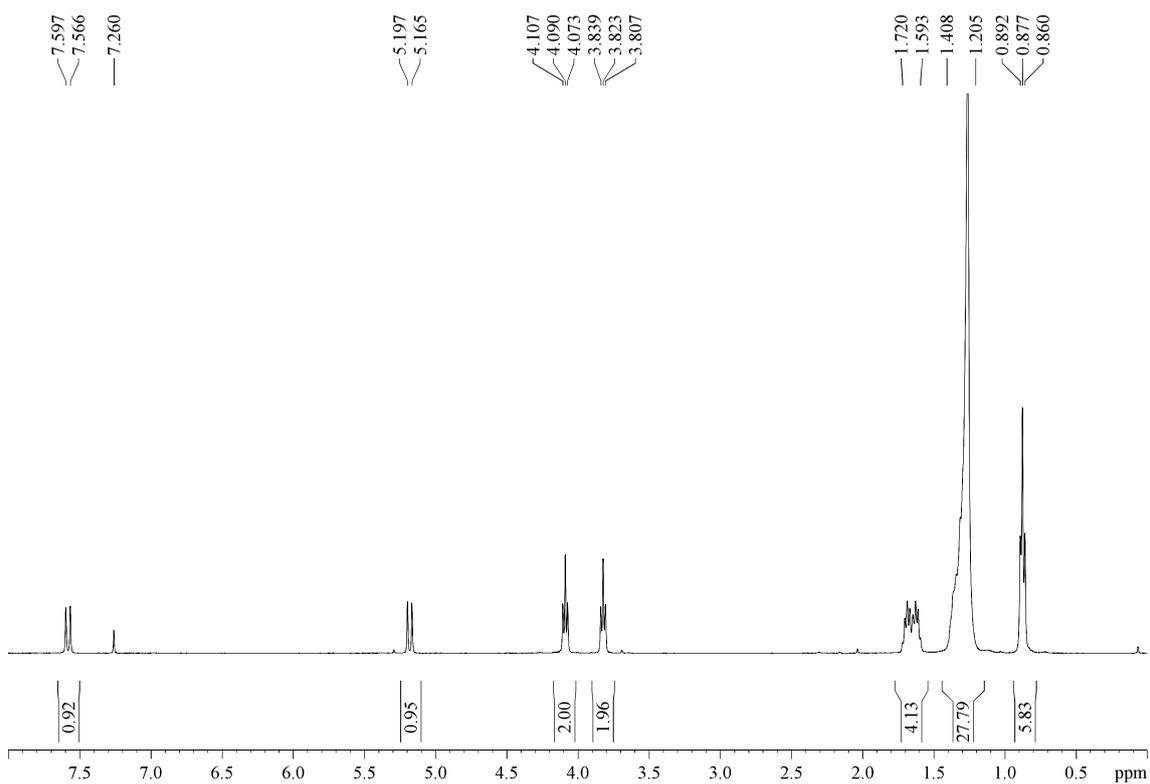
Decyl (*E*)-3-(decyloxy)acrylate (**1w'**):

RF: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 98/2), 0.70 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21-1.41 (m, 28 H), 1.59-1.72 (m, 4H), 3.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 12.6 Hz).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 14.3 (q, 2C), 22.8 (t), 25.9 (t), 26.1 (t), 28.9 (t), 29.0 (t), 29.36 (t), 29.44 (t, 3C), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.65 (t), 29.68 (t, 2C), 32.02 (t), 32.04 (t), 64.1 (t), 71.2 (t), 96.4 (d), 162.7 (d), 168.2 (s).

HRMS: calcd for C₂₃H₄₄O₃Na [(M + Na)⁺]: 391.3188, found 391.3198.



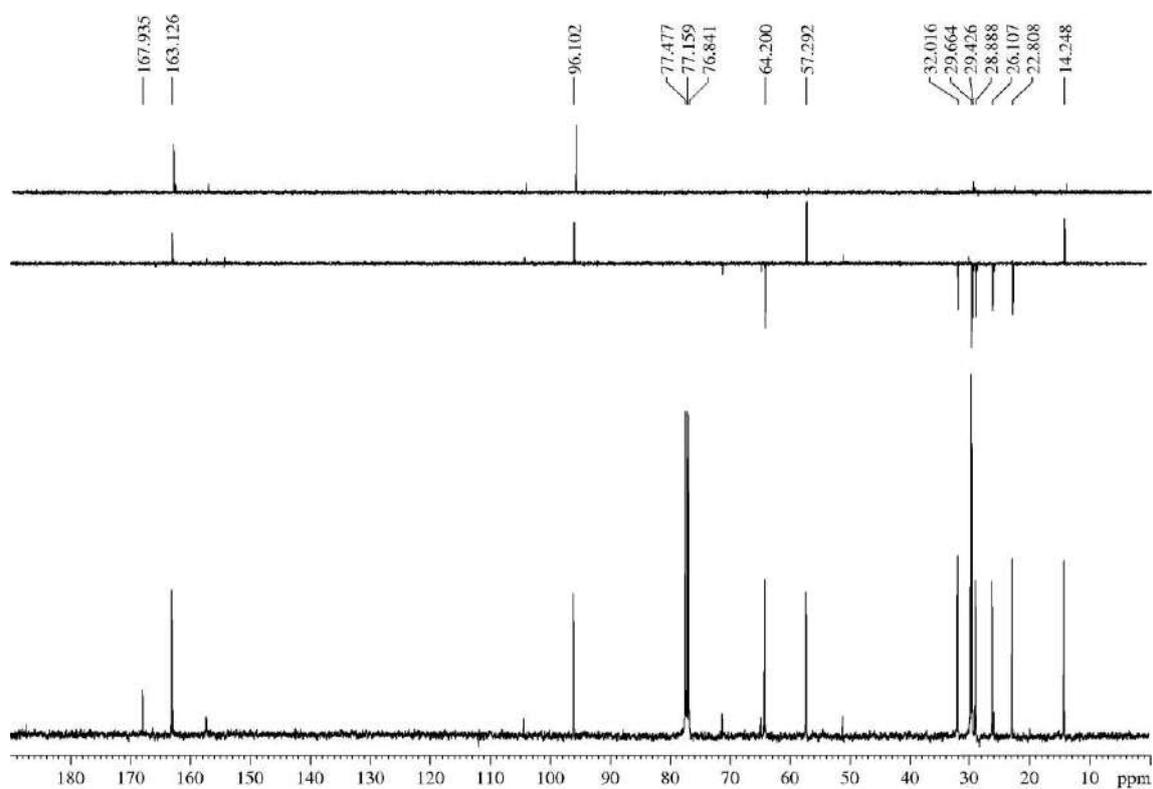
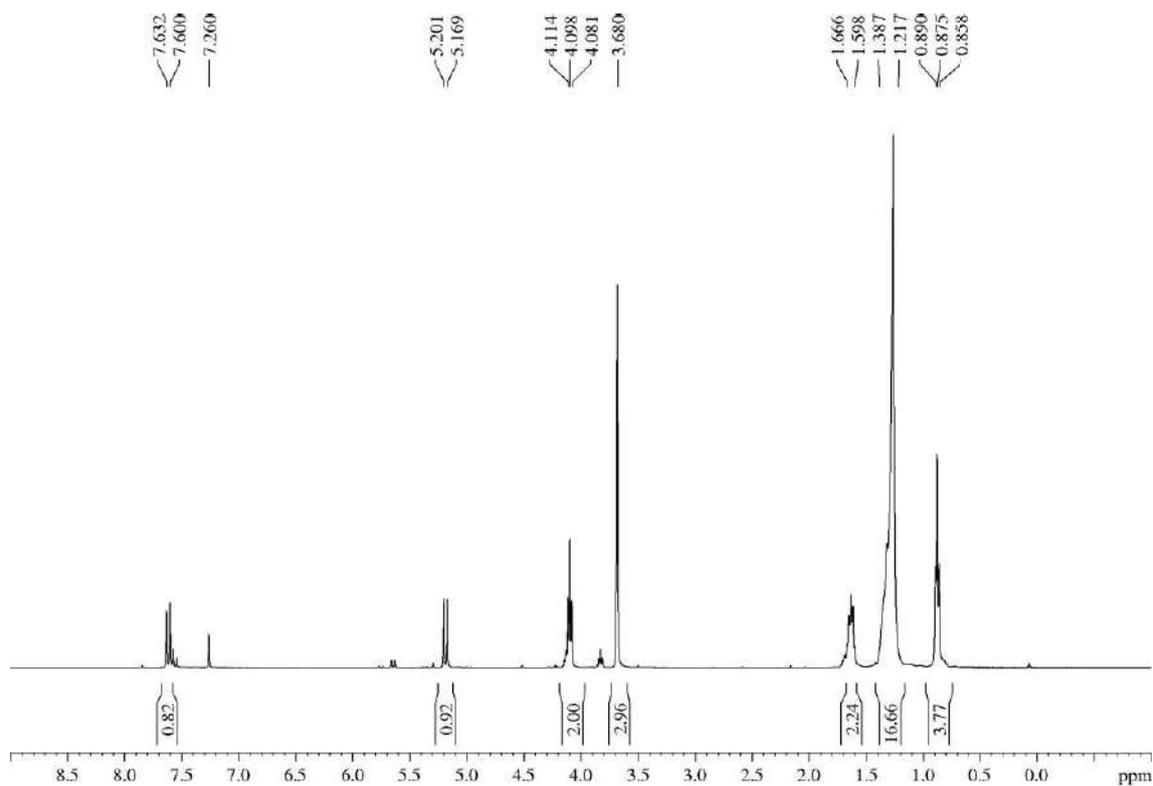
Decyl (*E*)-3-methoxyacrylate (1w'')

R_F: 0.41 (*n*-hexane/EtOAc 98/2 two times), 0.52 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 three times).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 14 H), 1.60-1.67 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.3 (q), 22.8 (t), 26.1 (t), 28.9 (t), 29.4 (t, 2C), 29.7 (t, 2C), 32.0 (t), 57.3 (q), 64.2 (t), 96.1 (d), 163.1 (d), 167.9 (s).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 265.1780, found 265.1779.



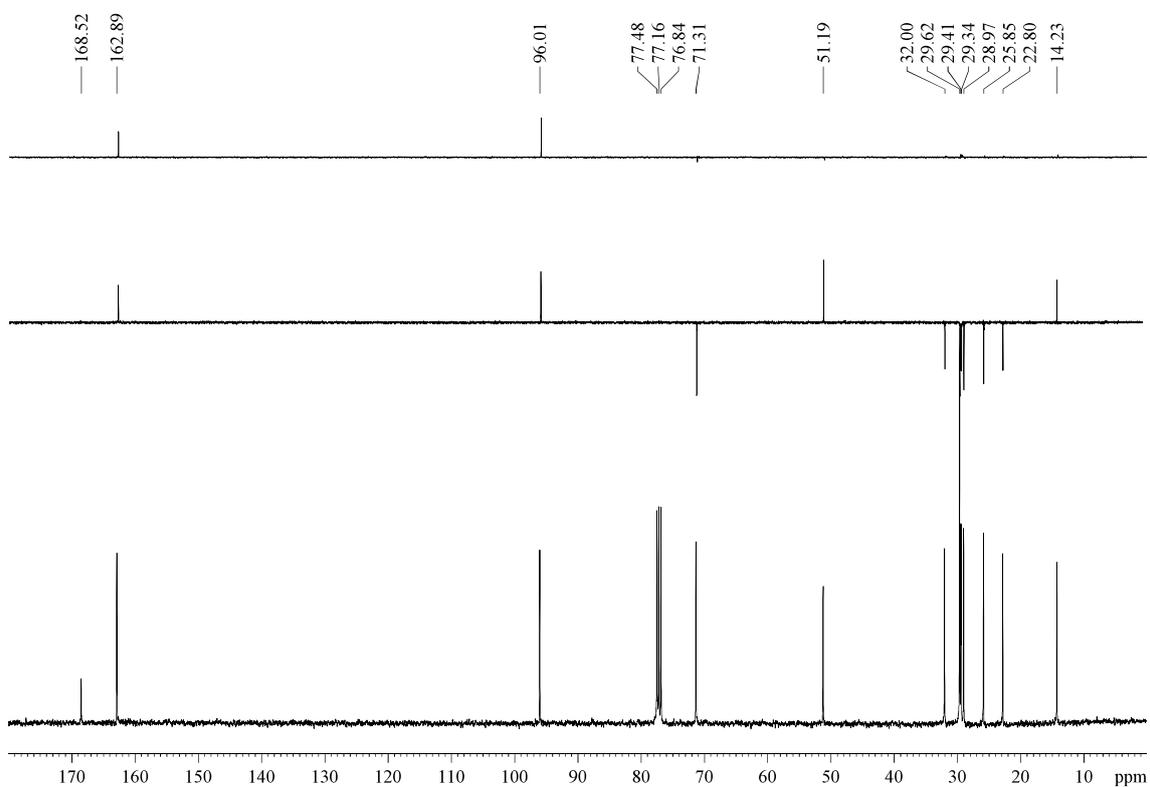
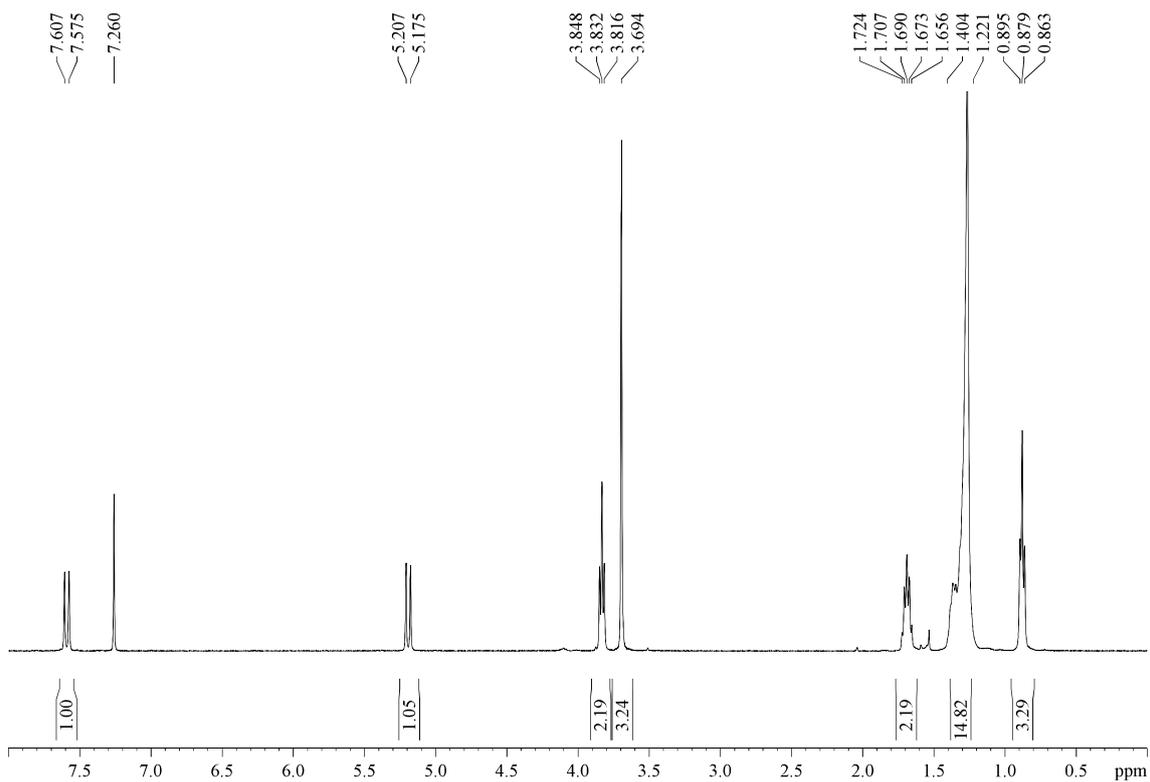
Methyl (*E*)-3-(decyloxy)acrylate (1w):

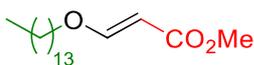
R_F: 0.47 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times), 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 three times), 0.74 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 14 H), 1.69 (tt, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 25.9 (t), 29.0 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.6 (t, 2C), 32.0 (t), 51.2 (q), 71.3 (t), 96.0 (d), 162.9 (d), 168.5 (s).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 265.1780, found 265.1775.



5.3.1.24.- Methyl (*E*)-3-(tetradecyloxy)acrylate (1x**)**

1-Tetradecanol (192 mg, 0.89 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1x** (247 mg, 93%) as an amorphous white solid.

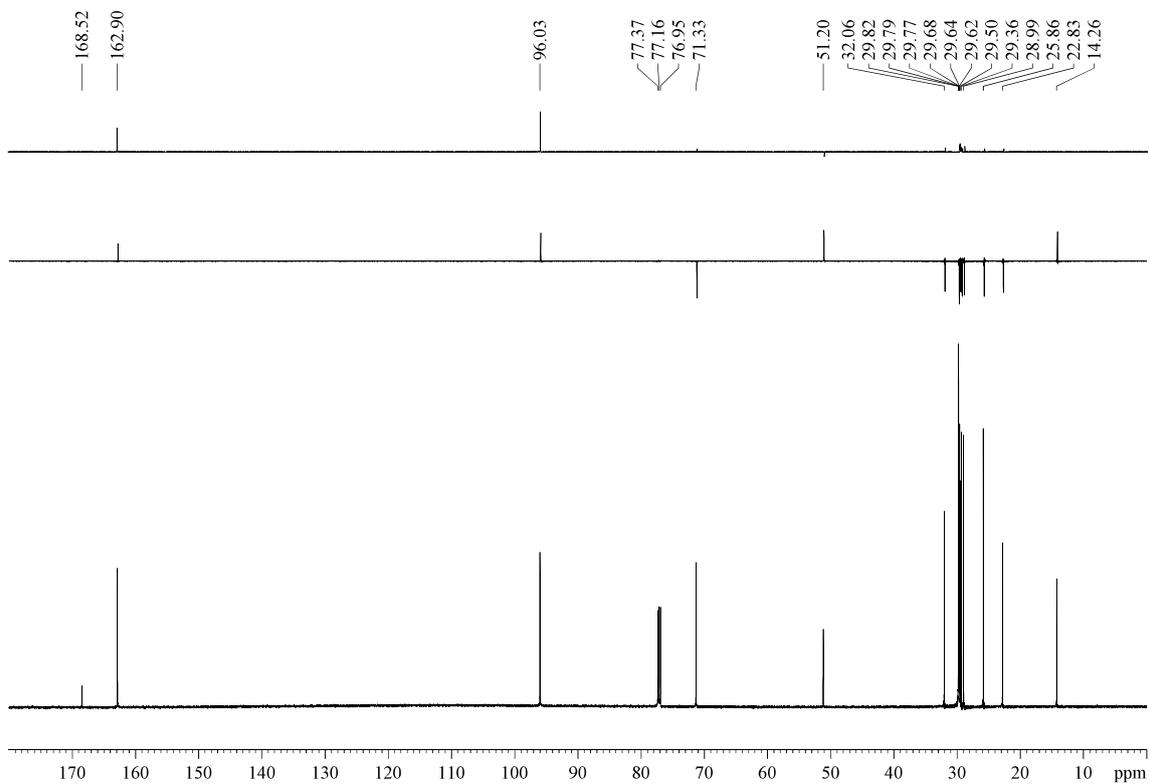
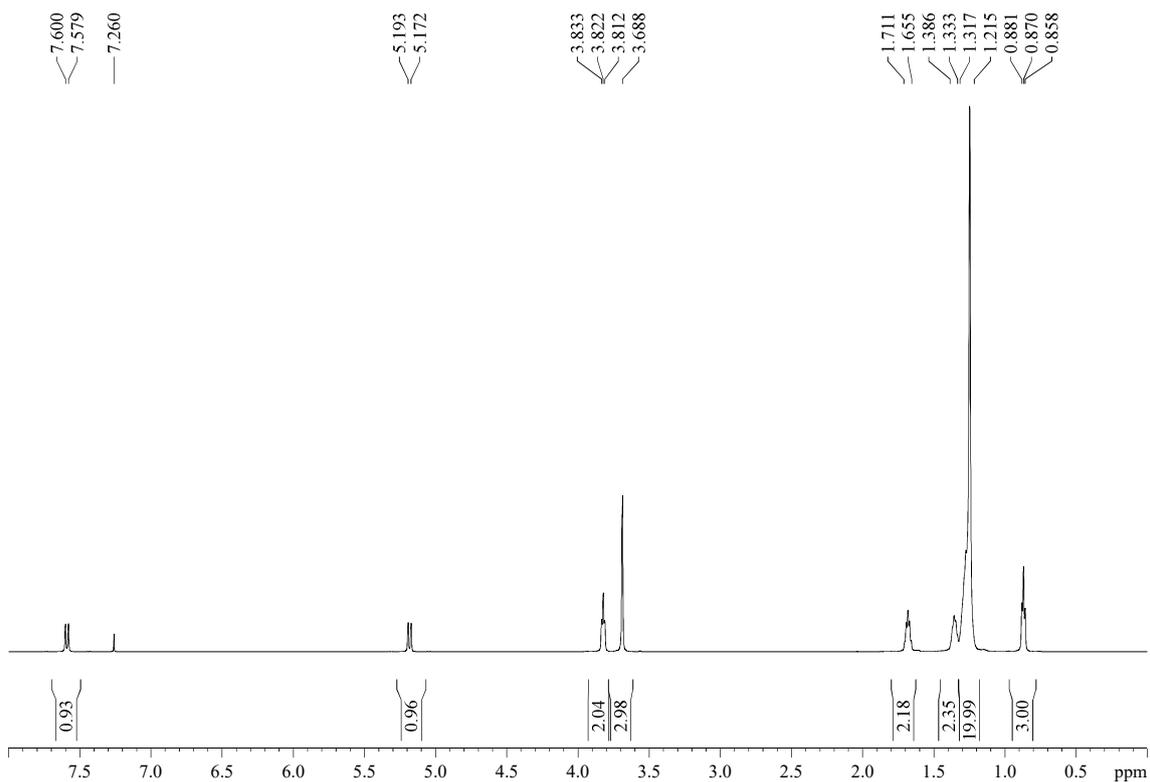
R_F: 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

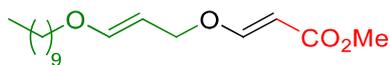
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 20H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.66-1.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 14.3 (q), 22.8 (t), 25.9 (t), 29.0 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.62 (t), 29.64 (t), 29.7 (t), 29.77 (t), 29.79 (t), 29.8 (t), 32.1 (t), 51.2 (q), 71.3 (t), 96.0 (d), 162.9 (d), 168.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 298 (M)⁺ (1), 267 (M – OMe)⁺ (5), 85 (M – O(CH₂)₁₃CH₃)⁺ (32), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₄O₃ [(M)⁺]: 298.2508, found 298.2512.



5.3.1.25.- Methyl (*E*)-3-(((*E*)-3-(decyloxy)allyloxy)acrylate (1y**)**

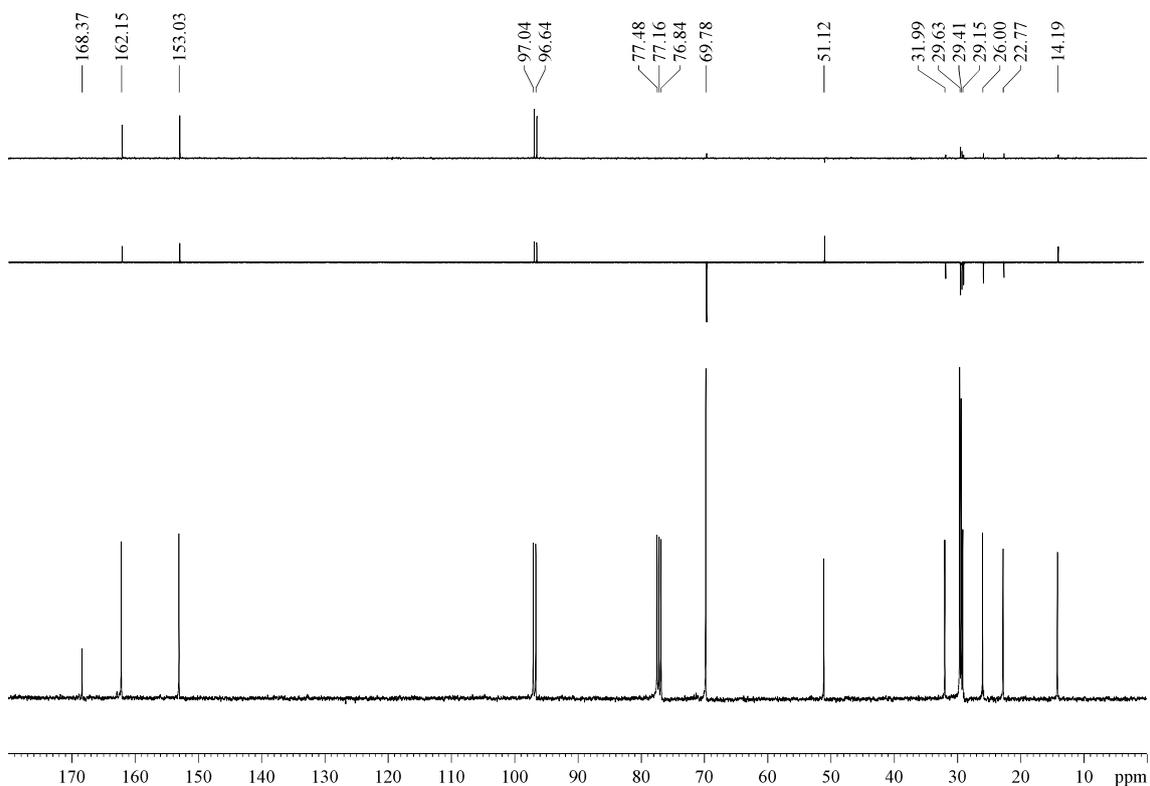
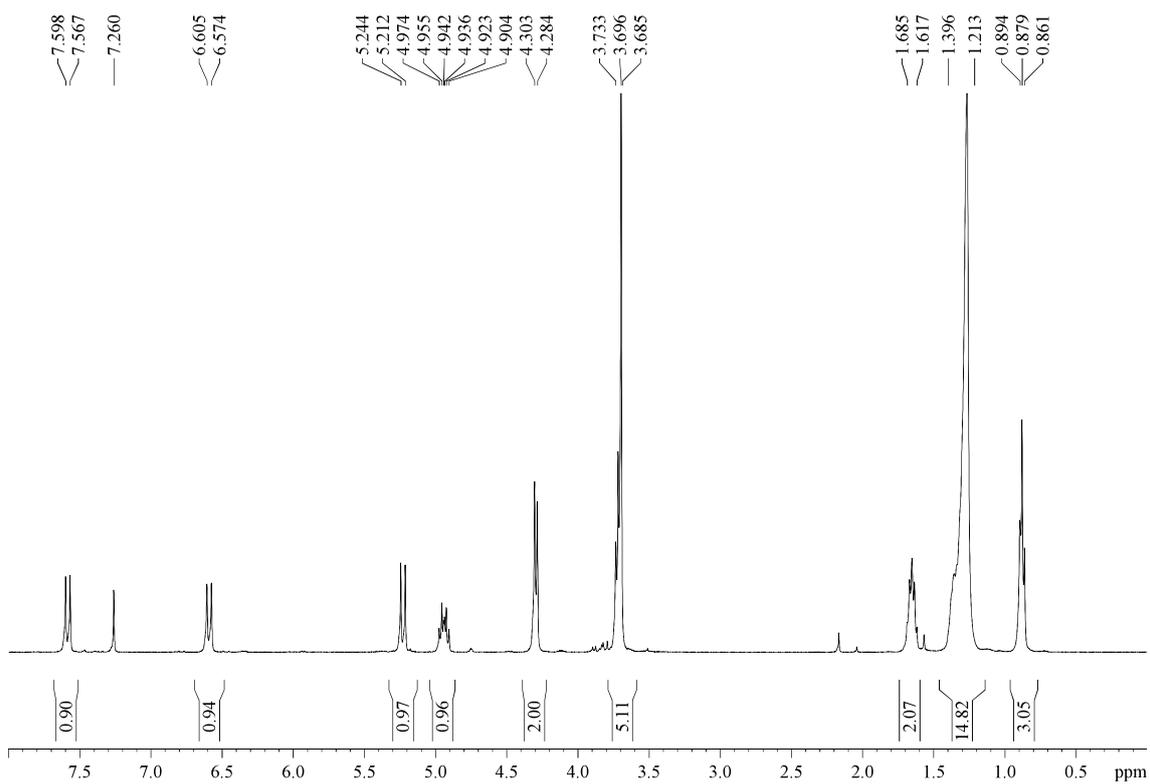
To a solution of the alcohol **4a** (162 mg, 0.76 mmol) and methyl propiolate (0.07 mL, 0.83 mmol, 1.1 equiv) in dry DCM (3.8 mL, 0.2 M) was added NMM (0.1 mL, 0.90 mmol, 1.2 equiv) under Ar atmosphere. After 20 h, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **1y** (180 mg, 80%) as a white solid. **CAUTION:** it is highly recommended to follow the reaction and the column with Aluminum TLC plates (aluminum oxide matrix on aluminum support, with fluorescent indicator 254 nm) because ester **1y** decomposes in silica gel TLC to give 1-decanol; however, decomposition is not observed during the purification by column employing SiO₂, probably due to the basic effect of the remaining NMM in the crude counteracts the acidity of the SiO₂.

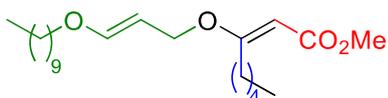
R_f: 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.80 (*n*-hexane/EtOAc 80/20, aluminum oxide).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 14H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.94 (dt, *J* = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 26.0 (t), 29.2 (t), 29.4 (t, 2C), 29.6 (t, 2C), 32.0 (t), 51.1 (q), 69.8 (t, 2C), 96.6 (d), 97.0 (d), 153.0 (d), 162.2 (d), 168.4 (s).

HRMS: calcd for C₁₇H₃₀O₄Na [(M + Na)⁺]: 321.2042, found 321.2042.



5.3.1.26.- Methyl (*E*)-3-(((*E*)-3-(decyloxy)allyloxy)oct-2-enoate (1z**)**

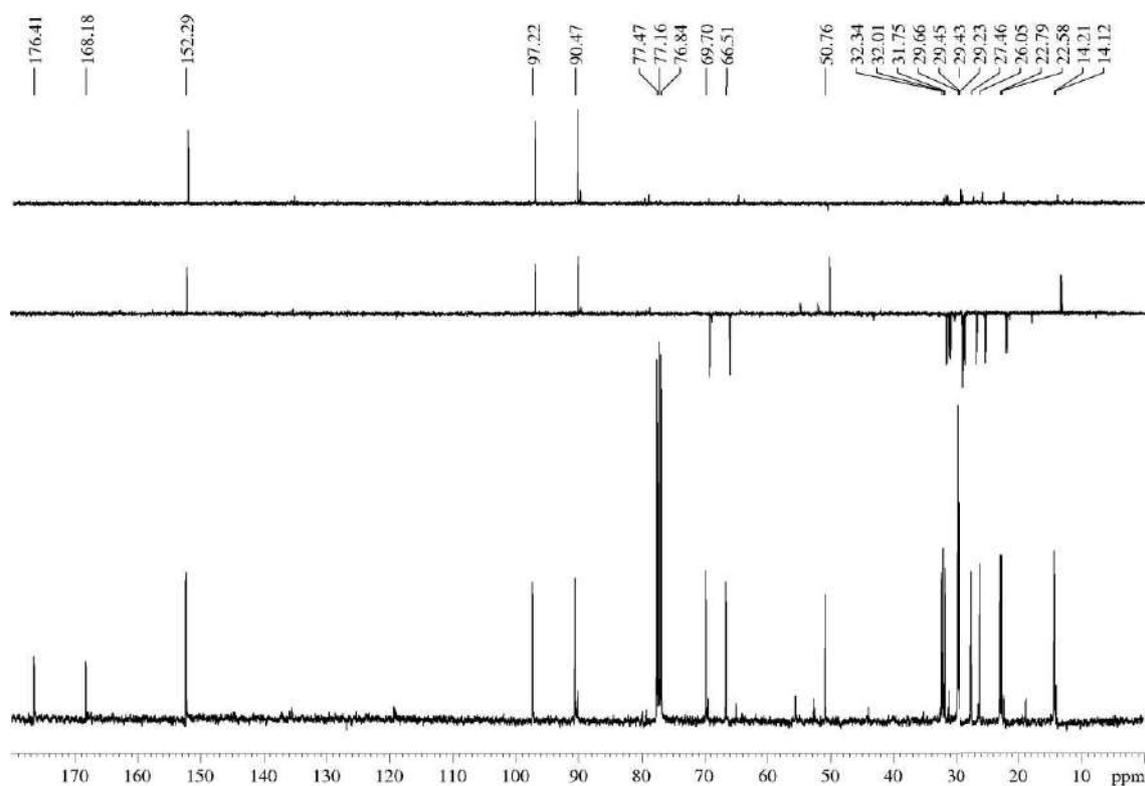
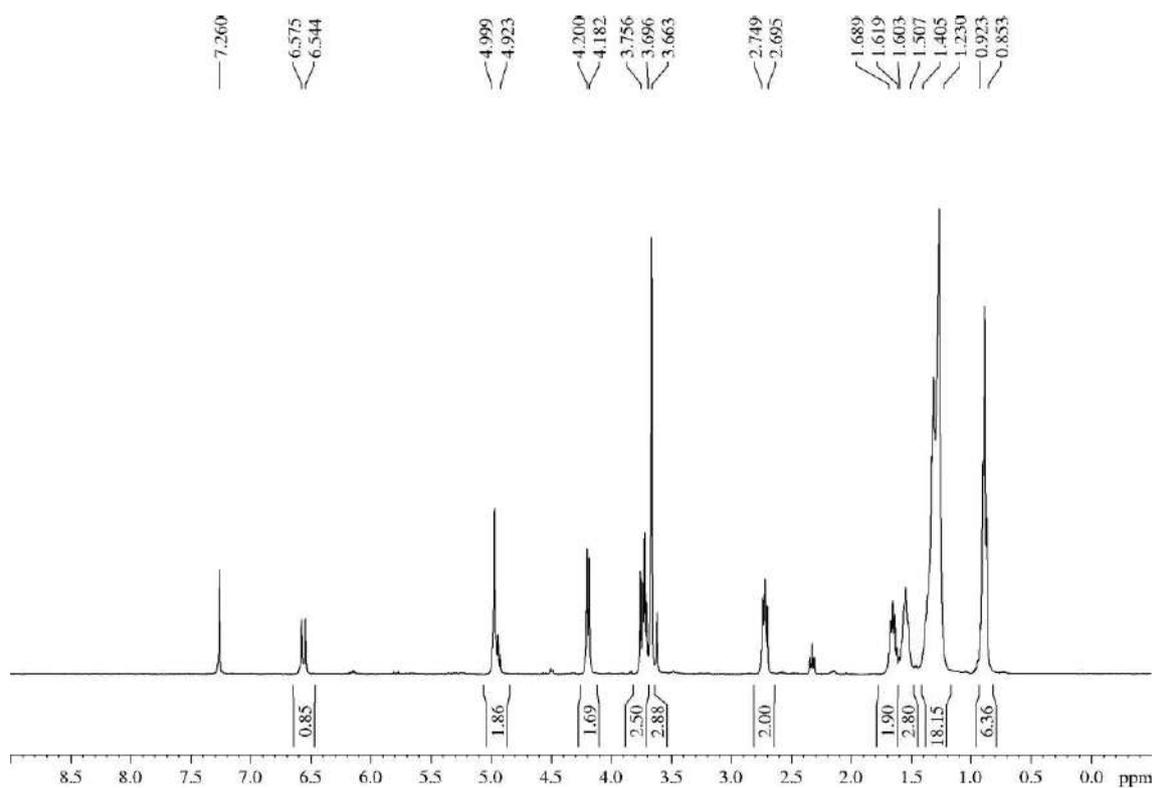
Alcohol **4a** (52 mg, 0.25 mmol) and methyl 2-octynoate (0.05 mL, 0.30 mmol, 1.2 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1z** (81 mg, 89%) as a yellowish oil.

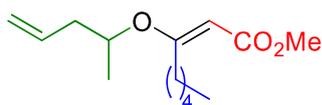
R_F: 0.68 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.85-0.92 (m, 6H), 1.23-1.40 (m, 18H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.92-5.00 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 14.2 (q), 22.6 (t), 22.8 (t), 26.1 (t), 27.5 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.7 (t, 2C), 31.8 (t), 32.0 (t), 32.3 (t), 50.8 (q), 66.5 (t), 69.7 (t), 90.5 (d), 97.2 (d), 152.3 (d), 168.2 (s), 176.4 (s).

HRMS: calcd for C₂₂H₄₀O₄Na [(M + Na)⁺]: 391.2824, found 391.2829.



5.3.1.27.- Methyl (*E*)-3-(pent-4-en-2-yloxy)oct-2-enoate (1aa)

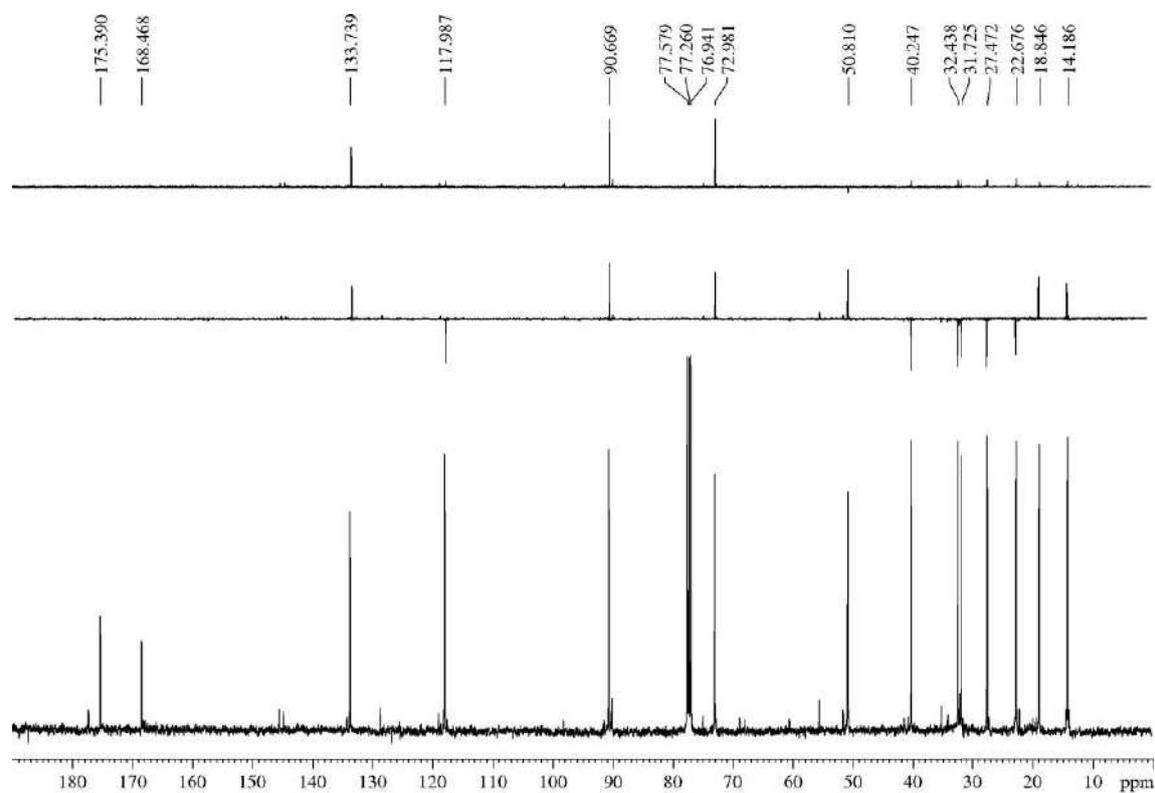
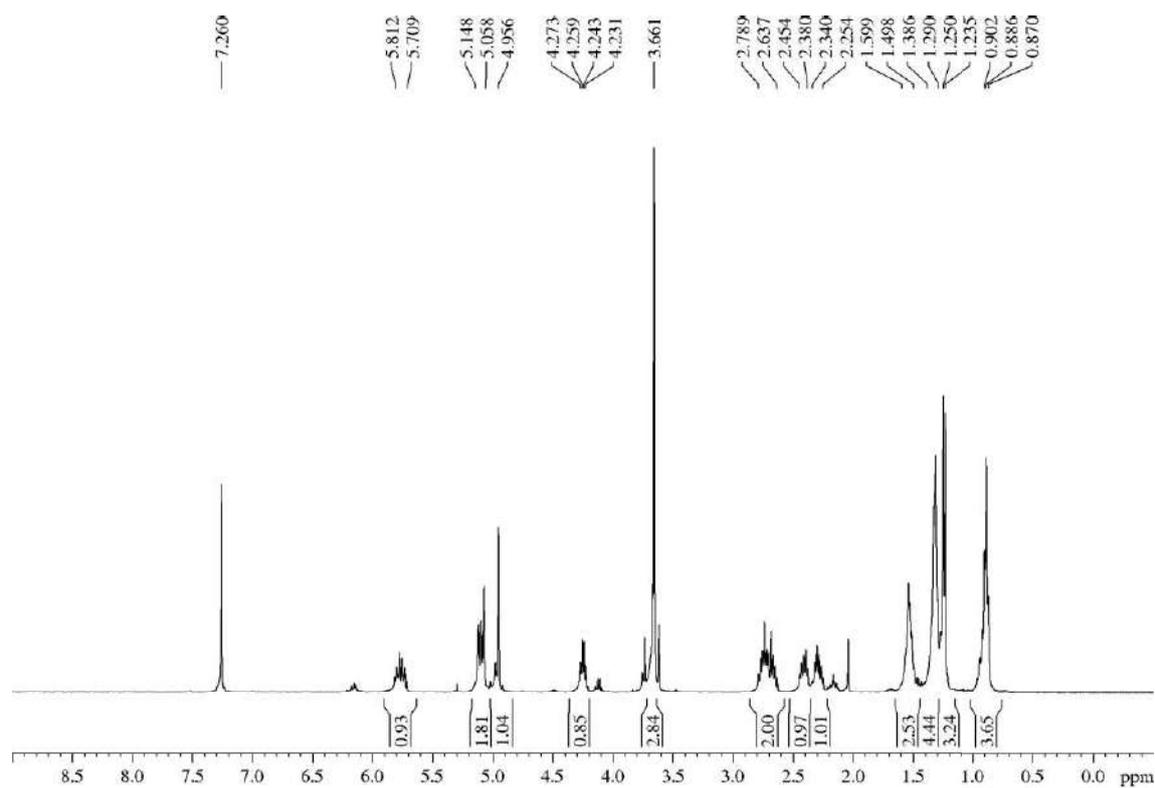
Pent-4-en-2-ol (0.2 mL, 1.92 mmol) and methyl 2-octynoate (0.36 mL, 2.12 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1aa** (410 mg, 88%) as a colourless oil.

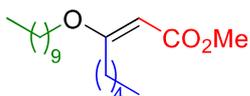
R_F: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.64-2.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.06-5.15 (m, 2H), 5.71-5.81 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 18.9 (q), 22.7 (t), 27.5 (t), 31.7 (t), 32.4 (t), 40.3 (t), 50.8 (q), 73.0 (d), 90.7 (d), 118.0 (t), 133.7 (d), 168.5 (s), 175.4 (s).

HRMS: it could not be measured because this product decomposed quickly.



5.3.1.28.- Methyl (*E*)-3-(decyloxy)oct-2-enoate (1ab**)**

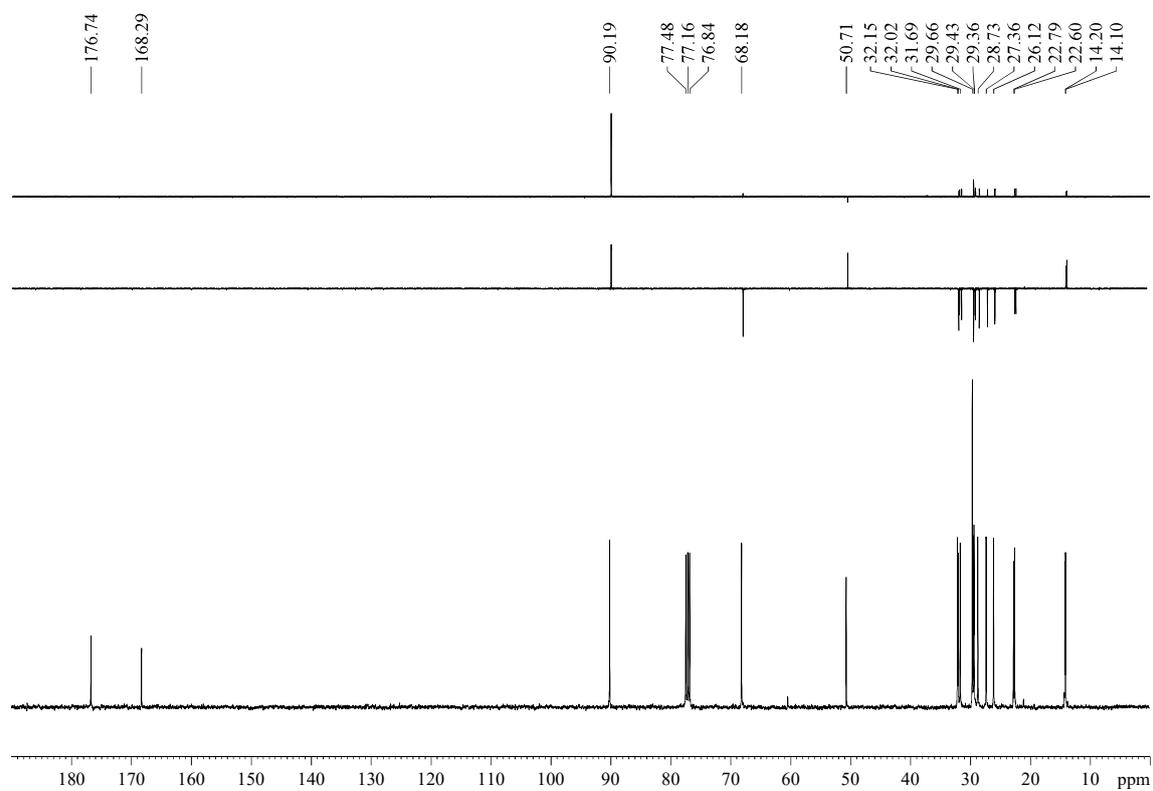
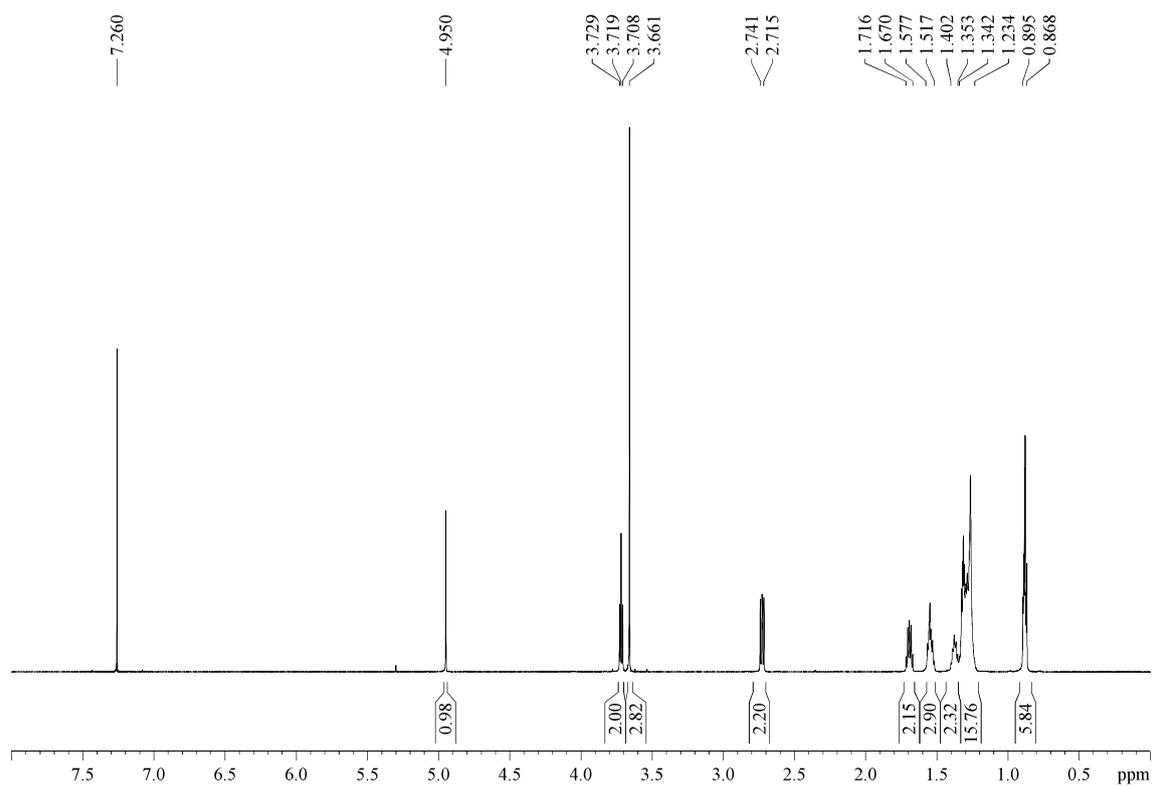
n-Decanol (821 mg, 5.19 mmol) and methyl 2-octynoate (1 mL, 5.93 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (30 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2) affording **1ab** (1.60 g, 99%) as a colourless oil.

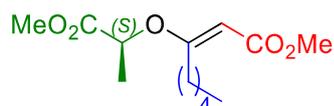
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.87-0.90 (m, 6H), 1.23-1.34 (m, 16H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 2H), 2.72-2.74 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 14.2 (q), 22.6 (t), 22.8 (t), 26.1 (t), 27.4 (t), 28.7 (t), 29.36 (t), 29.43 (t), 29.7 (t, 2C), 31.7 (t), 32.0 (t), 32.2 (t), 50.7 (q), 68.2 (t), 90.2 (d), 168.3 (s), 176.7 (s).

HRMS: calcd for [(M + Na)⁺]: 335.2562, found 335.2556.



5.3.1.29.- Methyl (*S,E*)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)oct-2-enoate (**1ac**)

Methyl (*S*)-(-)-lactate (1.07 g, 10.26 mmol) and methyl 2-octynoate (1.9 mL, 11.3 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers, allowing us to obtain **1ag** (1.59 mg, 60%) as a slightly yellow oil after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7).

R_F: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

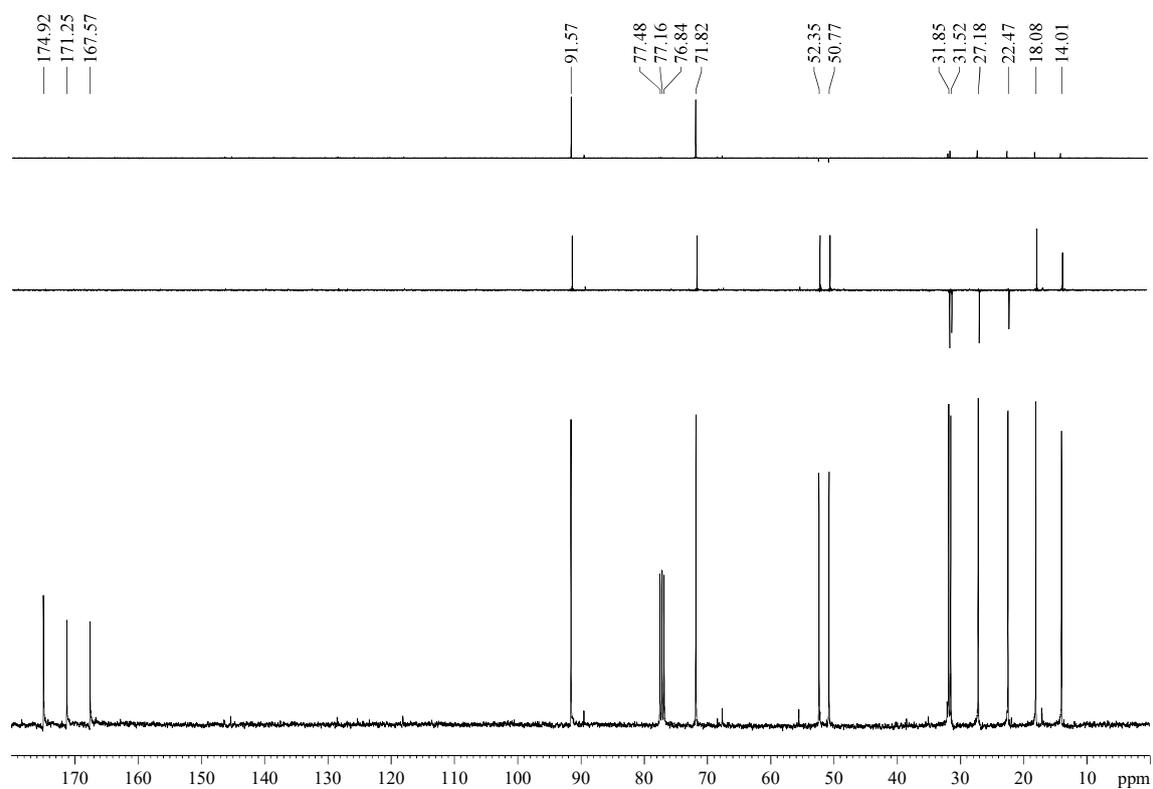
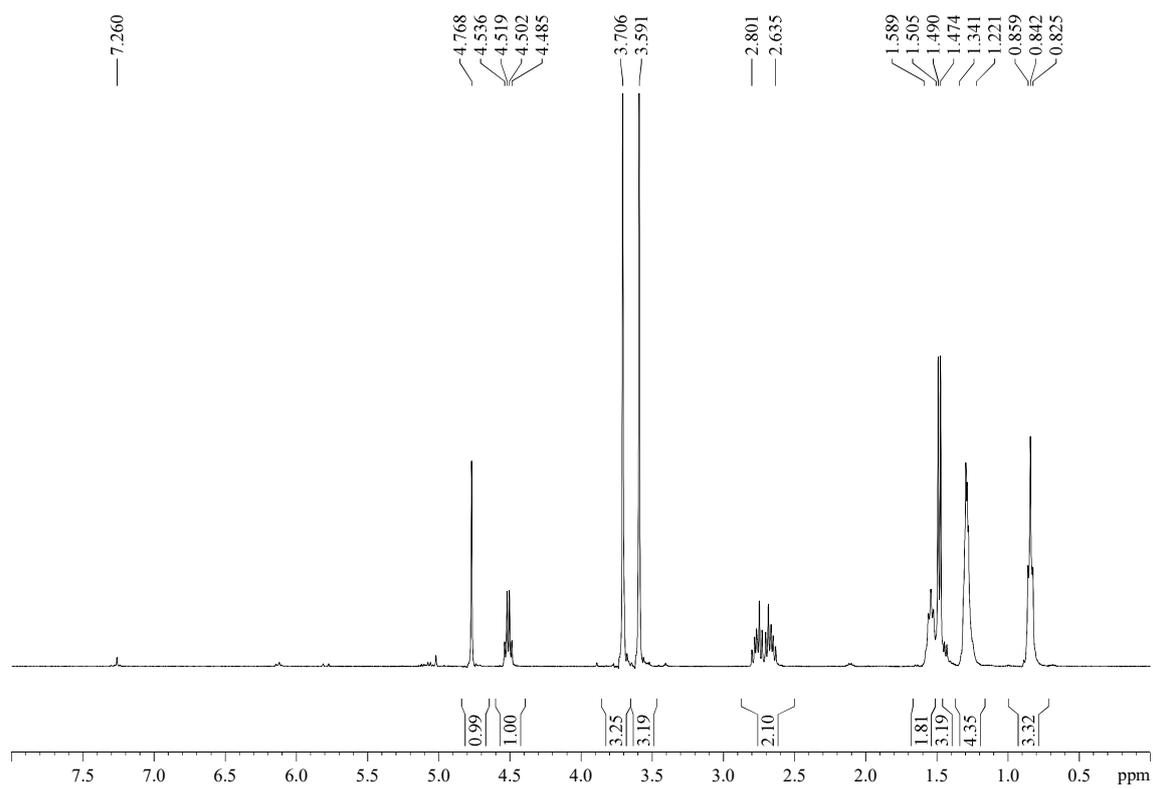
$[\alpha]_D^{25}$ -43.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

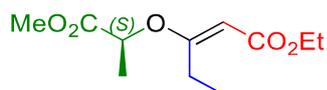
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.0 (q), 18.1 (q), 22.5 (t), 27.2 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 50.8 (q), 52.4 (q), 71.8 (d), 91.6 (d), 167.6 (s), 171.3 (s), 174.9 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 258 (M)⁺ (2), 199 (M - CO₂Me)⁺ (6), 171 (M - CH(Me)CO₂Me)⁺ (22), 141 (M - 2 CO₂Me)⁺ (10), 59 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₂O₅ [(M)⁺]: 258.1467, found 258.1462; calcd for C₁₃H₂₂O₅Na [(M + Na)⁺]: 281.1365, found 281.1361.



5.3.1.30.- Ethyl (*S,E*)-3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)pent-2-enoate (1ad)

Methyl (*S*)-(-)-lactate (534 mg, 5.13 mmol) and ethyl 2-pentynoate (0.77 mL, 5.64 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers, yielding **1af** (740 mg, 63%) as a colourless oil after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10).

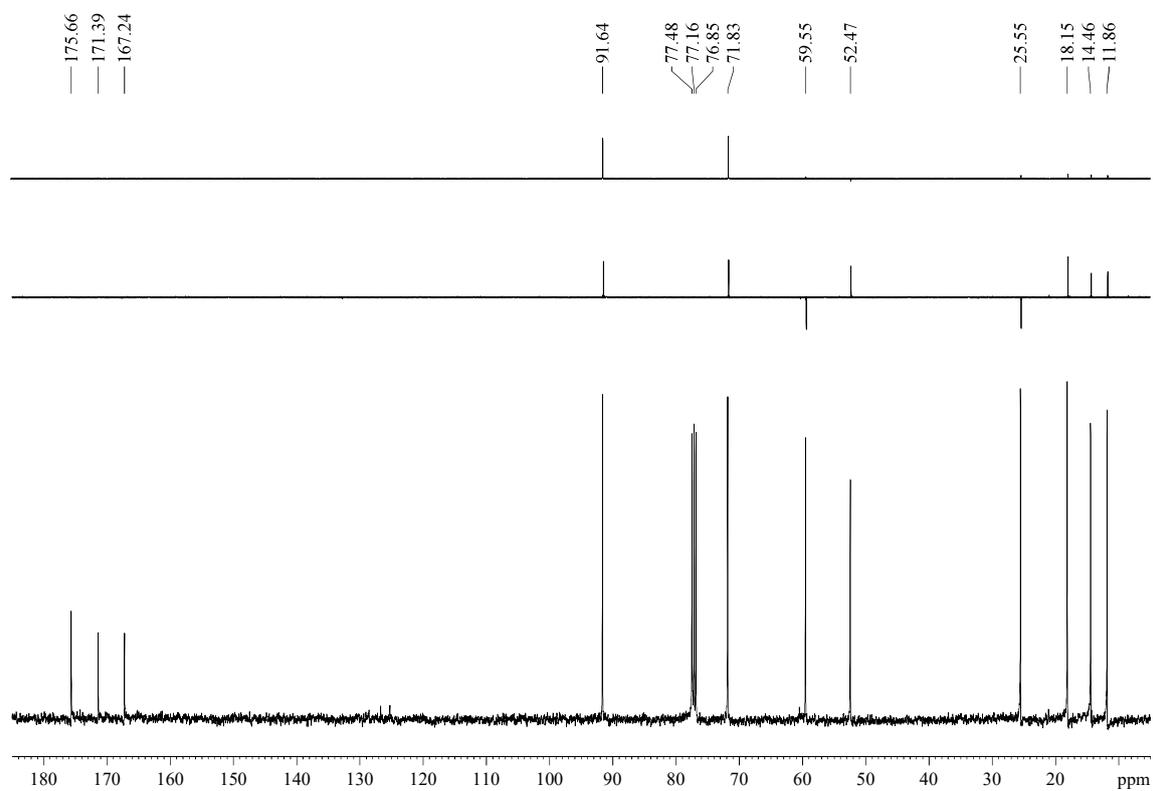
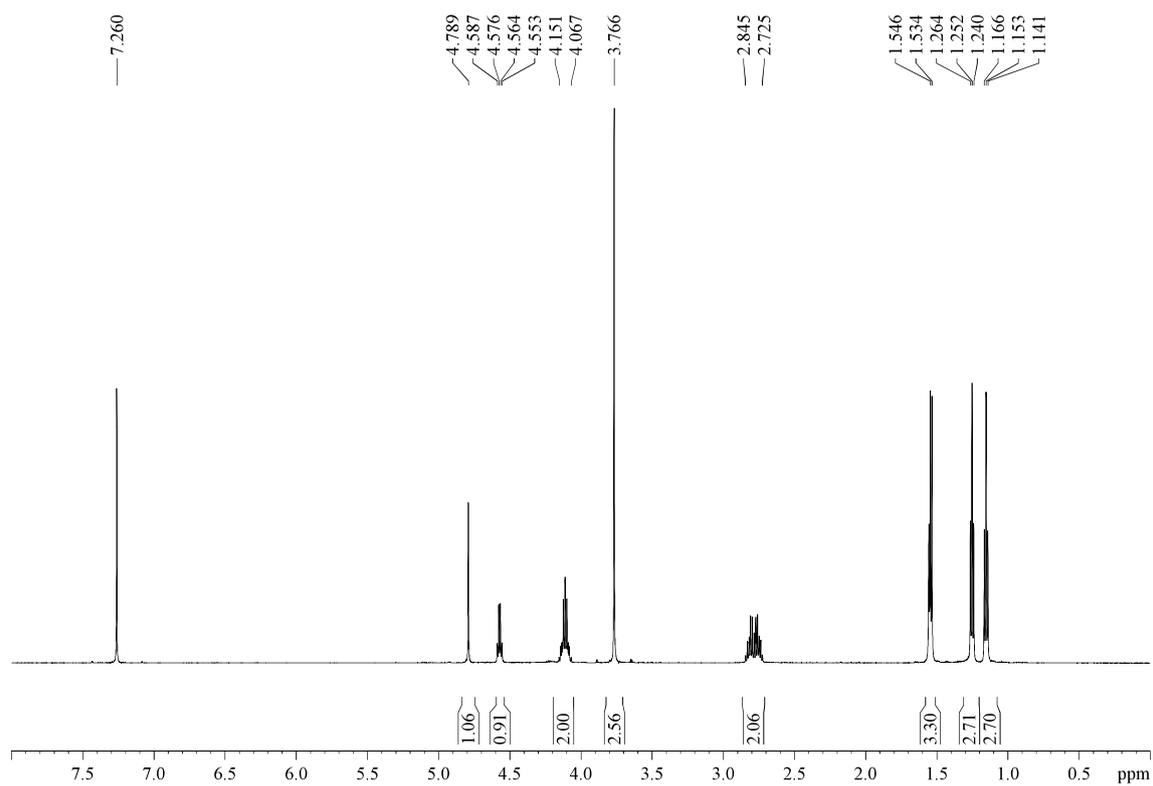
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

$[\alpha]_D^{25}$ -54.3 (*c* 1.1, CHCl₃).

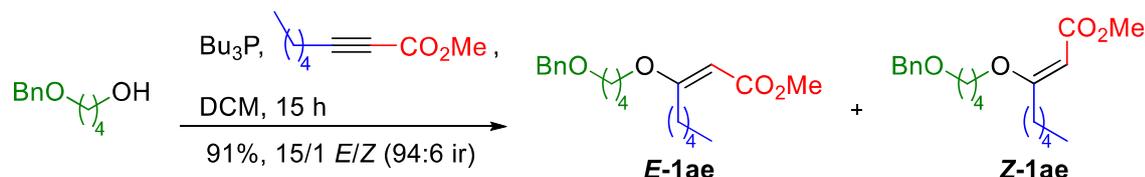
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 11.9 (q), 14.5 (q), 18.2 (q), 25.6 (t), 52.5 (q), 59.6 (t), 71.8 (d), 91.6 (d), 167.2 (s), 171.4 (s), 175.7 (s).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₈O₅Na [(M + Na)⁺]: 253.1052, found 253.1047.



5.3.1.31.- Methyl (*E*)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (*E*-1ae) and methyl (*Z*)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (*Z*-1ae)



4-(Benzyloxy)butan-1-ol³⁸ (996 mg, 5.53 mmol) and methyl 2-octynoate (1 mL, 5.93 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. ¹H-NMR analysis to the crude revealed a 15/1 mixture of the *E/Z* isomers (94:6 ir). The crude was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording title compounds ***E*-1ae** (1.57 g, 85%) and ***Z*-1ae** (104 mg, 6%), both as colourless oils.

Methyl (*E*)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (***E*-1ae**):

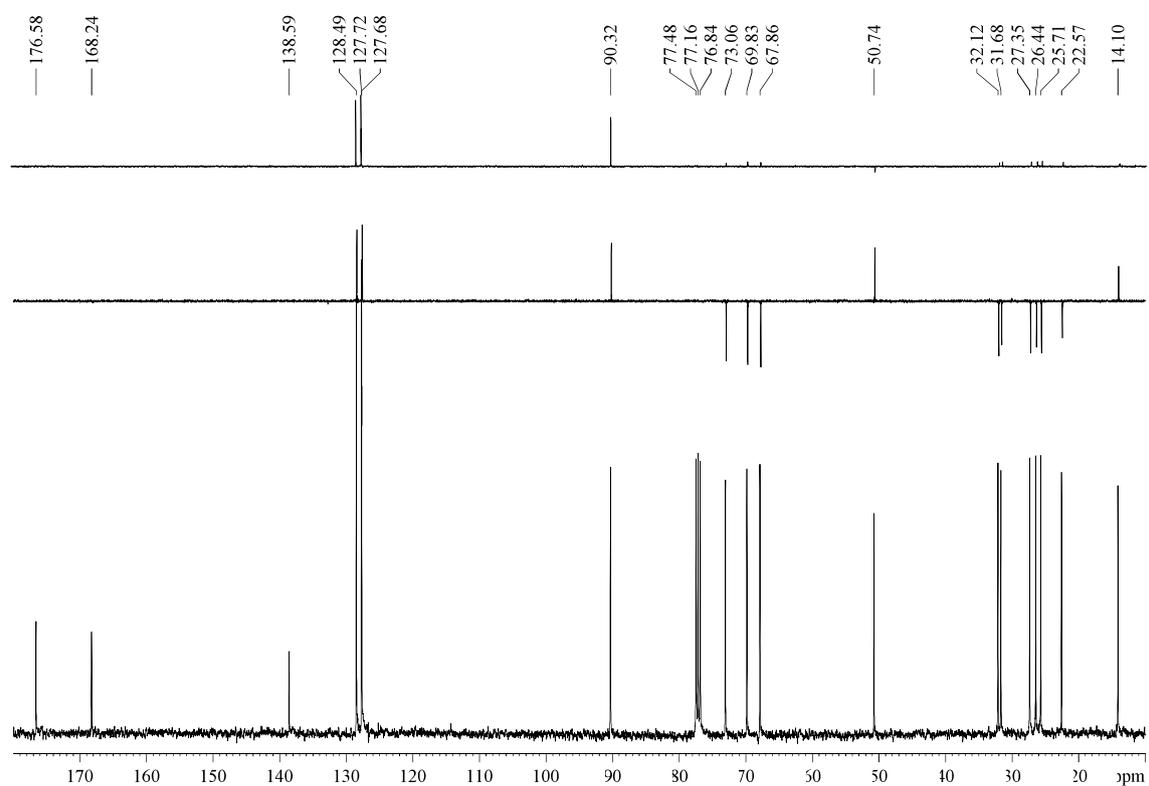
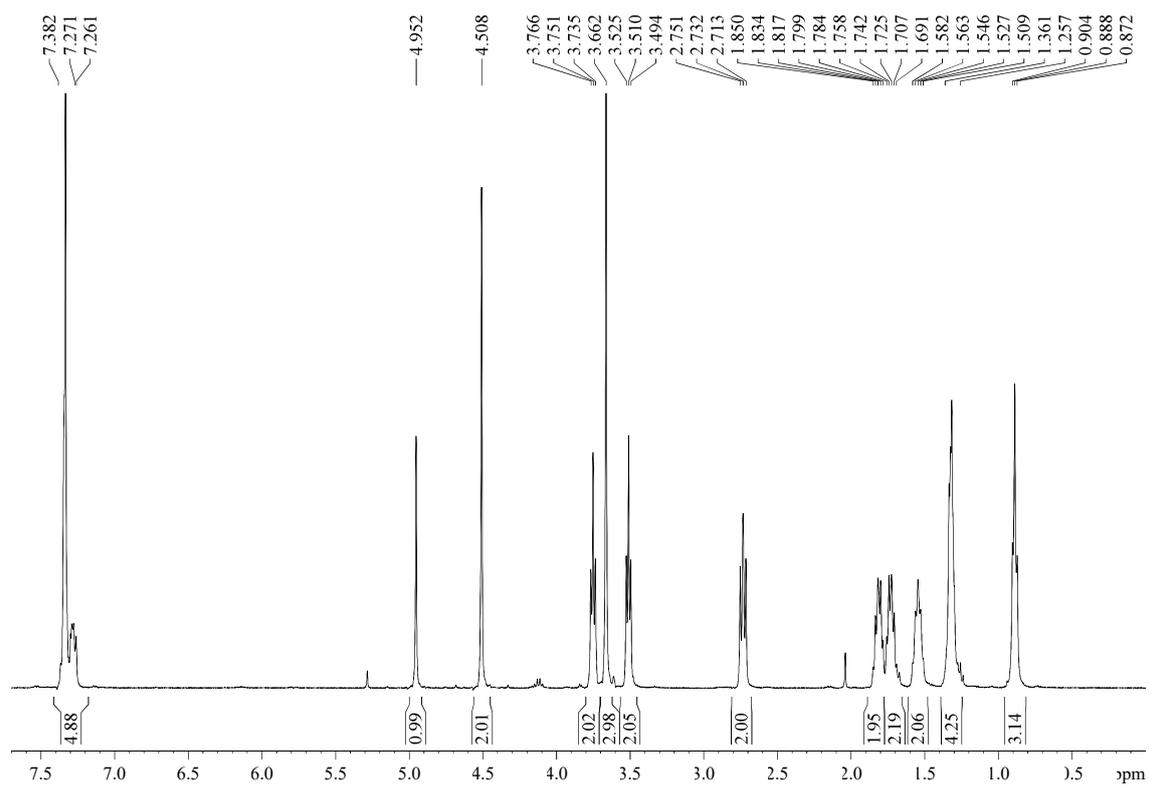
***R*_F**: 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26-1.36 (m, 4H), 1.55 (tt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.73 (tt, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.82 (tt, *J* = 6.6, 6.7 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 25.7 (t), 26.4 (t), 27.3 (t), 31.7 (t), 32.1 (t), 50.7 (t), 67.9 (t), 69.8 (t), 73.1 (t), 90.3 (d), 127.7 (d), 127.7 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 138.6 (s), 168.2 (s), 176.6 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 303 (M – OMe)⁺ (1), 173 (2), 162 (8), 91 (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₇O₃ [(M – OMe)⁺]: 303.1960, found 303.1961.



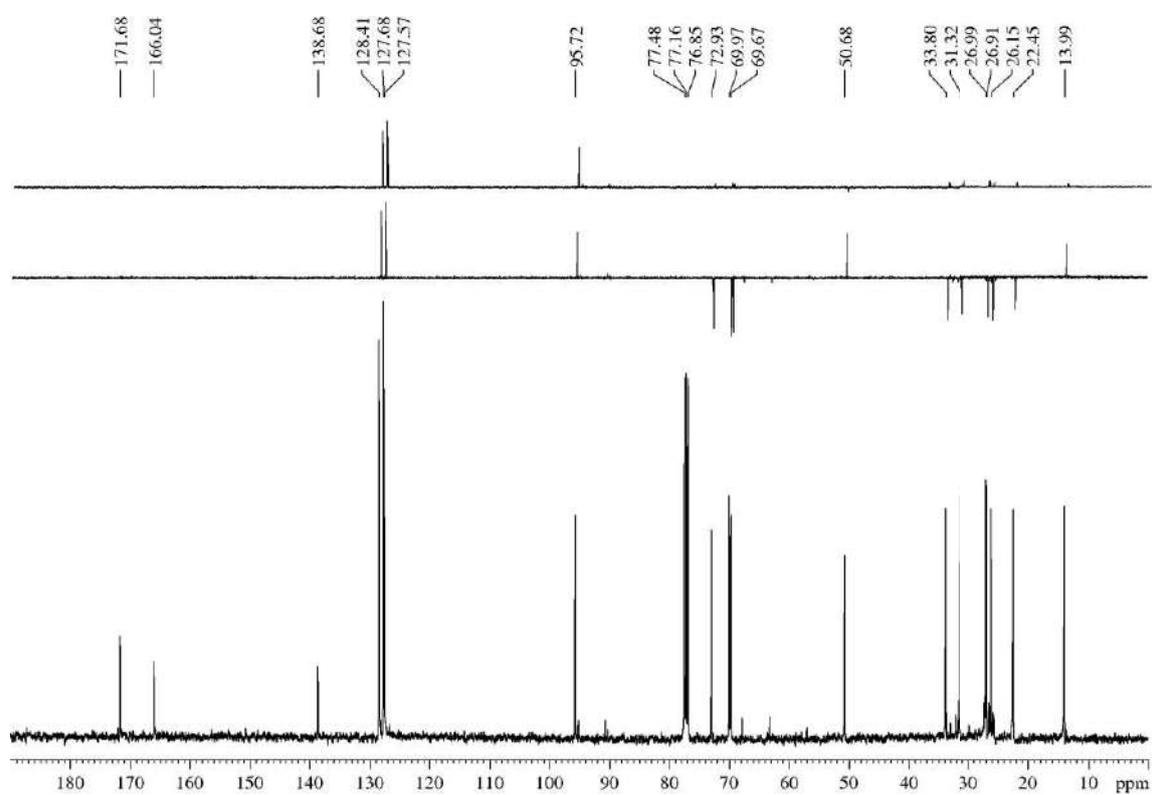
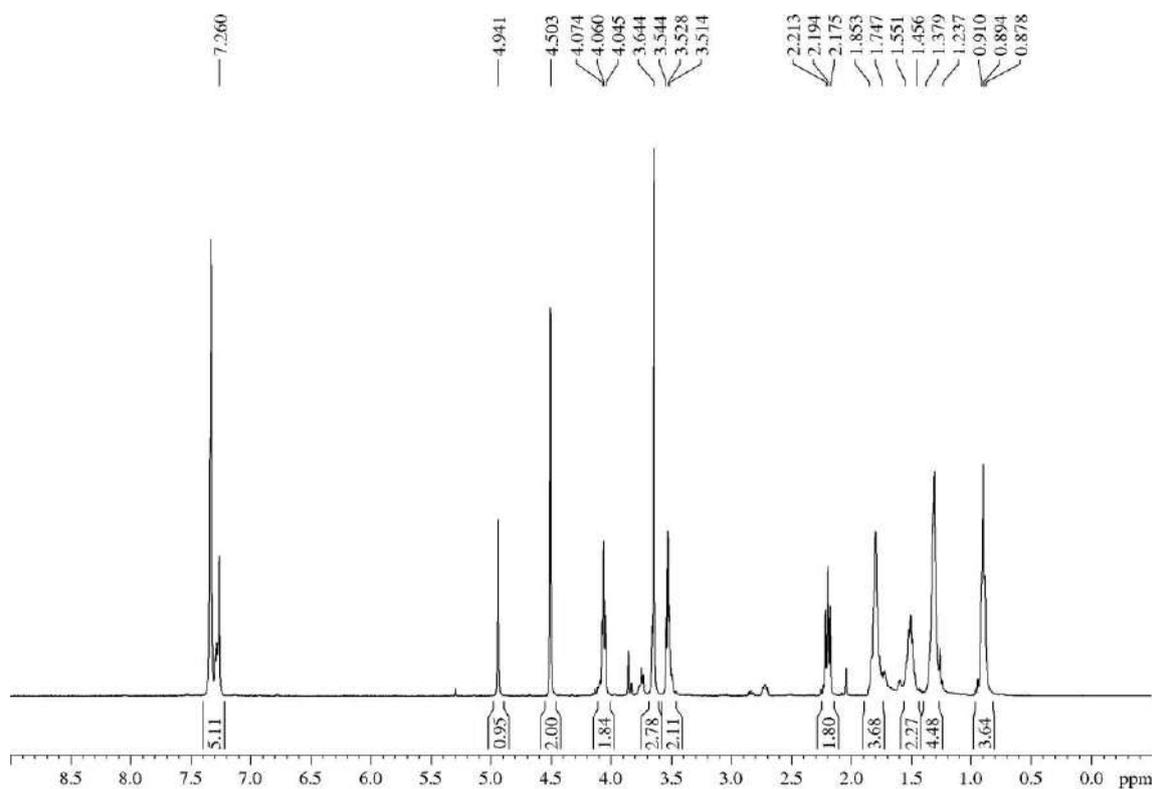
Methyl (Z)-3-(4-(benzyloxy)butoxy)oct-2-enoate (**Z-1ae**):

R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

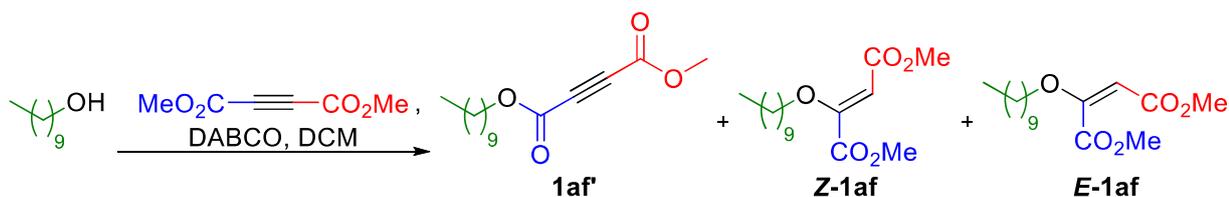
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.89 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.19 (t, J = Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.94 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.5 (t), 26.2 (t), 26.9 (t), 27.0 (t), 31.3 (t), 33.8 (t), 50.7 (q), 69.7 (t), 70.0 (t), 72.9 (t), 95.7 (d), 127.6 (d), 127.7 (d, 2C), 128.4 (d, 2C), 138.7 (s), 166.0 (s), 171.7 (s).

HRMS: it could not be measured because this product isomerized to the *E*-isomer (after 19 months stored under Ar atmosphere at -18 °C).



5.3.1.32.- Dimethyl 2-(decyloxy)fumarate (*Z*-1af), dimethyl 2-(decyloxy)maleate (*E*-1af) and 1-decyl 4-methyl but-2-ynedioate (1af')



DABCO (22.7 mg, 0.20 mmol, 0.1 equiv) was added, under Ar atmosphere, to a solution of *n*-decanol (320 mg, 2.02 mmol) and dimethyl acetylenedicarboxylate (0.25 mL, 2.01 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (5 mL, 0.4 M). The reaction mixture was stirred until TLC analysis showed no starting material (15 min approx.). After that, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was analyzed by ¹H-NMR (revealing a 3.1/1 mixture of the *Z/E* isomers) and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to yield title compounds **1af'** (colourless oil, 43 mg, 8%), **Z-1af** (yellowish oil, 281 mg, 18%) and **E-1af** (yellowish oil, 94 mg, 6%), together with two unidentified polar by-products.

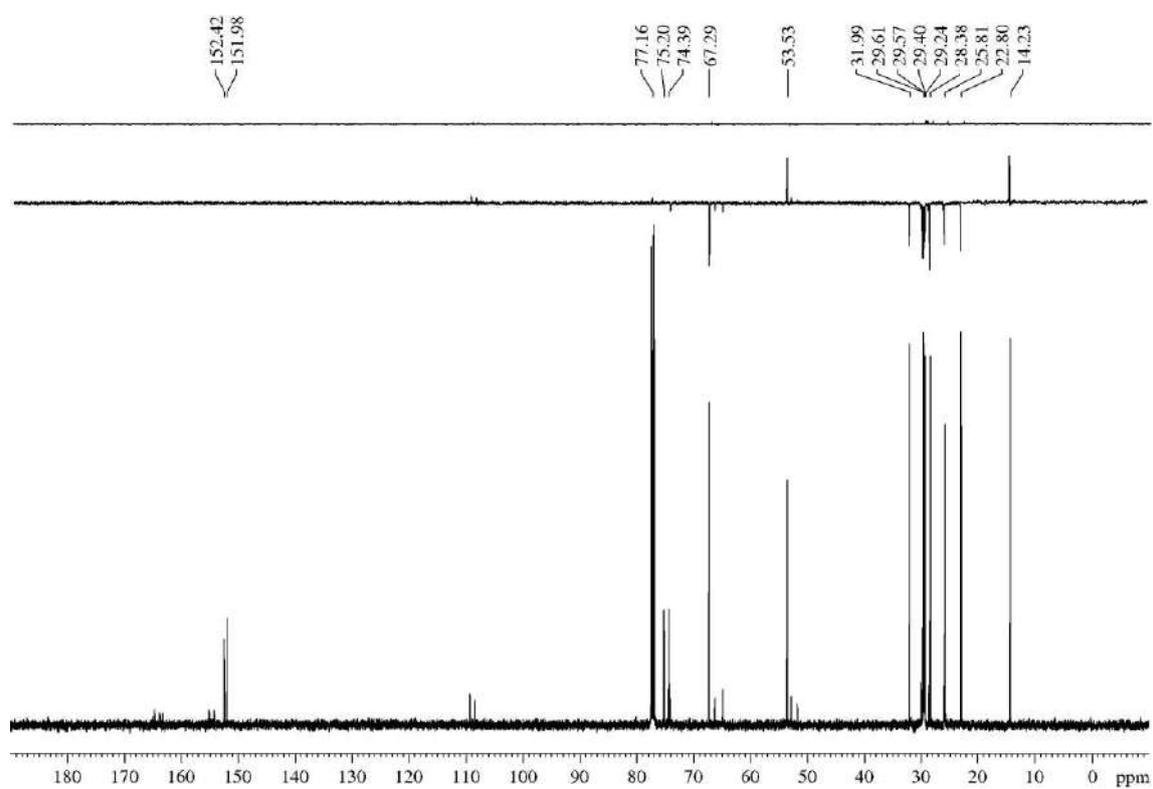
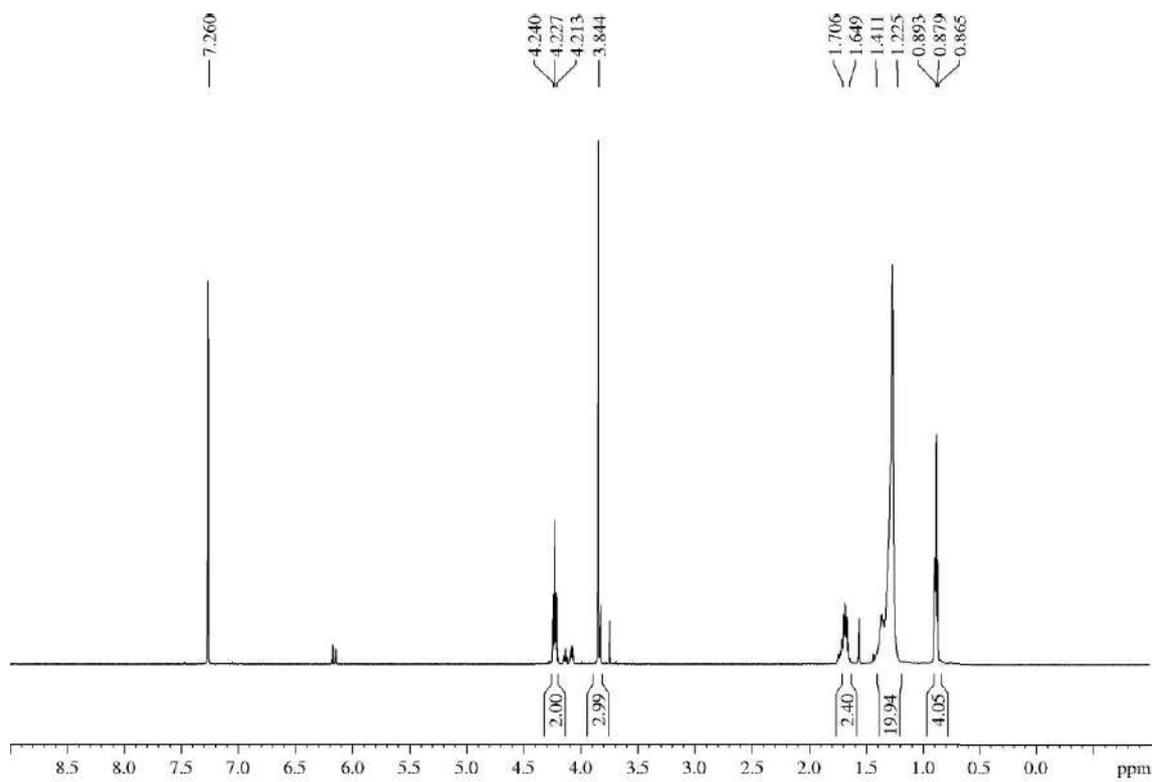
1-Decyl 4-methyl but-2-ynedioate (1af')

R_F: 0.55 (*n*-hexane/Et₂O 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 14H), 1.65-1.71 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 25.8 (t), 28.4 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 29.57 (t), 29.61 (t), 32.0 (t), 53.5 (q), 67.3 (t), 74.4 (s), 75.2 (s), 152.0 (s), 152.4 (s).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₄O₄Na [(M + Na)⁺]: 291.1572, found 291.1567.



Dimethyl 2-(decyloxy)fumarate (Z-1af):

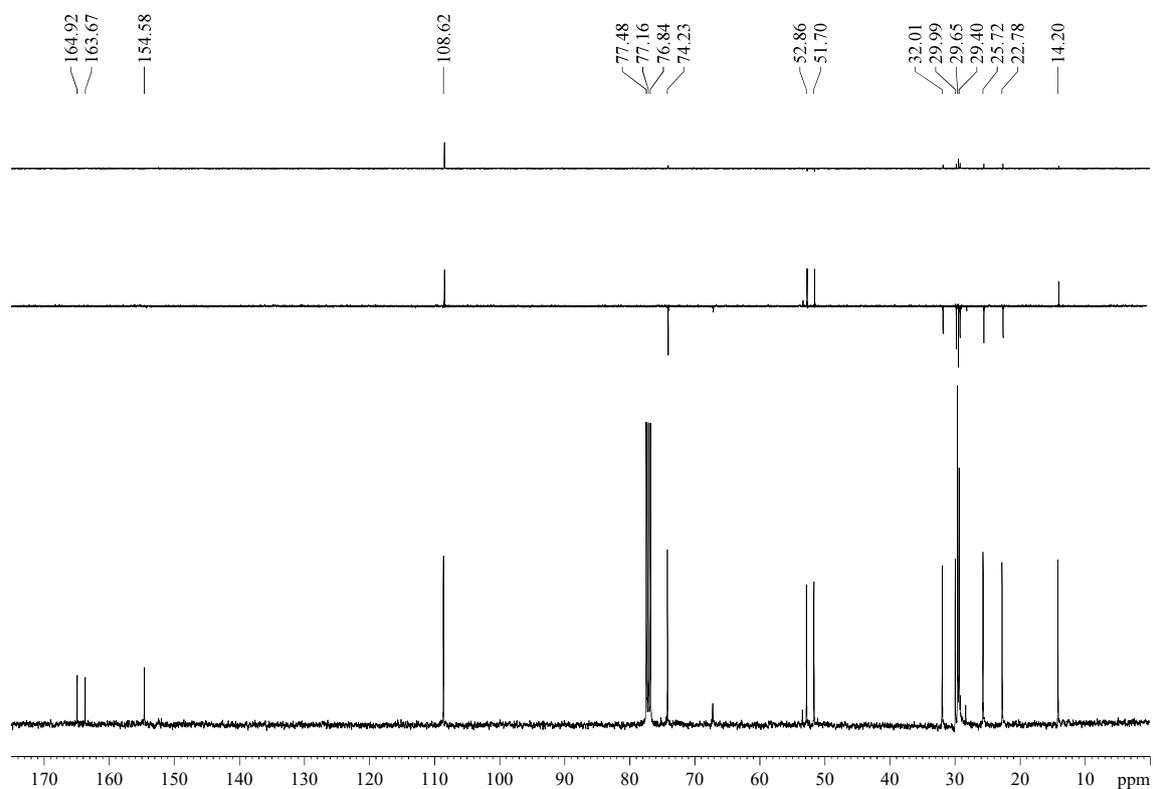
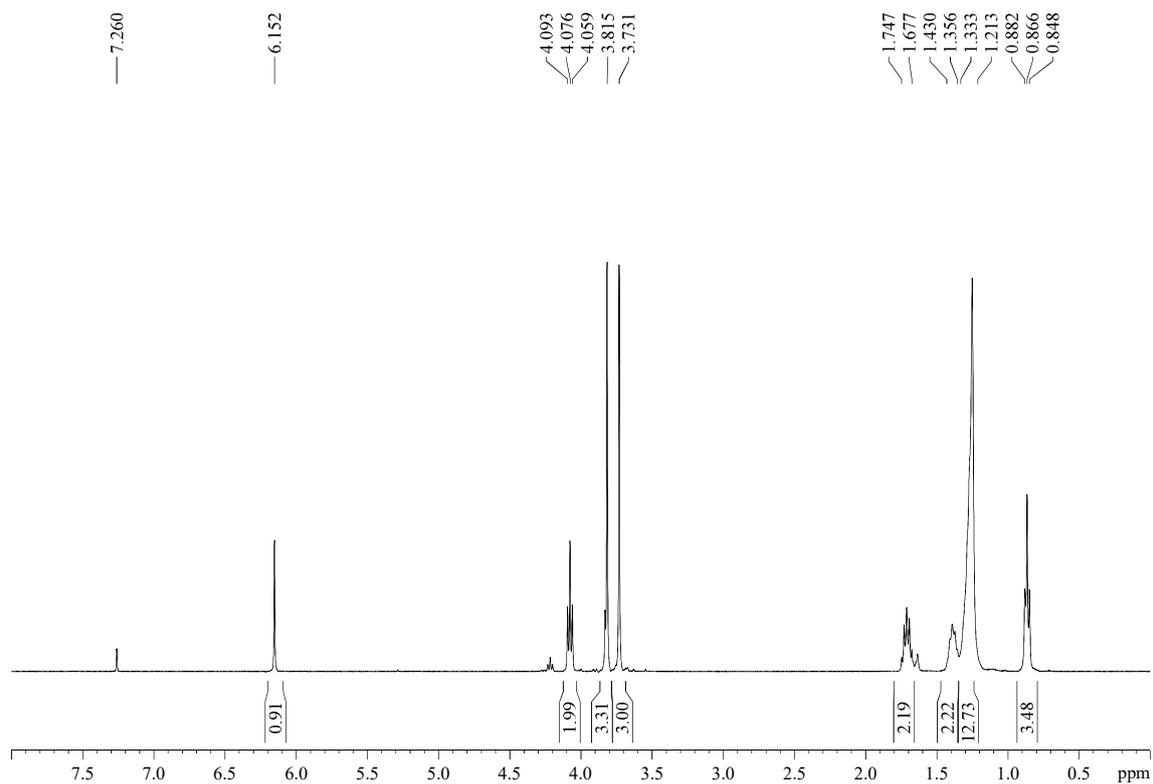
R_F: 0.40 (*n*-hexane/Et₂O 80/20), 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 12H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 25.7 (t), 29.4 (t, 2C), 29.7 (t, 2C), 30.0 (t), 32.0 (t), 51.7 (q), 52.9 (q), 74.2 (t), 108.6 (d), 154.6 (s), 163.7 (s), 164.9 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 300 (M)⁺ (1), 268 (M – H – OMe)⁺ (1), 241 (M – CO₂Me)⁺ (9), 101 (100).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₈O₅ [(M)⁺]: 300.1937, found 300.1938.



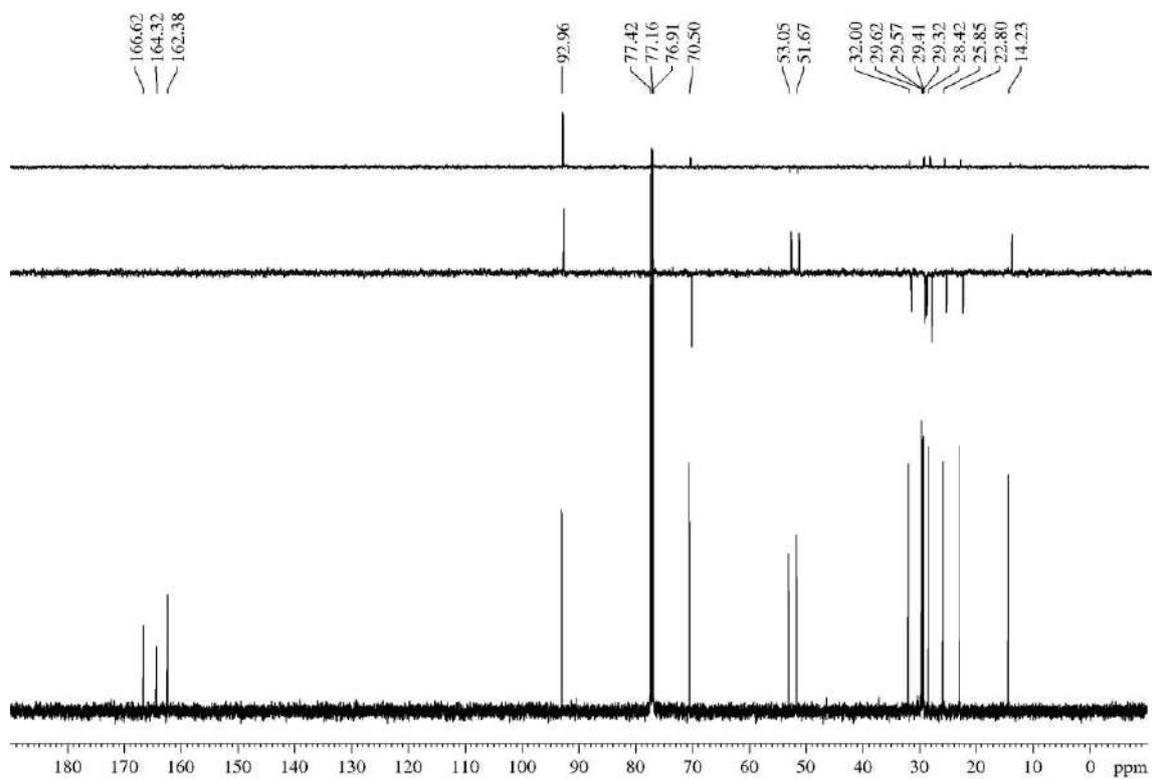
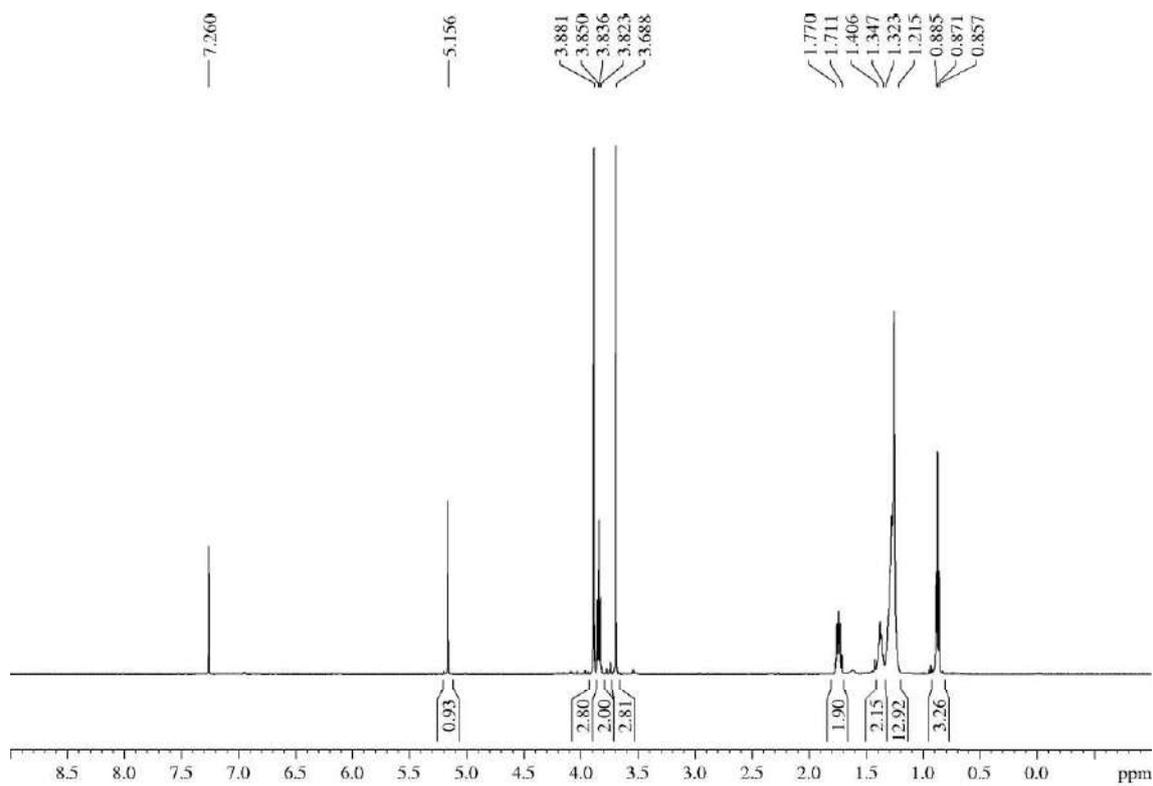
Dimethyl 2-(decyloxy)maleate (E-1af):

R_F: 0.24 (*n*-hexane/Et₂O 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 12H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.16 (s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 25.9 (t), 28.4 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.57 (t), 29.62 (t), 32.0 (t), 51.7 (q), 53.1 (q), 70.5 (t), 93.0 (d), 162.4 (s), 164.3 (s), 166.6 (s).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₈O₅Na [(M + Na)⁺]: 323.1834, found 323.1837.



5.3.1.33.- (S)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)fumarate (**Z-1ag**) and (S)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)maleate (**E-1ag**)



A solution of methyl (S)-(-)-lactate (107 mg, 1.03 mmol) and dimethyl acetylenedicarboxylate (0.14 mL, 1.13 mmol, 1.1 equiv) in dry DCM (3.4 mL, 0.3 M) was treated with NMM (0.15 mL, 1.33 mmol, 1.3 equiv). After 6 days, the reaction was quenched with brine (5 mL) and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. ¹H-NMR analysis to the crude revealed a 4.4/1 mixture of the *Z/E* isomers (82:18 ir). The crude was purified by flash chromatography (32 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) providing **Z-1ag** (156 mg, 62%) and **E-1ag** (36 mg, 14%), both as colourless oil, with a global yield of 76%. NOTE: lower reaction times lead to a decrease in the yield; for instance, a yield of 44% was obtained when the reaction was stopped at 2 days, and 55% at 4 days. Remarkably, when (S)-(-)-lactate was submitted to the general procedure “A1” for the synthesis of vinyl ethers, full conversion was observed after just 15 min, and after purification by column, a 1/1 mixture of **Z-1ag** and **E-1ae** was obtained with a yield of 90%.

(S)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)fumarate (**Z-1ag**):

RF: 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.52 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 five times).

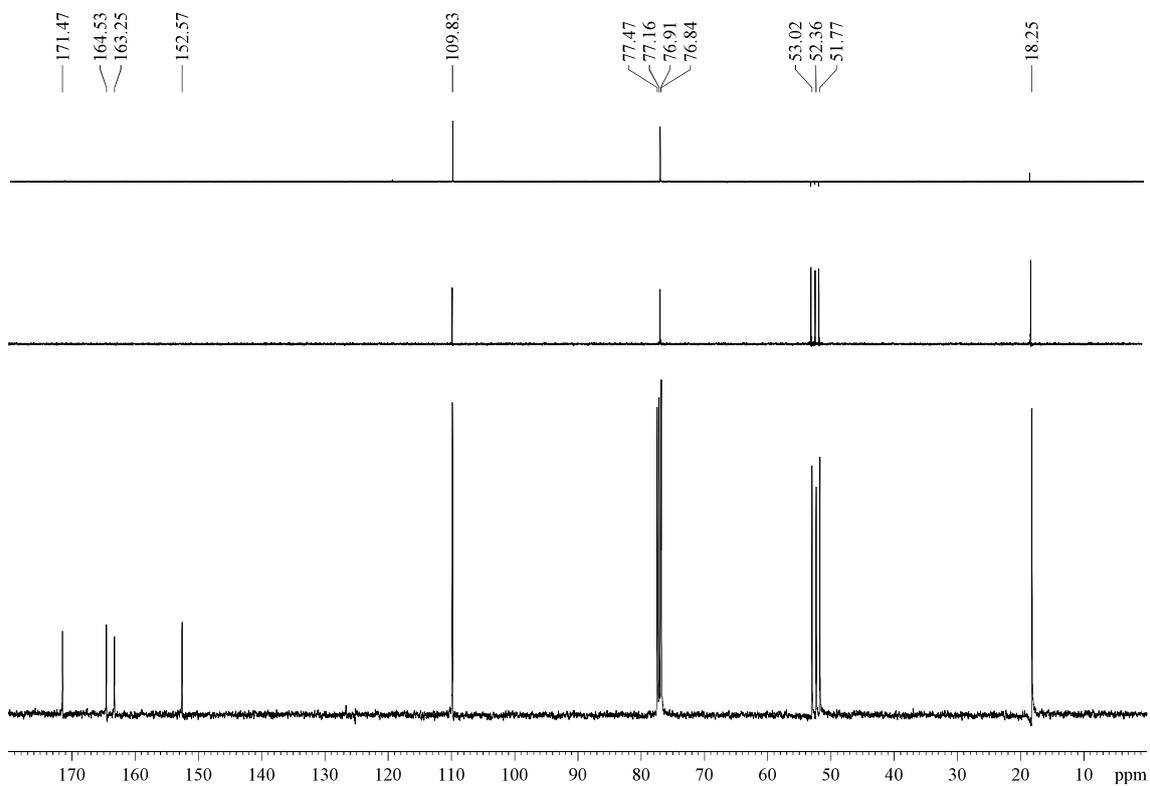
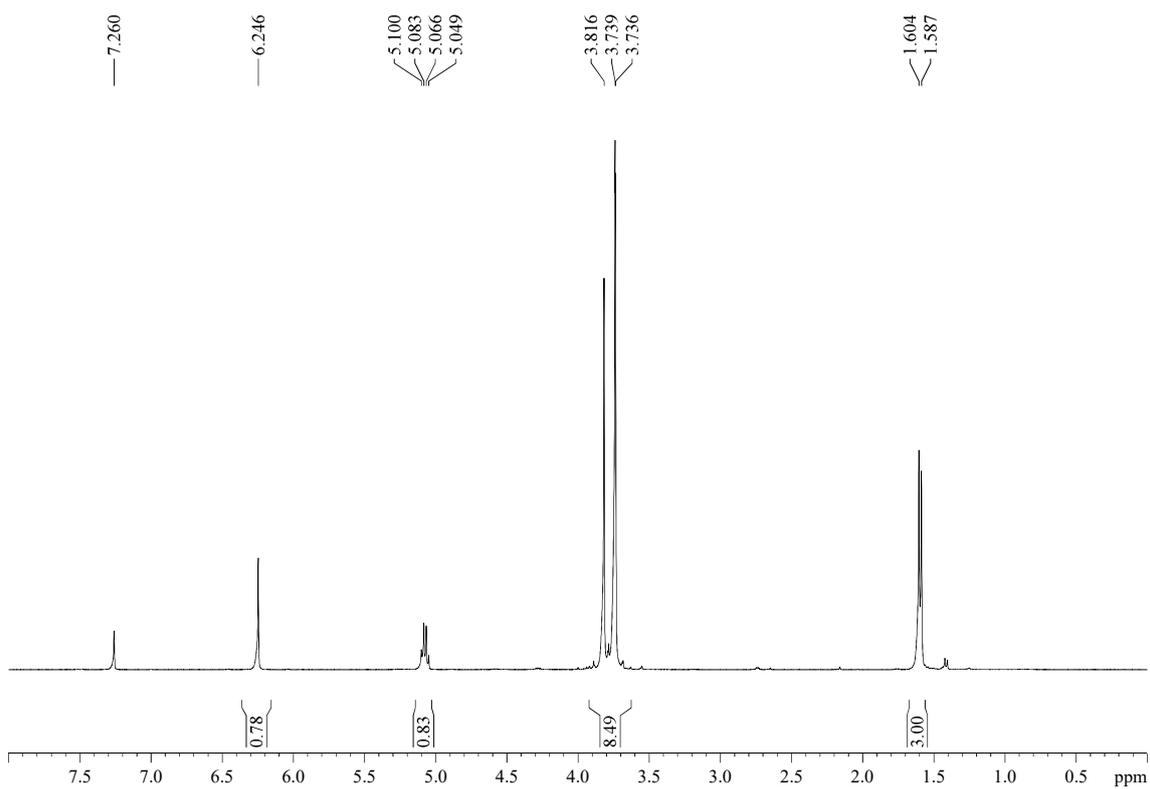
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -29.2$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.736 (s, 3H), 3.739 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.07 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.25 (s).

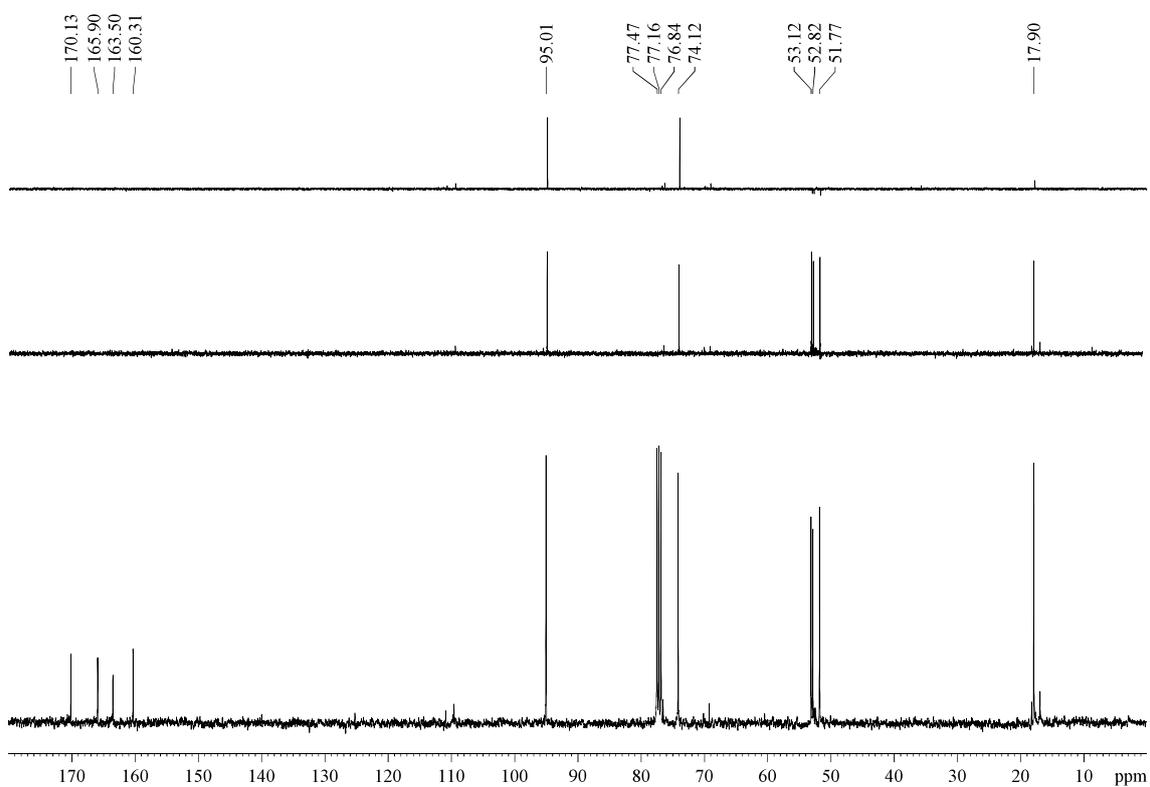
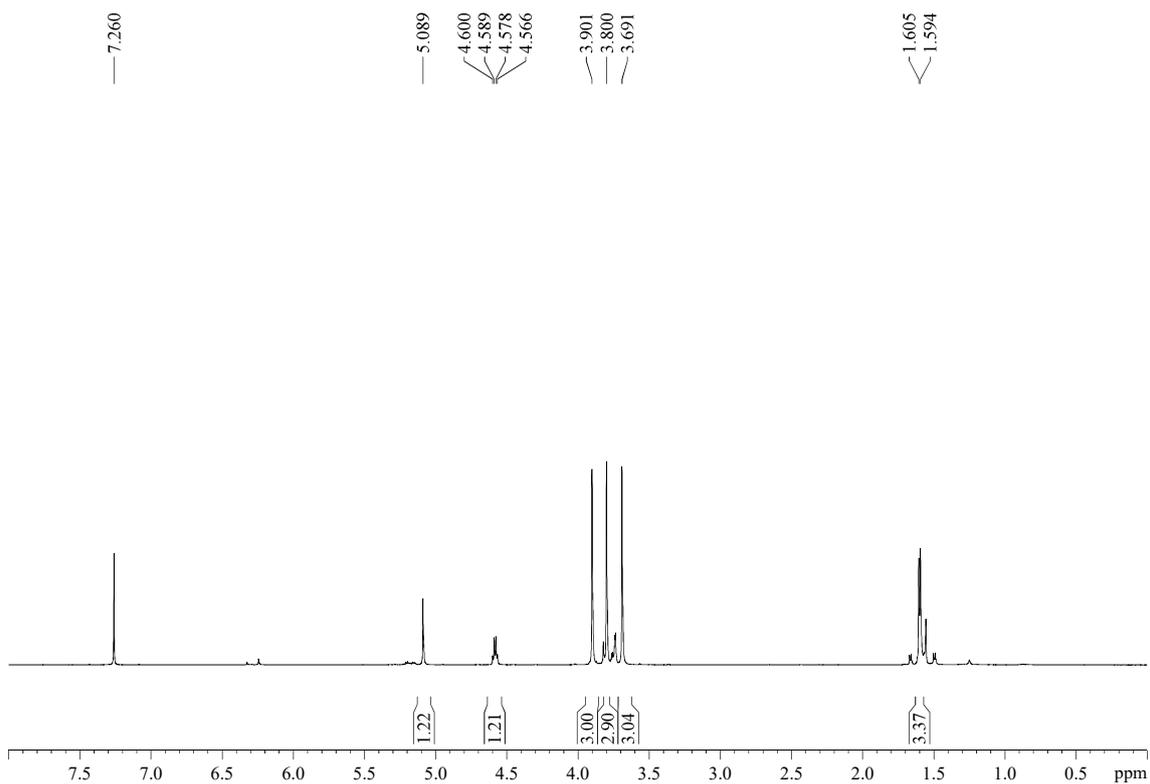
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 18.3 (q), 51.8 (q), 52.4 (q), 53.0 (q), 76.8 (d), 109.8 (d), 152.6 (s), 163.3 (s), 164.5 (s), 171.5 (s).

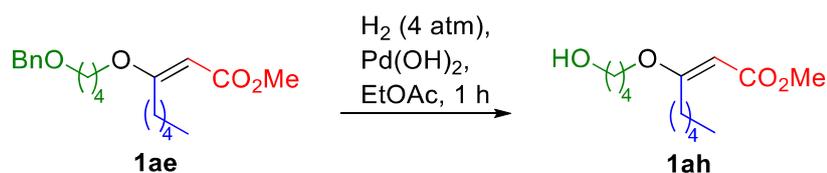
MS (EI) *m/z* (relative intensity): 214 (20), 69 (46), 59 (100).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₄O₇Na [(M + Na)⁺]: 269.0637, found 269.0641.



(S)-Dimethyl 2-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)maleate (E-1ag):**R_F:** 0.38 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 five times).**[α]²⁵_D** -61.5 (*c* 1.0, CHCl₃).**¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃):** 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H).**¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃):** 17.9 (q), 51.8 (q), 52.8 (q), 53.1 (q), 74.1 (d), 95.0 (d), 160.3 (s), 163.5 (s), 165.9 (s), 170.1 (s).**MS (EI) *m/z* (relative intensity):** 214 (20), 69 (46), 59 (100).**HRMS:** calcd for C₁₀H₁₄O₇Na [(M + Na)⁺]: 269.0637, found 269.0637.



5.3.1.34.- Methyl (*E*)-3-(4-hydroxybutoxy)oct-2-enoate (**1ah**)

A mixture of ester **E-1ae** (147 mg, 0.44 mmol) and 10 wt. % Pd(OH)₂ on carbon (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) in EtOAc (4.4 mL, 0.1 M) was hydrogenated at 4 atm of pressure for 1 h. After that, it was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with Et₂O (300 mL), concentrated and purified by flash chromatography (12 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to give **1ah** (94 mg, 87%) as a colourless oil.

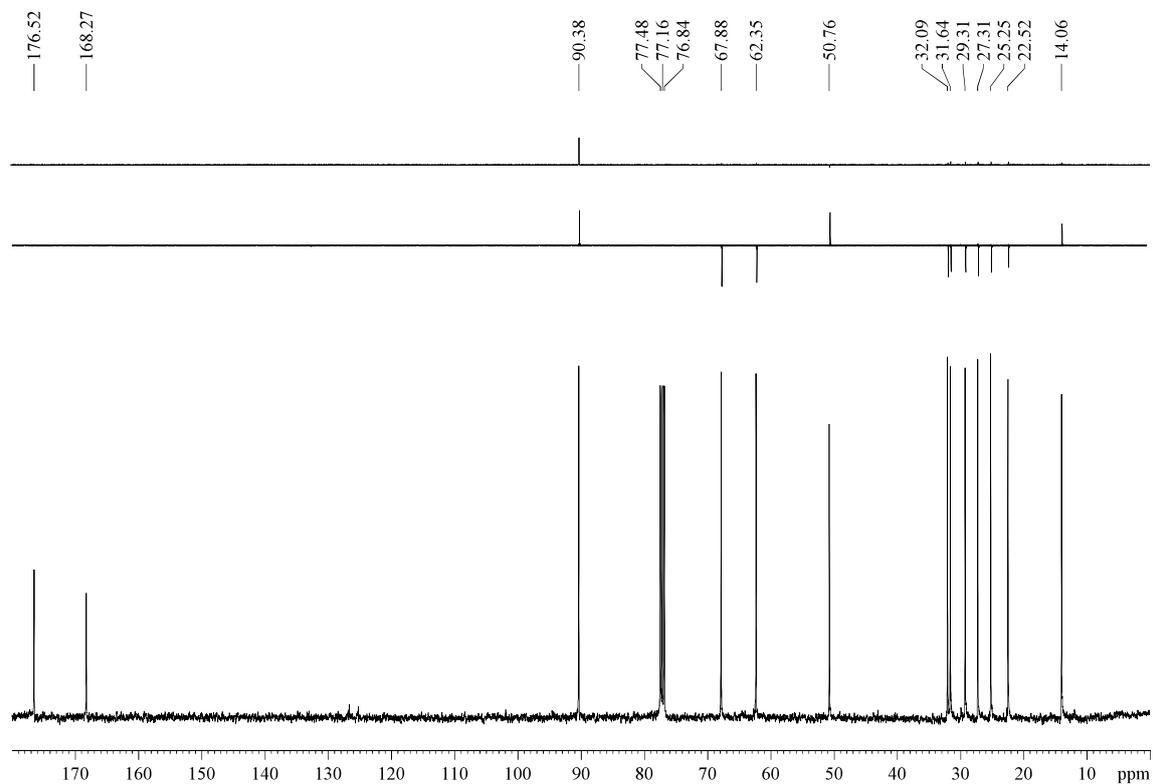
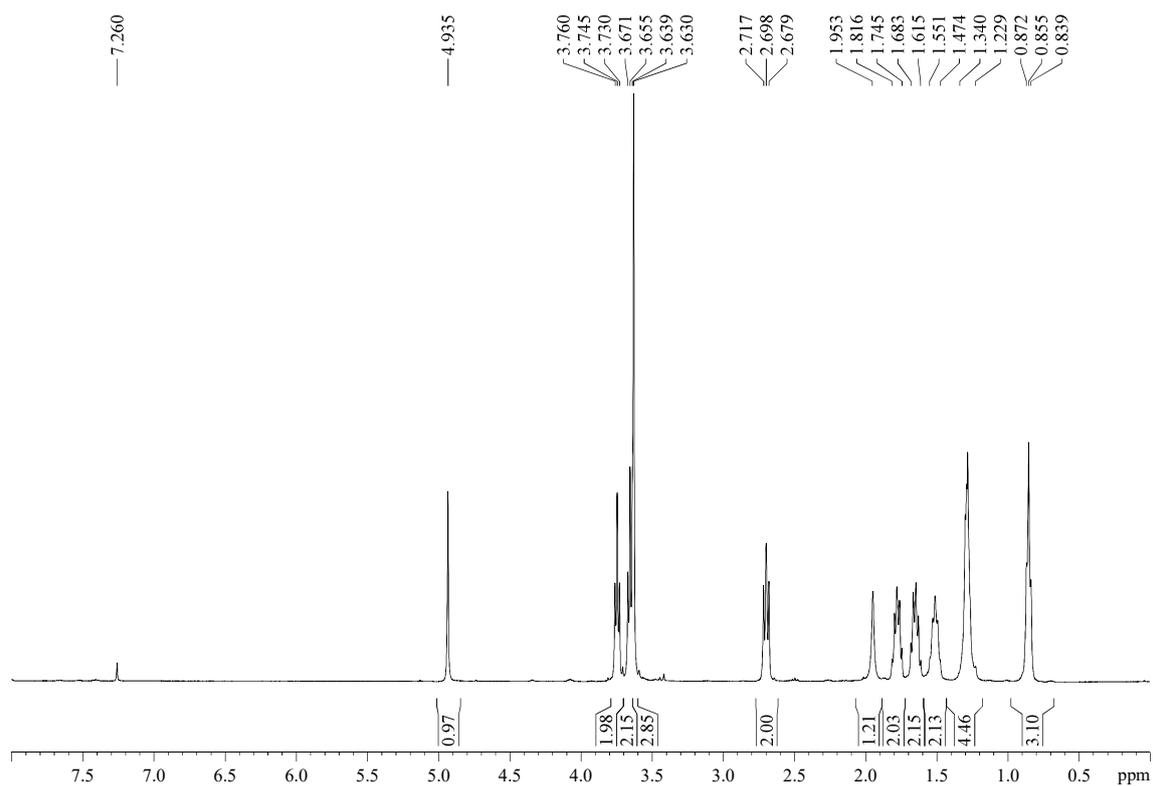
R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

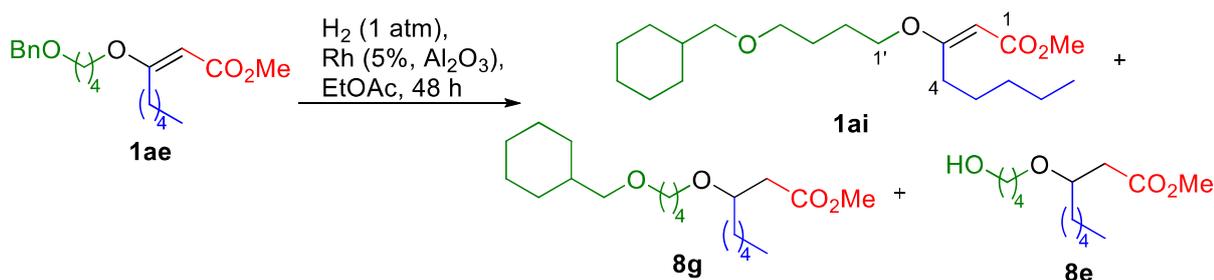
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 4H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.95 (br s, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 25.3 (t), 27.3 (t), 29.3 (t), 31.6 (t), 32.1 (t), 50.8 (q), 62.4 (t), 67.9 (t), 90.4 (d), 168.3 (s), 176.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 226 (M – H₂O)⁺ (2), 173 (M – *n*-pentyl)⁺ (25), 171 (M – HO(CH₂)₄)⁺ (5), 55 (100).

HRMS: calcd for C₈H₁₃O₄ [(M – *n*-pentyl)⁺]: 173.0814, found 173.0820.



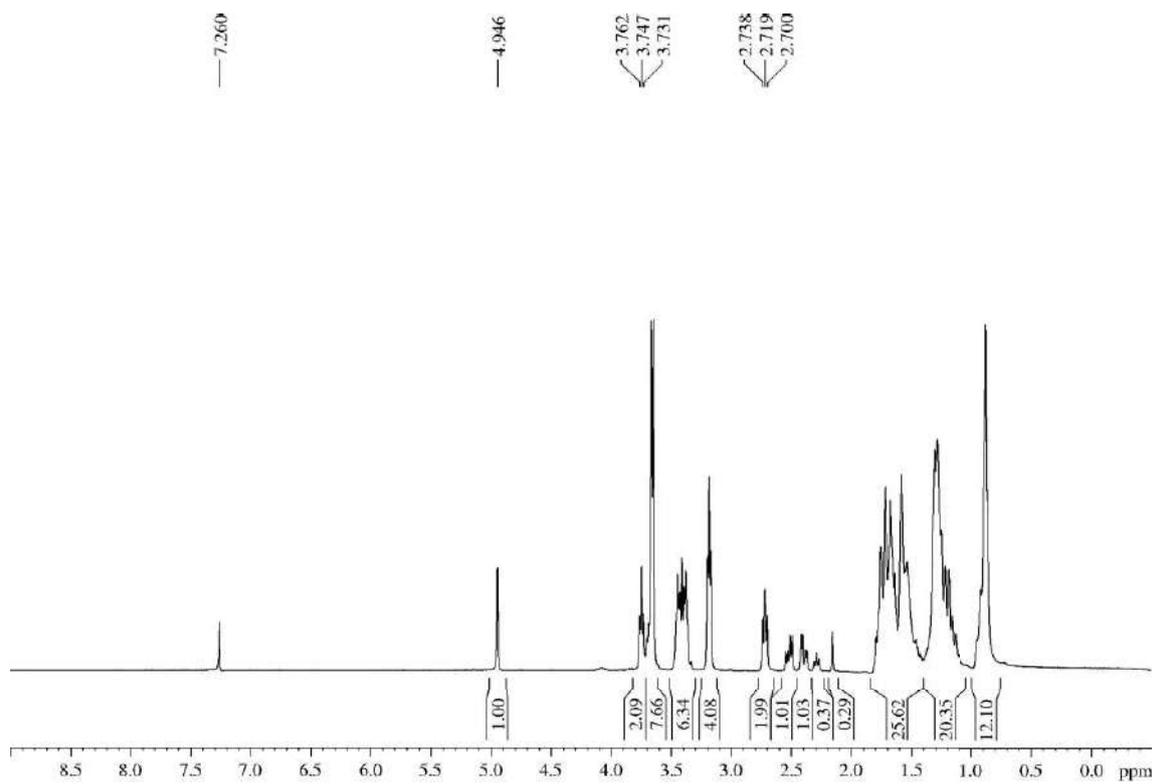
5.3.1.35.- Methyl (*E*)-3-(4-(cyclohexylmethoxy)butoxy)oct-2-enoate (**1ai**)

A mixture of ester **E-1ae** (134 mg, 0.40 mmol) and 5 wt. % rhodium on alumina (16.5 mg, 8 μmol, 0.02 equiv) in EtOAc (4 mL, 0.1 M) was hydrogenated at 1 atm of pressure for 48 h (TLC analysis showed that the starting material had disappeared at 27 h). After that, it was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with Et₂O (200 mL), concentrated and purified by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to give an inseparable 1/1 mixture of **1ai** and **8g** (88 mg, 64% approx.) as a reddish oil and **8e** (98 mg, 23%) as a colourless oil.

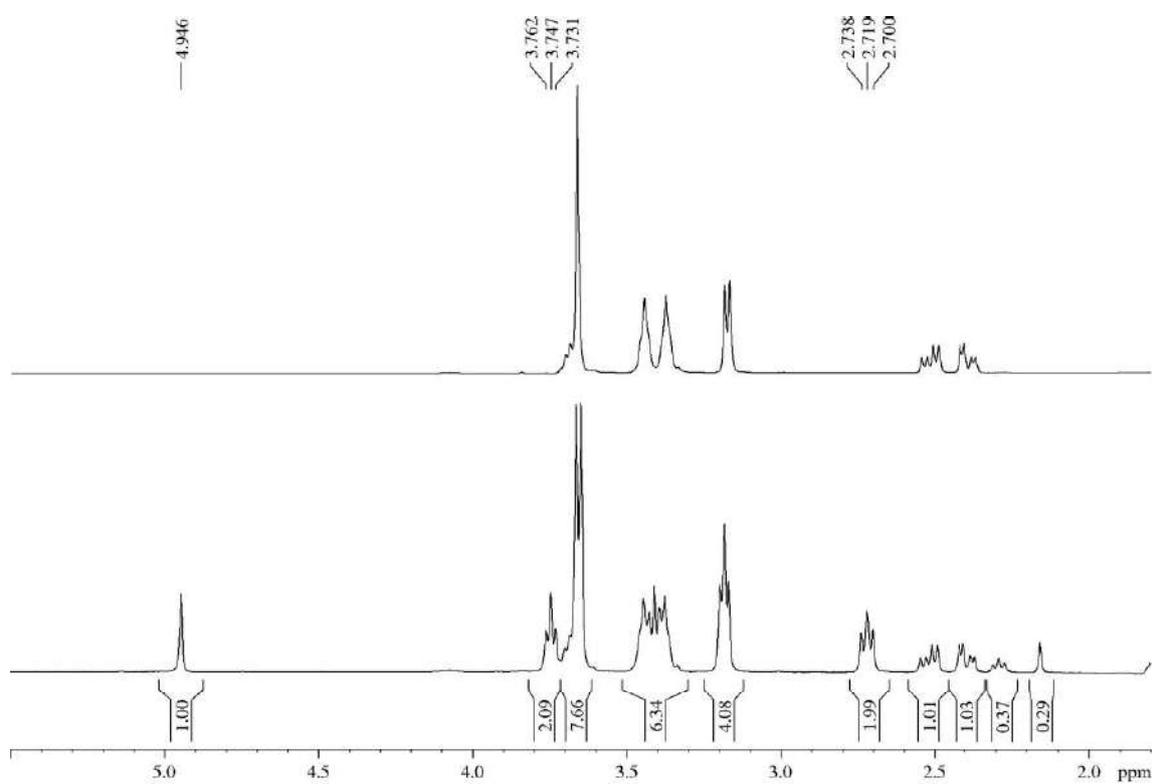
R_F: 0.67 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁷ 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₄), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁), 4.95 (s, 1H, H₂).

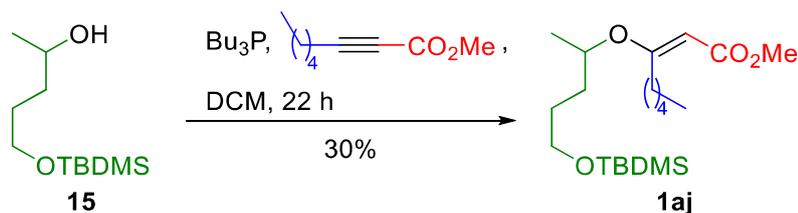
⁶⁷ Only have been shown the characteristic signals of compound **1ai** in relation with **8g**. It is also useful notice that several signals typical from **8g** does not appear here: 2.39 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 1H, H₂), 2.52 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H, H₂), 3.64-3.72 (m, 1H, H₃).



A $^1\text{H-NMR}$ comparison of **1ai** (down) and **8g** (up)



5.3.1.36.- Methyl (*E*)-3-((5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)oct-2-enoate (**1aj**)



Alcohol **15** (624 mg, 2.86 mmol) and methyl 2-octynoate (0.6 mL, 3.44 mmol, 1.2 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. After 22 h the reaction mixture was concentrated and the crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1aj** (320 mg, 30%; 80% based on recovered starting material) as a yellowish oil.

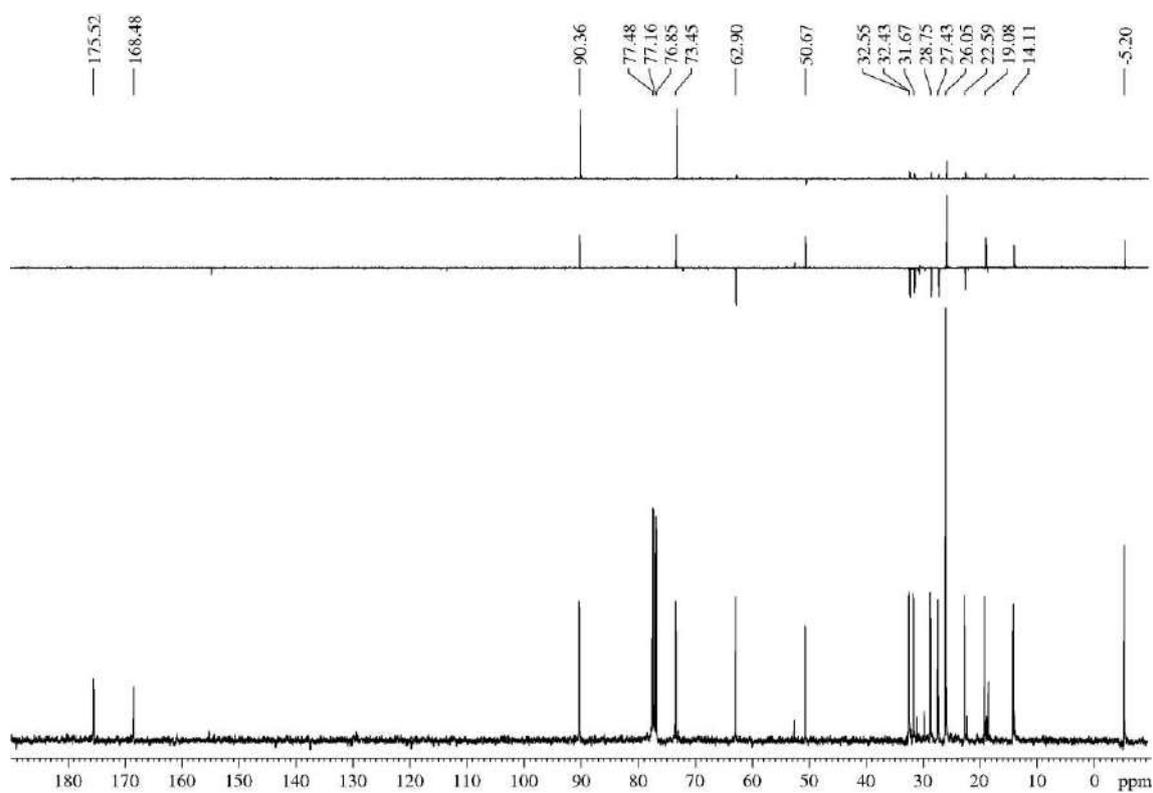
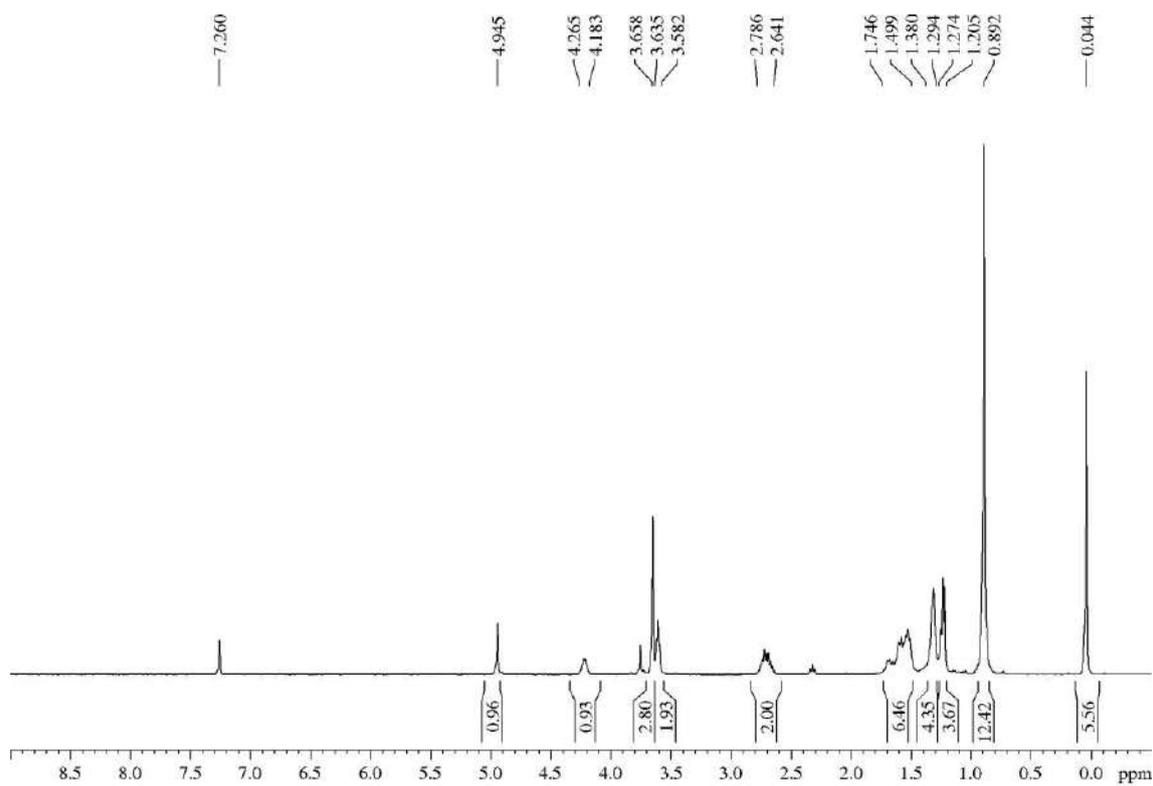
R_F: 0.58 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

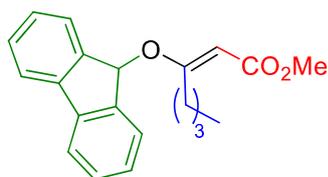
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 12H), 1.21-1.27 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 6H), 2.64-2.79 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.95 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): -5.2 (q, 2C), 14.1 (q), 19.1 (q), 22.6 (t), 26.1 (q, 3C), 27.4 (t), 28.8 (t), 31.7 (t), 32.4 (t), 32.6 (t), 50.7 (q), 62.9 (t), 73.5 (d), 90.4 (d), 168.5 (s), 175.5 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 315 ($\text{M} - t\text{-Bu}$)⁺ (10), 229 (100), 201 (20), 75 (57).

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} - t\text{-Bu}$]⁺: 315.1992, found 315.1982.



5.3.1.37.- Methyl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)hept-2-enoate (1ak)

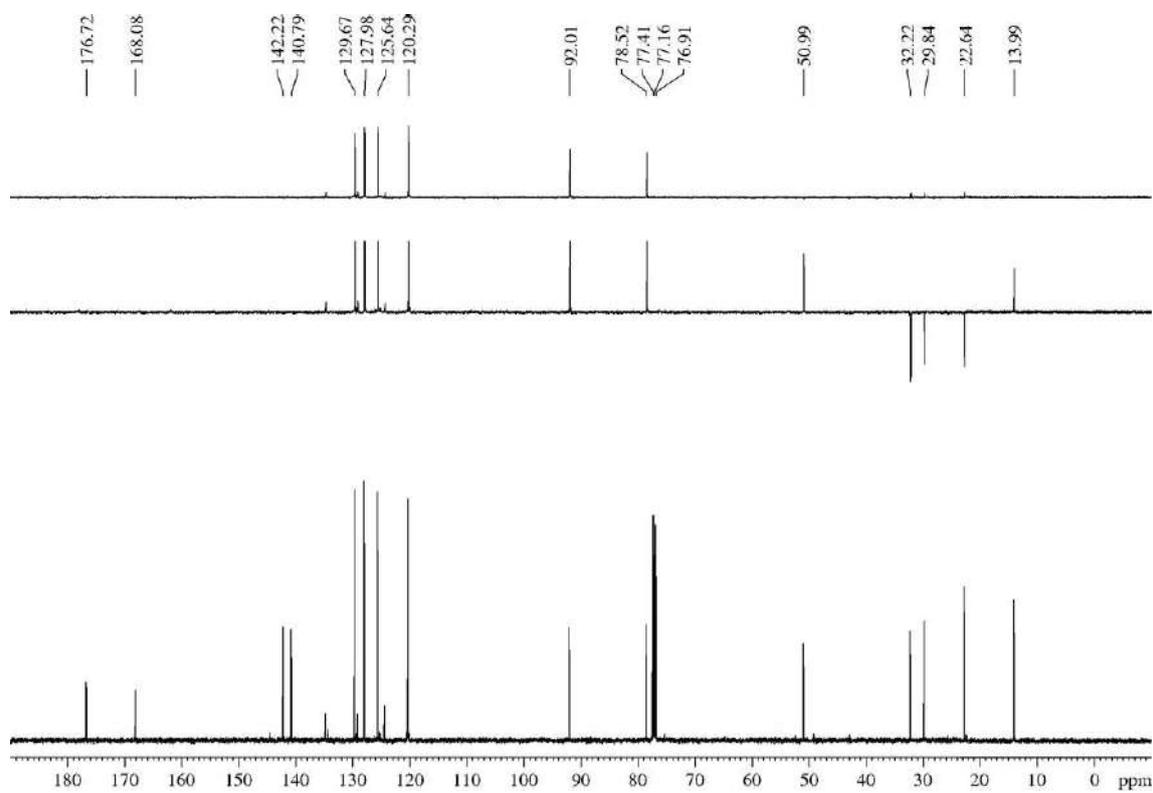
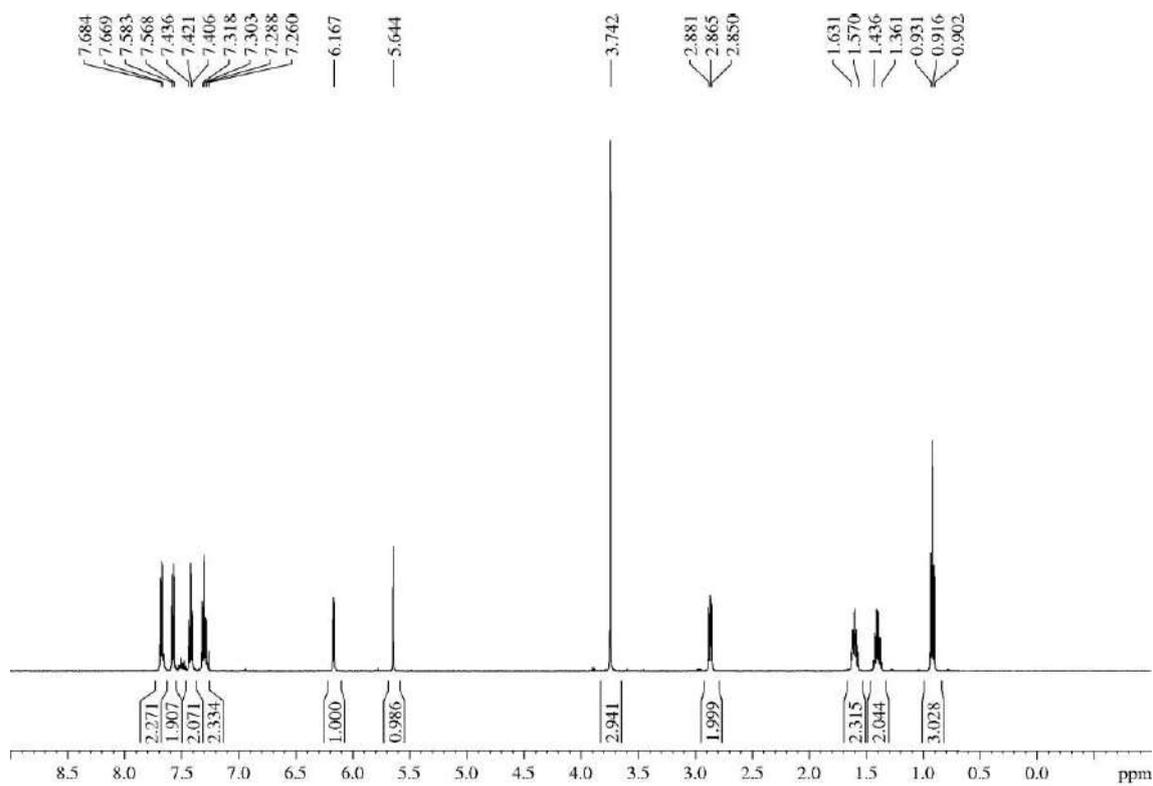
9-Hydroxyfluorene (353 mg, 1.86 mmol) and methyl 2-heptynoate (261 mg, 1.86 mmol, 1 equiv), easily obtainable according to the literature,⁵⁵ were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. TLC analysis showed a highly complex mixture of products from which title compound **10** (76 mg, 13%) was isolated as an amorphous yellowish solid after flash chromatography purification (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2).

R_F: 0.52 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

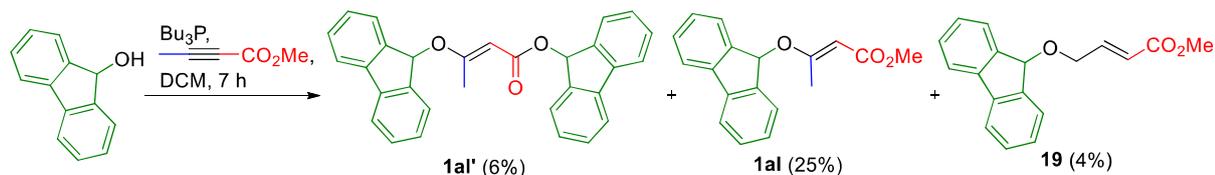
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 29.9 (t), 32.2 (t), 51.0 (q), 78.5 (d), 92.0 (d), 120.3 (d, 2C), 125.6 (d, 2C), 128.0 (d, 2C), 129.7 (d, 2C), 140.8 (s, 2C), 142.2 (s, 2C), 168.1 (s), 176.7 (s).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 345.1467, found 345.1462.



5.3.1.38.- Methyl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**1a**) and 9*H*-Fluoren-9-yl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**1a**')



9-Hydroxyfluorene (413 mg, 2.18 mmol) and methyl 2-butynoate (254 mg, 2.51 mmol, 1.2 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. TLC analysis showed a highly complex mixture of products from which **1a**' (29 mg, 6%), **1a** (24 mg, 12%) and **19** (27 mg, 4%) were isolated as amorphous solids (the first one was yellowish and the other two were white) after flash chromatography purification (39 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5).⁶⁸ For description of product **19**, see section “5.3.18.- Methyl (*E*)-4-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**19**)”.

9*H*-Fluoren-9-yl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**1a**'):

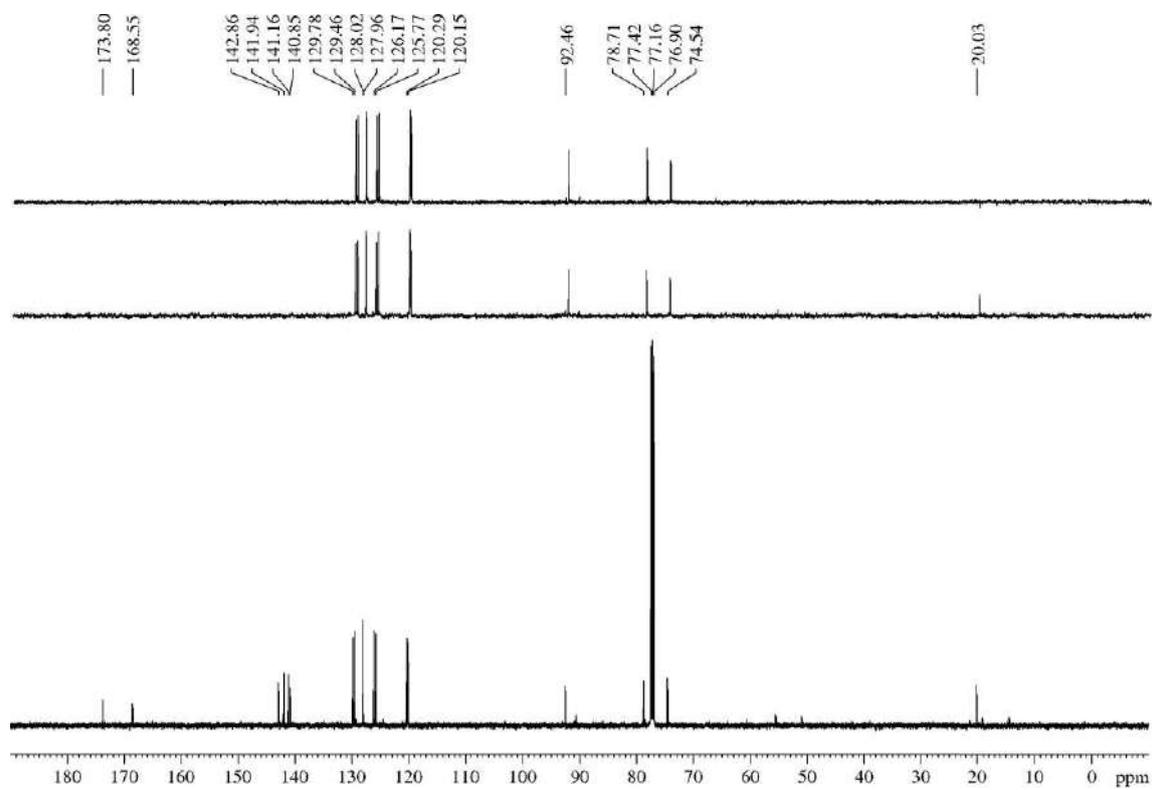
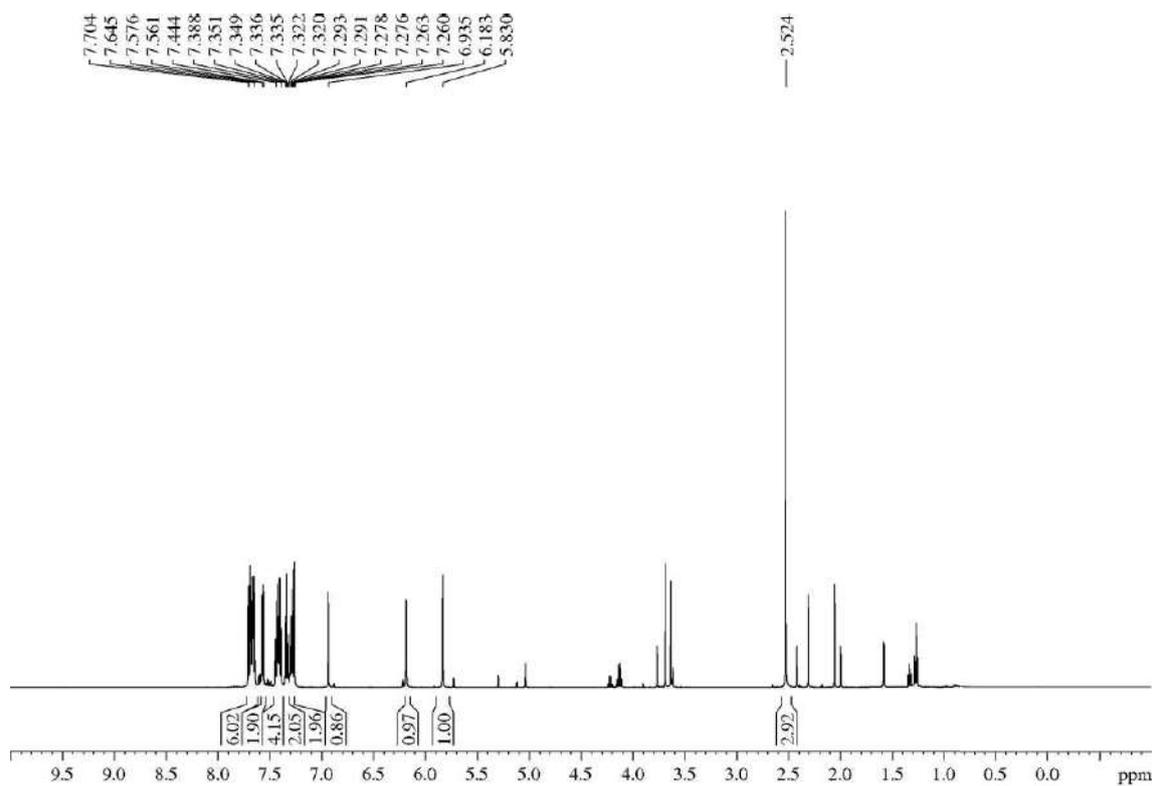
R_F: 0.70 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 five times).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3): 2.52 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.39-7.44 (m, 4H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3): 20.0 (q), 74.5 (d), 78.7 (d), 92.5 (d), 120.2 (d, 2C), 120.3 (d, 2C), 125.8 (d, 2C), 126.2 (d, 2C), 127.96 (d, 2C), 128.02 (d, 2C), 129.5 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 140.9 (s, 2C), 141.2 (s, 2C), 141.9 (s, 2C), 142.9 (s, 2C), 169.6 (s), 173.8 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 453.1467, found 453.1472.

⁶⁸ The R_F of **1a**' , **1a** and **19** are 0.70, 0.63 and 0.48 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 five times).



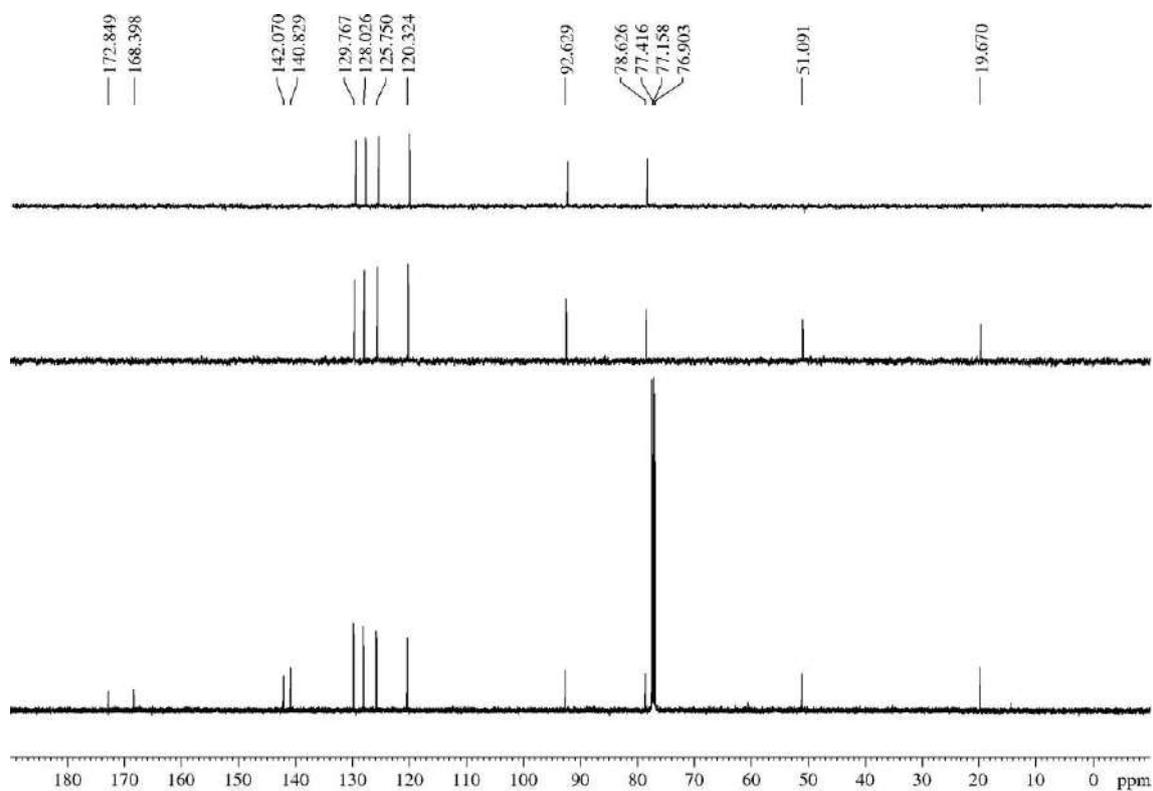
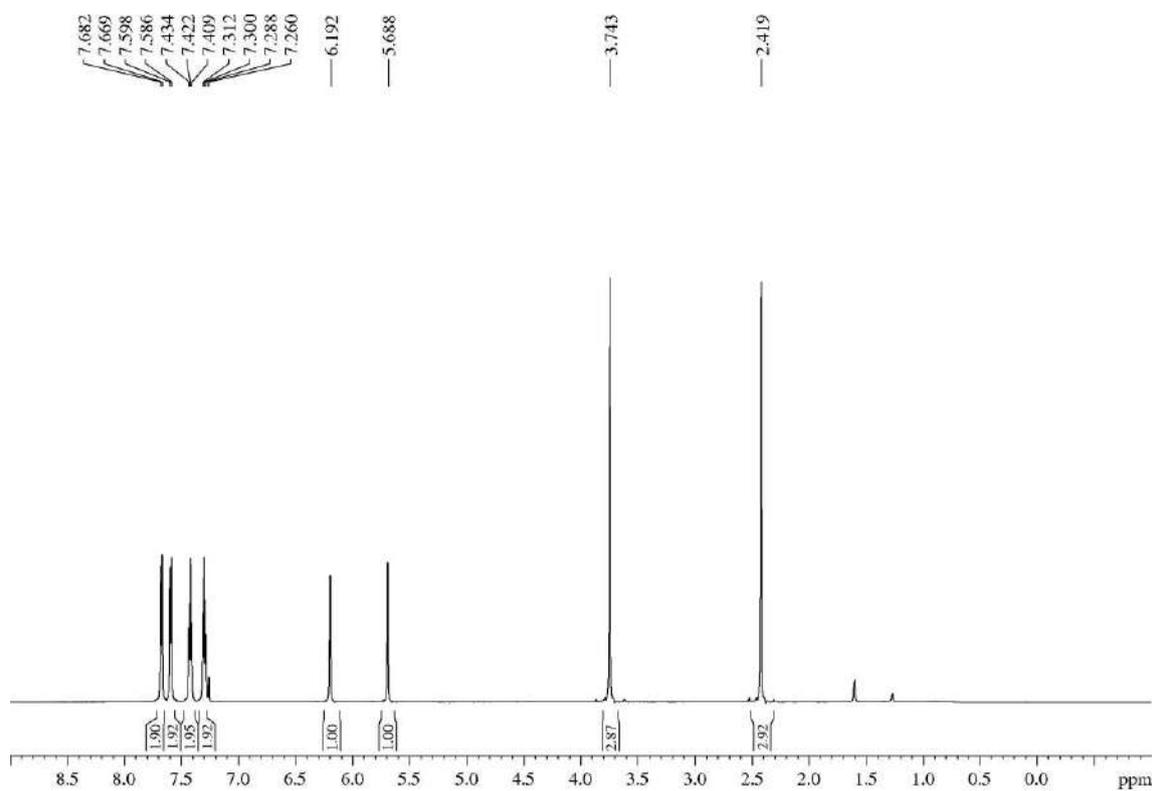
Methyl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (1a1):

R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 95/5), 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 five times).

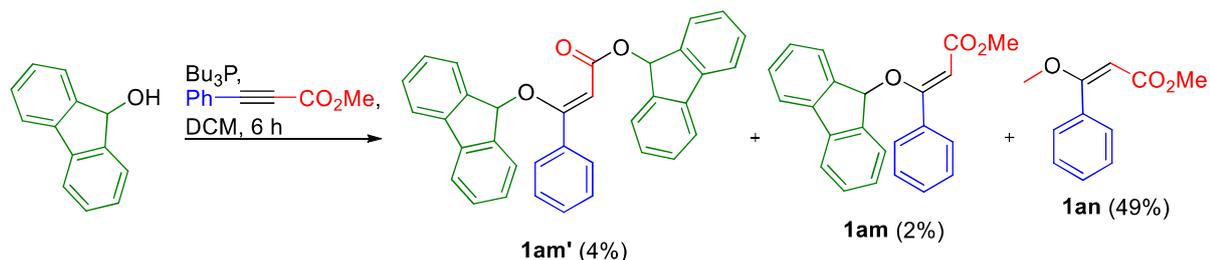
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 2.42 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 19.7 (q), 51.1 (q), 78.6 (d), 92.6 (d), 120.3 (d, 2C), 125.8 (d, 2C), 128.0 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 140.8 (s, 2C), 142.1 (s, 2C), 168.4 (s), 172.9 (s).

HRMS: calcd for C₁₈H₁₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 303.0997, found 303.0989.



5.3.1.39.- Methyl (Z)-3-((9H-fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (**1am**) and 9H-fluoren-9-yl (Z)-3-((9H-fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (**1am'**)



9-Hydroxyfluorene (252 mg, 1.34 mmol) and methyl phenylpropiolate (0.21 mL, 1.34 mmol, 1 equiv) were submitted to the general procedure “B” for the synthesis of vinyl ethers. TLC analysis showed a highly complex mixture of products from which compounds **1m'** (amorphous white solid, 12 mg, 4%), **1an** (yellow oil, 62 mg, 49%) and **1am** (amorphous yellow solid, 9 mg, 2%) were isolated after flash chromatography purification (47 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 96/4).⁶⁹

9H-Fluoren-9-yl (Z)-3-((9H-fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (**1am'**):

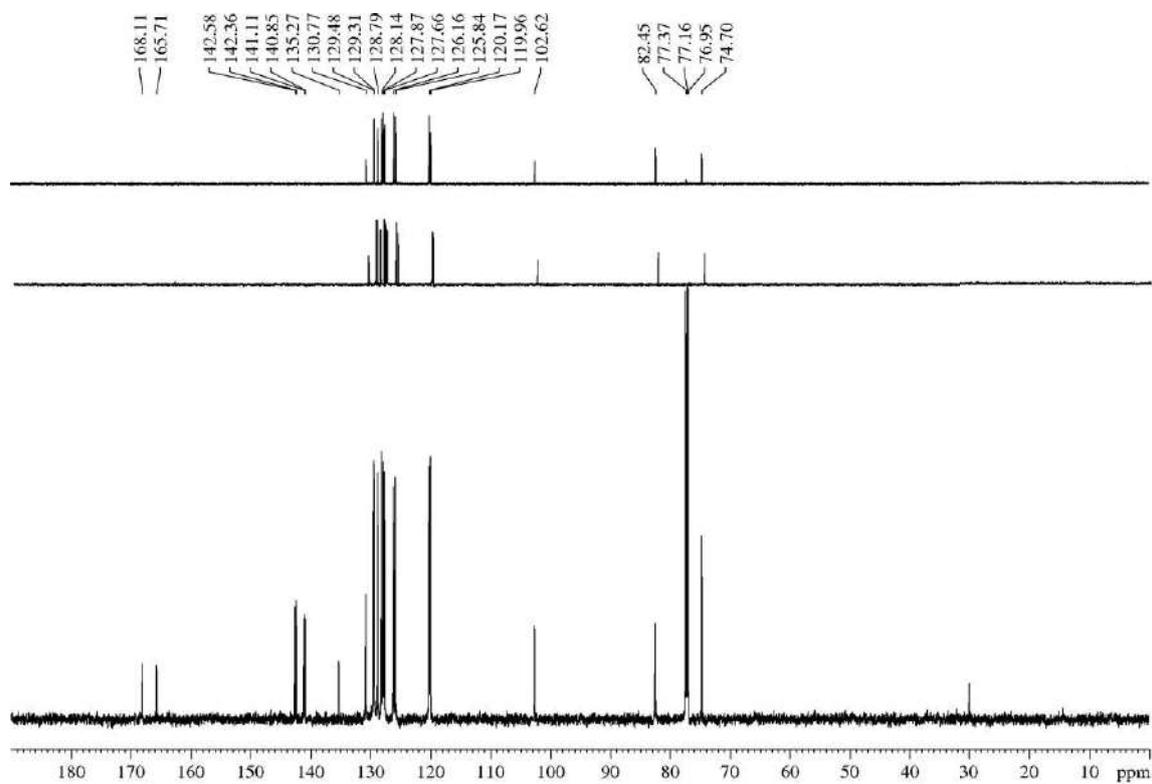
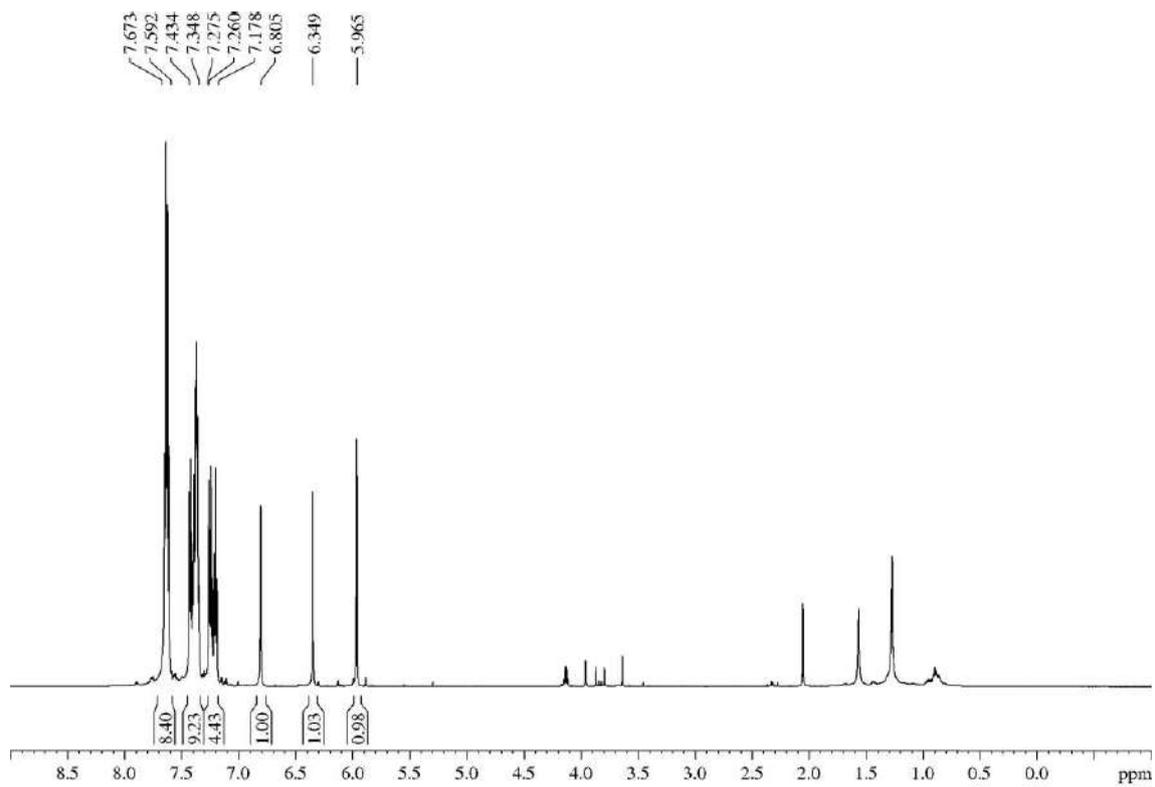
R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl_3): 5.97 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 9H), 7.59-7.67 (m, 8H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl_3): 74.7 (d), 82.5 (d), 102.6 (d), 120.0 (d, 2C), 120.2 (d, 2C), 125.8 (d, 2C), 126.2 (d, 2C), 127.7 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 128.1 (d, 2C), 128.8 (d, 2C), 129.3 (d, 2C), 129.5 (d, 2C), 130.8 (d), 135.3 (s), 140.9 (s, 2C), 141.1 (s, 2C), 142.4 (s, 2C), 142.6 (s, 2C), 165.7 (s), 168.1 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 515.1623, found 515.1624.

⁶⁹ The geometry of the double bond was assumed to be *Z* in these three products according to the high value of the olefinic proton.



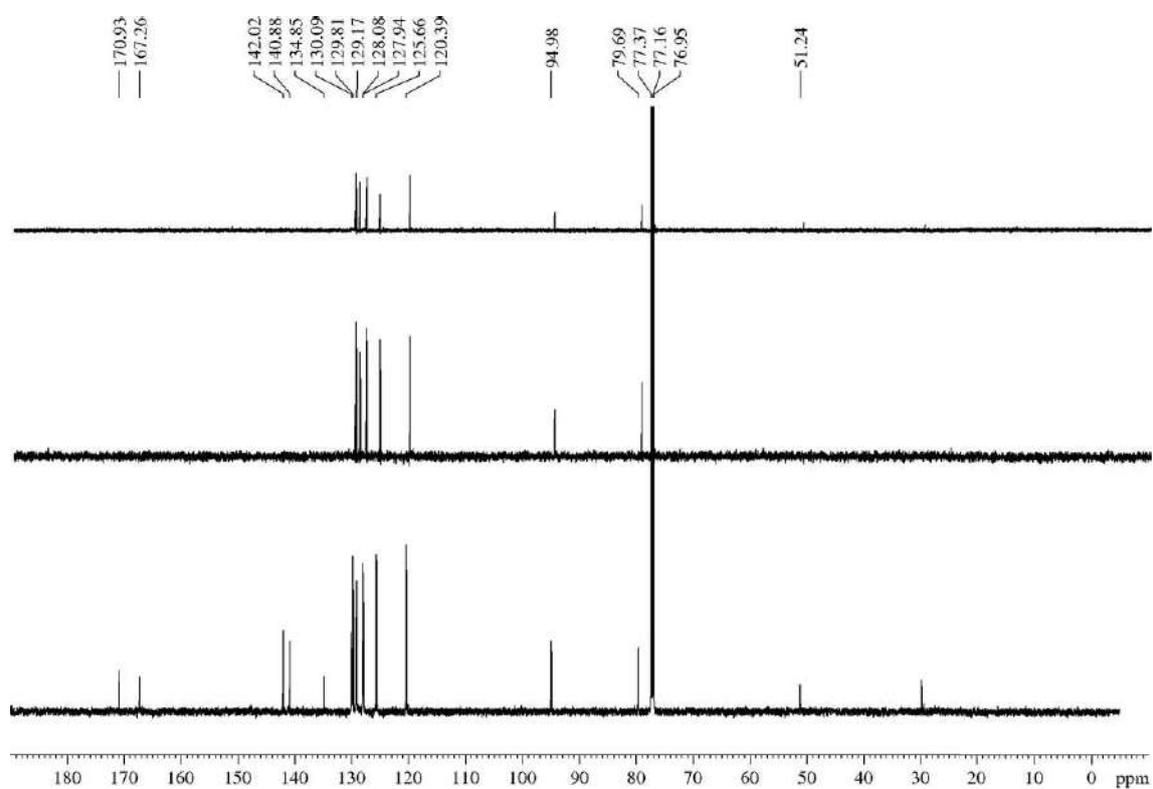
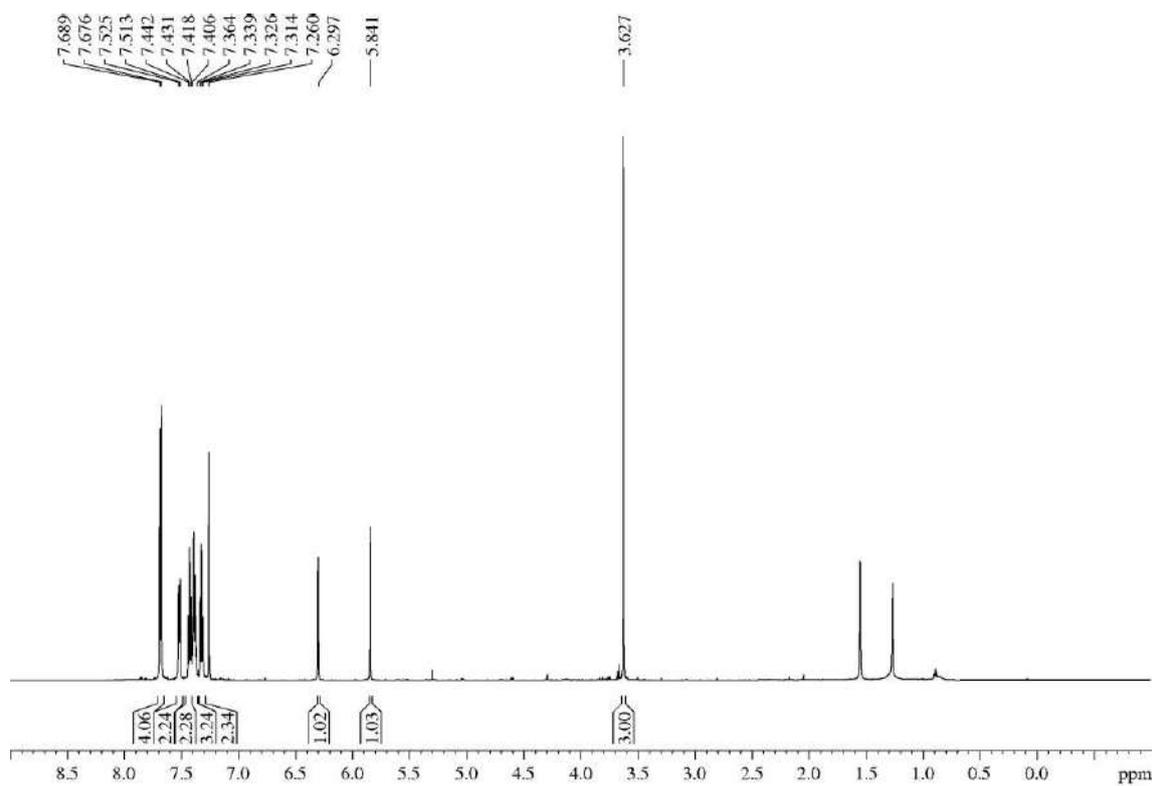
Methyl (Z)-3-((9H-fluoren-9-yl)oxy)-3-phenylacrylate (1am):

R_F: 0.37 (*n*-hexane/Et₂O 85/15).

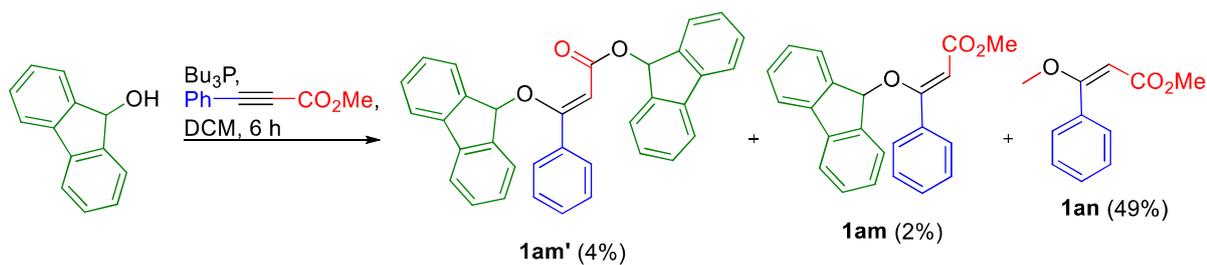
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 3.63 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.68-7.69 (m, 4H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 51.2 (q), 79.7 (d), 95.0 (d), 120.4 (d, 2C), 125.7 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 128.1 (d, 2C), 129.2 (d, 2C), 129.8 (d, 2C), 130.1 (d), 134.9 (s), 140.9 (s, 2C), 142.0 (s, 2C), 167.3 (s), 170.9 (s).

HRMS: calcd for C₂₃H₁₈O₃Na [(M + Na)⁺]: 365.1154, found 365.1159.



5.3.1.40.- Methyl (Z)-3-methoxy-3-phenylacrylate (1an)



See procedure above.

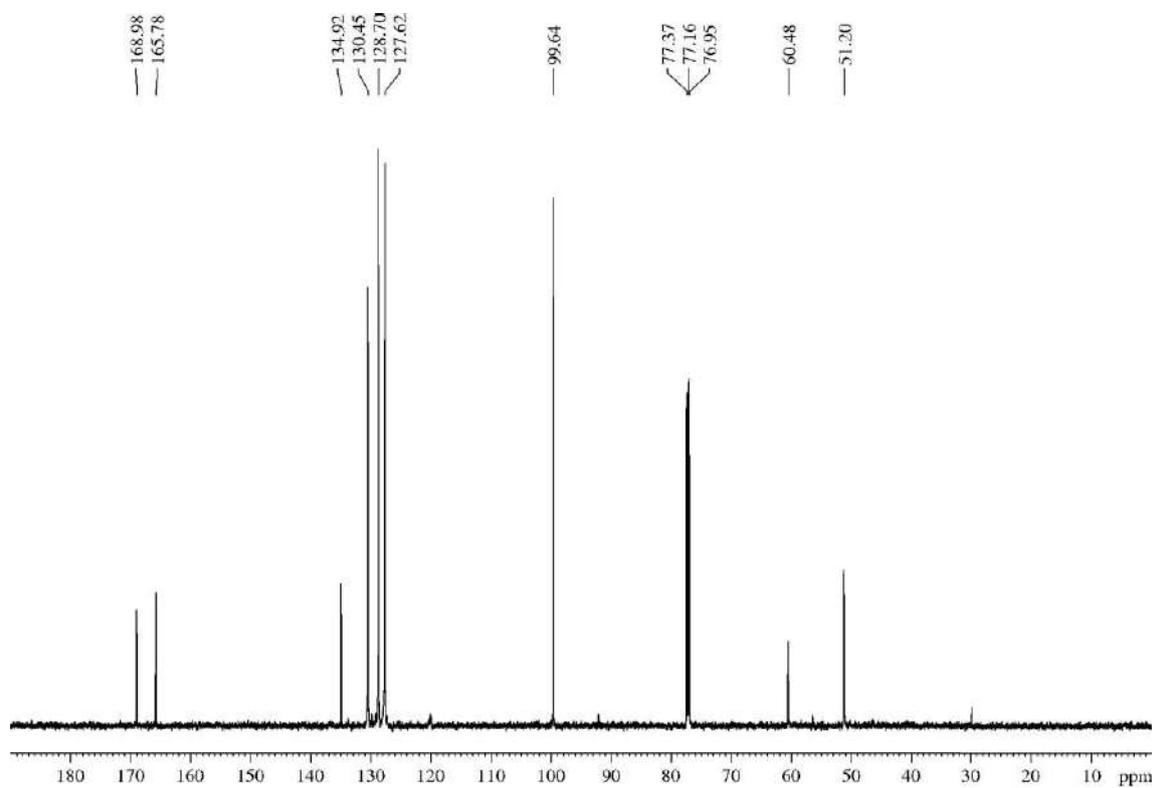
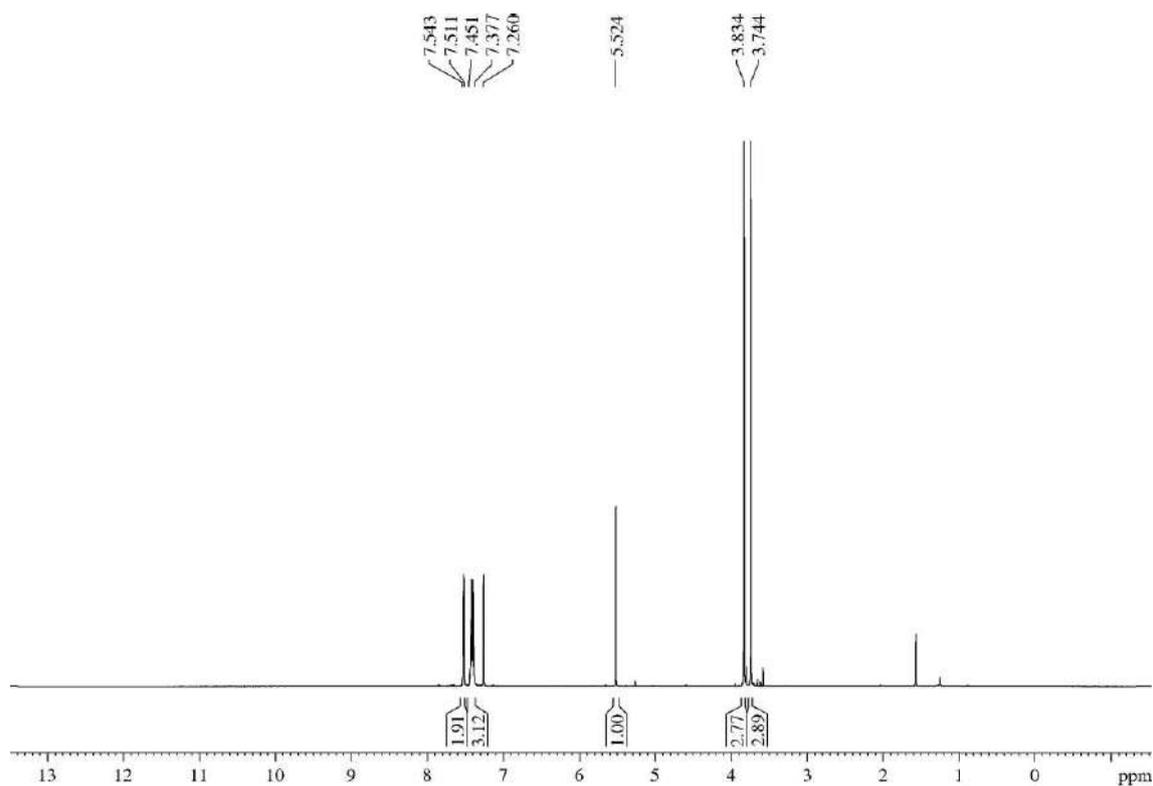
Appearance: yellow oil.

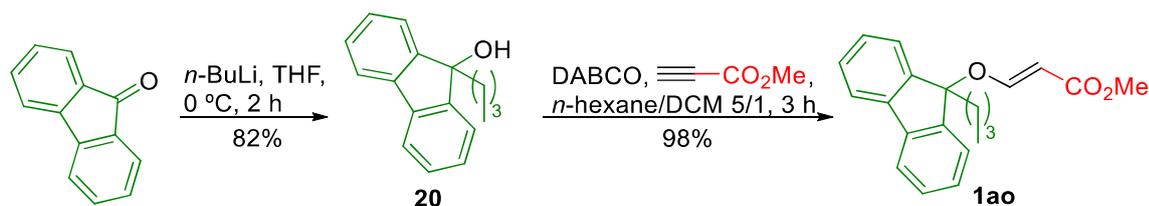
R_F : 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, δ , CDCl_3): 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.52 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, δ , CDCl_3): 51.2 (q), 60.5 (q), 99.6 (d), 127.6 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 130.5 (d), 134.9 (s), 165.8 (s), 169.0 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 215.0684, found 215.0684.



5.3.1.41.- Methyl (*E*)-3-((9-butyl-9*H*-fluoren-9-yl)oxy)acrylate (**1ao**)

A 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.8 mL, 1.1 equiv) was dropwise added, at 0 °C and under Ar atmosphere, to a solution of 9*H*-fluoren-9-one (1.15 g, 6.28 mmol) in THF (60 mL, 0.11 M) and the mixture was allowed to warm to rt. After 2 h, a saturated NH₄Cl aqueous solution (60 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 60 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield alcohol **20** (1.23 g, 82%) as an amorphous white solid. All data was consistent with that previously reported.⁵⁷

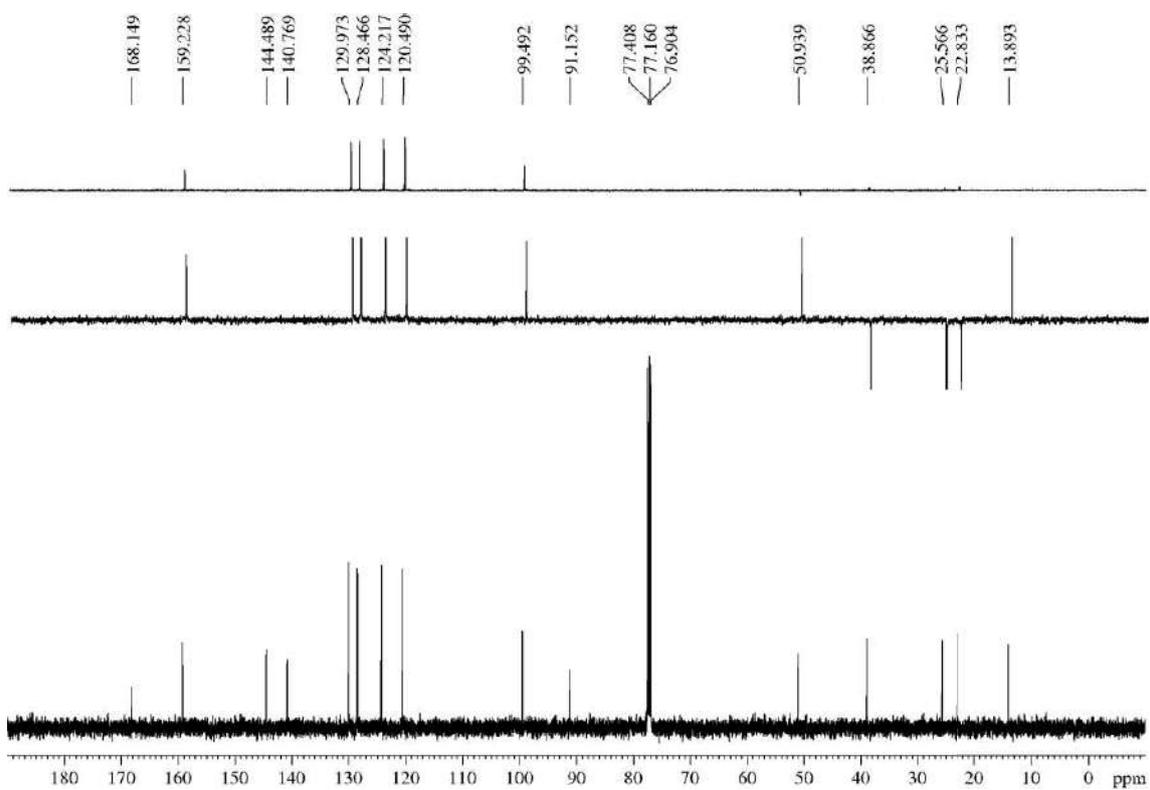
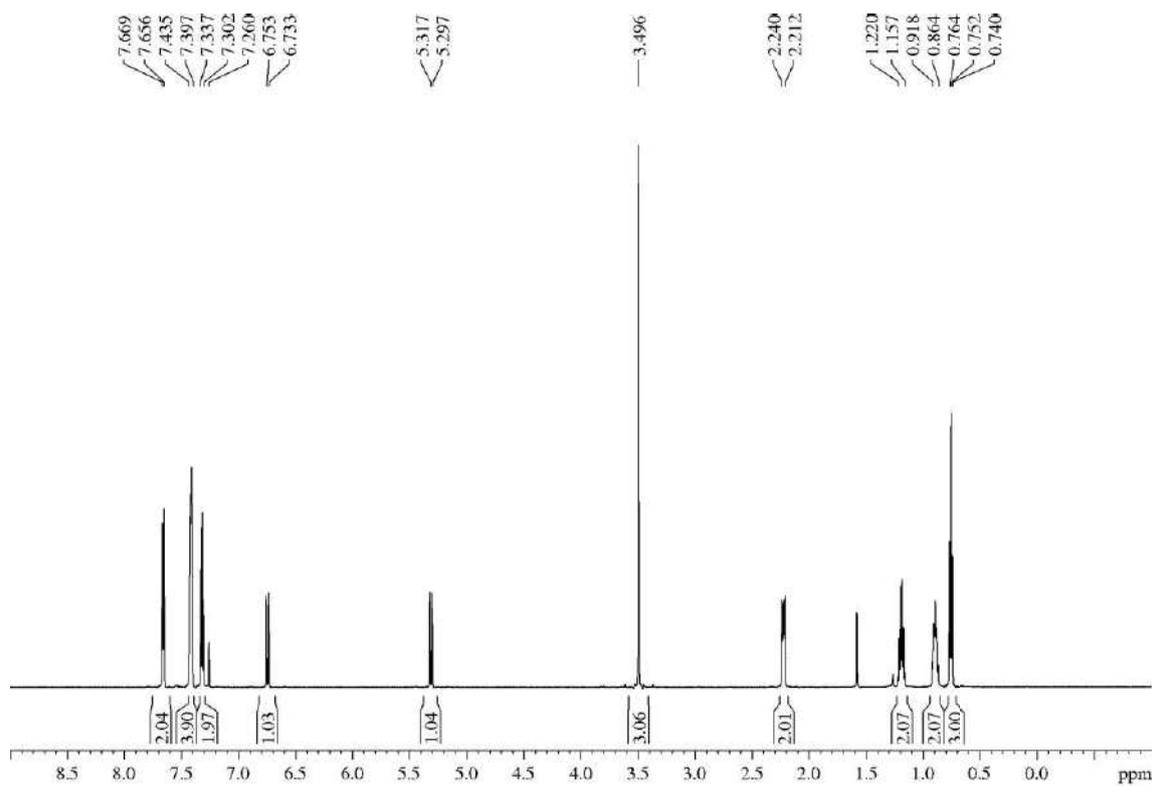
A solution of alcohol **20** (107 mg, 0.49 mmol) and DABCO (20 mg, 0.18 mmol, 0.4 equiv) in a 5/1 mixture of *n*-hexane/DCM (3.6 mL, 0.13 M) was prepared. Then, methyl propiolate (0.16 mL, 1.80 mmol, 4 equiv) was added, under Ar atmosphere and portionwise (in six portions, one portion every 5 min). 30 min after the addition of the last portion, TLC analysis showed that the reactions was completed. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography (39 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **1ao** (155 mg, 98%) as a white solid.

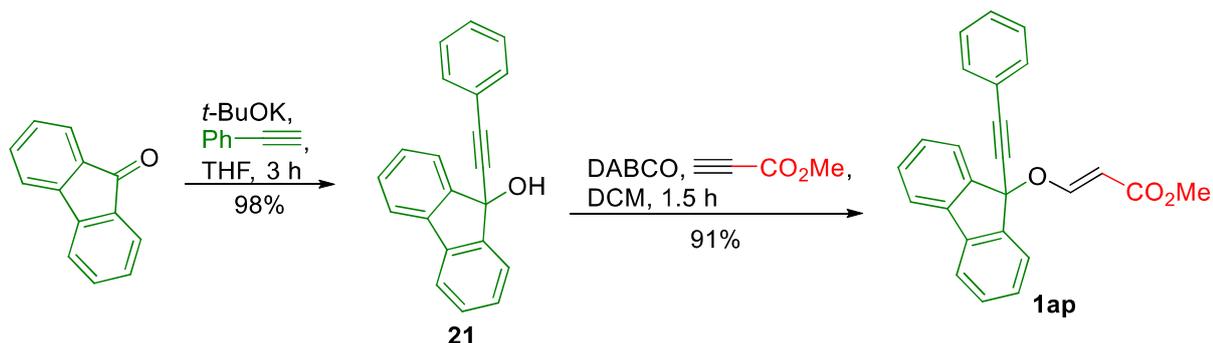
R_F: 0.28 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.57 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 three times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 1.16-1.22 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.31 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 4H), 7.66-7.67 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.9 (q), 22.8 (t), 25.6 (t), 38.9 (t), 50.9 (q), 91.2 (s), 99.5 (d), 120.5 (d, 2C), 124.2 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 130.0 (d, 2C), 140.8 (s, 2C), 144.5 (s, 2C), 159.2 (d), 168.1 (s).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 345.1467, found 345.1469.



5.3.1.42.- Methyl (*E*)-3-((9-(phenylethynyl)-9*H*-fluoren-9-yl)oxy)acrylate (**1ap**)

To a solution of 9*H*-fluoren-9-one (488 mg, 2.65 mmol) and ethynylbenzene (0.65 mL, 5.83 mmol, 2.2 equiv) in THF (2 mL, 1.3 M) was added *t*-BuOK (453 mg, 3.71 mmol, 1.4 equiv) and the mixture was stirred for 3 h. Then, the mixture was concentrated and the crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) to yield alcohol **21**, 730 mg, 98%) as a thick yellowish oil. All data was consistent with that previously reported.⁵⁸

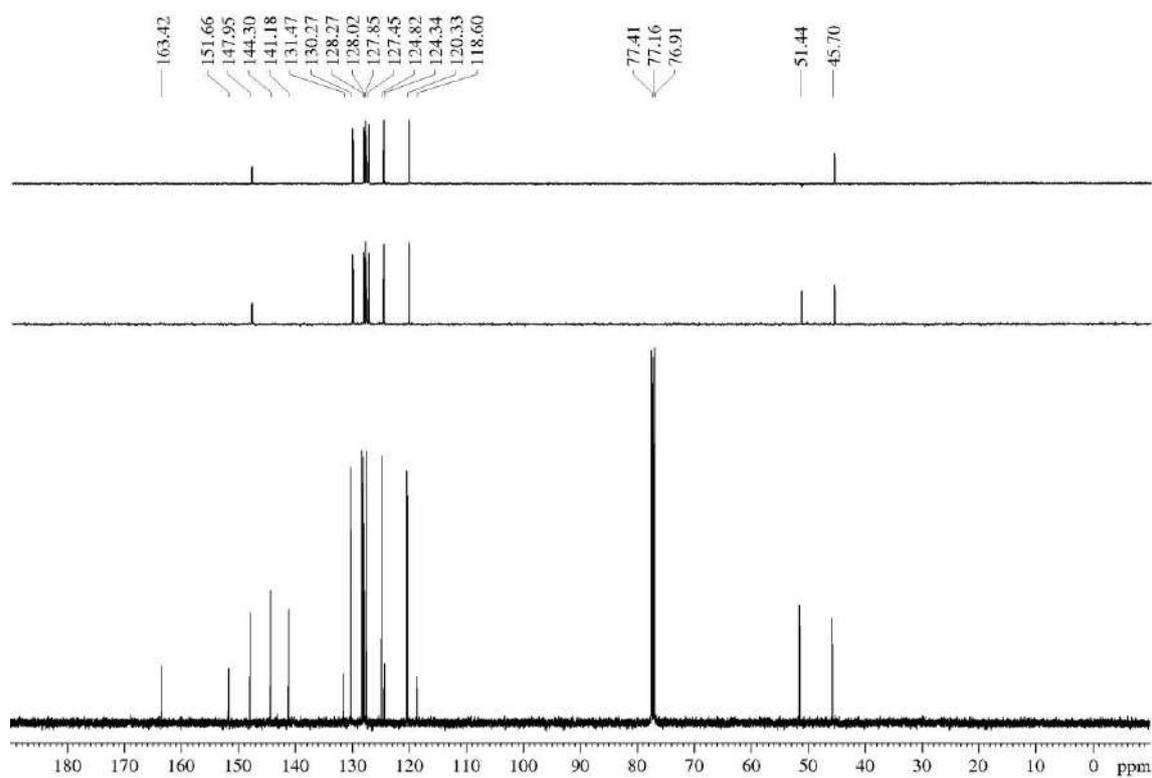
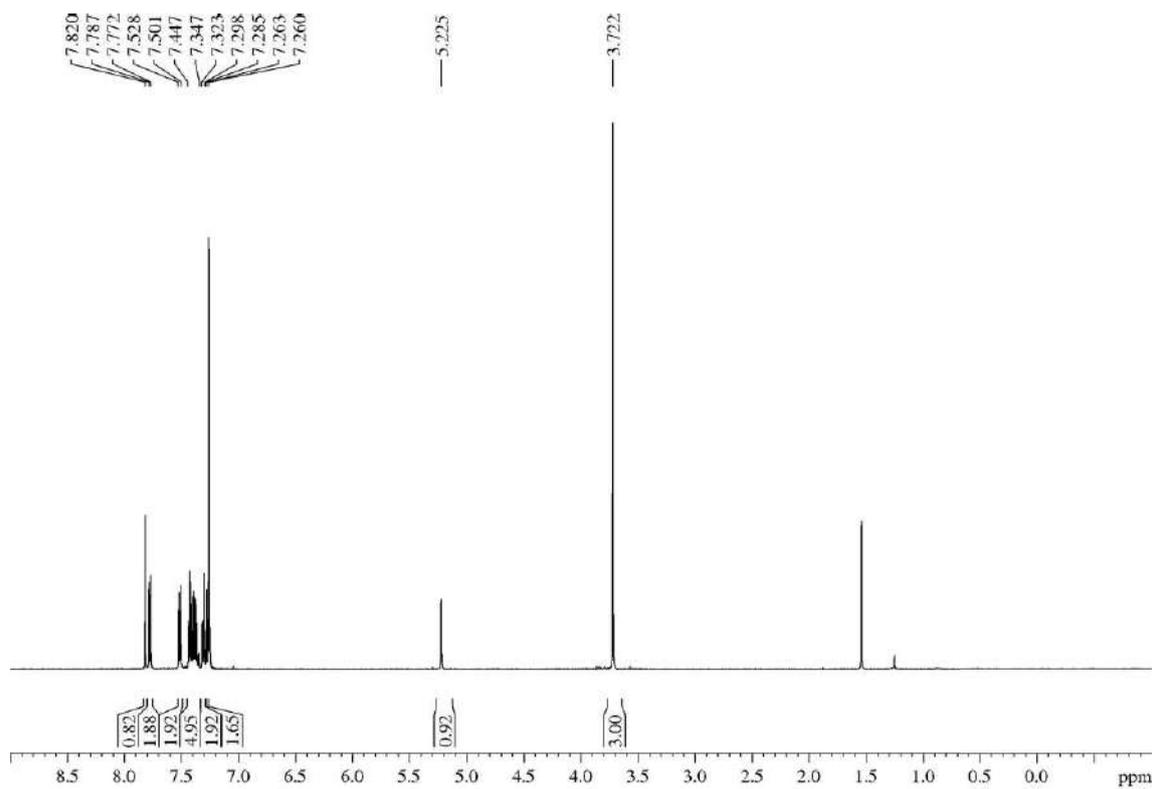
Alcohol **21** (409 mg, 1.45 mmol) was submitted to the general procedure “A1” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7) affording **1ap** (481 mg, 91%) as a yellowish solid.

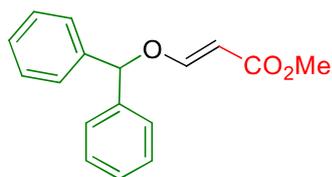
R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 3.72 (s, 3H), 5.22 (br s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 45.7 (q), 51.4 (d), 118.6 (s), 120.3 (d, 2C), 124.3 (s), 124.8 (d, 2C), 127.5 (d, 2C), 127.9 (d), 128.0 (d, 2C), 128.3 (d, 2C), 130.3 (d, 2C), 131.5 (s), 141.2 (s, 2C), 144.3 (s, 2C), 148.0 (d), 151.7 (s), 163.4 (s).

HRMS: calcd for C₂₅H₁₈O₃Na [(M + Na)⁺]: 389.1154, found 389.1155.



5.3.1.43.- Methyl (*E*)-3-(benzhydryloxy)acrylate (1aq**)**

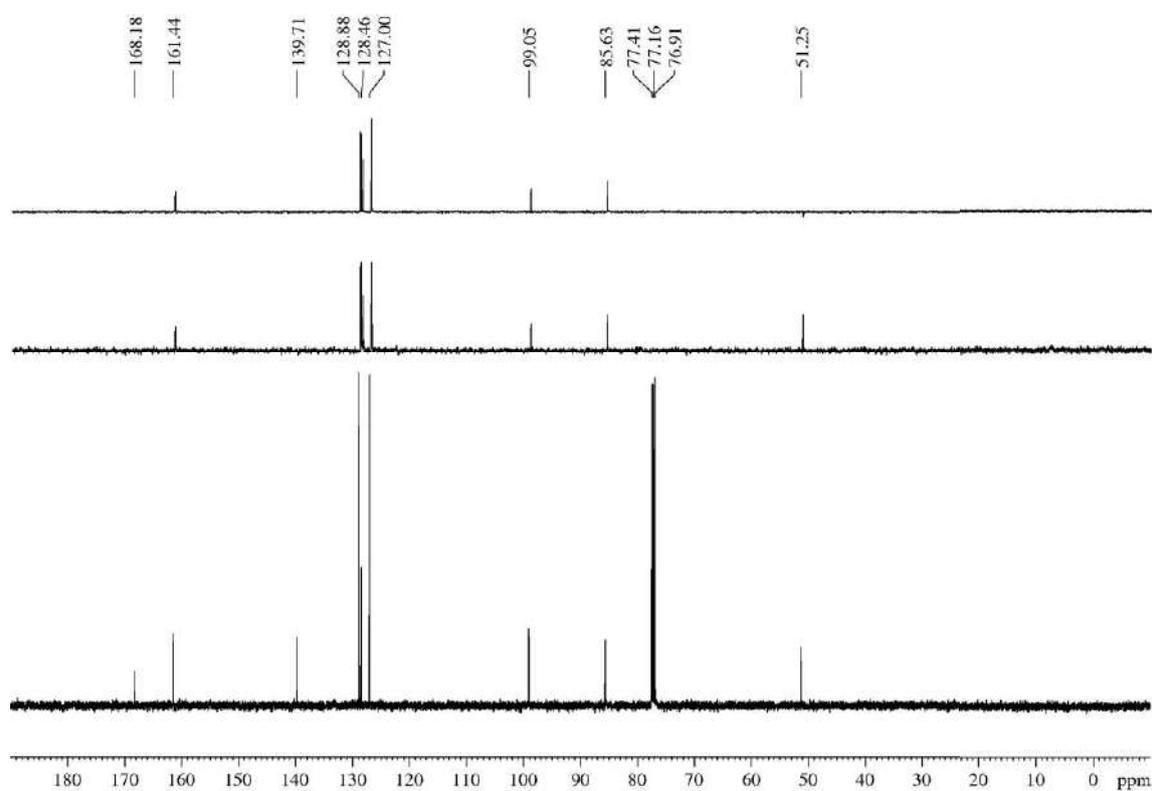
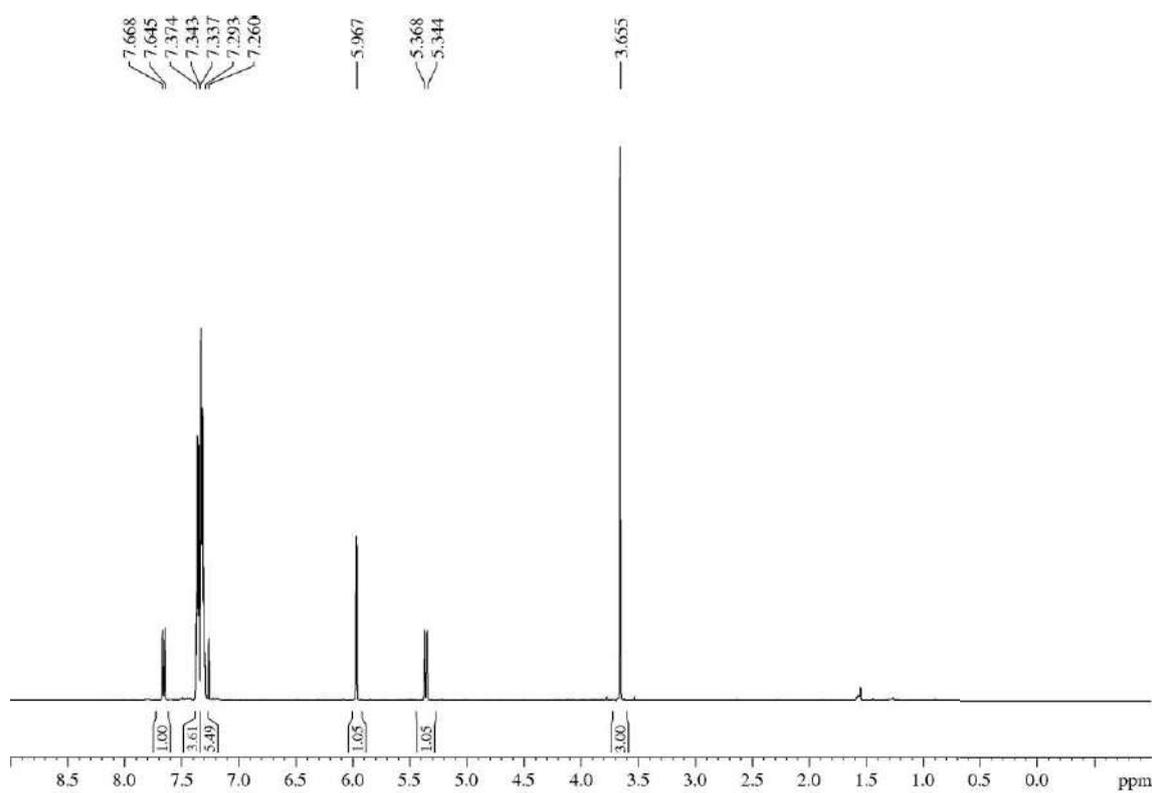
Diphenylmethanol (269 mg, 1.46 mmol) was submitted to the general procedure “A2” for the synthesis of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (39 cm of height of silica gel, *n*-hexane/Et₂O 90/10) affording **1aq** (372 mg, 95%) as a colourless oil.

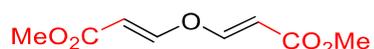
R_F: 0.35 (*n*-hexane/Et₂O 95/5), 0.53 (*n*-hexane/Et₂O 95/5 two times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 3.66 (s, 3H), 5.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 6H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 51.2 (q), 85.6 (d), 99.1 (d), 127.0 (d, 4C), 128.5 (d, 2C), 128.9 (d, 4C), 139.7 (s, 2C), 161.4 (d), 168.2 (s).

HRMS: calcd for C₁₇H₁₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 291.0997, found 291.1001.



5.3.2.- Dimethyl 3,3'-oxy(2*E*,2'*E*)-diacrylate (**2**)⁷⁰

Usual by-product of the method A for the synthesis of vinyl ethers (see mechanism in **Esquema 8**).

Appearance: amorphous white solid.

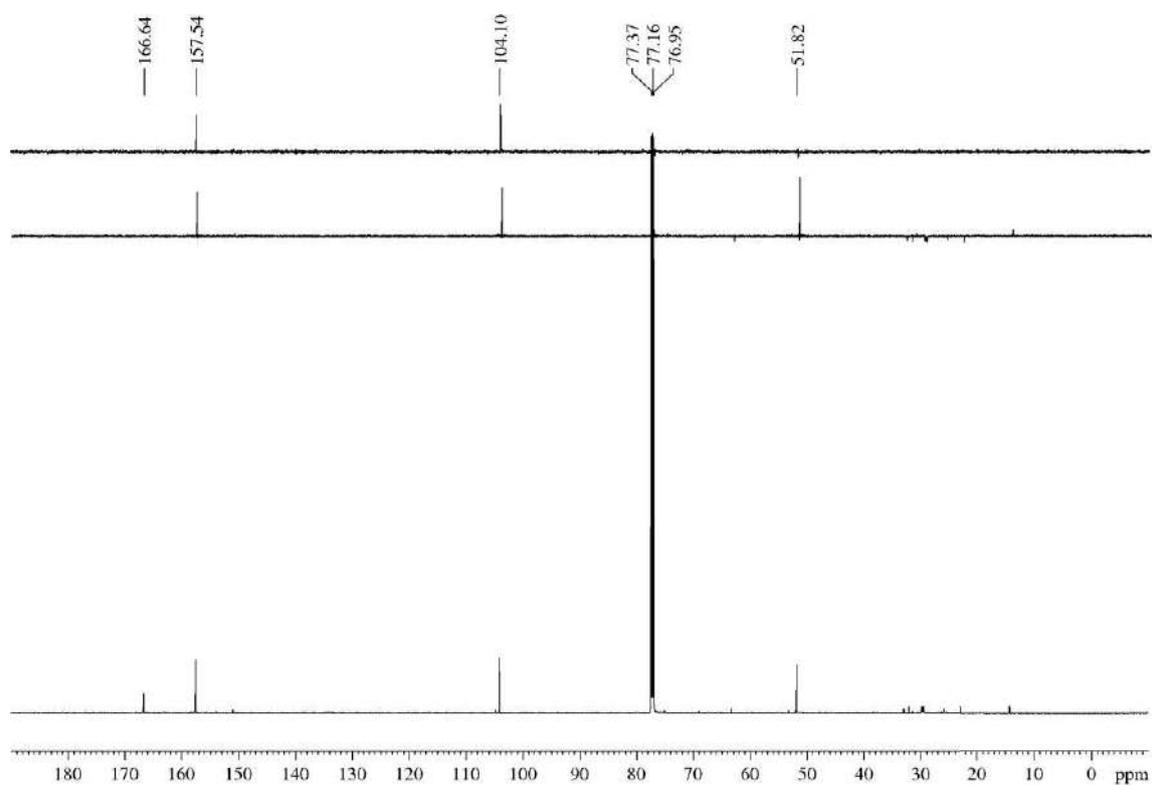
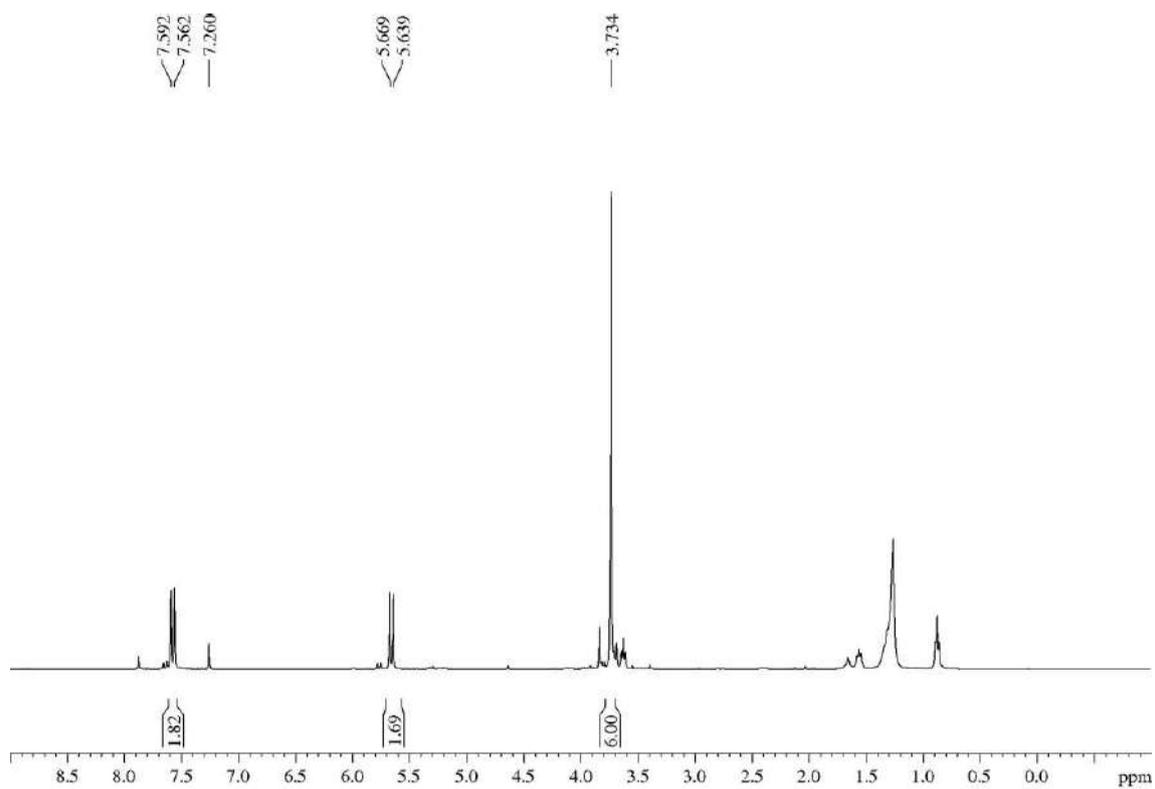
R_F: 0.25 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

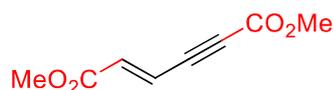
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 3.73 (s, 6H, 2xCO₂Me), 5.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, 2xOCH=CHCO₂Me), 7.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, 2xOCH=CHCO₂Me).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 51.8 (q, 2xCO₂Me), 104.1 (d, 2xOCH=CHCO₂Me), 157.5 (d, 2xOCH=CHCO₂Me), 166.6 (s, 2xCO₂Me).

HRMS: calcd for C₈H₁₀O₅Na [(M + Na)⁺]: 209.0426, found 209.0419.

⁷⁰ Only the ¹H-NMR spectrum had been previously reported, see Medion-Simon, M.; Pindur, U.; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 430-437.



5.3.3.- Dimethyl (*E*)-hex-2-en-4-ynedioate (**3**)⁷¹

Usual by-product of the method A for the synthesis of vinyl ethers (see mechanism in Esquema 8).

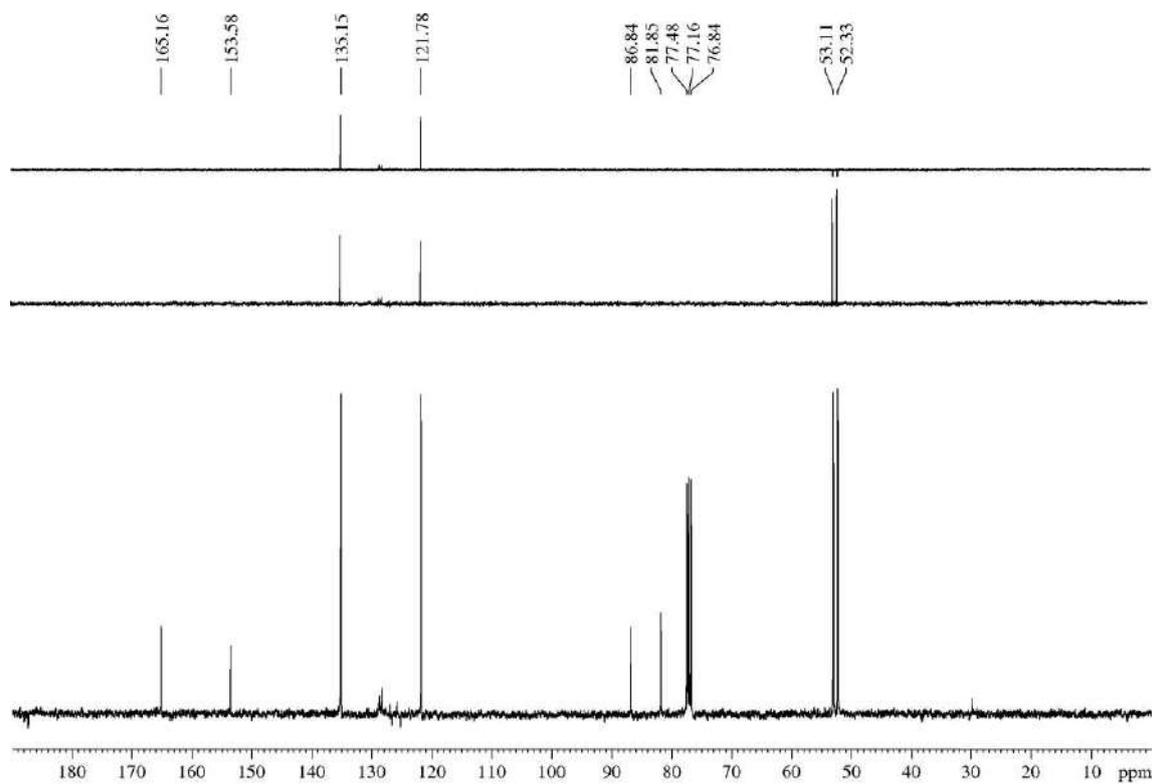
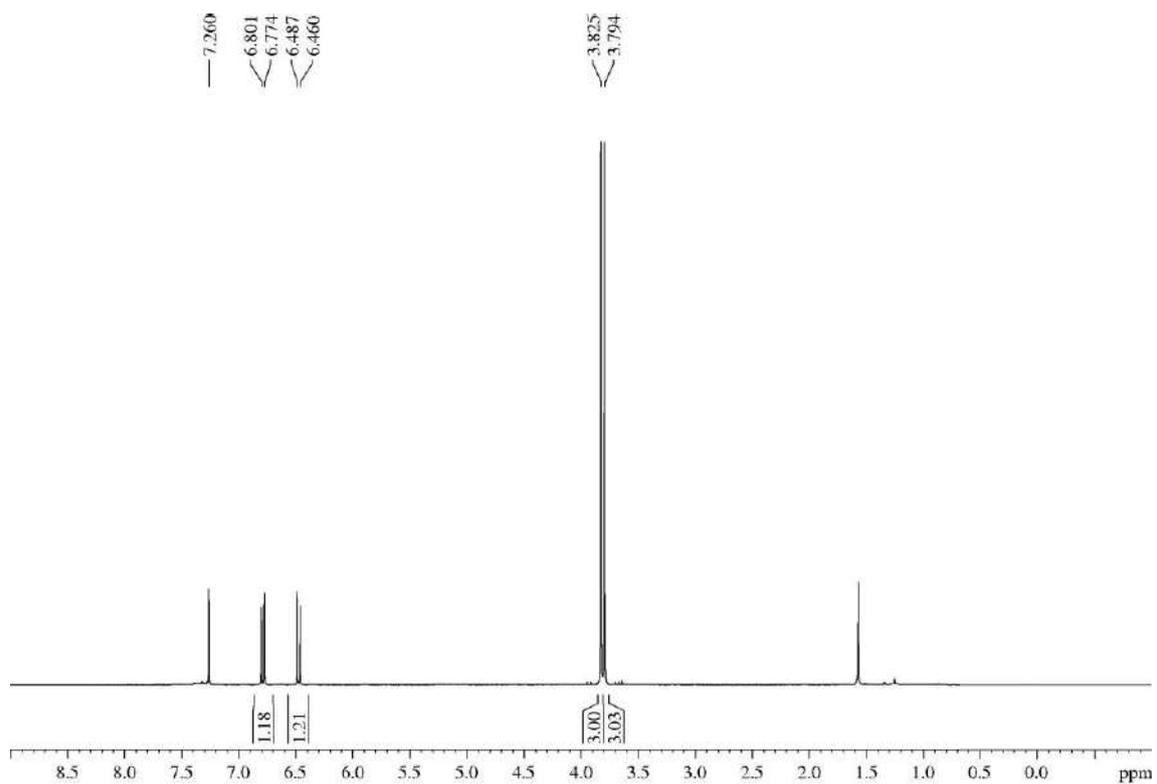
Appearance: amorphous yellowish solid.

R_F: 0.38 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

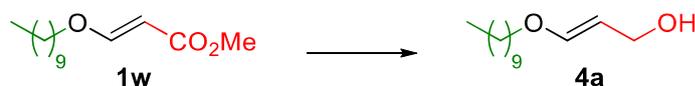
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 52.3 (q), 53.1 (q), 81.9 (s), 86.8 (s), 121.8 (d), 135.2 (d), 153.6 (s), 165.2 (s).

⁷¹ Commercial product with CAS 13086-06-1. For a full characterization, see: Chen, C.-K.; Tong, H.-C.; Chen Hsu, C. Y.; Lee, C.-Y.; Fong, Y.-H.; Chuang, Y.-S.; Lo, Y.-H.; Lin, Y.-C.; Wang, Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 3358-3368.



5.3.4.- Description of allylic alcohols 4

5.3.4.1.- (*E*)-3-(Decyloxy)prop-2-en-1-ol (4a)

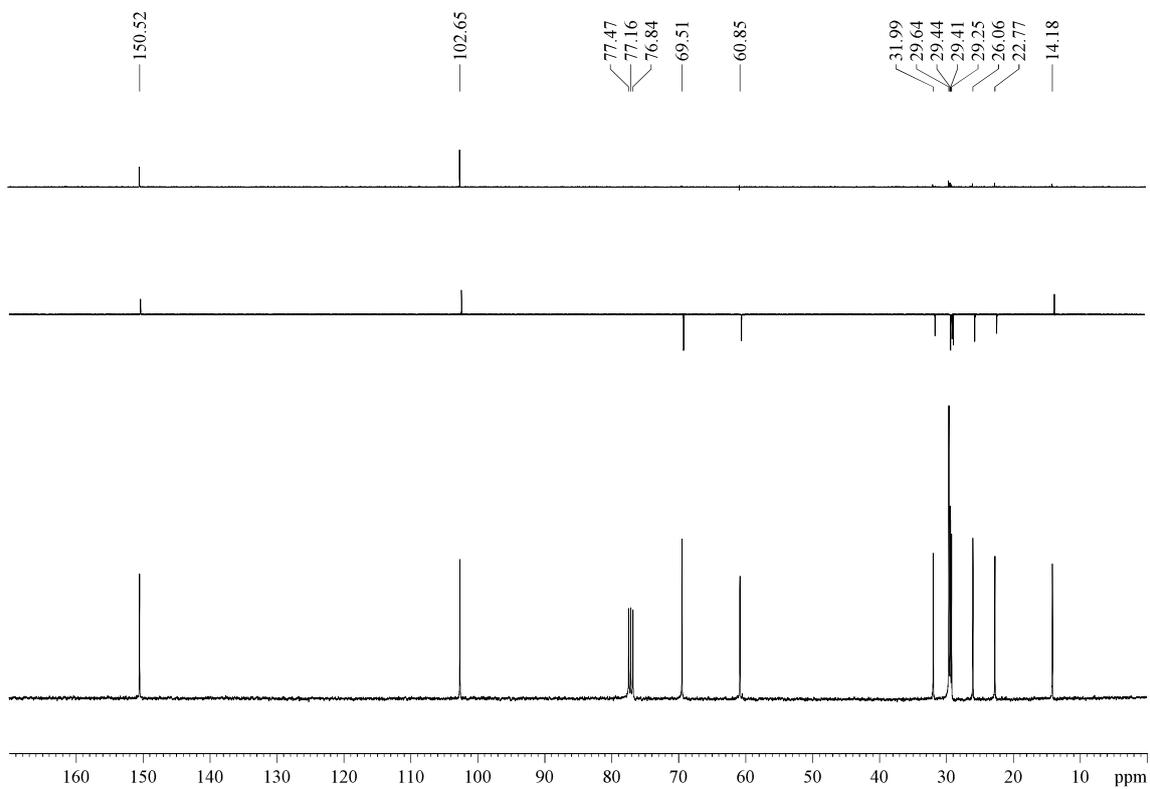
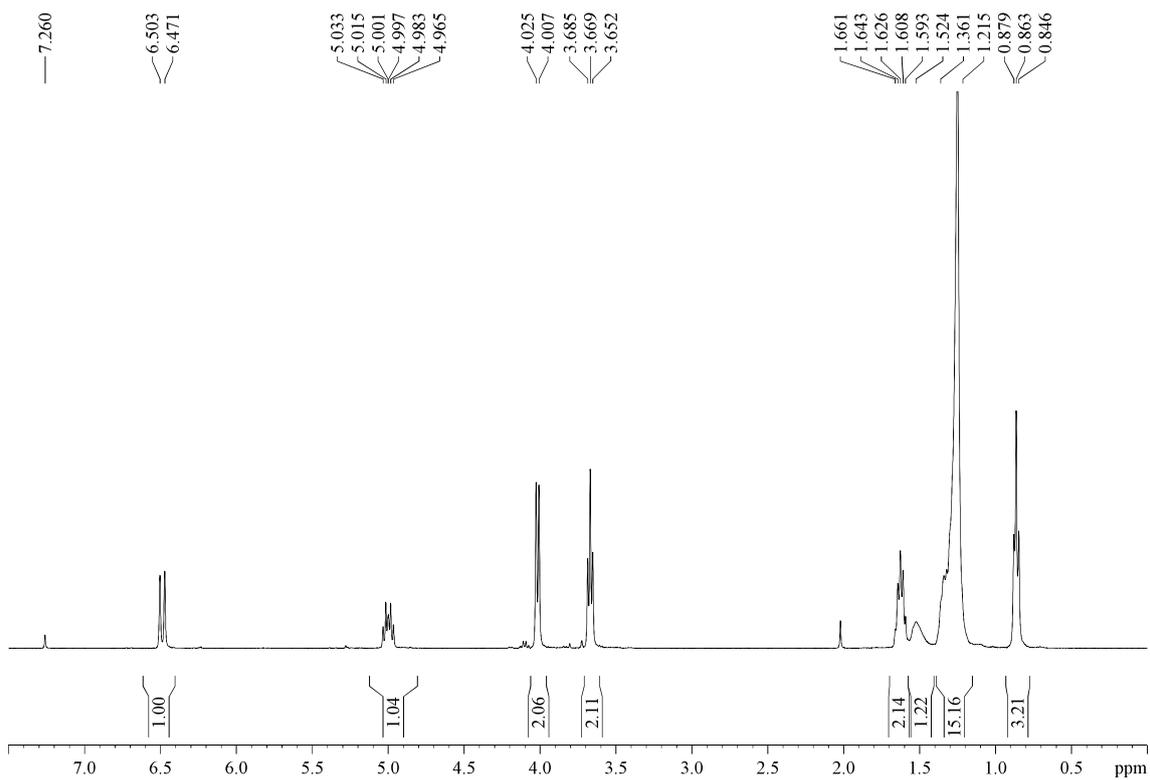
α,β -Unsaturated ester **1w** (404 mg, 1.67 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of allylic alcohols and yielded, after purification by column chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), alcohol **1c** (318 mg, 89%) as a white solid.

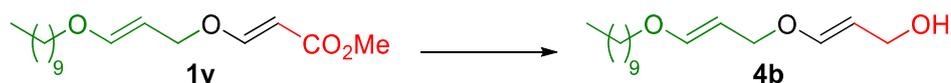
R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 14H), 1.52 (br s, 1H), 1.63 (tt, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.00 (dt, J = 12.6, 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 26.1 (t), 29.3 (t), 29.41 (t), 29.44 (t), 29.7 (t, 2C), 32.0 (t), 60.9 (t), 69.5 (t), 102.7 (d), 150.5 (d).

Elemental analysis: calcd for C₁₃H₂₆O₂ C 72.85, H 12.23, found C 72.92, H 12.04.



5.3.4.2.- (E)-3-(((E)-3-(Decyloxy)allyloxy)prop-2-en-1-ol (4b)

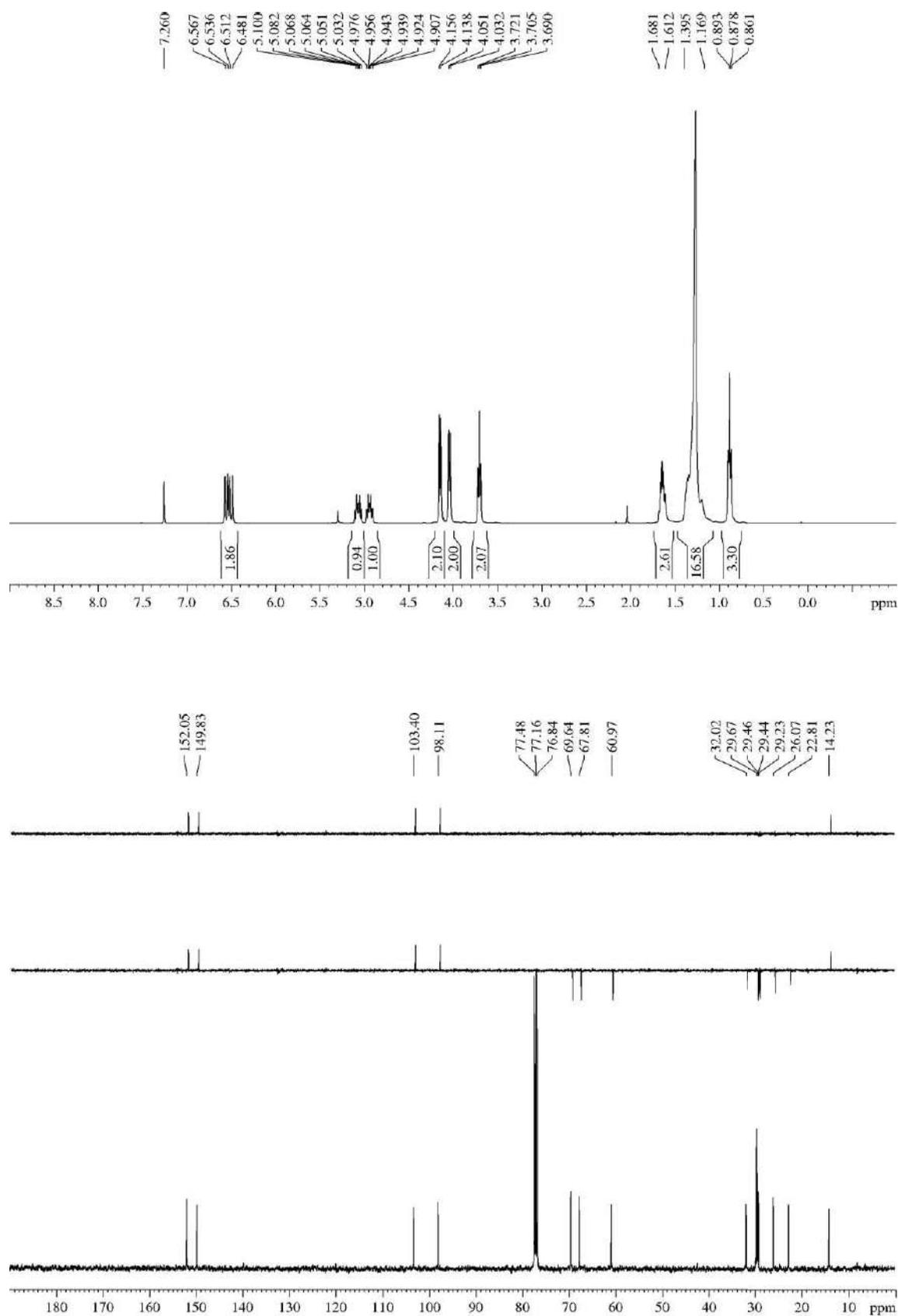
α,β -Unsaturated ester **1y** (57 mg, 0.19 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of allylic alcohols and, after purification by column chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7), alcohol **4b** (14 mg, 28%) was obtained as white solid.

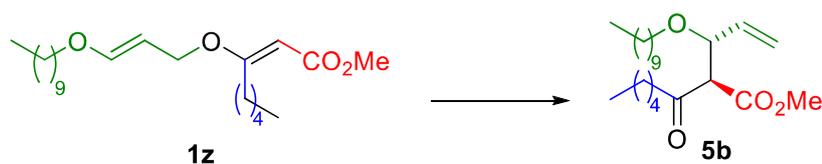
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17-1.40 (m, 16H), 1.61-1.68 (m, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.94 (dt, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 26.1 (t), 29.2 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.5 (t, C), 29.7 (t, 2C), 32.0 (t), 61.0 (t), 67.8 (t), 69.6 (t), 98.1 (d), 103.4 (d), 149.8 (d), 152.1 (d).

HRMS: the product decomposed to give 1-decanol before we could measure its mass.



5.3.5.- Methyl 2-(1-(decyloxy)allyl)-3-oxooctanoate (**5b**)⁷²

A solution of α,β-unsaturated ester **1z** (25 mg, 0.07 mmol) in toluene (1.4 mL, 0.05 M) was heated under reflux for 30 min. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2) to yield **5b** (colourless oil, 18 mg, 70%) as an inseparable 1.5/1 mixture of diastereomers (60:40 dr).

RF: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

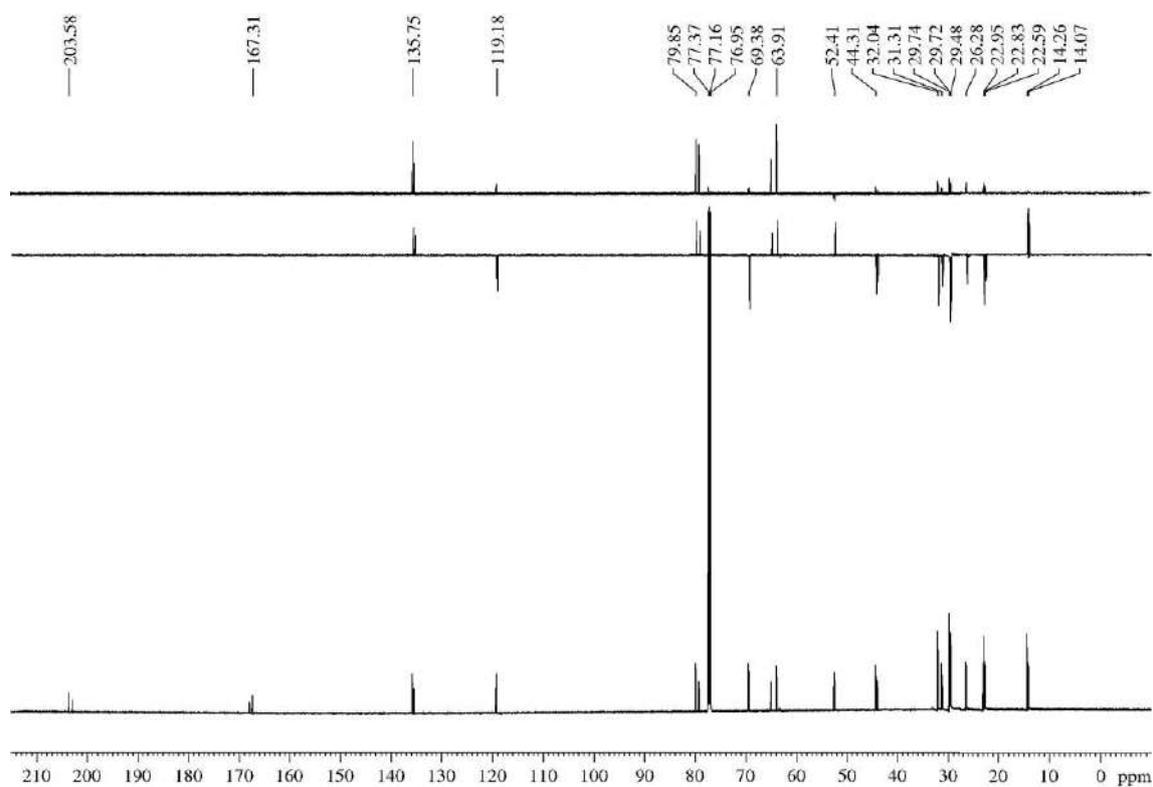
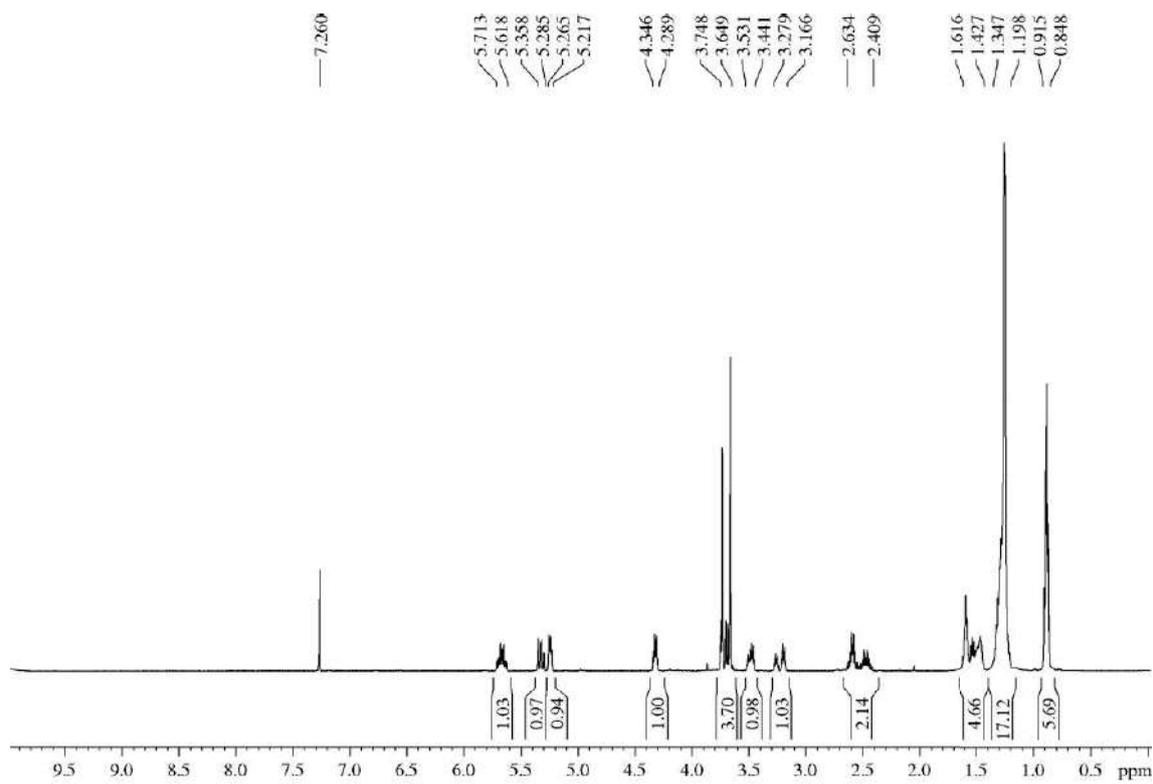
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.85-0.92 (m, 6H), 1.20-1.35 (m, 17H), 1.43-1.62 (m, 5H), 2.41-2.63 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.29-4.35 (m, 1H), 5.22-5.27 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 5.62-5.71 (m, 1H).

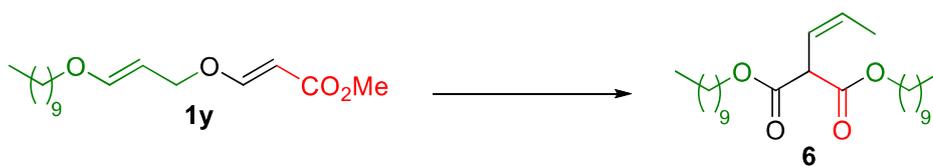
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃):⁷³ 14.1 (q), 14.3 (q), 25.6 (t), 22.8 (t), 23.0 (t), 26.3 (t), 29.5 (t), 29.72 (t), 29.74 (t), 31.3 (t), 32.0 (t), 44.3 (t), 52.4 (q), 63.9 (d), 69.4 (t), 79.9 (d), 119.2 (t), 135.8 (d), 167.3 (s), 203.6 (s).

HRMS: calcd for [(M + Na)⁺]: 391.2824, found 391.2824.

⁷² There is no description of ester **5a** due to it was postulated but never obtained.

⁷³ Most of the signals appears duplicated due to the diastereomeric mixture; the signals corresponding to the mayor isomer are given.



5.3.6.- (*E*)-Didecyl 2-(prop-1-en-1-yl)malonate (**6**)

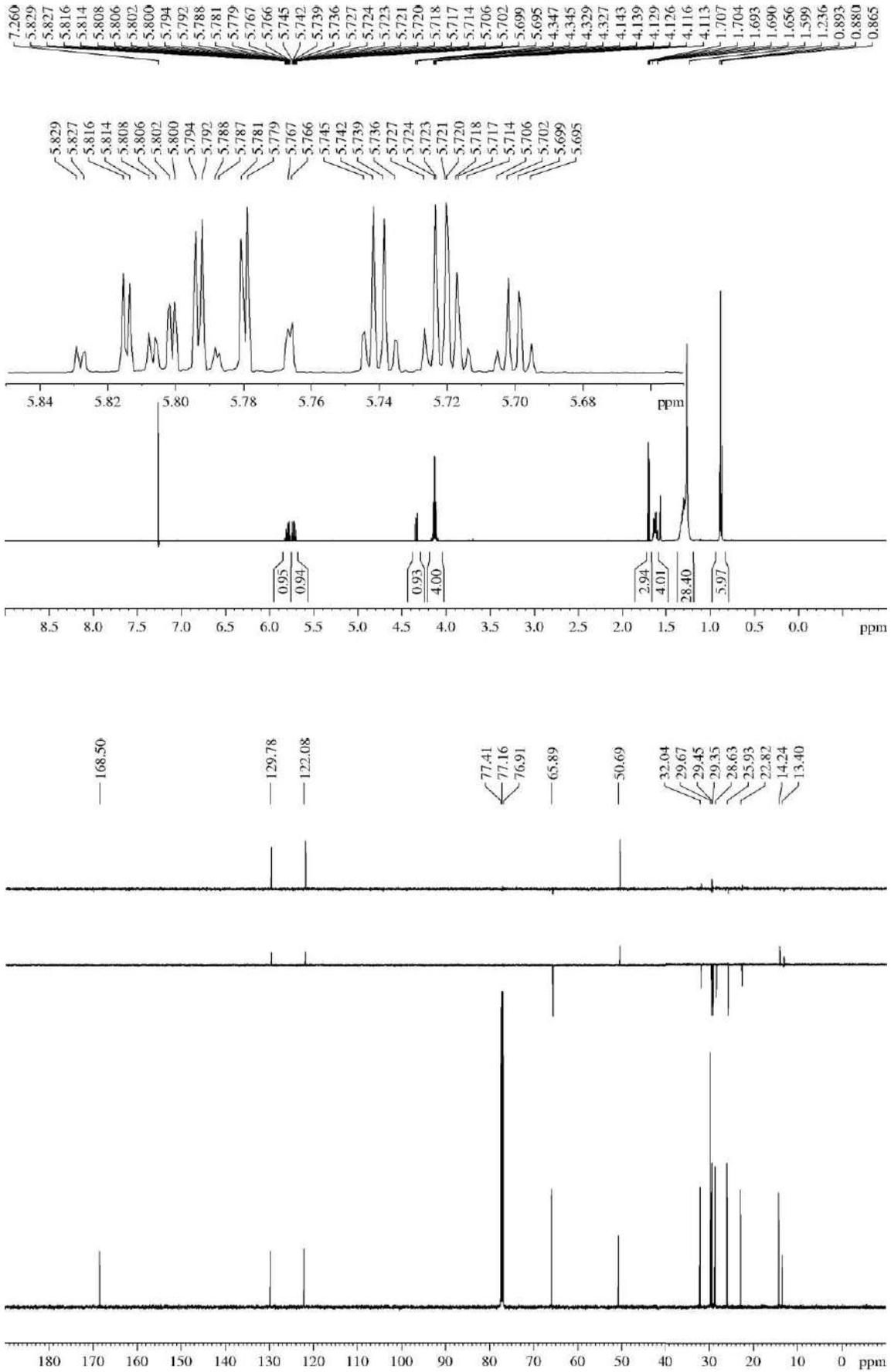
A solution of α,β -unsaturated ester **1y** (29 mg, 0.10 mmol) in toluene (1.9 mL, 0.05 M) was heated under reflux for 19 h. After that, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1) to yield **6** (15 mg, 75%) as a colourless oil.

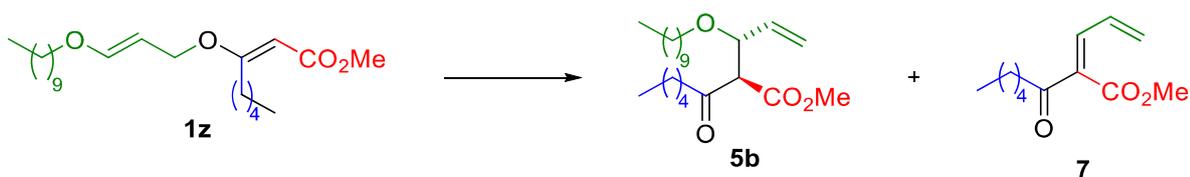
R_F: 0.81 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24-1.35 (m, 28H), 1.60-1.66 (m, 4H), 1.70 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 3H), 4.13 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 4H), 4.34 (dd, J = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 5.72 (ddq, J = 10.8, 9.5, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (dq, J = 10.7, 6.9, 1.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 13.4 (q), 14.2 (q, 2C), 22.8 (t, 2C), 25.9 (t, 2C), 28.6 (t, 2C), 29.4 (t, 2C), 29.5 (t, 2C), 29.7 (t, 4C), 32.0 (t, 2C), 50.7 (d), 65.9 (t, 2C), 122.1 (d), 129.8 (d), 168.5 (s, 2C).

HRMS: calcd for $[(M + Na)^+]$: 447.3450, found 447.3442.



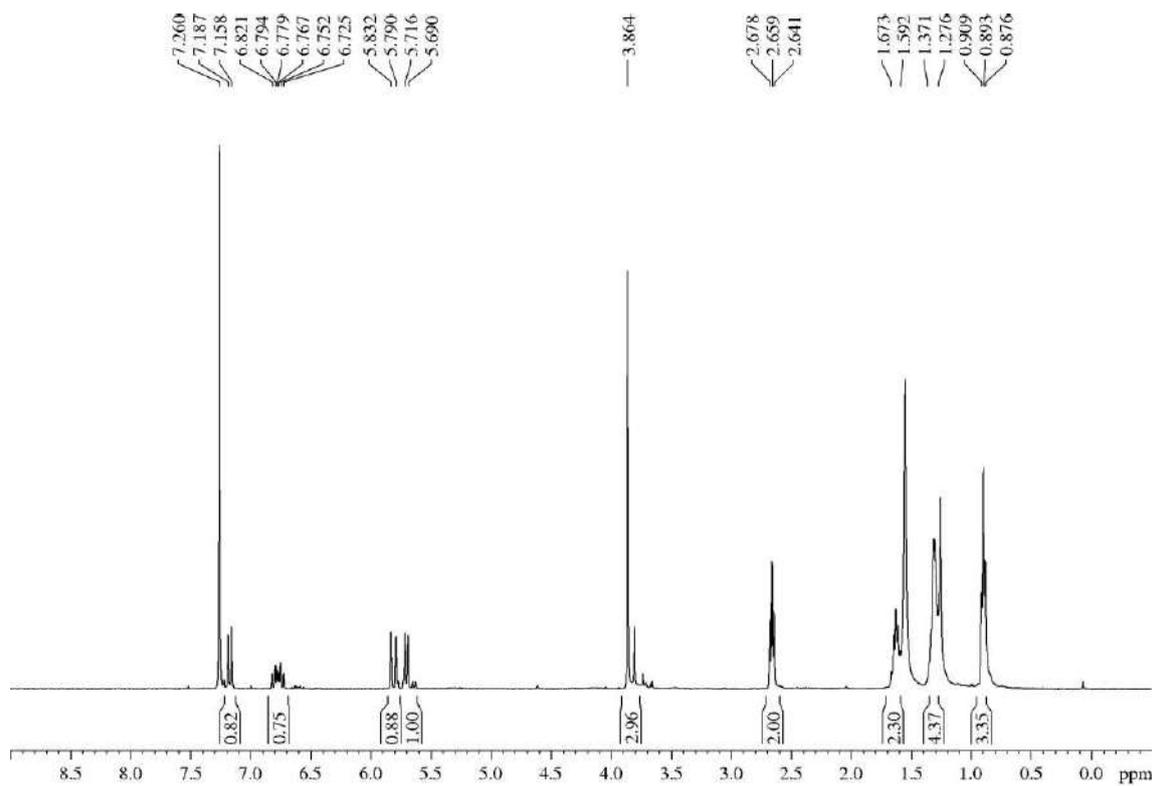
5.3.7.- Methyl (*Z*)-2-allylidene-3-oxooctanoate (**7**)

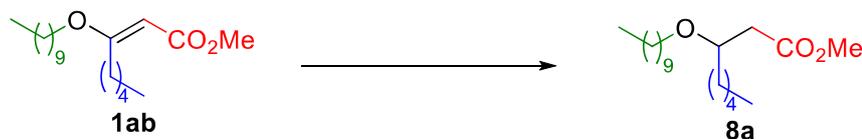
A solution of α,β -unsaturated ester **1z** (22 mg, 0.06 mmol) in toluene (1.2 mL, 0.05 M) was heated under reflux for 8 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7) to yield above described ketone **5b** (7 mg, 34%) and conjugated ketone **7** (13 mg, 30%), both as colourless oils.

R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 30/70 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 16.8 Hz), 6.77 (dt, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.4 Hz, 1H).

HRMS: calcd for [(M + Na)⁺]: 233.1154, found 233.1165.



5.3.8.- Description of esters **8**⁷⁴5.3.8.1.- Methyl 3-(decyloxy)octanoate (**8a**)

α,β -Unsaturated ester **1ab** (62 mg, 0.20 mmol) was submitted to the general procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers (1 atm, 22 h). The crude was purified by flash chromatography (10 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **8a** (53 mg, 91%) as a colourless oil.

Alternatively, **1ab** (92 mg, 0.30 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **8a** (72 mg, 77%).

R_F: 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

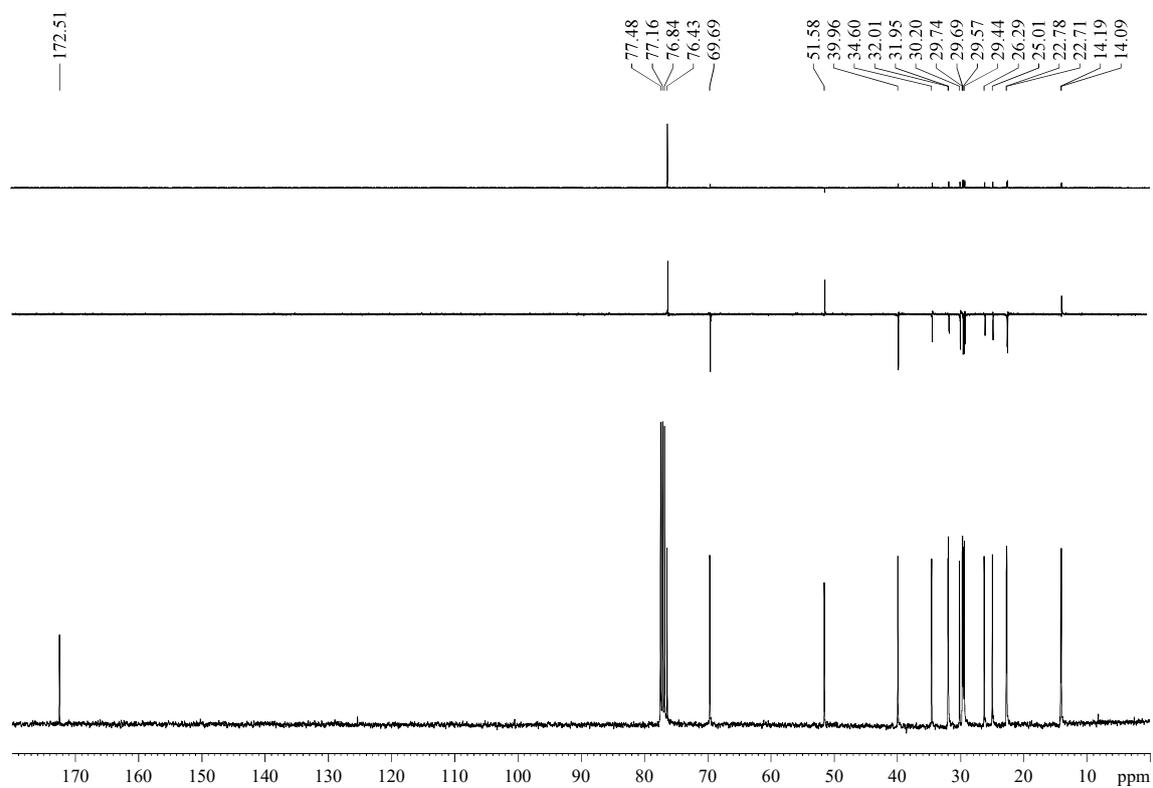
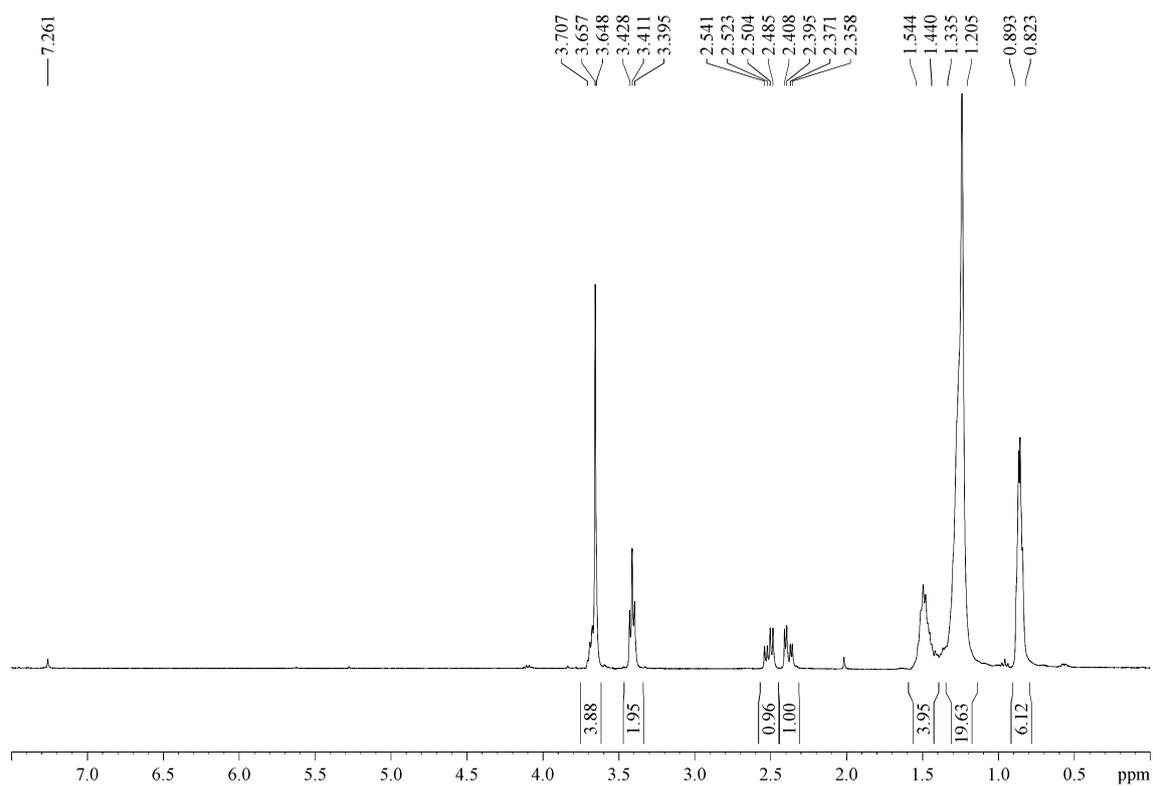
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.82-0.89 (m, 6H), 1.21-1.34 (m, 20 H), 1.44-1.54 (m, 4H), 2.38 (dd, *J* = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

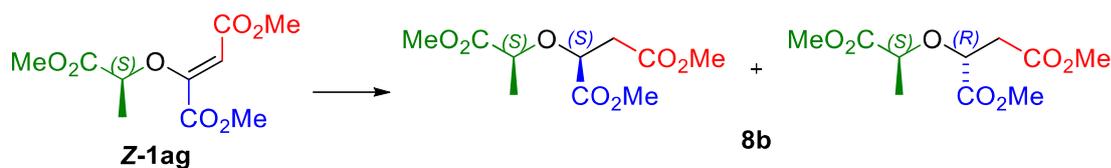
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.1 (q), 14.2 (q), 22.7 (t), 22.8 (t), 25.0, (t), 26.3 (t), 29.4 (t), 29.6 (t), 29.69 (t), 29.74 (t), 30.2 (t), 31.95 (t), 32.01 (t), 34.6 (t), 40.0 (t), 51.6 (q), 69.7 (t), 76.4 (d), 172.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 315 (M + H)⁺ (1), 283 (M – OMe)⁺ (1), 244 (M + H – *n*-pentyl)⁺ (1), 241 (M – CH₂CO₂Me)⁺ (7), 173 (M – decyl)⁺ (58), 158 (M – Odecyl)⁺ (62), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₉O₃ [(M + H)⁺]: 315.2899, found 315.2909; calcd for C₁₉H₃₈O₃Na [(M + Na)⁺]: 337.2719, found 337.2722.

⁷⁴ There is no description of ester **8f** due to it was postulated but never obtained.



5.3.8.2.- Dimethyl 2-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)succinate (**8b**)

α,β -Unsaturated ester **Z-1ag** (60 mg, 0.24 mmol) was submitted to the general procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers (1 atm, 1 h). $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed a 2/1 mixture of both diastereoisomers of triester **8b** (67:33 dr), which were separated by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40) yielding **8b-nonpolar** (19 mg, 32%) and **8b-polar** (38 mg, 64%) as colourless oils.

Nonpolar diastereoisomer:

R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 four times).

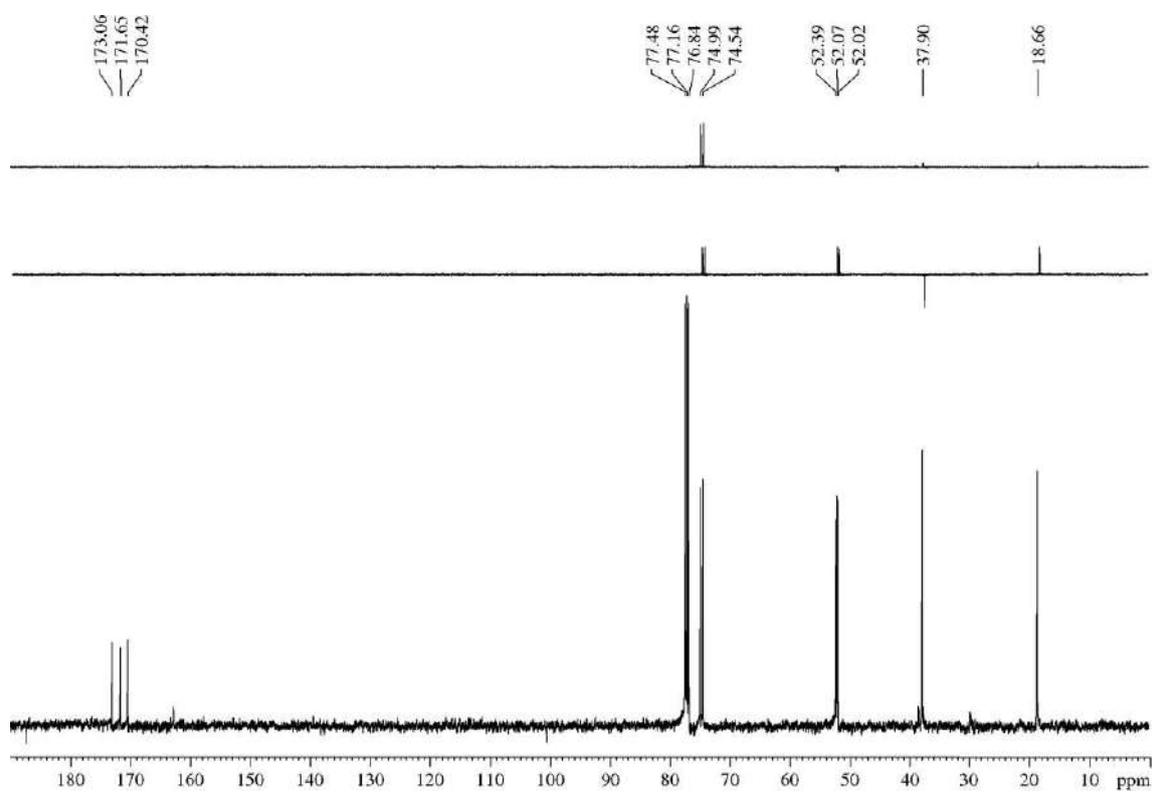
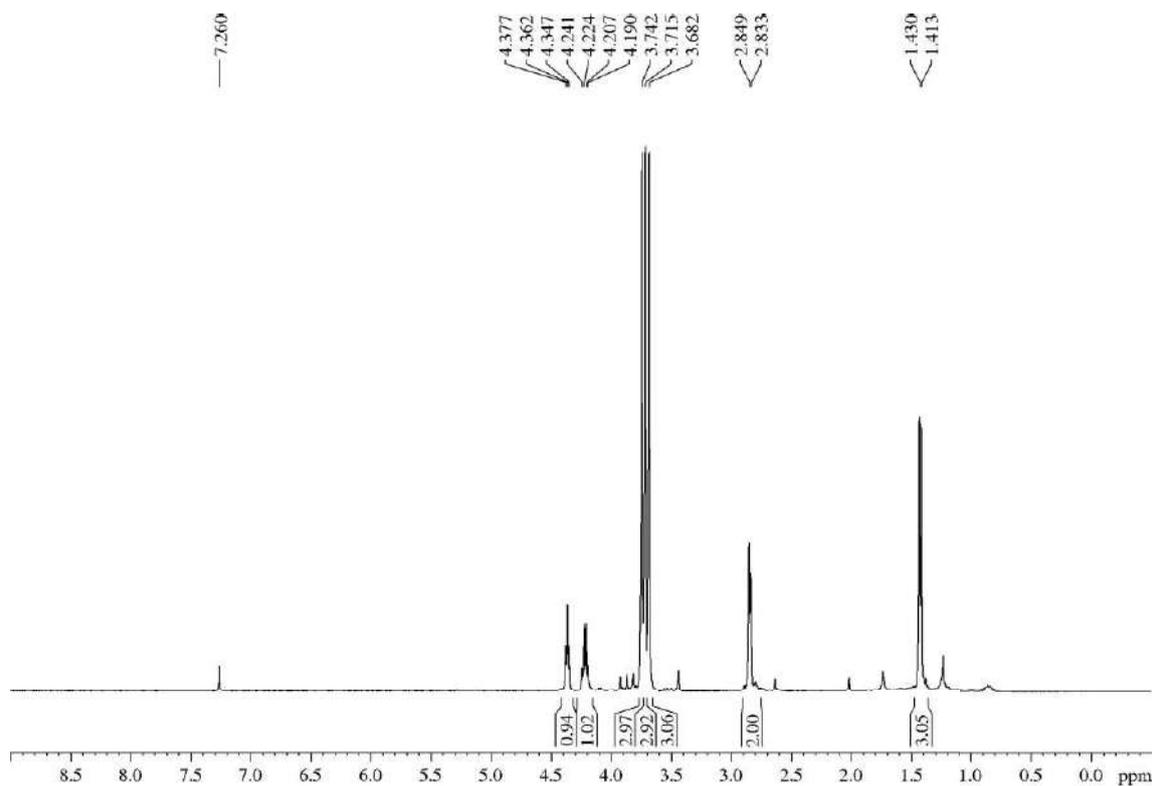
$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -69.8 (*c* 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.41 (d, $J = 1.42$ Hz, 3H), 2.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, δ , CDCl_3): 18.7 (q), 37.9 (t), 52.0 (q), 52.1 (q), 52.4 (q), 74.5 (d), 75.0 (d), 170.4 (s), 171.7 (s), 173.1 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 189 (43), 59 (100), 55 (40).

HRMS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$: 271.0794, found 271.0796.



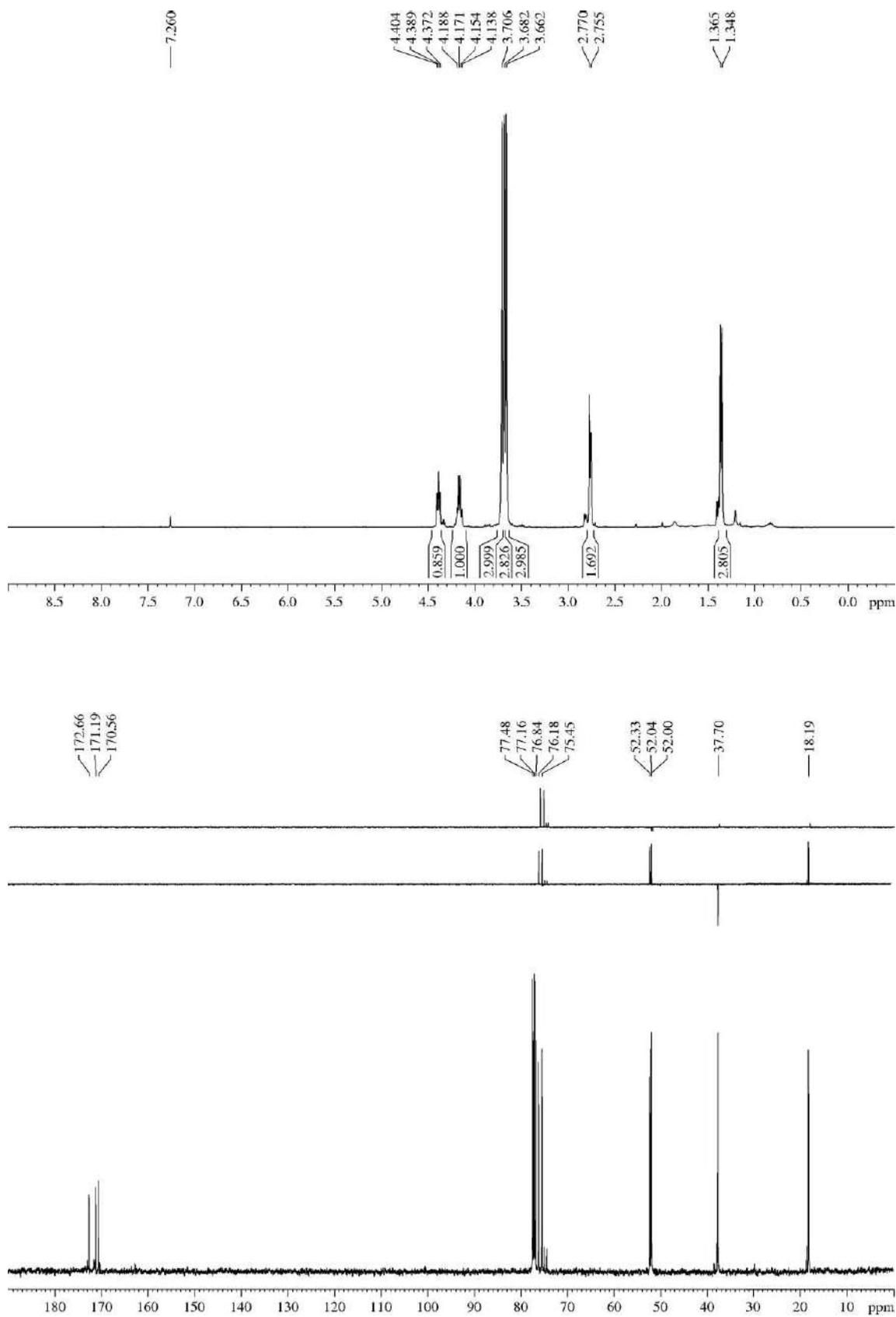
Polar diastereoisomer:

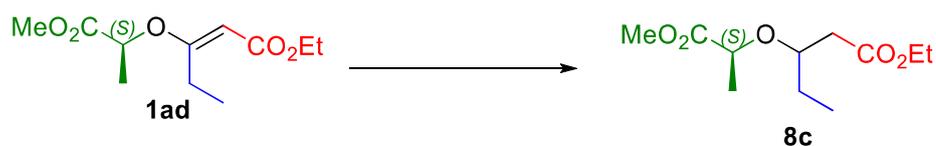
R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 four times).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 18.2 (q), 37.7 (t), 52.00 (q), 52.04 (q), 52.3 (q), 75.5 (d), 76.2 (d), 170.6 (s), 171.2 (s), 172.7 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 189 (43), 59 (100), 55 (40).



5.3.8.3.- Ethyl 3-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)pentanoate (8c)

α,β -Unsaturated ester **1ad** (330 mg, 1.43 mmol) was submitted to the general procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers (4 atm, 1 h). The crude was a yellowish oil which was not purified, and $^1\text{H-NMR}$ analysis revealed a 1.1/1 mixture of both diastereoisomers of diester **8c** (333 mg, 99%, 53:47 dr).⁷⁵

RF: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 85/15 two times).

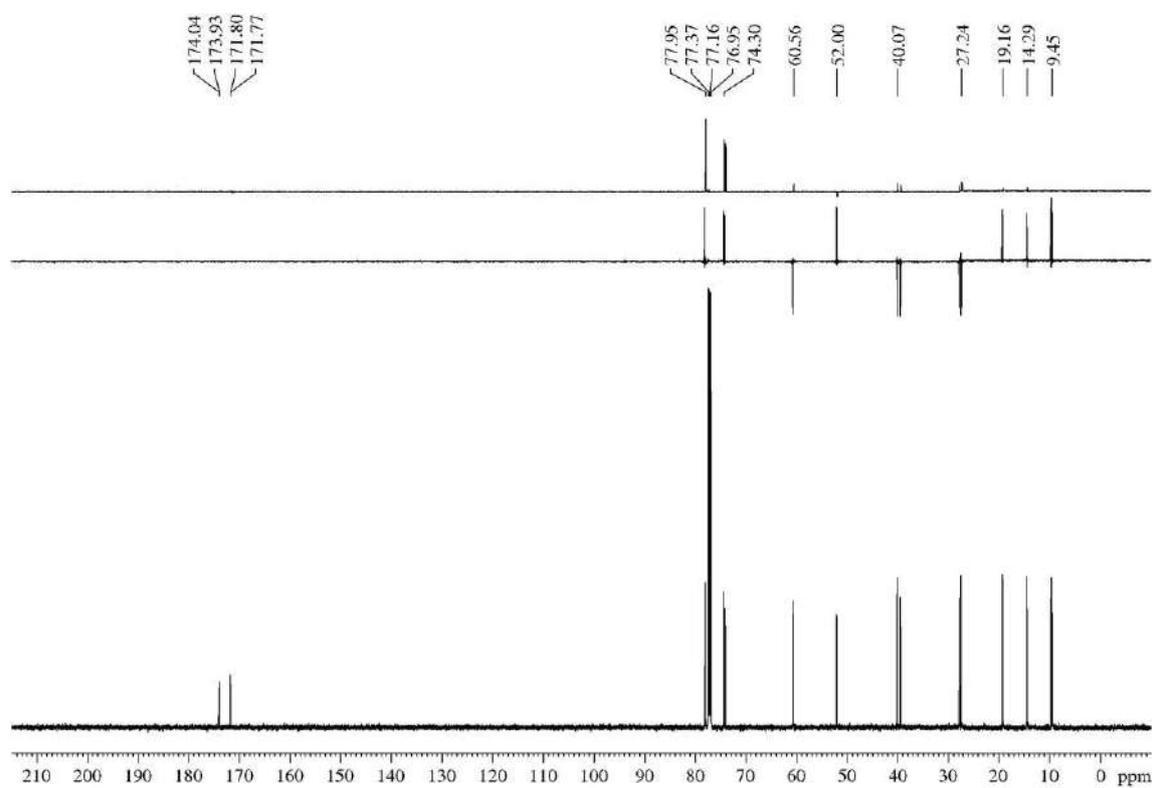
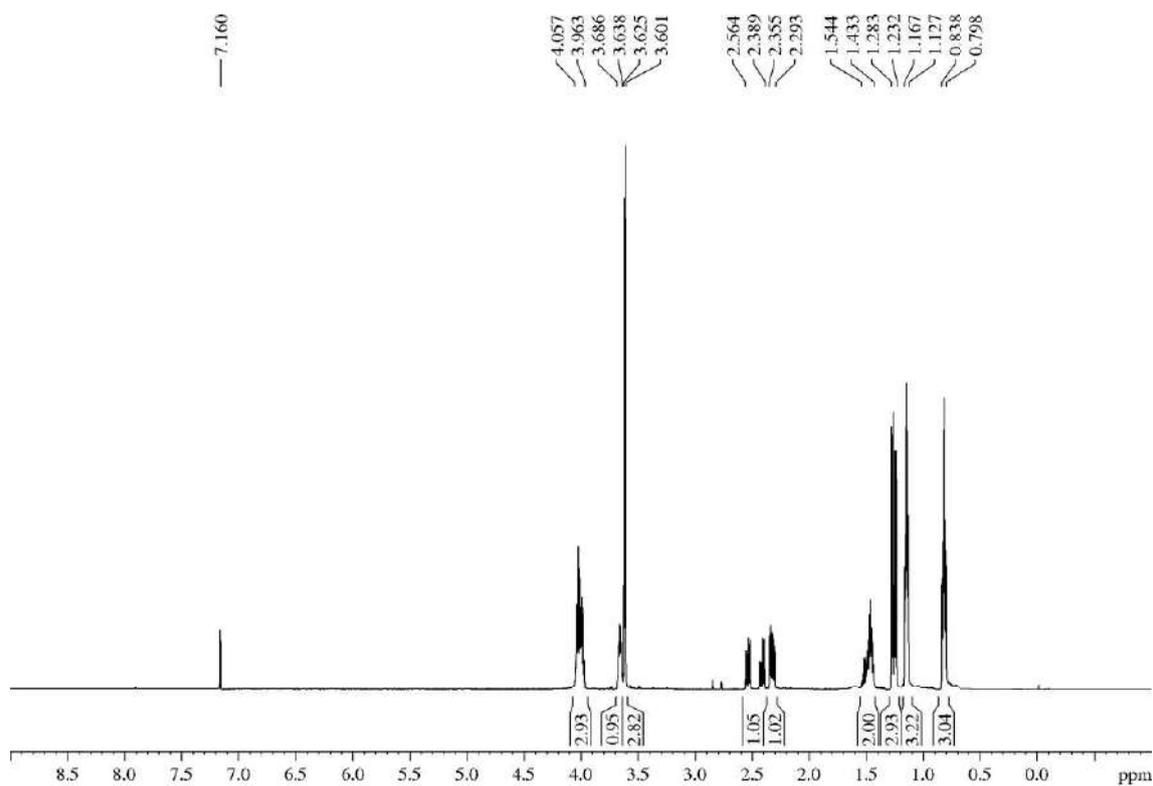
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, δ , CDCl_3): 0.80-0.84 (m, 3H), 1.13-1.17 (m, 3H), 1.23-1.28 (m, 3H), 1.43-1.54 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.39-2.56 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, δ , CDCl_3): 9.5 (q), 14.3 (q), 19.2 (q), 27.2 (t), 40.1 (t), 52.0 (q), 60.6 (t), 74.3 (d), 78.0 (d), 171.8 (s), 174.0 (s).

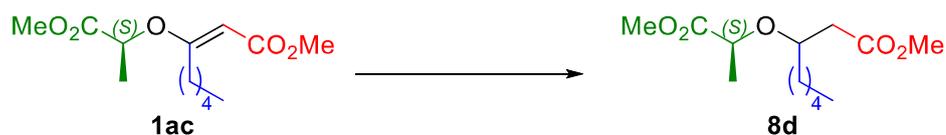
MS (EI) m/z (relative intensity): 187 ($\text{M} - \text{OEt}$)⁺ (6), 173 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Me}$)⁺ (43), 145 (15), 129 (91), 55 (100).

HRMS: calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M} - \text{CO}_2\text{Me}$]⁺: 173.1178, found 173.1171.

⁷⁵ In $^1\text{H-NMR}$, a subtle difference between both isomers can be noted in the methoxy group. In $^{13}\text{C-NMR}$, signals mostly appear slightly duplicated. The difference between both isomers is so tiny that they were considered as an only product in the above description of the signals.



5.3.8.4.- Methyl 3-(((*S*)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)octanoate (**8d**)



α,β -Unsaturated ester **1ac** (693 mg, 2.68 mmol) was submitted to the general procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers (4 atm, 1 h). $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed a 1/1 mixture of both diastereoisomers of diester **8d** (50:50 dr), which were separated by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) yielding **8d-nonpolar** (317 mg, 46%) and **8d-polar** (317 mg, 46%) as colourless oils.

Nonpolar diastereoisomer:

R_F : 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

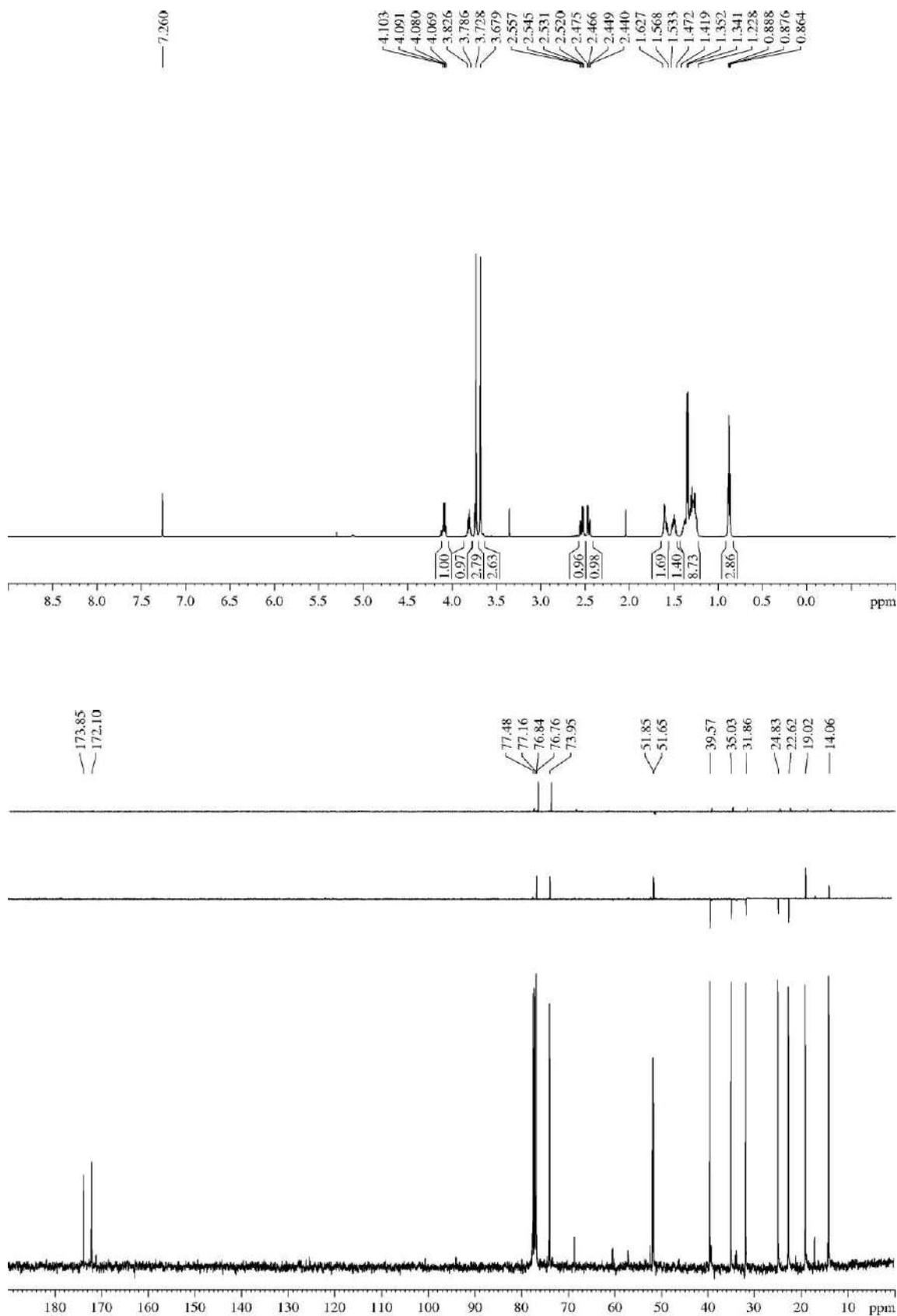
$[\alpha]_D^{25}$ -29.0 (*c* 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 6H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H).

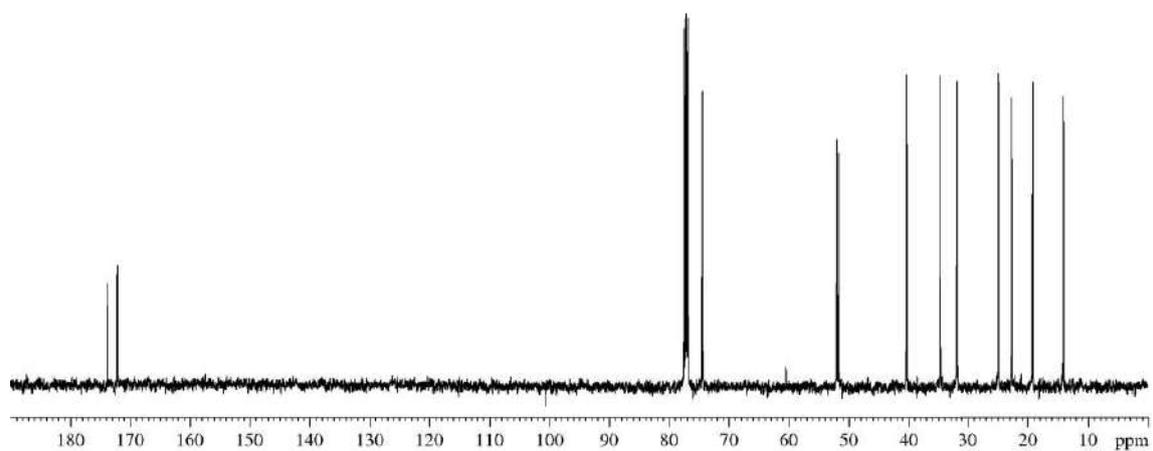
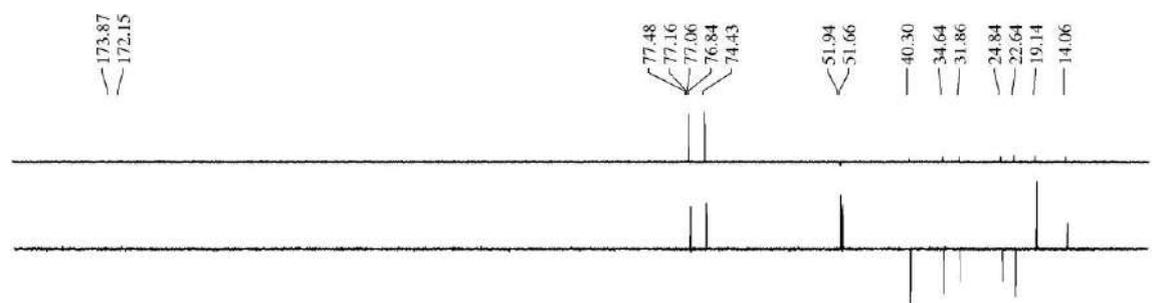
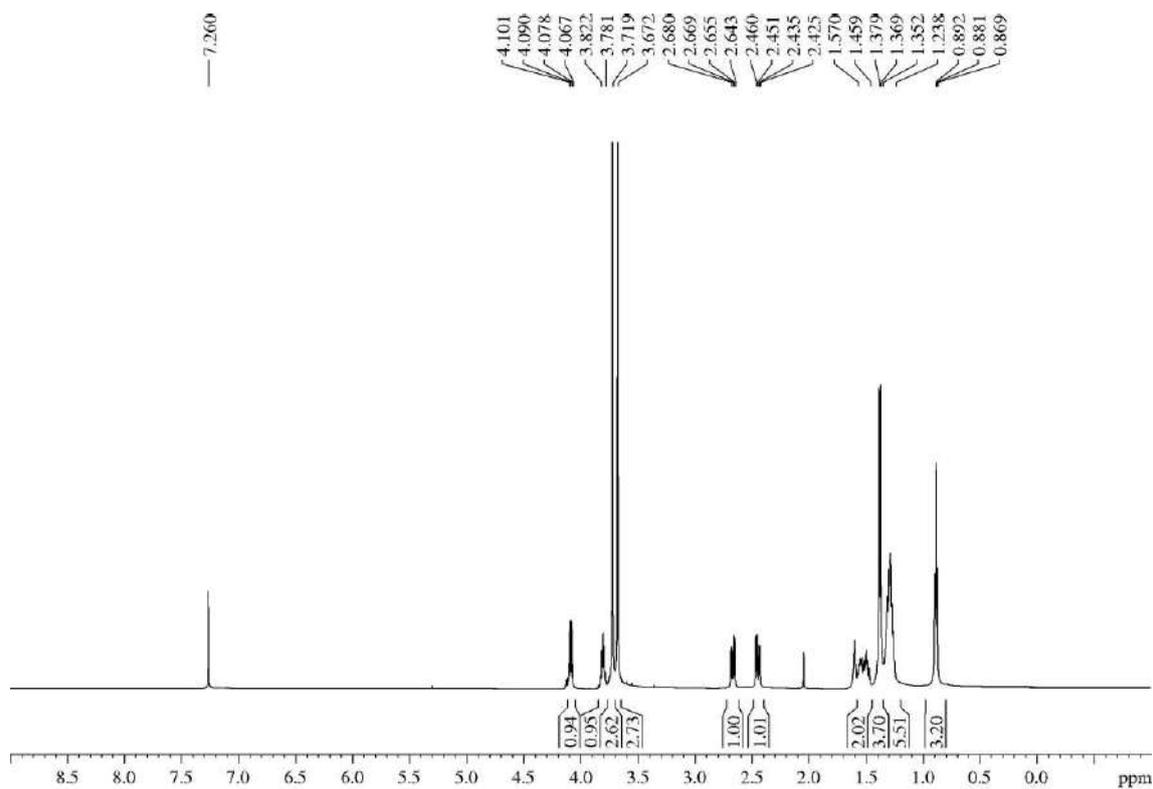
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, δ , CDCl_3): 14.1 (q), 19.0 (q), 22.6 (t), 24.8 (t), 31.9 (t), 35.0 (t), 39.6 (t), 51.7 (q), 51.9 (q), 74.0 (d), 76.8 (d), 172.1 (s), 173.9 (s).

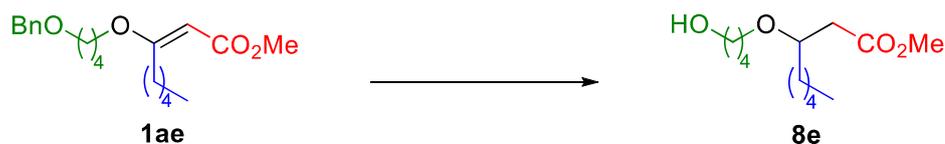
MS (EI) m/z (relative intensity): 261 ($\text{M} + \text{H}^+$) (1), 201 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Me}^+$) (26), 189 ($\text{M} - n\text{-pentyl}^+$) (4), 173 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{Me}^+$) (8), 157 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{CH}(\text{O})\text{CO}_2\text{Me}^+$) (81), 143 ($\text{M} - 2 \text{CO}_2\text{Me}^+$) (1), 55 (100).

HRMS: calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 261.1702, found 261.1689.



Polar diastereoisomer:**R_F:** 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 85/15). $[\alpha]_D^{25}$ -43.8 (*c* 1.0, CHCl₃).**¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃):** 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.35 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 2.44 (dd, *J* = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H).**¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃):** 14.1 (q), 19.0 (q), 22.6 (t), 24.8 (t), 31.9 (t), 35.0 (t), 39.6 (t), 51.7 (q), 51.9 (q), 74.0 (d), 76.8 (d), 172.1 (s), 173.9 (s).**MS (EI) m/z (relative intensity):** 201 (M – CO₂Me)⁺ (21), 189 (M – *n*-pentyl)⁺ (4), 173 (M – CH₃CHCO₂Me)⁺ (9), 157 (M – CH₃CH(O)CO₂Me)⁺ (65), 125 (100).**HRMS:** calcd for C₁₁H₂₁O₃ [(M – CO₂Me)⁺]: 201.1491, found 201.1500.



5.3.8.5.- Methyl 3-(4-hydroxybutoxy)octanoate (**8e**)

A mixture of ester **1ae** (58 mg, 0.18 mmol) and 10 wt. % Pd(OH)₂ on carbon (6 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) in EtOAc (1.8 mL, 0.1 M) was hydrogenated at 4 atm of pressure for 30 min. Then, 5 wt. % rhodium on alumina (36 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) was added and the mixture was again hydrogenated at 4 atm of pressure for 14 h. After that, it was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with Et₂O (150 mL), concentrated and purified by flash chromatography (8 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to give **8e** (44 mg, 100%) as a colourless oil.

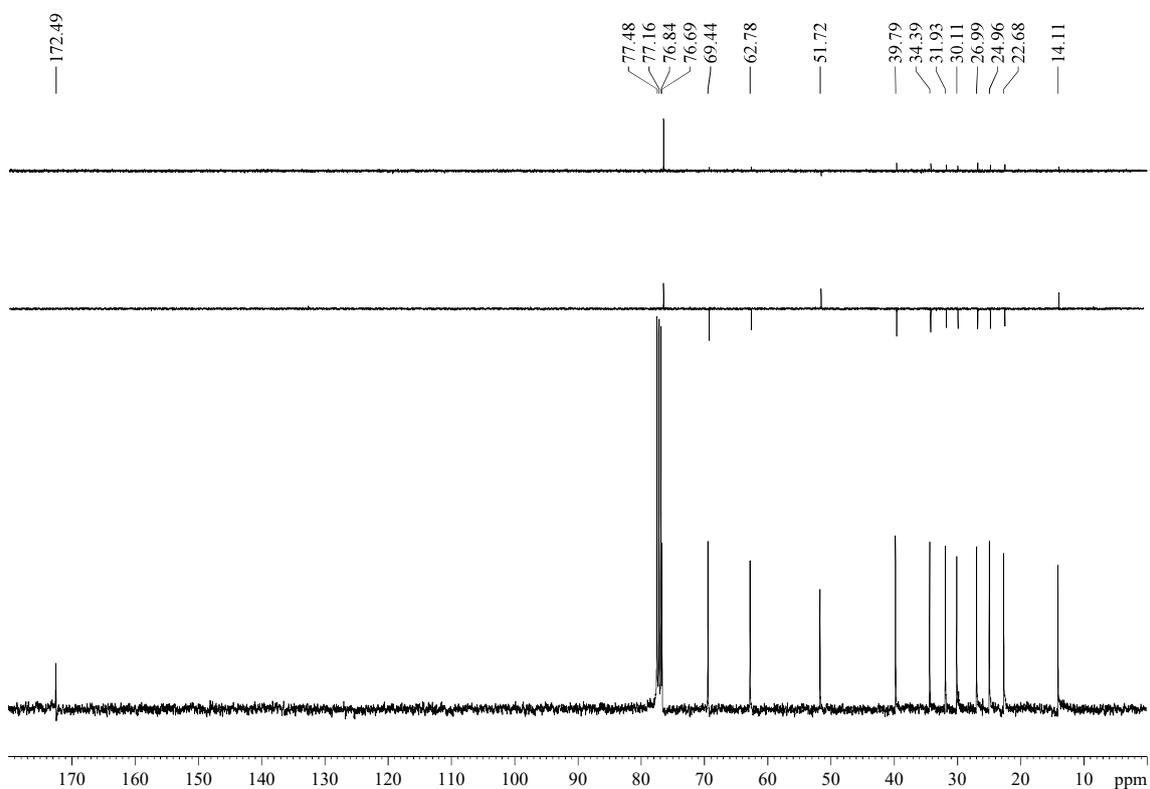
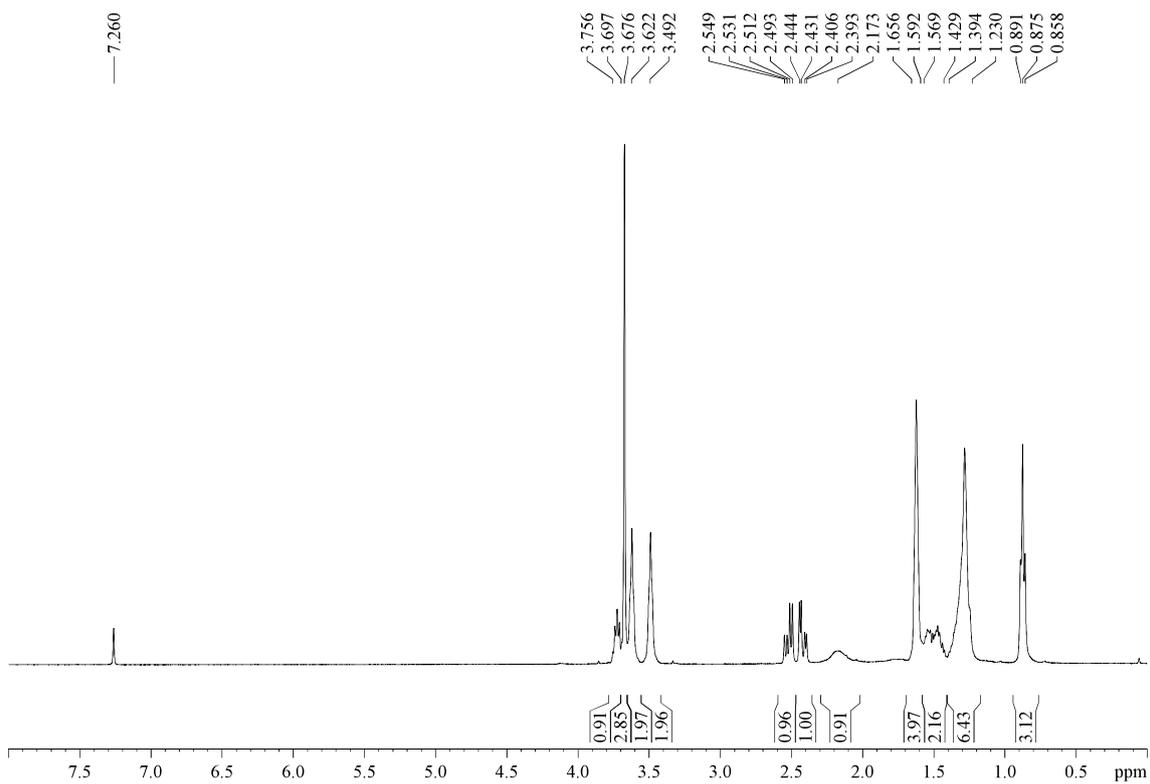
R_F: 0.14 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

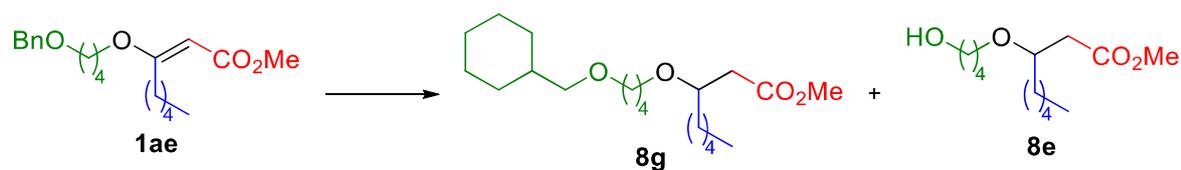
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.23-1.39 (m, 6H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 4H), 2.17 (br s, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 3.49 (br t, 2H), 3.62 (br t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 25.0 (t), 27.0 (t), 30.1 (t), 31.9 (t), 34.4 (t), 39.8 (t), 51.7 (q), 62.8 (t), 69.5 (t), 76.7 (d), 172.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 175 (M - *n*-pentyl)⁺ (2), 173 (M - CH₂CO₂Me or M - HO(CH₂)₄)⁺ (15), 157 (M - HO(CH₂)₄O)⁺ (8), 73 (100).

HRMS: calcd for C₈H₁₅O₄ [(M - *n*-pentyl)⁺]: 175.0970, found 175.0965.



5.3.8.6.- Methyl 3-(4-(cyclohexylmethoxy)butoxy)octanoate (**8g**)

A mixture of ester **1ae** (56 mg, 0.17 mmol) was submitted to the general procedure for the Rh-based hydrogenation of vinyl ethers (4 atm, 6 h). The crude was purified by flash chromatography (8 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to give **8g** (50 mg, 88%) as a reddish oil, together with the above described ester **8e** (4.2 mg, 10%).

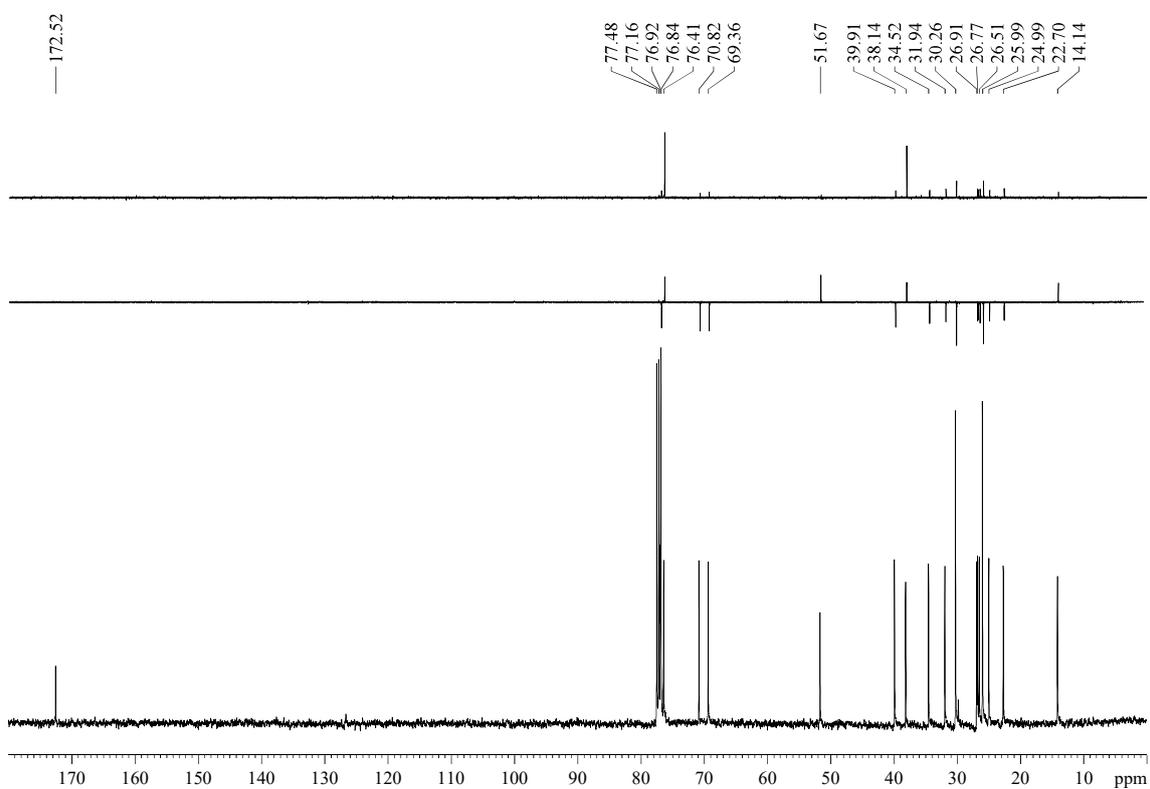
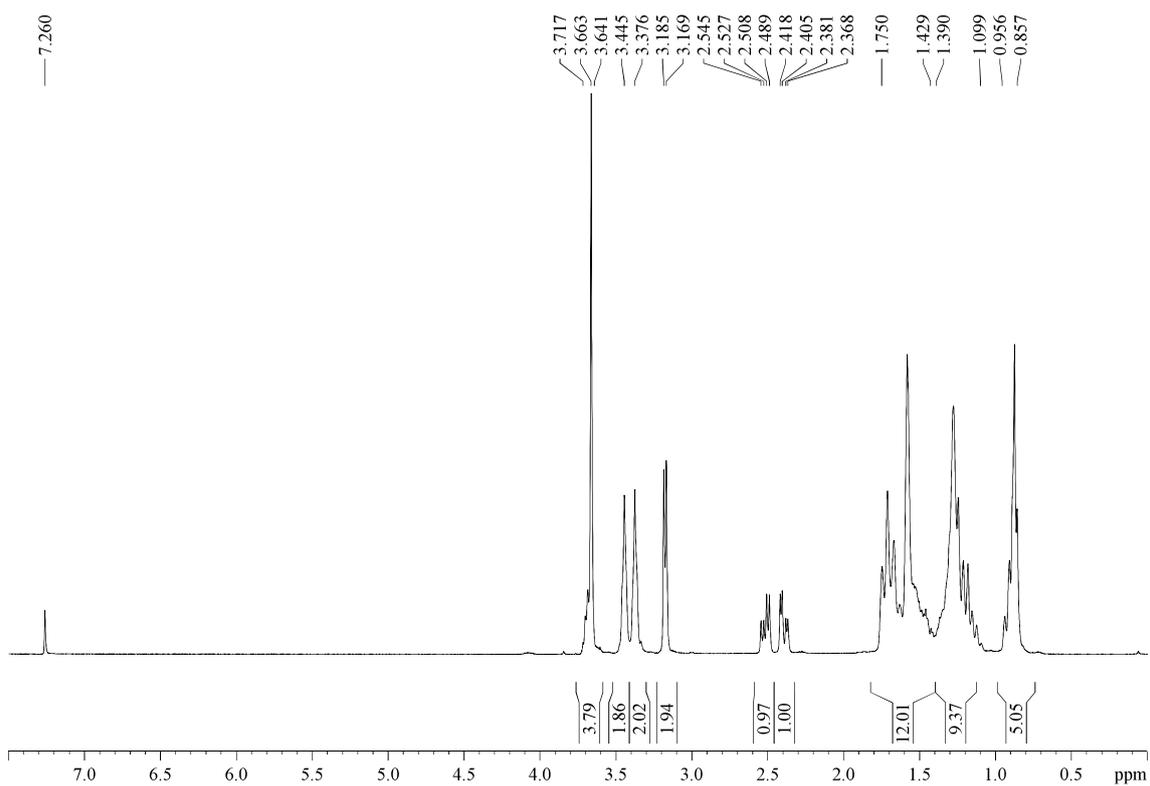
R_F: 0.67 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

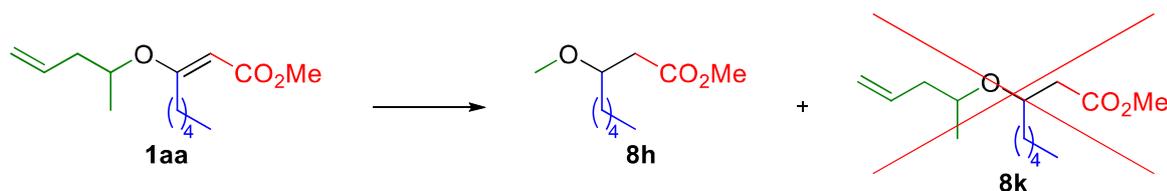
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.86-0.86 (m, 5H), 1.10-1.39 (m, 9H), 1.43-1.75 (m, 12H), 2.39 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 25.0 (t), 26.0 (t, 2C), 26.5 (t), 26.8 (t), 26.9 (t), 30.3 (t, 2C), 31.9 (t), 34.5 (t), 38.1 (d), 39.9 (t), 51.7 (q), 69.4 (t), 70.8 (t), 76.4 (d), 76.9 (t), 172.5 (s).

MS (EI) m/z (relative intensity): 245 (M – CH₂-cyclohexyl)⁺ (1), 185 (13), 157 (9), 97 (54), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₅O₄ [(M – CH₂-cyclohexyl)⁺]: 245.1753, found 245.1758.



5.3.8.7.- Methyl 3-methoxyoctanoate (8h)

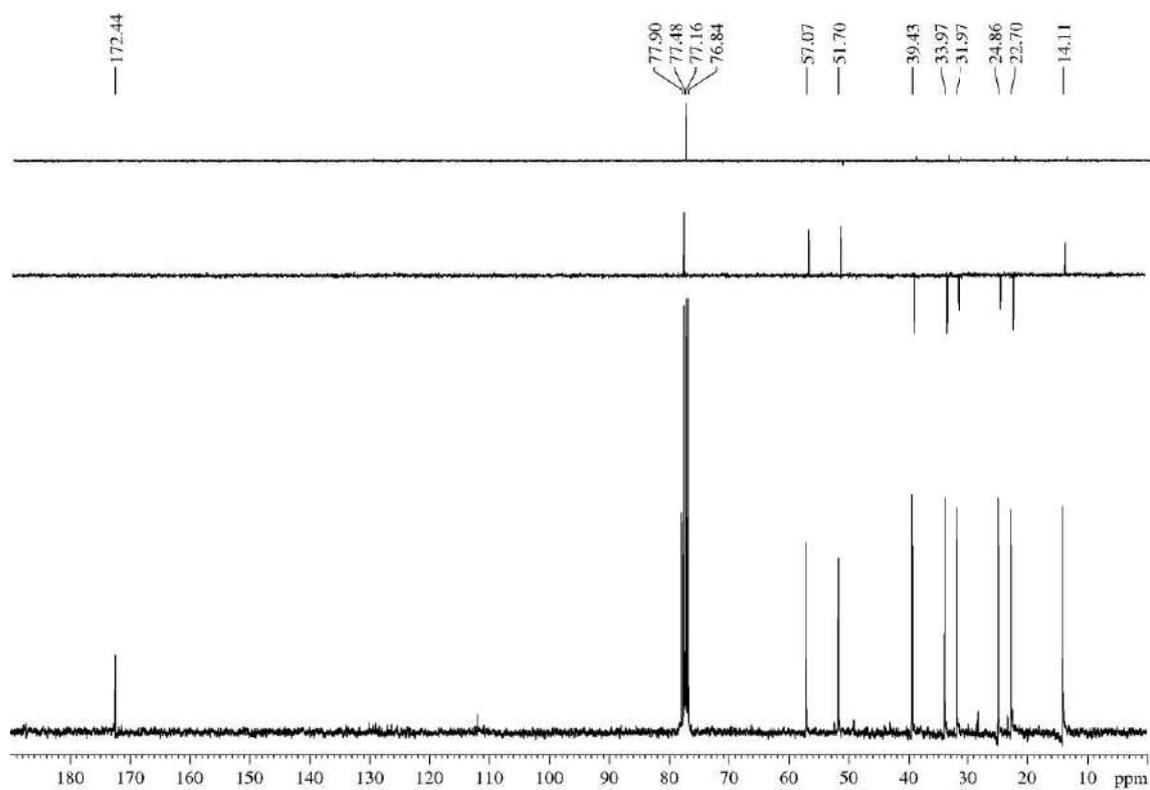
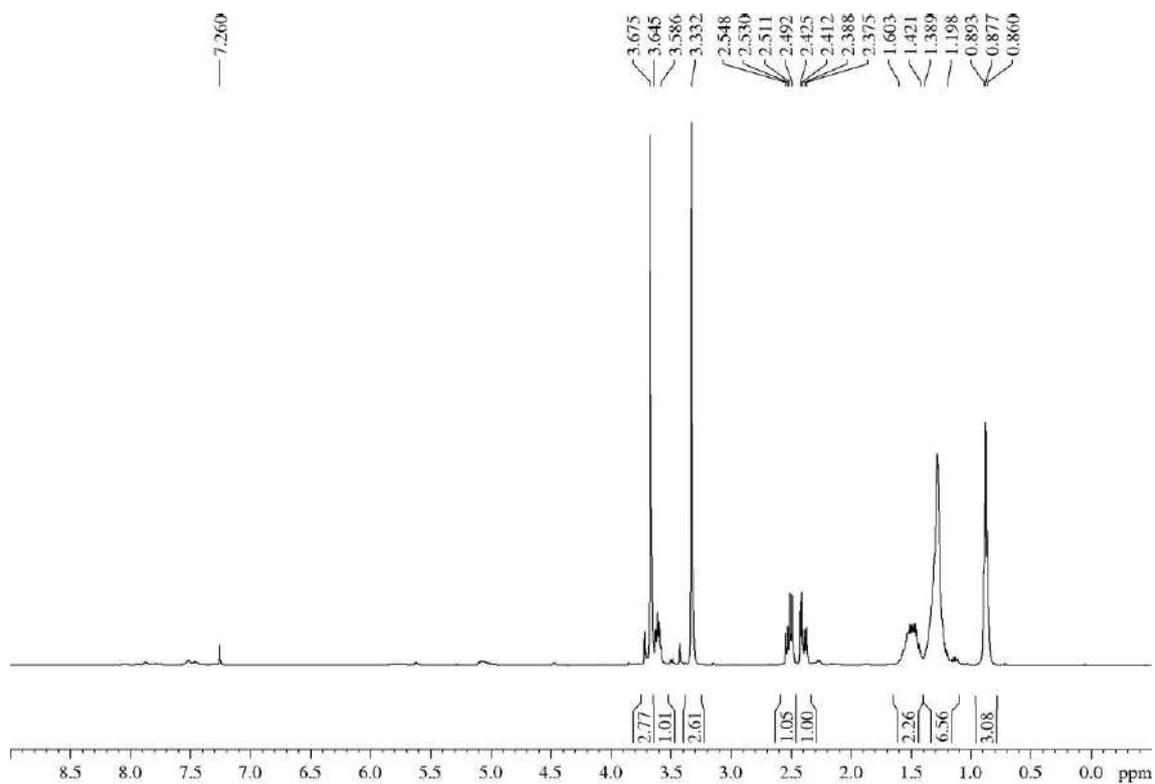
To a solution of α,β -unsaturated ester **1aa** (120 mg, 0.50 mmol) in DCM (2 mL, 0.25 M) were added, consecutively and under Ar atmosphere, MeOH (0.03 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv), TES (0.12 mL, 0.75 mmol, 1.5 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.06 mL, 0.50 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred for 27 h (it was observed no difference by TLC analysis since 5 h), and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield undesired ester **8h** (30 mg, 32%) as a thick colourless oil.

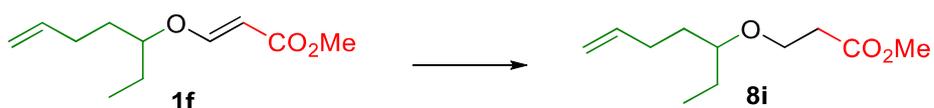
R_F: 0.58 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20-1.39 (m, 6H), 1.42-1.60 (m, 2H), 2.40 (dd, $J = 15.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.7 (t), 24.9 (t), 32.0 (t), 34.0 (t), 39.4 (t), 51.7 (q), 57.1 (q), 77.9 (d), 172.4 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 211.1310, found 211.1311.



5.3.8.8.- Methyl 3-(hept-6-en-3-yloxy)propanoate (8i)

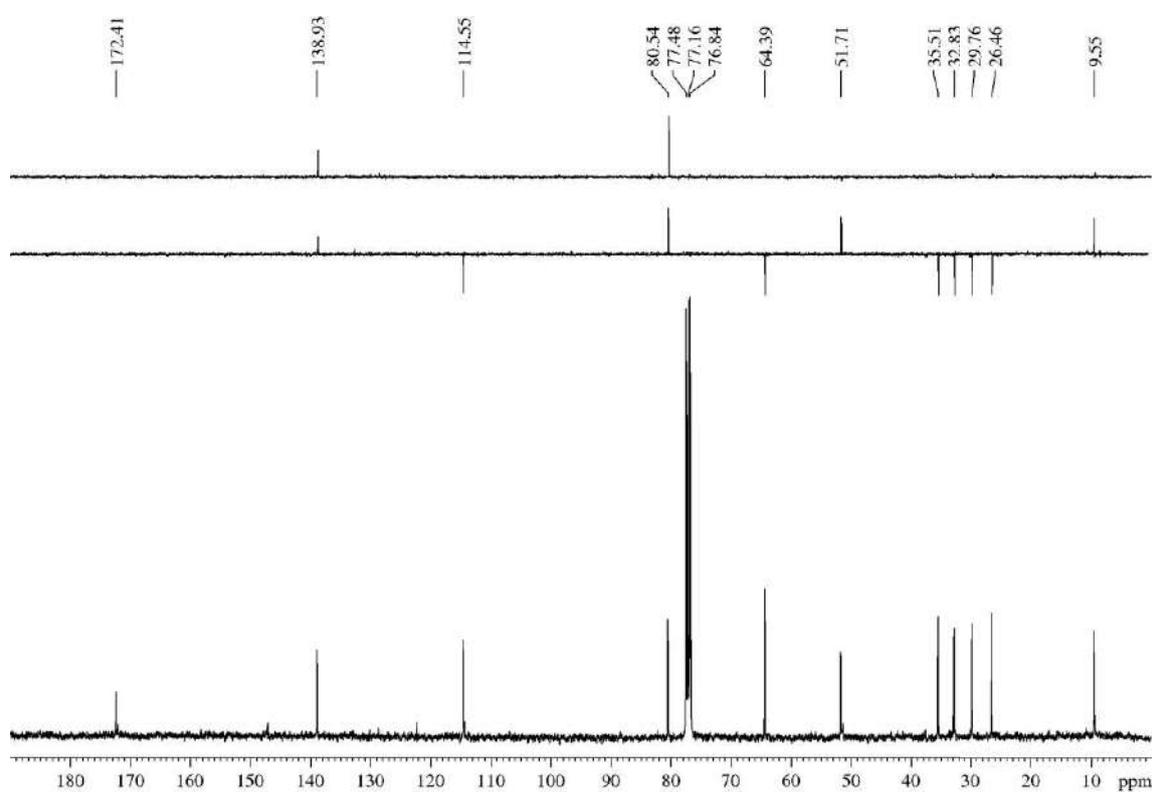
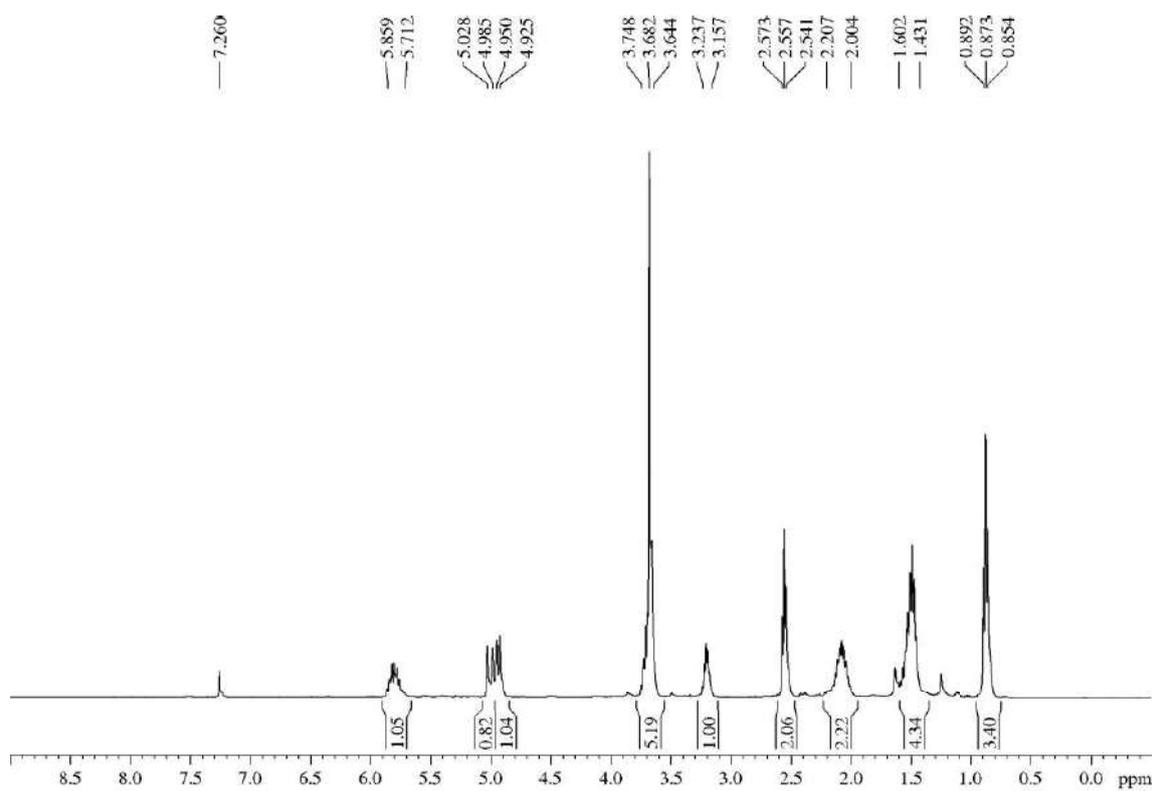
α,β -Unsaturated ester **1f** (96 mg, 0.49 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers and yielded, after purification by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), ester **8i** (85 mg, 87%) as a thick colourless oil.

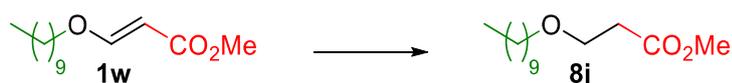
R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 three times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.87 (t, *J* = Hz, 3H), 1.43-1.60 (m, 4H), 2.00-2.21 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = Hz, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.71-5.86 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 9.6 (q), 26.5 (t), 29.8 (t), 32.8 (t), 35.5 (t), 51.7 (q), 64.4 (t), 80.5 (d), 114.6 (t), 138.9 (d), 172.4 (s).

HRMS: calcd for C₁₁H₂₀O₃Na [(M + Na)⁺]: 223.1310, found 223.1306.



5.3.8.9.- Methyl 3-(decyloxy)propanoate (8j)

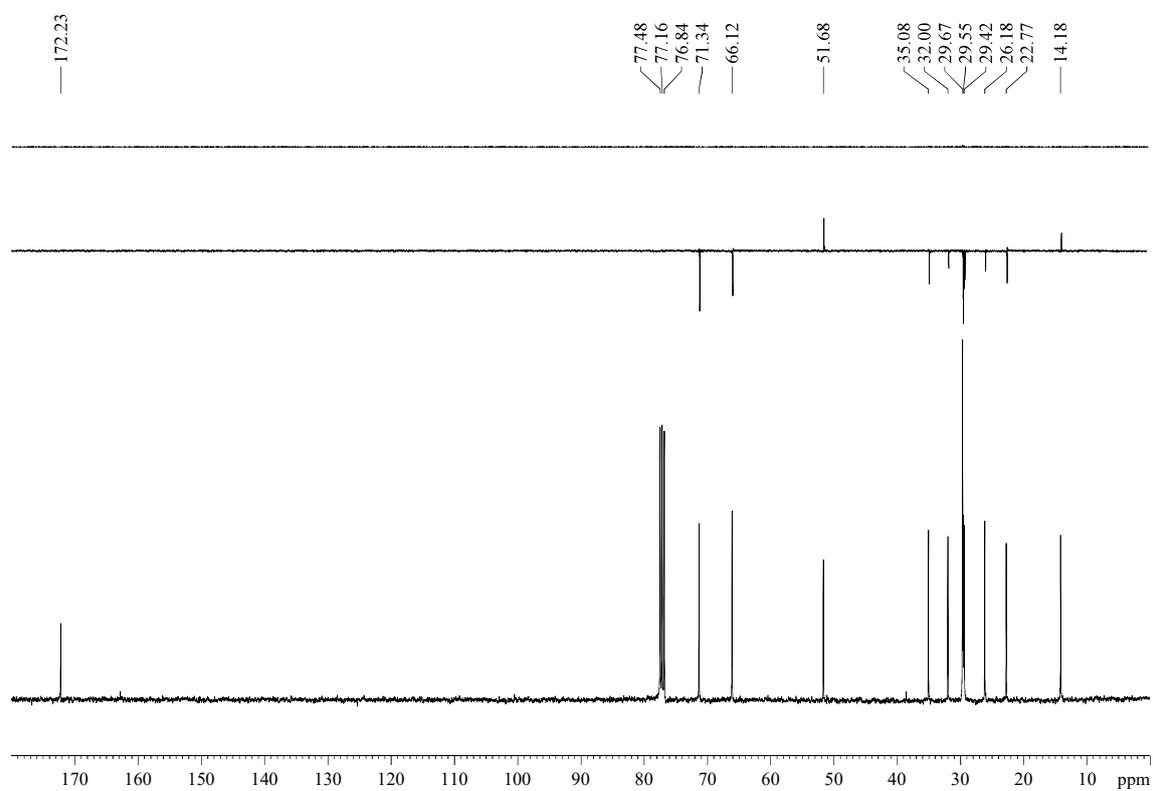
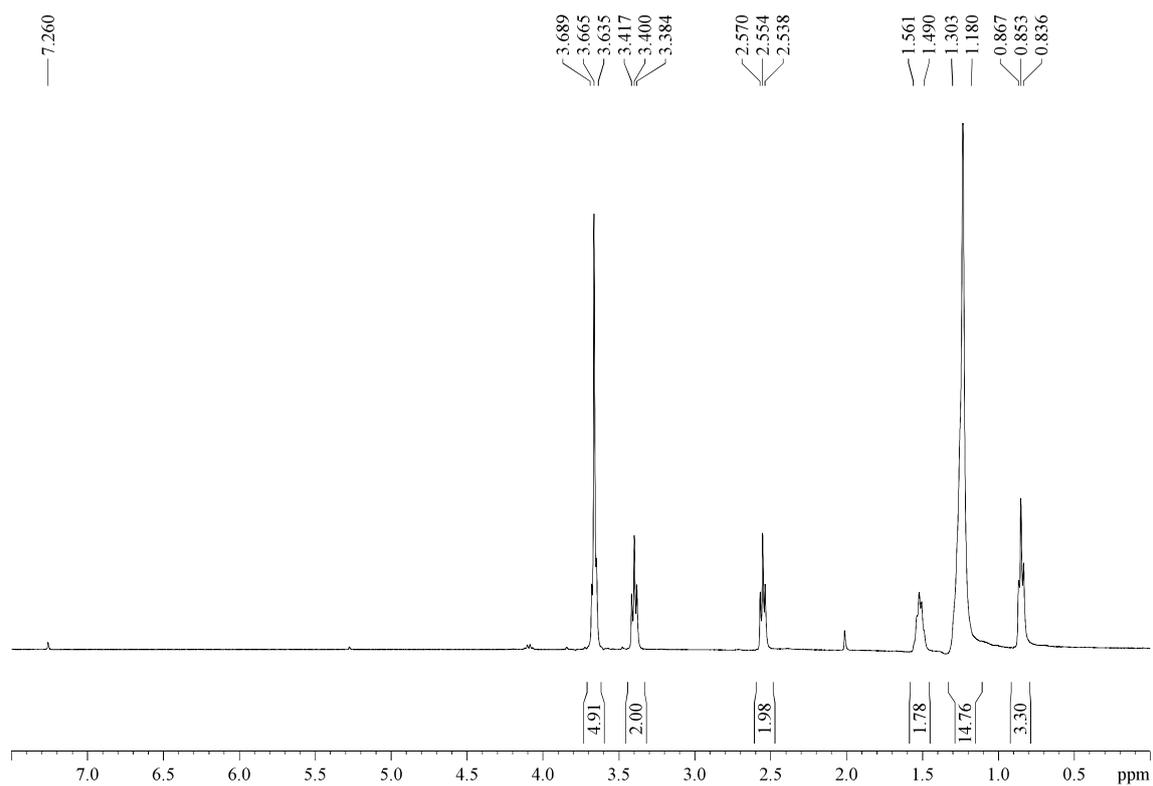
α,β -Unsaturated ester **1w** (79 mg, 0.33 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) affording **8j** (71 mg, 89%) as a colourless oil.

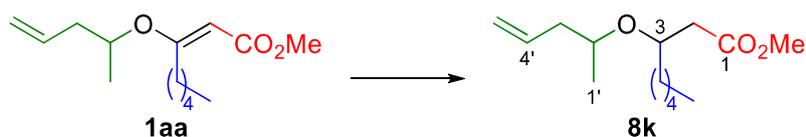
RF: 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 14H), 1.49-1.56 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 26.2 (t), 29.4 (t), 29.7 (t, 3C), 29.70 (t), 32.0 (t), 35.1 (t), 51.7 (q), 66.1 (t), 71.3 (t), 172.2 (s).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₈O₃Na [(M + Na)⁺]: 267.1936, found 267.1942.



5.3.8.10.- Methyl 3-(pent-4-en-2-yloxy)octanoate (**8k**)

α,β -Unsaturated ester **1aa** (64 mg, 0.27 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers. After 2 h, the crude was purified by flash chromatography (33 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) yielding **8k** (yellowish oil, 36 mg, 56%) as an inseparable 1/1 mixture of diastereomers.⁷⁶

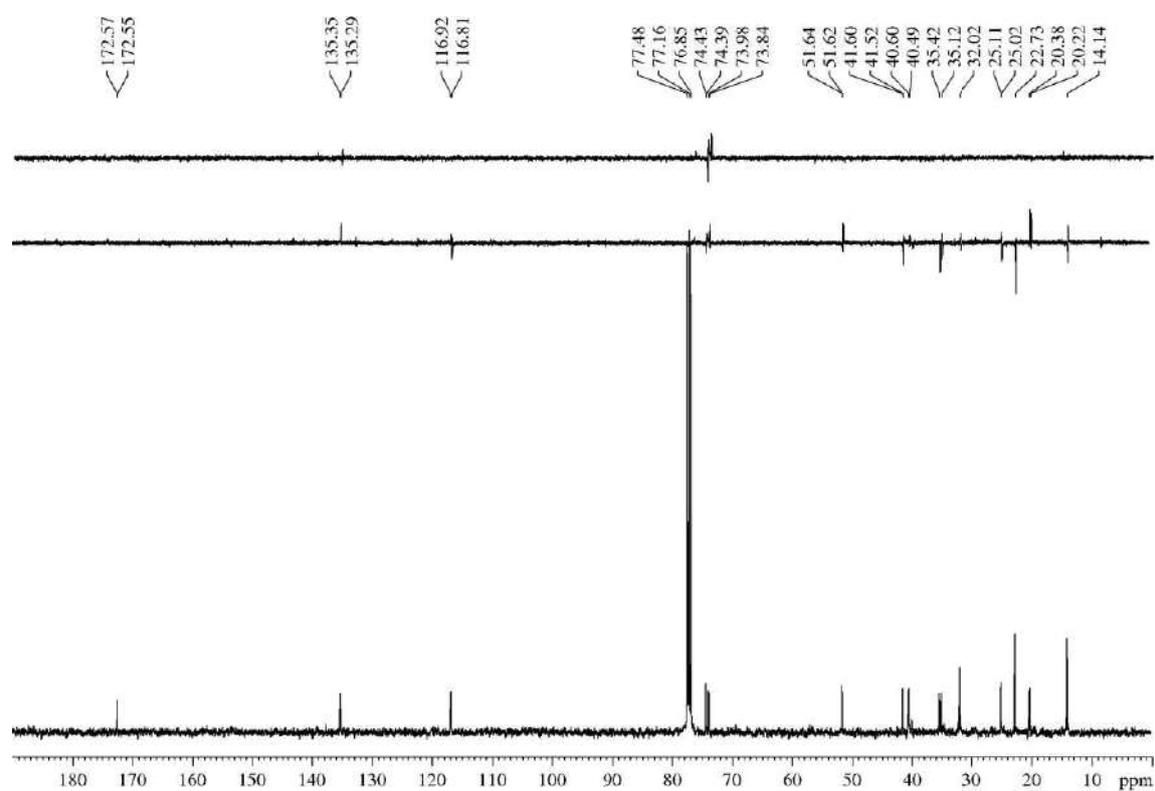
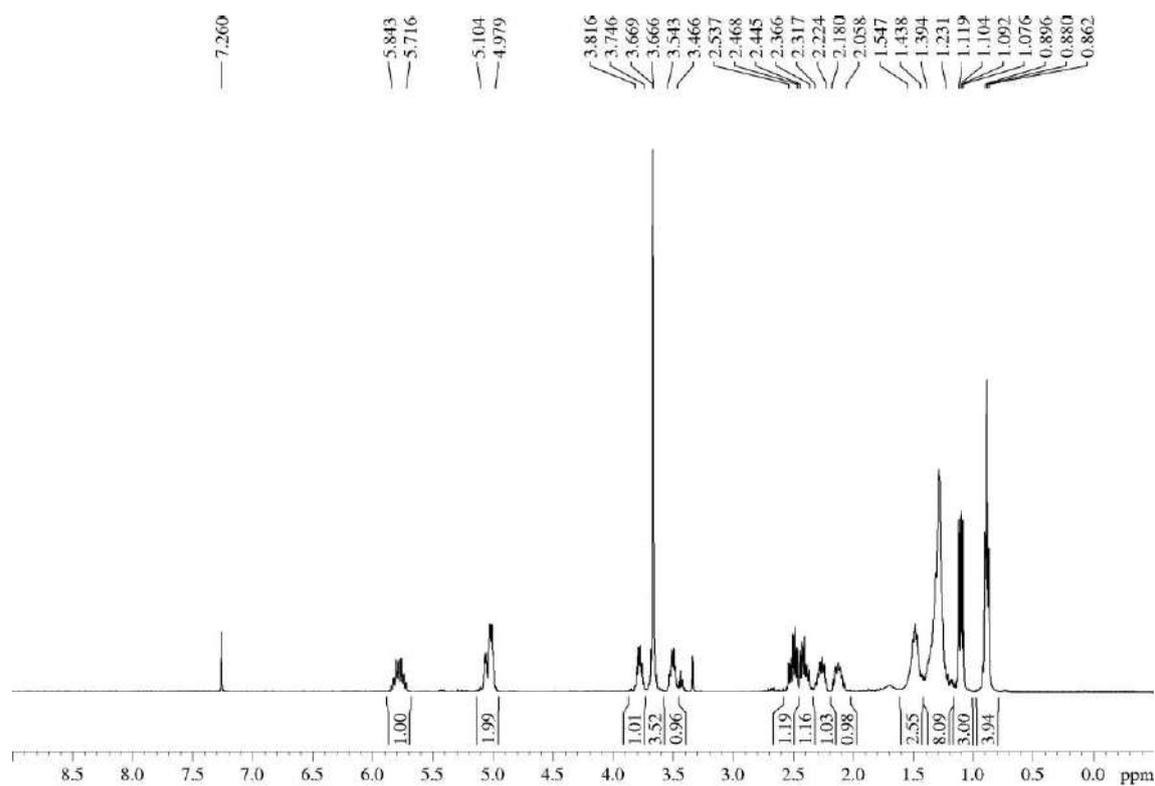
RF: 0.50 and 0.47 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times).

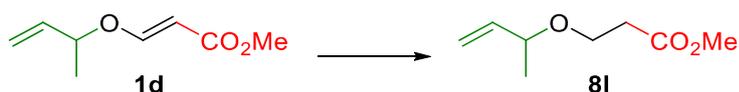
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08 and 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.23-1.39 (m, 8H), 1.44-1.55 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.666 and 3.669 (s, 3H, CO₂Me), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 5.72-5.84 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.1 (q, C₈), 20.2 and 20.4 (q), 22.7 (t, C₇), 25.0 and 25.1 (t), 32.0 (t, C₆), 35.1 and 35.4 (t), 40.5 and 40.6 (t), 41.5 and 41.6 (t), 51.62 and 51.64 (q), 73.8 and 74.0 (d), 74.39 and 74.43 (d), 116.8 and 116.9 (t), 135.3 and 135.4 (d), 172.55 and 172.57 (s).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 265.1780, found 265.1776.

⁷⁶ NMR analysis of the mixture revealed that both diastereomers show almost identical shifts in ¹H-NMR spectra (except H_{1'} and CO₂Me). In ¹³C-NMR spectra all the signals appear with a "twin signal" corresponding to the other diastereoisomer, except δ = 14.1 (q), 22.7 (t) and 32.0 (t) ppm, corresponding to C₈, C₇ and C₆ respectively, due to these carbons are at a great distance of the chiral centre.



5.3.8.11.- Methyl 3-(but-3-en-2-yloxy)propanoate (8I)

α,β -Unsaturated ester **1d** (75 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers. The crude was purified by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) yielding **8I** (20 mg, 27%) as a volatile yellowish oil.⁷⁷

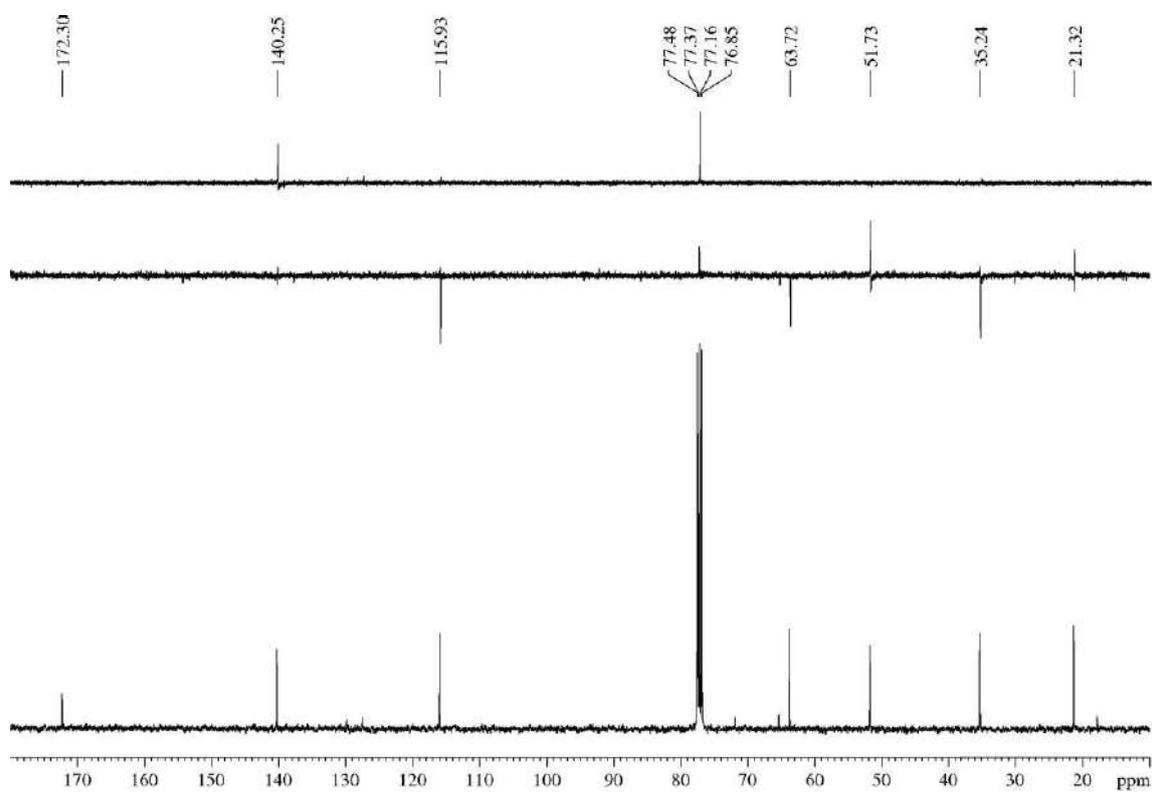
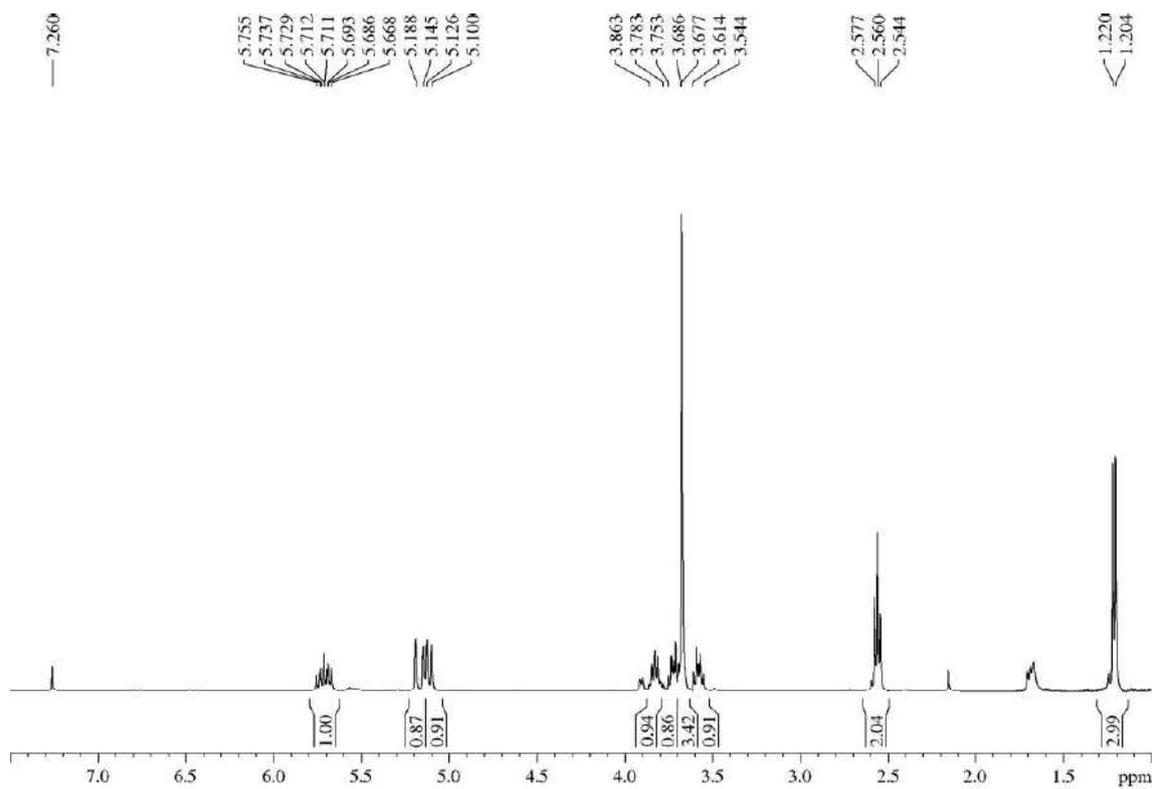
R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

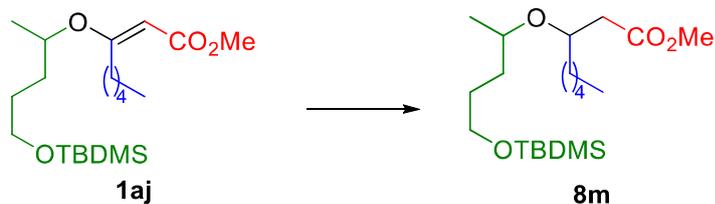
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.71 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 21.3 (q), 35.2 (t), 51.7 (q), 63.7 (t), 77.4 (d), 115.9 (t), 140.3 (d), 172.3 (s).

HRMS could not be measured due to the high volatility of the product.

⁷⁷ After 30 min, TLC analysis showed that this was a very clean reaction (“from spot to spot”). However, the high volatility of the product probably caused the low isolated yield.

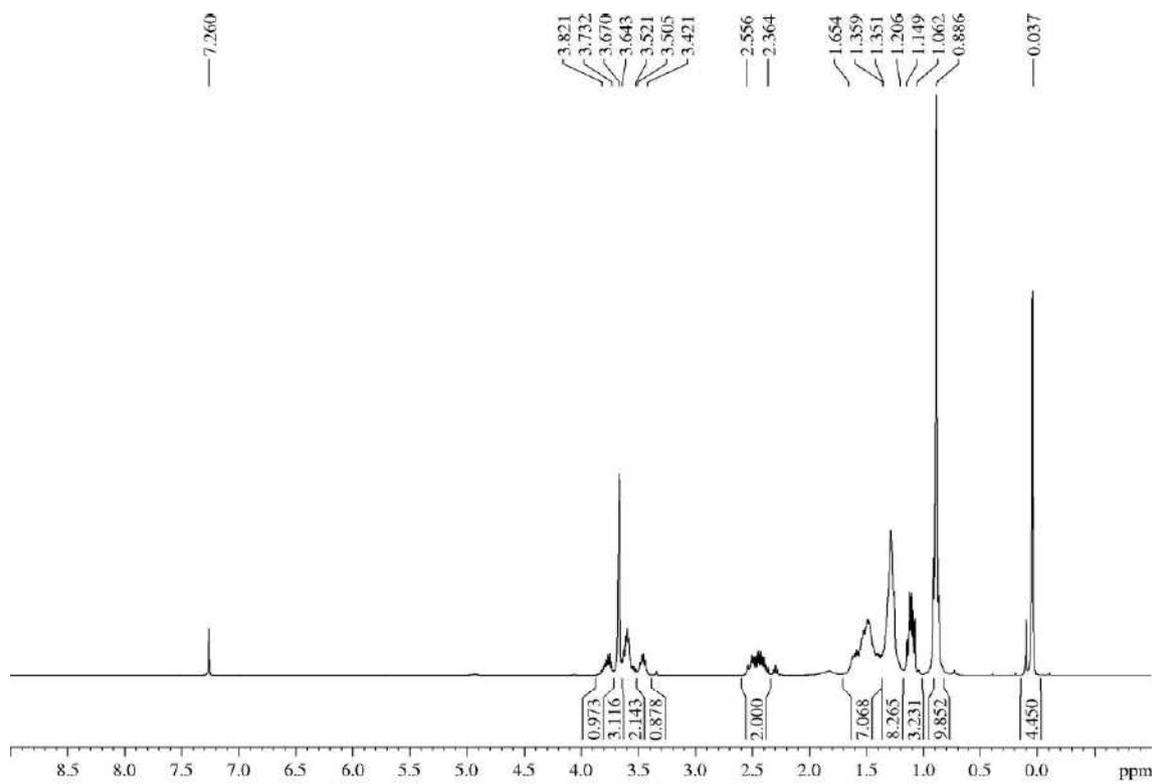


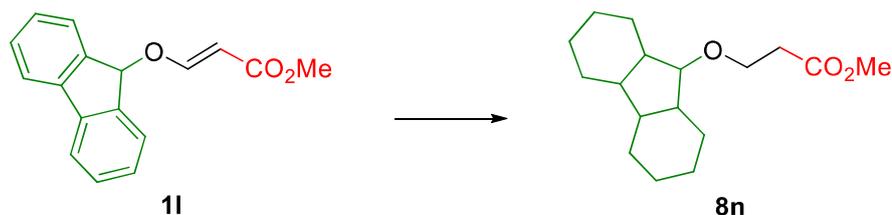
5.3.8.12.- Methyl 3-((5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)octanoate (8m)

A mixture of vinyl ether **1aj** (174 mg, 0.47 mmol) and 5 wt. % rhodium on alumina (96 mg, 47 μ mmol, 0.1 equiv) in EtOAc (4.7 mL, 0.1 M) was hydrogenated at 4 atm of pressure for 21 h. After that, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with Et₂O (400 mL) and concentrated. The 1/1 diastereomeric mixture of esters **8m** (colourless oil, 155 mg, 88%, 50:50 ir) was employed in the following reaction without further purification (see synthesis of **10g**).

R_F: 0.60 and 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.06-1.15 (m, 3H), 1.21-1.35 (m, 8H), 1.36-1.65 (m, 7H), 2.36-2.56 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H).



5.3.8.13.- Methyl 3-((dodecahydro-1*H*-fluoren-9-yl)oxy)propanoate (8n**)**

To a solution of vinyl ether **11** (41.4 mg, 0.16 mmol) in EtOAc (1.5 mL, 0.1 M) was added 5 wt. % rhodium on alumina (47 mg, 23 μ mol, 0.2 equiv), and the mixture was hydrogenated at 4 atm of pressure for 18 h. After that, it was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (150 mL), concentrated and purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2) to give **8n** (23 mg, 52%) as a colourless oil.

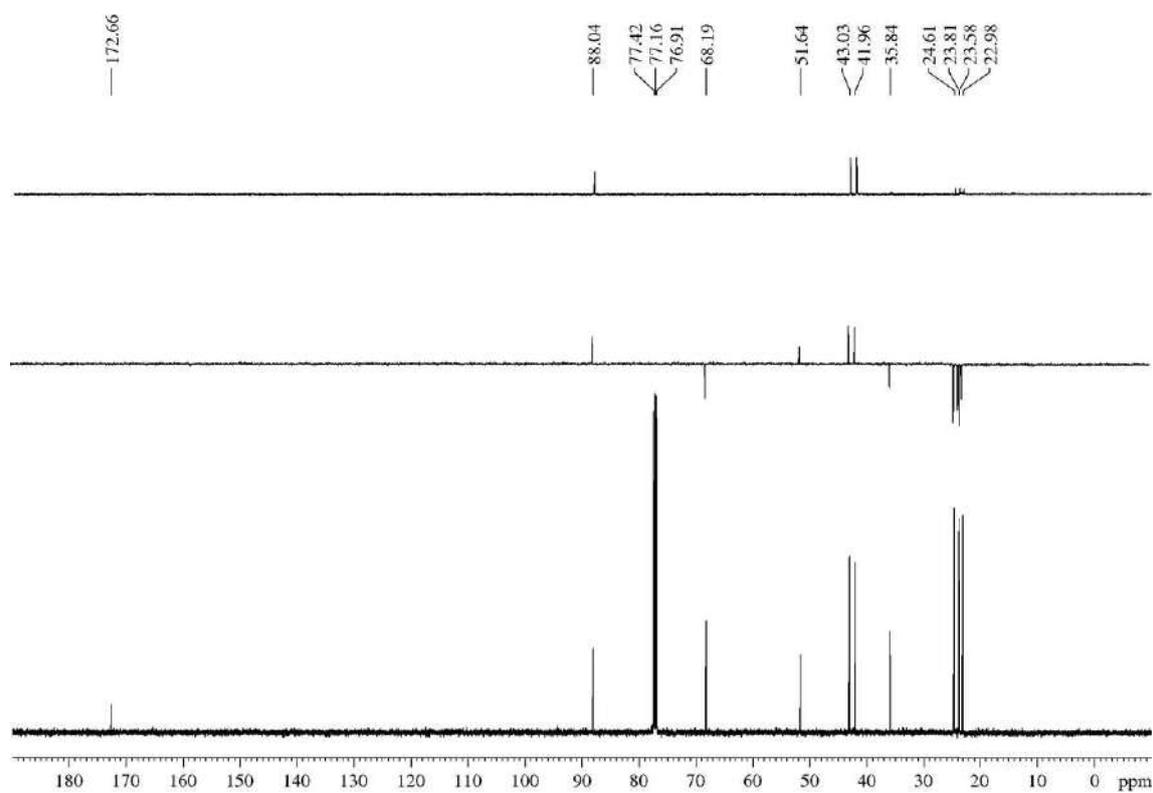
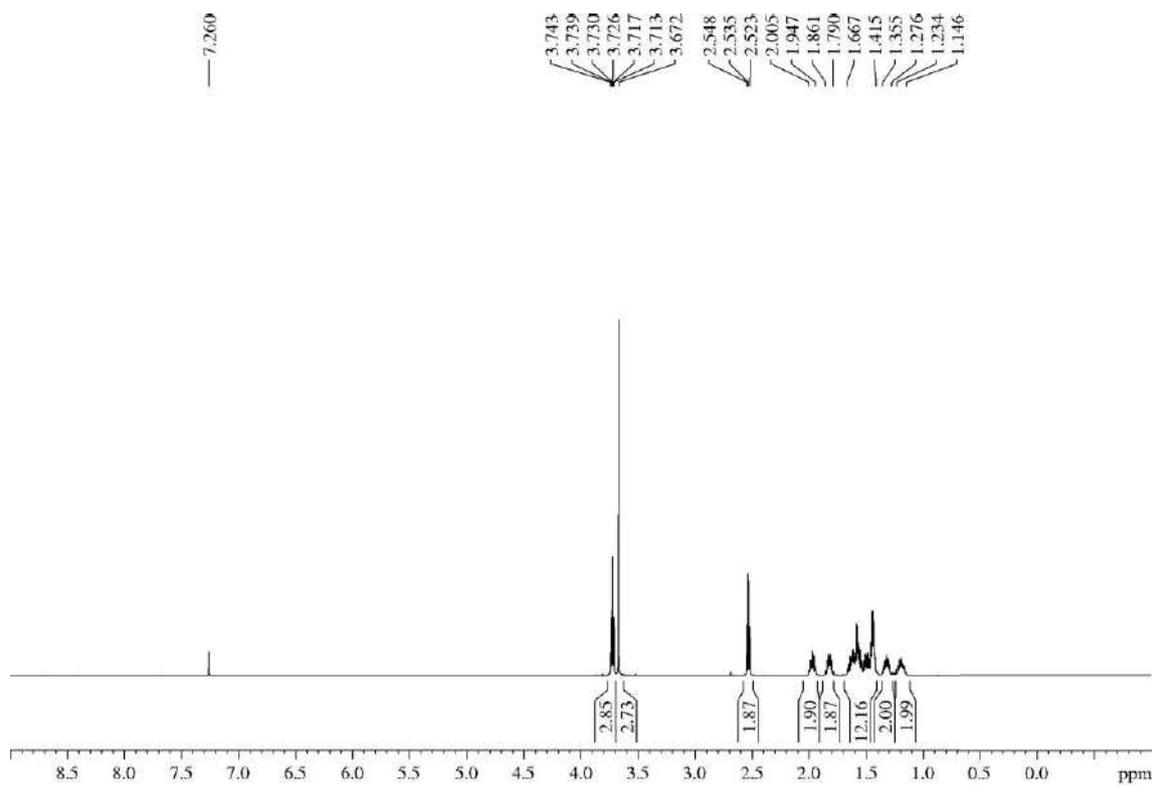
R_F: 0.34 (*n*-hexane/EtOAc 98/2 two times).

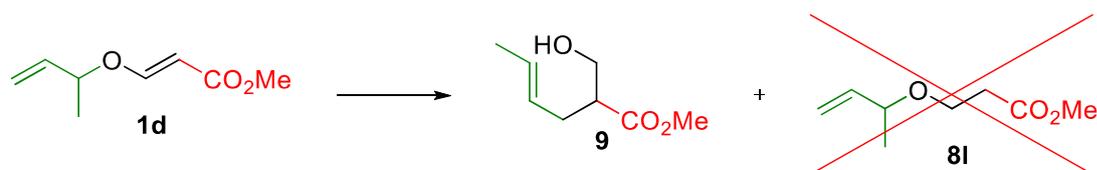
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.15-1.23 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 2H), 1.42-1.67 (m, 12H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.726 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.730 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 23.0 (t, 2C), 23.6 (t, 2C), 23.8 (t, 2C), 24.6 (t, 2C), 35.8 (t), 42.0 (d, 2C), 43.0 (d, 2C), 51.6 (q), 68.2 (t), 88.0 (d), 172.7 (s).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 236 (1), 193 (M - CH₂CH₂CO₂Me)⁺ (52), 177 (M - OCH₂CH₂CO₂Me)⁺ (30), 176 (M - 1 - CH₂CH₂CO₂Me)⁺ (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₁O [(M - CH₂CH₂CO₂Me)⁺]: 193.1592, found 193.1601.



5.3.9.- Methyl (*E*)-2-(hydroxymethyl)hex-4-enoate (**9**)

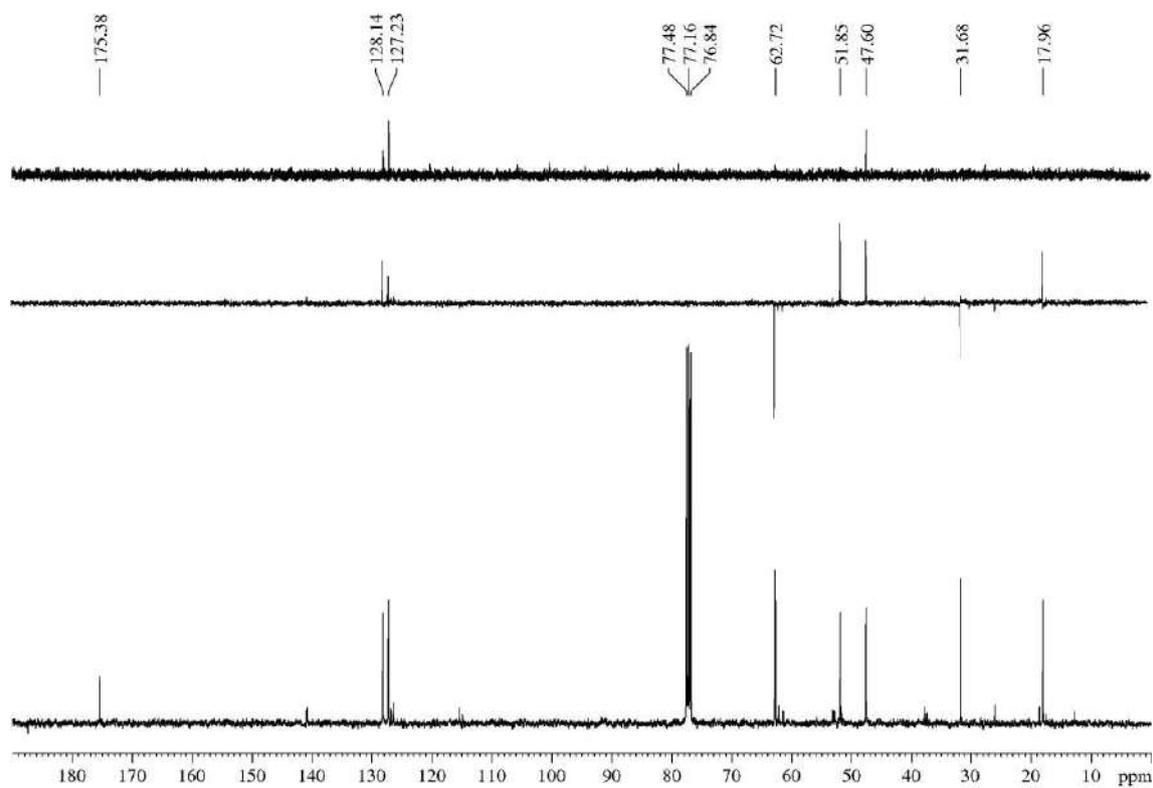
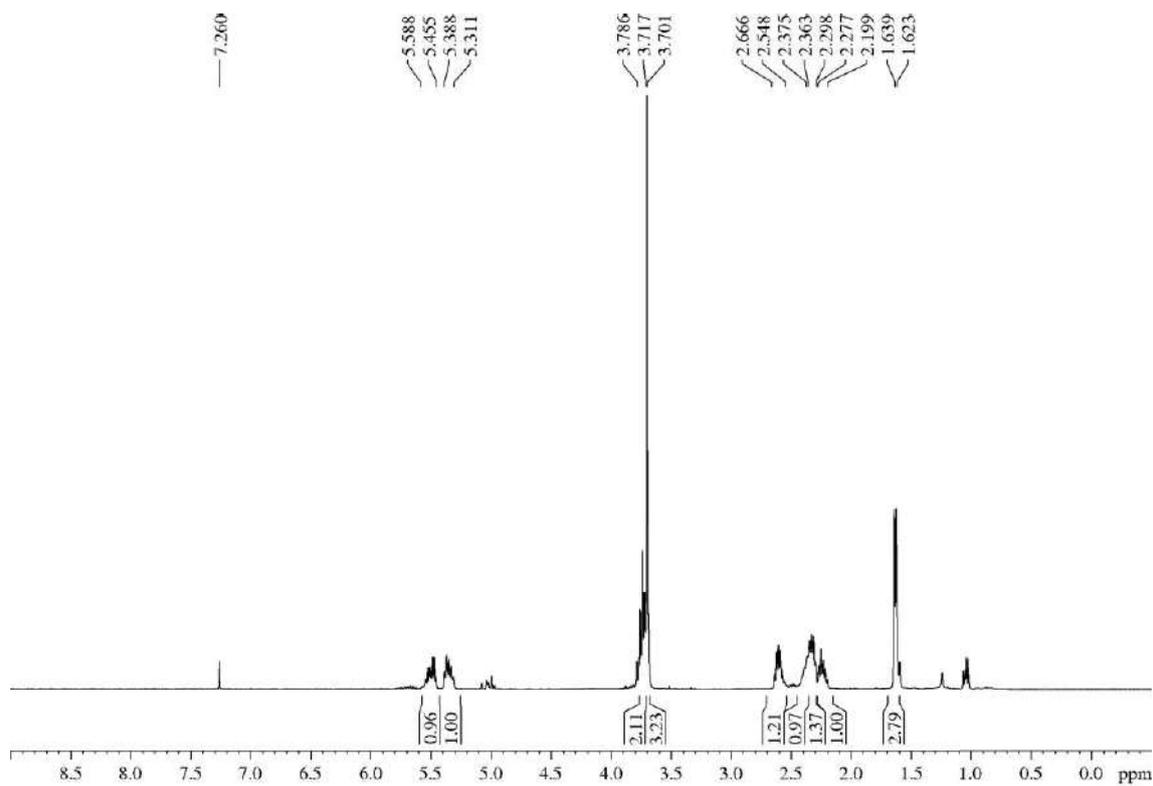
To an ice-cooled solution of α,β -unsaturated ester **1d** (77 mg, 0.49 mmol) in DCM (1.5 mL, 0.33 M) was consecutively added, under Ar atmosphere, TES (2.5 mL, 15.34 mmol, 32 equiv) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 mL, 4.05 mmol, 8 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 27 h. Then, it was quenched with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (3 mL) and extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to yield undesired alcohol **9** (24 mg, 31%) as a colourless oil.

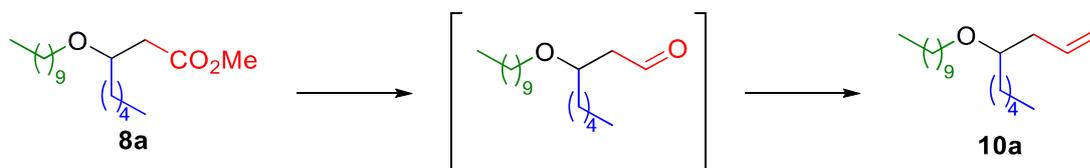
R_F: 0.05 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.55-2.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 2H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.46-5.59 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): 18.0 (q), 31.7 (t), 47.6 (d), 51.9 (q), 62.7 (t), 127.2 (d), 128.1 (d), 175.4 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 181.0841, found 181.0843.



5.3.10.- Description of homoallylic ethers **10**⁷⁸5.3.10.1.- 1-(Non-1-en-4-yloxy)decane (**10a**)

To a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ cooled solution of the ester **8a** (51 mg, 0.16 mmol) in Et_2O (1.6 mL, 0.1 M) was slowly added a 1 M solution of DIBAL-H in cyclohexane (0.18 mL, 0.18 mmol, 1.1 equiv). The temperature was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and then the mixture was diluted with Et_2O (3 mL) and H_2O (0.02 mL, 6.9 equiv) was added. After 30 min of vigorous stirring, MgSO_4 was added, and 15 min later the mixture was filtered over a Celite[®] pad, washed with Et_2O (150 mL) and concentrated under reduced pressure to give 3-(decyloxy)octanal, that was submitted to the general procedure for olefination of aldehydes without further purification. The crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/ EtOAc 95/5) affording the title compound **10a** (32 mg, 71% after two steps) as a yellowish oil.

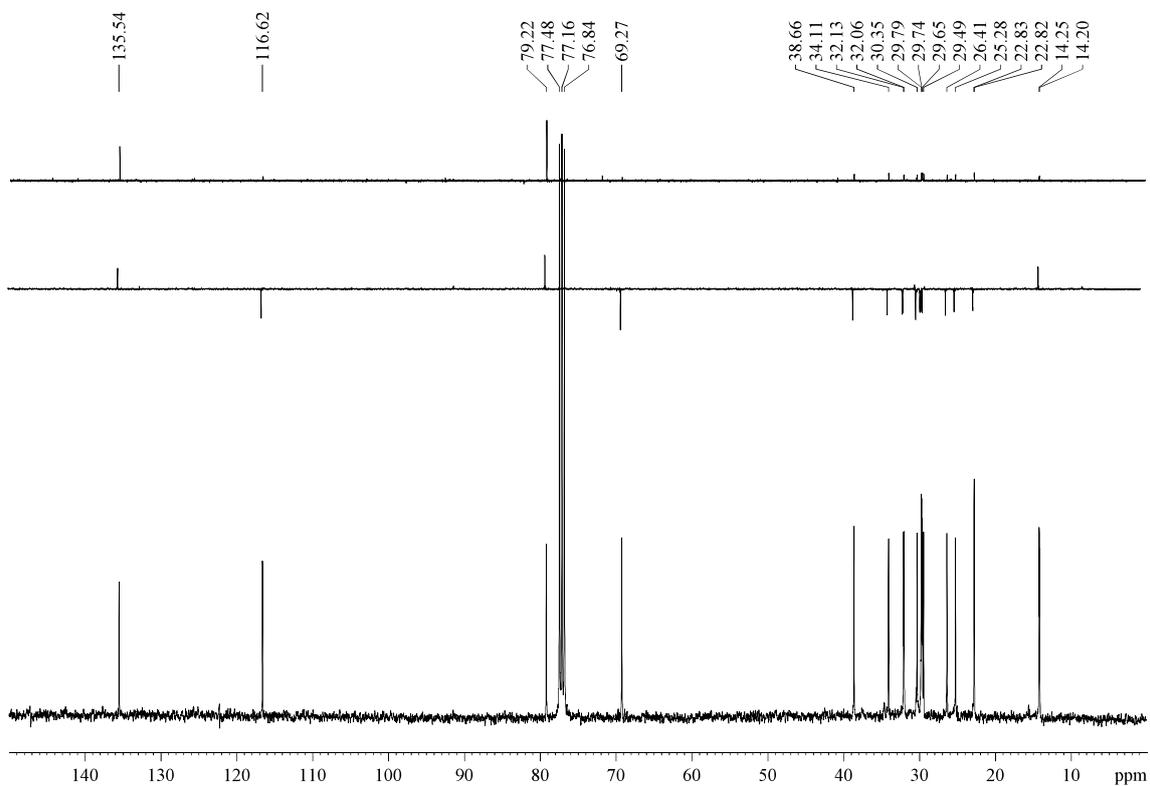
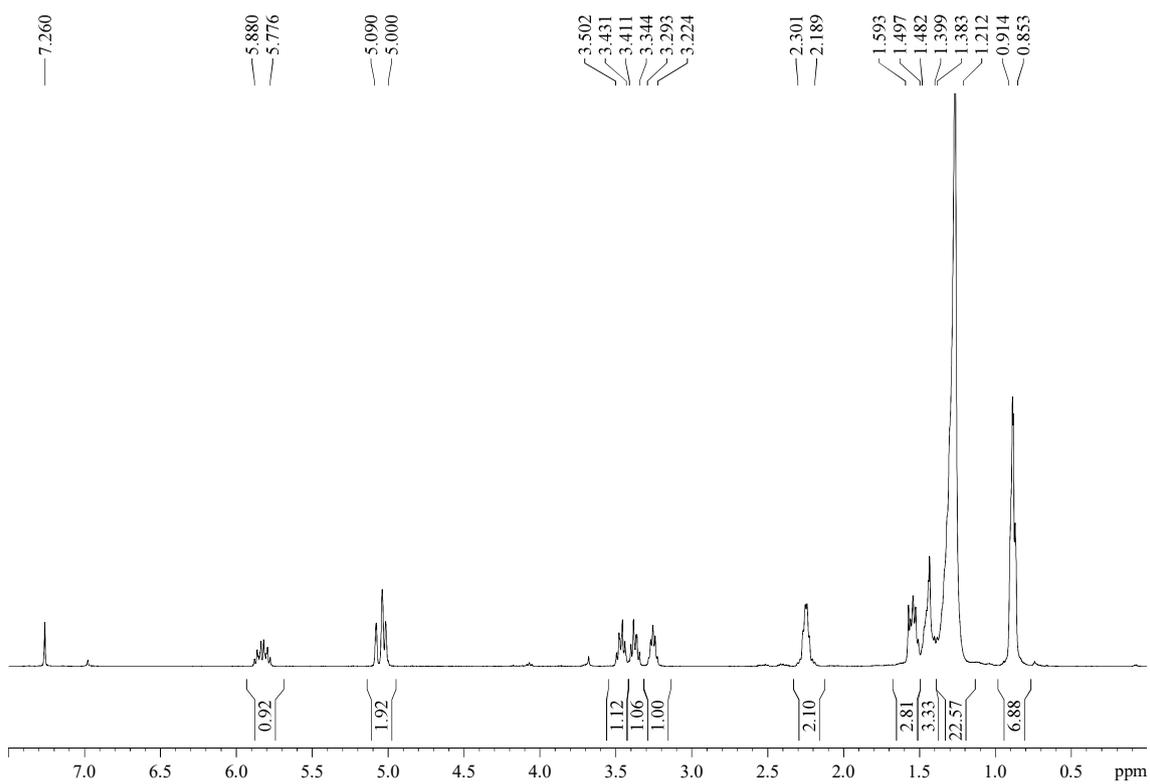
R_F: 0.67 (*n*-hexane/ EtOAc 90/10).

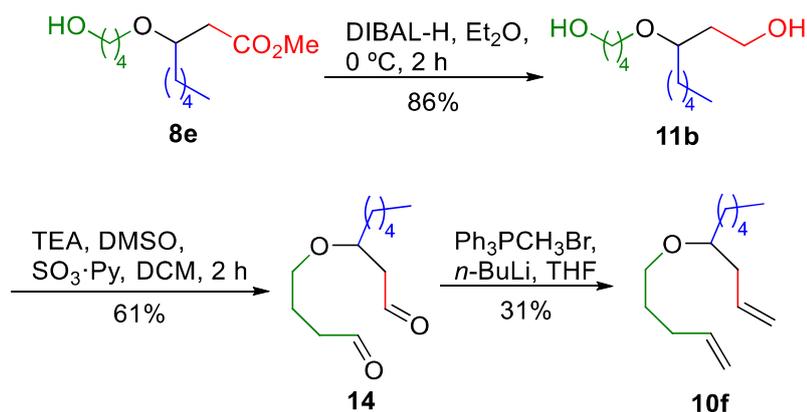
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 0.85-0.91 (m, 6H), 1.21-1.38 (m, 20H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 5.00-5.09 (m, 2H), 5.78-5.88 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): 14.2 (q), 14.3 (q), 22.82 (t), 22.83 (t), 25.3 (t), 26.4 (t), 29.5 (t), 29.65 (t), 29.74 (t), 29.8 (t), 30.4 (t), 32.06 (t), 32.13 (t), 34.1 (t), 38.7 (t), 69.3 (t), 79.2 (d), 116.6 (t), 135.5 (d).

Elemental analysis: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}$ C 80.78, H 13.56, found C 80.69, H 13.22.

⁷⁸ There is no description of compounds **10b-10e** due to they were postulated but never obtained.



5.3.10.2.- 4-(Pent-4-en-1-yloxy)non-1-ene (**10f**)

To a solution of α,β -unsaturated ester **8e** (451 mg, 1.83 mmol) in Et₂O (18 mL, 0.1 M), cooled to 0 °C and under argon atmosphere, DIBAL-H 1 M in cyclohexane (4.4 mL, 4.4 mmol, 2.4 equiv) was added dropwise. The reaction was allowed to warm for 1 h, and then the temperature was set again to 0 °C. The reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL), treated with H₂O (0.50 mL, 27.8 mmol, 15 equiv) and stirred vigorously for 30 min. After that, MgSO₄ was added, and 15 min later the mixture was filtered over a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (800 mL) and concentrated. After purification by column chromatography (7 cm of height of silica gel, EtOAc), diol **11b** (345 mg, 86%) was obtained as a colourless oil.

Diol **11b** (83 mg, 0.38 mmol)⁷⁹ was dissolved in DCM (2 mL, 0.2 M), and then to the solution were added, sequentially and under an Ar atmosphere, DMSO (0.61 mL, 8.59 mmol, 11.2 equiv), TEA (0.64 mL, 4.59 mmol, 6 equiv) and SO₃·Py (621 mg, 3.82 mmol, 4 equiv). When TLC analysis revealed that the reaction was complete (2.5 h), the reaction mixture was diluted with DCM (5 mL) and poured into a separatory funnel. After that, a 5% HCl aqueous solution (10 mL) was added and the biphasic system was slowly shaken. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), dialdehyde **14** (50 mg, 61%) was obtained as a colourless oil.

Aldehyde **14** (47 mg, 0.22 mmol)⁷⁹ was submitted to the general procedure for olefination of aldehydes to yield, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1), dialkene **10f** (14 mg, 31%) as a colourless oil.

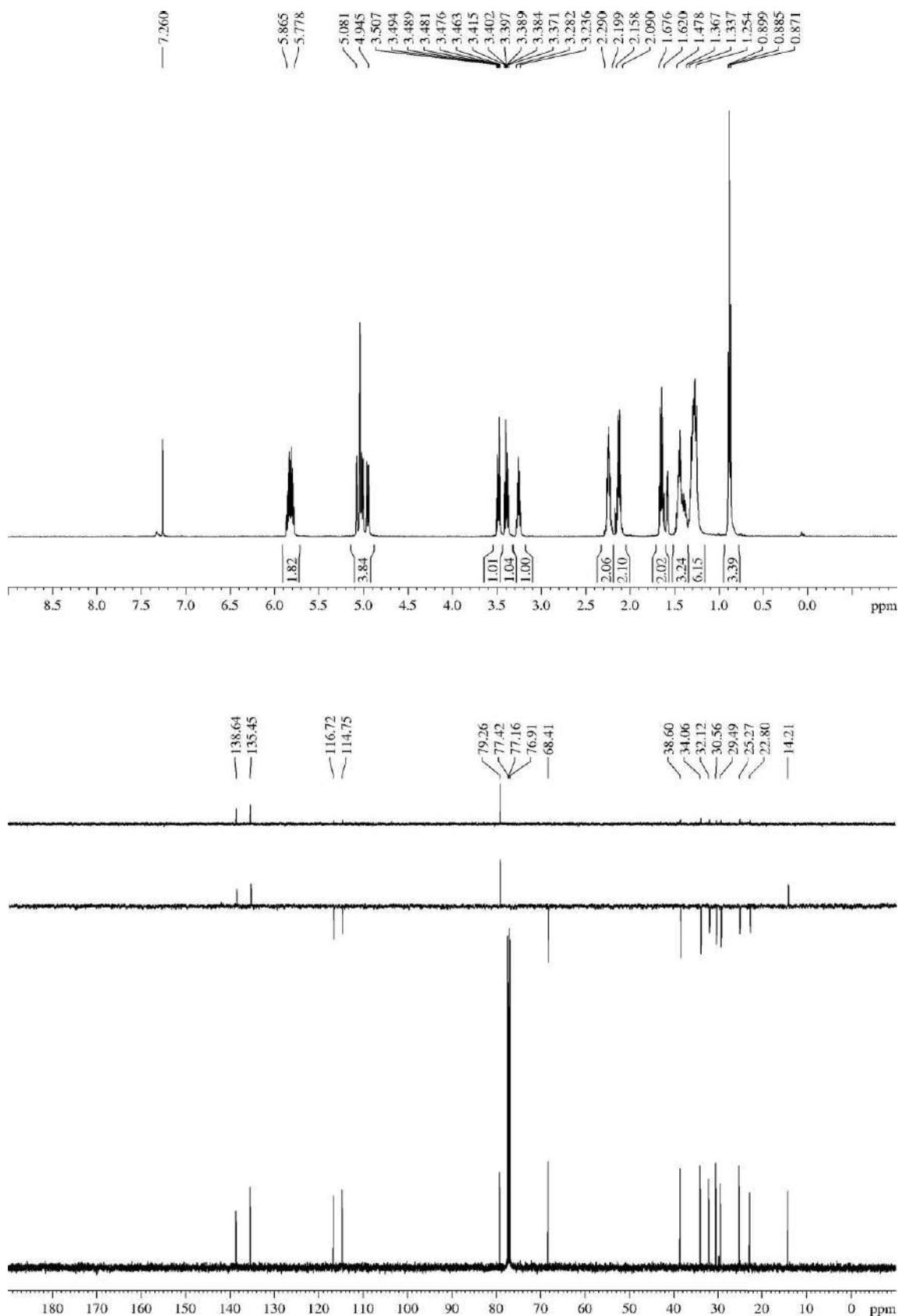
R_F: 0.30 (*n*-hexane/EtOAc 99/1), 0.76 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 6H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.39 (dt, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 4.95-5.08 (m, 4H), 5.78-5.87 (m, 2H).

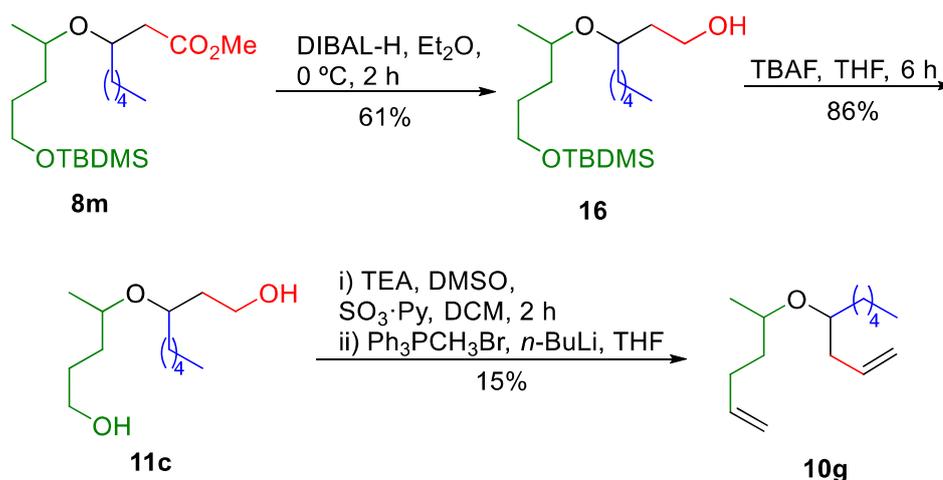
¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 14.2 (q), 22.8 (t), 25.3 (t), 29.5 (t), 30.6 (t), 32.1 (t), 34.1 (t), 38.6 (t), 68.4 (t), 79.3 (d), 114.8 (t), 116.7 (t), 135.5 (d), 138.6 (d).

⁷⁹ Notify that 1 equiv of the substrate owns two functional groups that have to be transformed.

HRMS: calcd for $C_{14}H_{26}ONa$ $[(M + Na)^+]$: 233.1881, found 233.1884.



5.3.10.3.- 4-(Hex-5-en-2-yloxy)non-1-ene (10g)



To a solution of the 1/1 diastereomeric mixture of esters **8m** (155 mg, 0.41 mmol) in Et₂O (4.1 mL, 0.1 M), cooled to 0 °C and under argon atmosphere, a 1 M solution of DIBAL-H in cyclohexane (1.2 mL, 1.2 mmol, 2.9 equiv) was added dropwise. The reaction was allowed to warm and after 2 h the temperature was set again to 0 °C. The reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL), treated with H₂O (0.11 mL, 6.15 mmol, 15 equiv) and stirred vigorously for 30 min. After that, MgSO₄ was added, and 15 min later the mixture was filtered over a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (300 mL) and concentrated. After purification by column chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), a 1/1 diastereomeric mixture of alcohol **16** was obtained (87 mg, 61%).

A solution of the 1/1 diastereomeric mixture of alcohol **16** (81 mg, 0.24 mmol) in THF (2 mL, 0.1M) was treated, under Ar atmosphere, with a 1 M solution of TBAF in THF (0.36 mL, 0.36 mmol, 1.5 equiv). After 6 h, H₂O (5 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to provide a 1/1 mixture of the diastereomers of **11c**, which were separated by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 20/80). Both isomers were colourless oils, and the total amount isolated was 47 mg (86%).

Both diastereomers of the diol **11c** were recombined (47 mg, 0.20 mmol)⁸⁰ and dissolved in DCM (1 mL, 0.2 M). To the solution were added, sequentially and under an Ar atmosphere, DMSO (0.32 mL, 4.51 mmol, 11.2 equiv), TEA (0.34 mL, 2.43 mmol, 6 equiv) and SO₃·Py (328 mg, 2.02 mmol, 5 equiv). After 2 h, the reaction mixture was diluted with DCM (5 mL) and poured into a separatory funnel. After that, a 5% HCl aqueous solution (10 mL) was added and the biphasic system was slowly shaken. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was submitted to the general procedure for olefination of aldehydes without further purification. After purification by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), a 1/1 mixture of the

⁸⁰ Notify that 1 equiv of the substrate owns two functional groups that have to be transformed.

diastereomers of title compound **10g** (6.8 mg, 15% after two steps) was obtained as a yellowish oil.

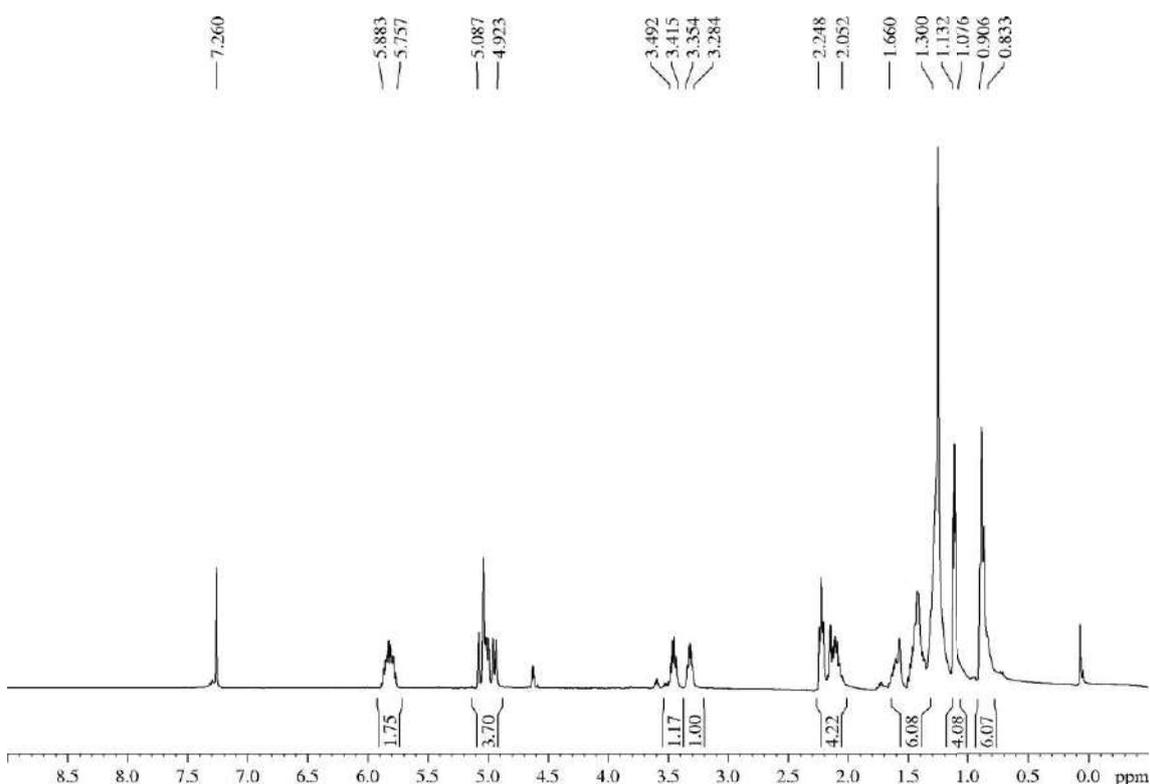
R_F: 0.66 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.83-0.91 (m, 6H), 1.08-1.13 (m, 4H), 1.30-1.66 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 4H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 4.92-5.09 (m, 4H), 5.76-5.88 (m, 1H).

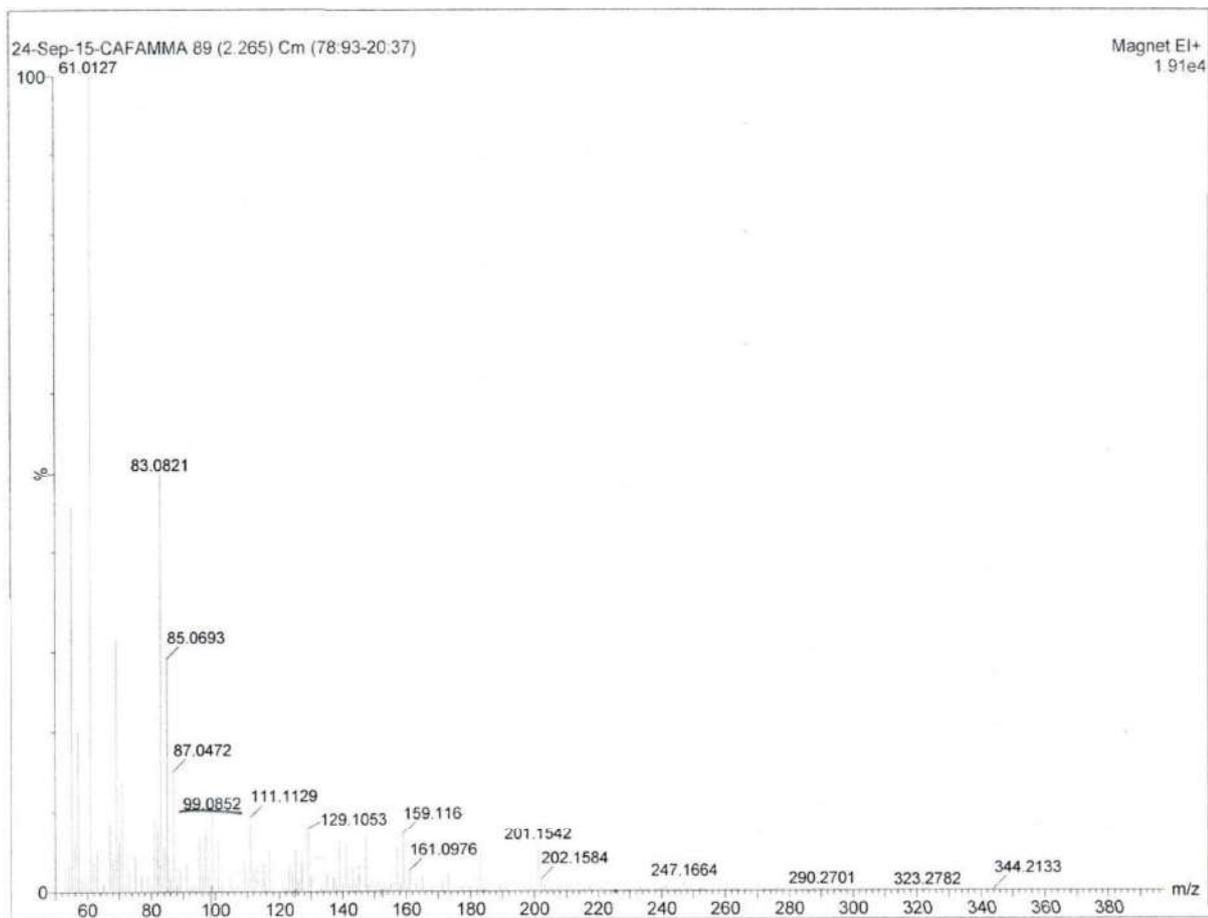
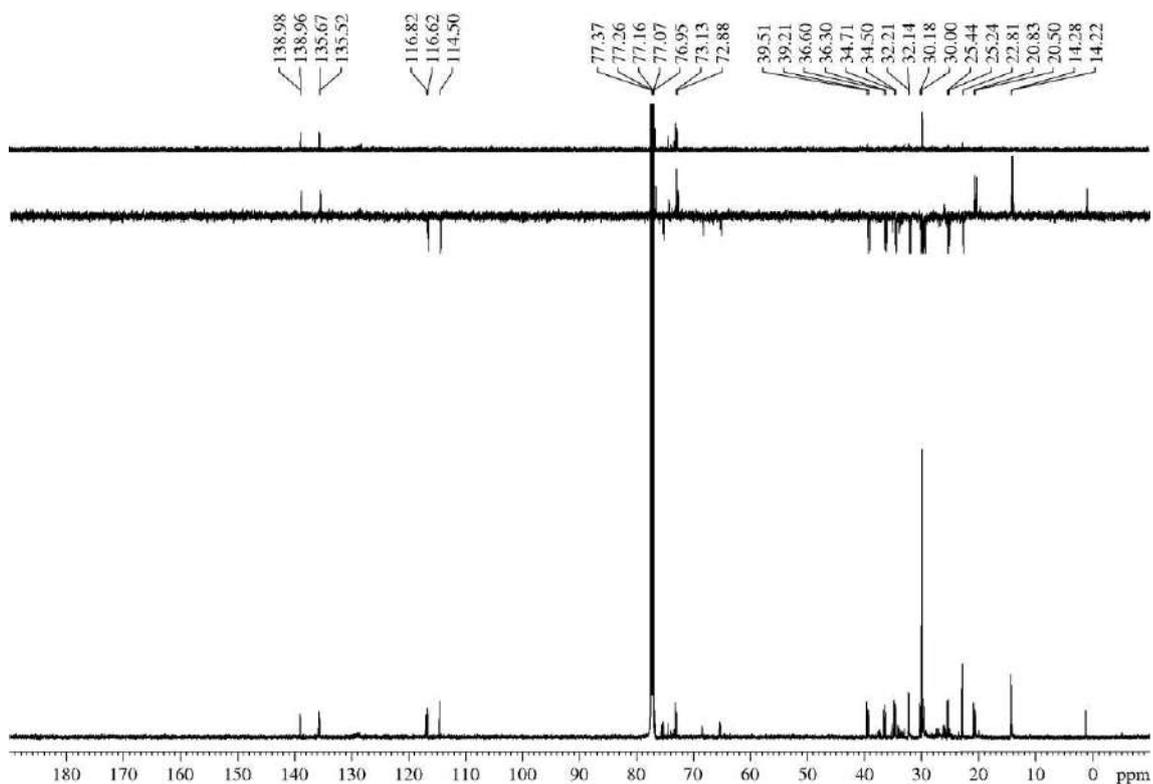
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃):⁸¹ 14.2 (q), 14.3 (q), 20.5 (q), 20.8 (q), 22.8 (t), 22.8 (t, 2C), 25.2 (t), 25.4 (t), 30.0 (t), 30.2 (t), 32.1 (t), 32.2 (t), 34.5 (t), 34.7 (t), 36.3 (t), 36.6 (t), 39.2 (t), 39.5 (t), 72.9 (d), 73.1 (d), 77.1 (d), 77.3 (d), 114.5 (t, 2C), 116.6 (t), 116.8 (t), 135.5 (d), 135.7 (d), 138.96 (d), 138.98 (d).

MS (EI) m/z (relative intensity): 225 (M + 1)⁺ (1), 183 (M - CH₂CH=CH₂)⁺ (5), 153 (M - *n*-pentyl)⁺ (1), 125 (M - CH₃CH(O)CH₂CH₂CH=CH₂)⁺ (5), 99 (M - CH(*n*-pentyl)CH₂CH=CH₂)⁺ (10).

HRMS: calcd for C₆H₁₁O [(M - CH(*n*-pentyl)CH₂CH=CH₂)⁺]: 99.0810, found 99.0811.



⁸¹ Shifts for the signals of both diastereoisomers are given.



Multiple Mass Analysis: 2374 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

1571 formula(e) evaluated with 7 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

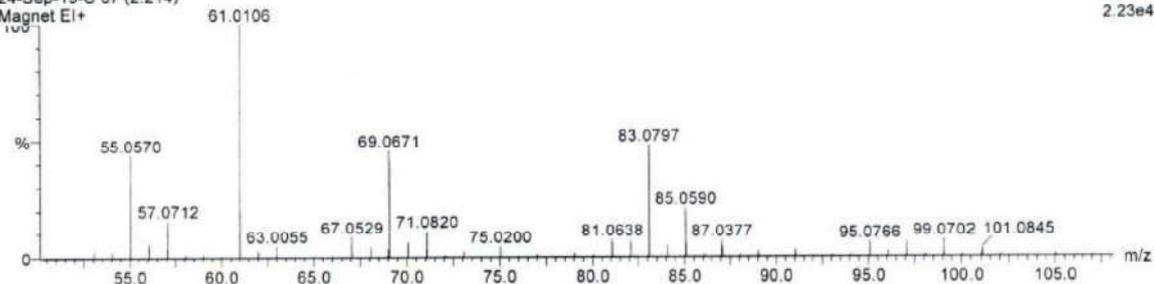
Elements Used:

C: 6-6 H: 5-11 O: 1-1

24-Sep-15-C 87 (2.214)

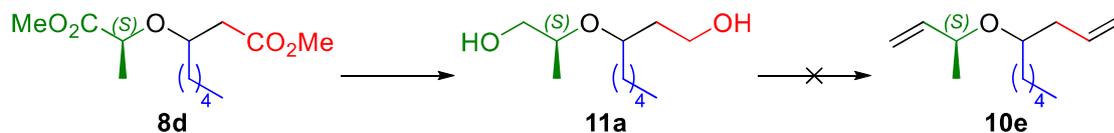
Magnet EI+

2.23e4



Minimum: 0.10 -1.5
 Maximum: 100.00 5.0 10.0 50.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
97.0648	0.17	97.0653	-0.5	-5.2	2.5	C6 H9 O
97.0657	0.12	97.0653	0.4	4.1	2.5	C6 H9 O
98.0723	0.38	98.0732	-0.9	-9.2	2.0	C6 H10 O
98.0732	0.24	98.0732	0.0	0.0	2.0	C6 H10 O
98.0741	0.18	98.0732	0.9	9.2	2.0	C6 H10 O
99.0802	4.38	99.0810	-0.8	-8.1	1.5	C6 H11 O
<u>99.0811</u>	4.02	<u>99.0810</u>	0.1	<u>1.0</u>	1.5	<u>C6 H11 O</u>

5.3.11.- Description of diols **11**5.3.11.1.- 3-(((*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl)oxy)octan-1-ol (**11a**)

To an ice-cooled solution of the nonpolar isomer of ester **8d** (424 mg, 1.63 mmol) in Et₂O (16 mL, 0.1 M) was dropwise added, under argon atmosphere, a 1 M solution of DIBAL-H in cyclohexane (19 mL, 19 mmol, 12 equiv) and the reaction was allowed to warm to rt. After 2 h, the temperature was set again to 0 °C, the mixture was diluted with Et₂O (25 mL) and a saturated Rochelle salt aqueous solution (18 mL) was dropwise added. After that, the mixture was vigorously stirred for 20 min, and then was poured into a separatory funnel. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50) to yield the corresponding diol **11a-nonpolar** (278 mg, 84%) as a colourless oil.

In the same way, the polar isomer of ester **8d** (359 mg, 1.38 mmol) yielded the corresponding diol **11a-polar** (268 mg, 95%), also as a colourless oil, which was unsuccessfully employed in the tandem oxidation/Wittig without further purification.

Nonpolar diastereoisomer:

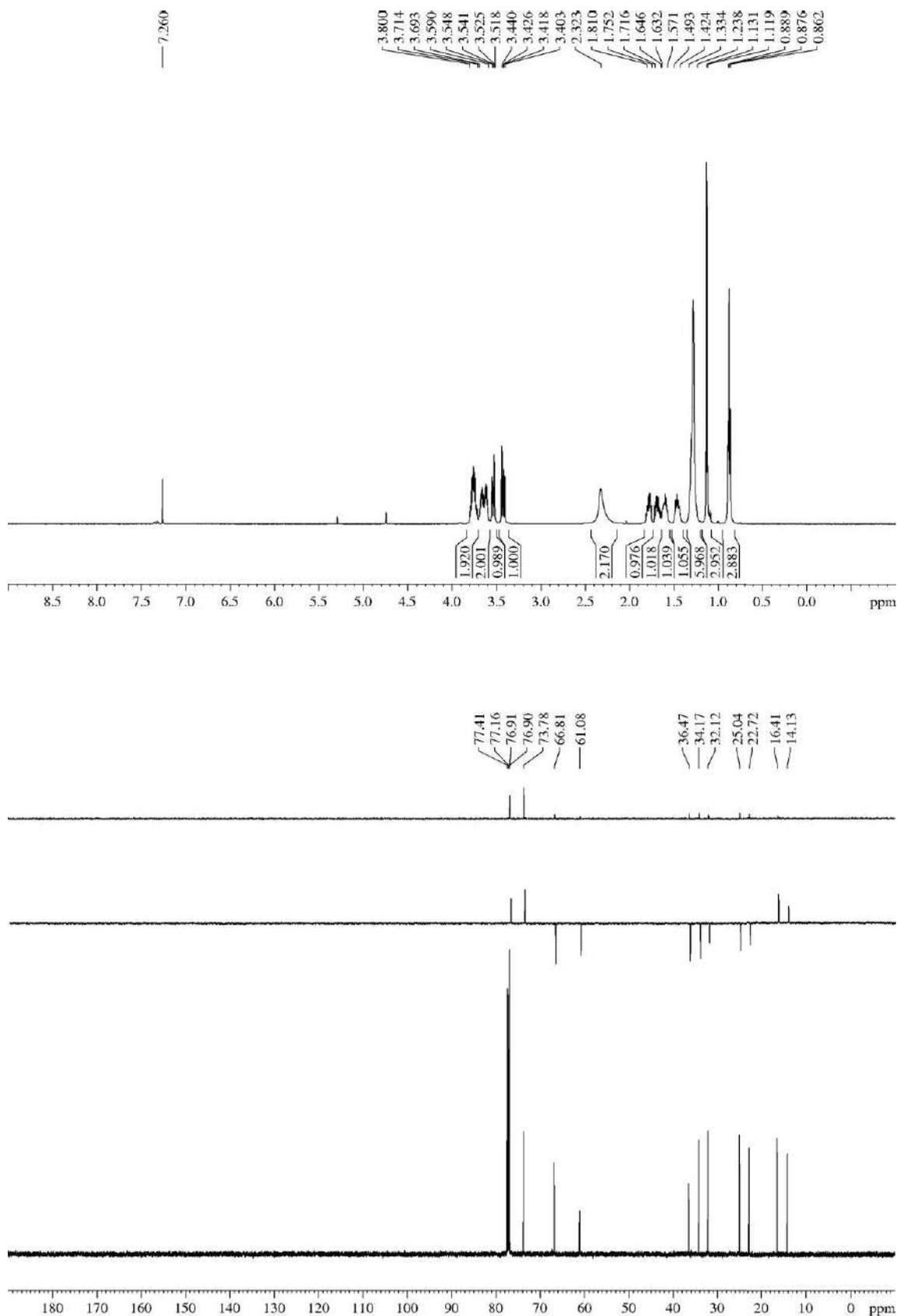
R_F: 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.24-1.33 (m, 6H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.32 (br s, 2H), 3.42 (dd, *J* = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 16.4 (q), 22.7 (t), 25.0 (t), 32.1 (t), 34.2 (t), 36.5 (t), 61.1 (t), 66.8 (t), 73.8 (d), 76.9 (d).

MS (EI) m/z (relative intensity): 173 (M – CH₂OH)⁺ (21), 159 (M – CH₂CH₂OH)⁺ (6), 145 (M – CH(Me)CH₂OH)⁺ (2), 133 (M – Pe)⁺ (19), 129 (M – OCH(Me)CH₂OH)⁺ (62), 111 (M – OCH(Me)CH₂OH – H₂O)⁺ (62), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₀H₂₁O₂ [(M – CH₂OH)⁺]: 173.1542, found 173.1542.



Polar diastereoisomer:

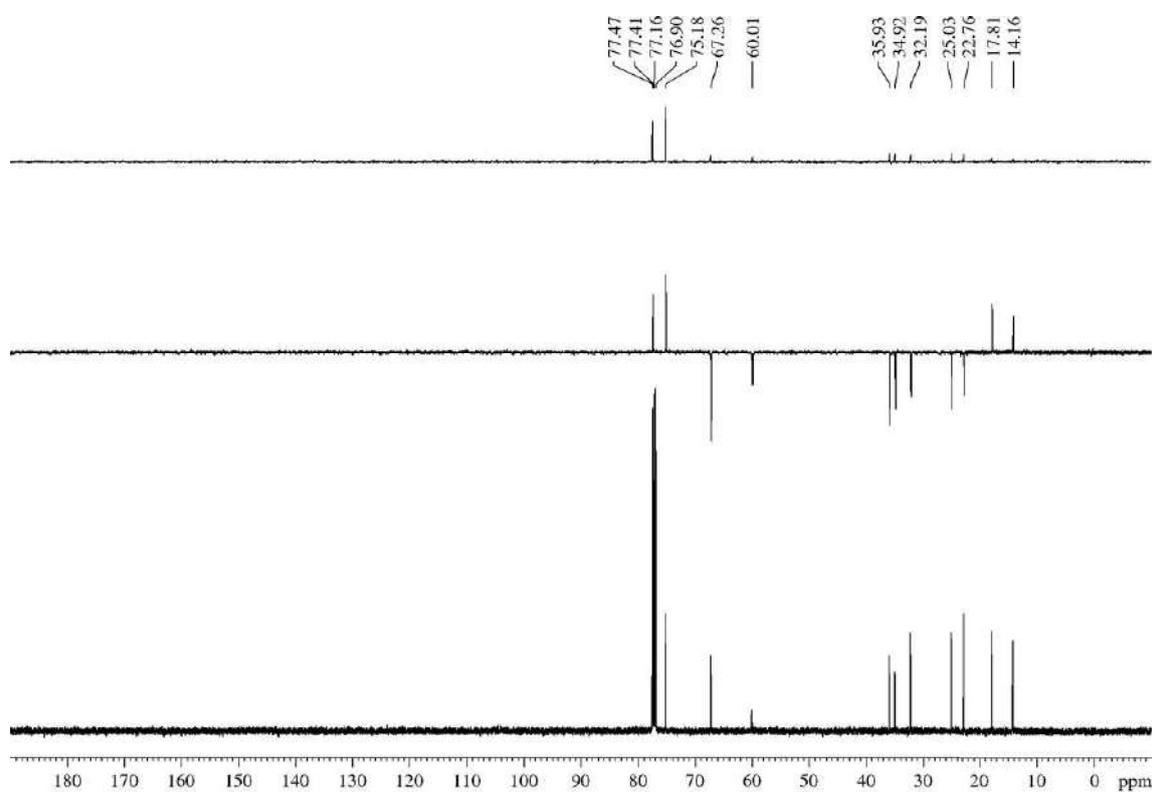
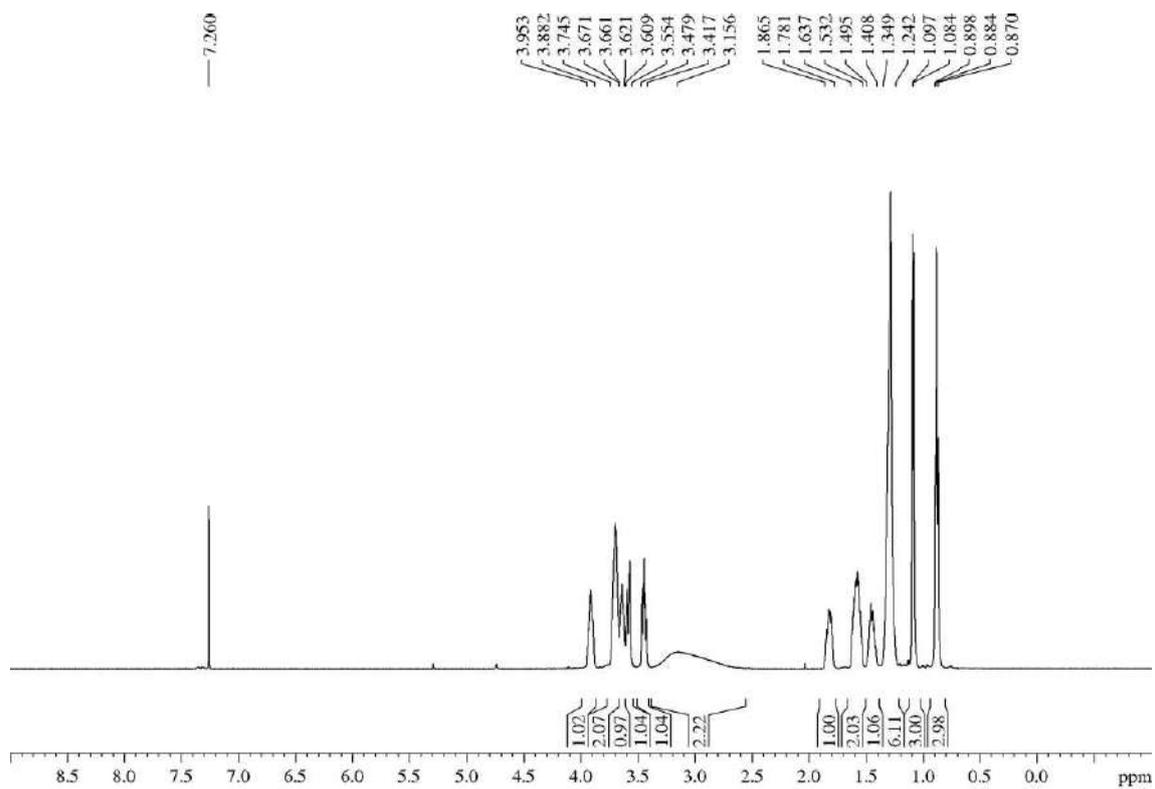
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 50/50), 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.24-1.35 (m, 6H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H), 3.16 (br s, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H).

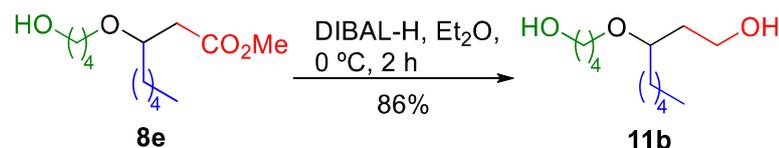
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 17.8 (q), 22.8 (t), 25.0 (t), 32.2 (t), 34.9 (t), 35.9 (t), 60.0 (t), 67.3 (t), 75.2 (d), 77.5 (d).

MS (EI) m/z (relative intensity): 173 (M – CH₂OH)⁺ (17), 159 (M – CH₂CH₂OH)⁺ (8), 145 (M – CH(Me)CH₂OH)⁺ (3), 133 (M – Pe)⁺ (12), 129 (M – OCH(Me)CH₂OH)⁺ (54), 111 (M – OCH(Me)CH₂OH – H₂O)⁺ (55), 55 (100).

HRMS: calcd for C₁₀H₂₁O₂ [(M – CH₂OH)⁺]: 173.1542, found 173.1540.



5.3.11.2.- 3-(4-Hydroxybutoxy)octan-1-ol (11b)



For detailed procedure, see section “5.3.10.2.- 4-(Pent-4-en-1-yloxy)non-1-ene (10f)”.

Appearance: colourless oil.

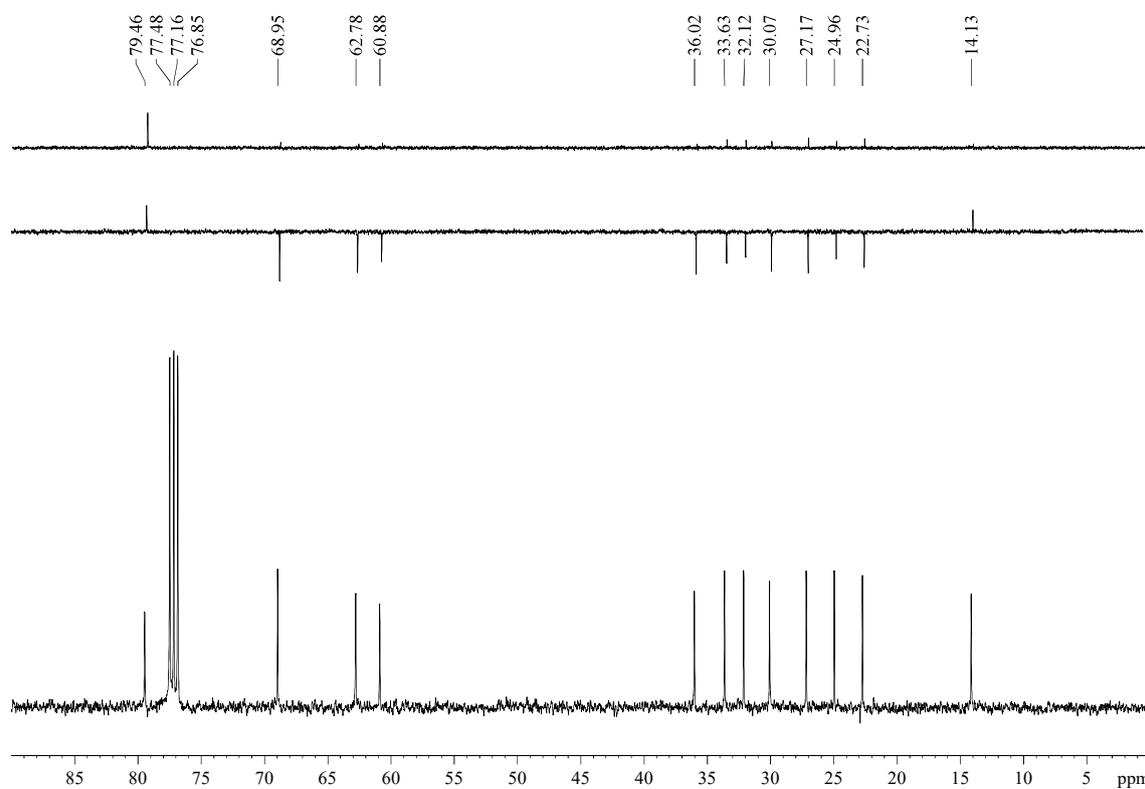
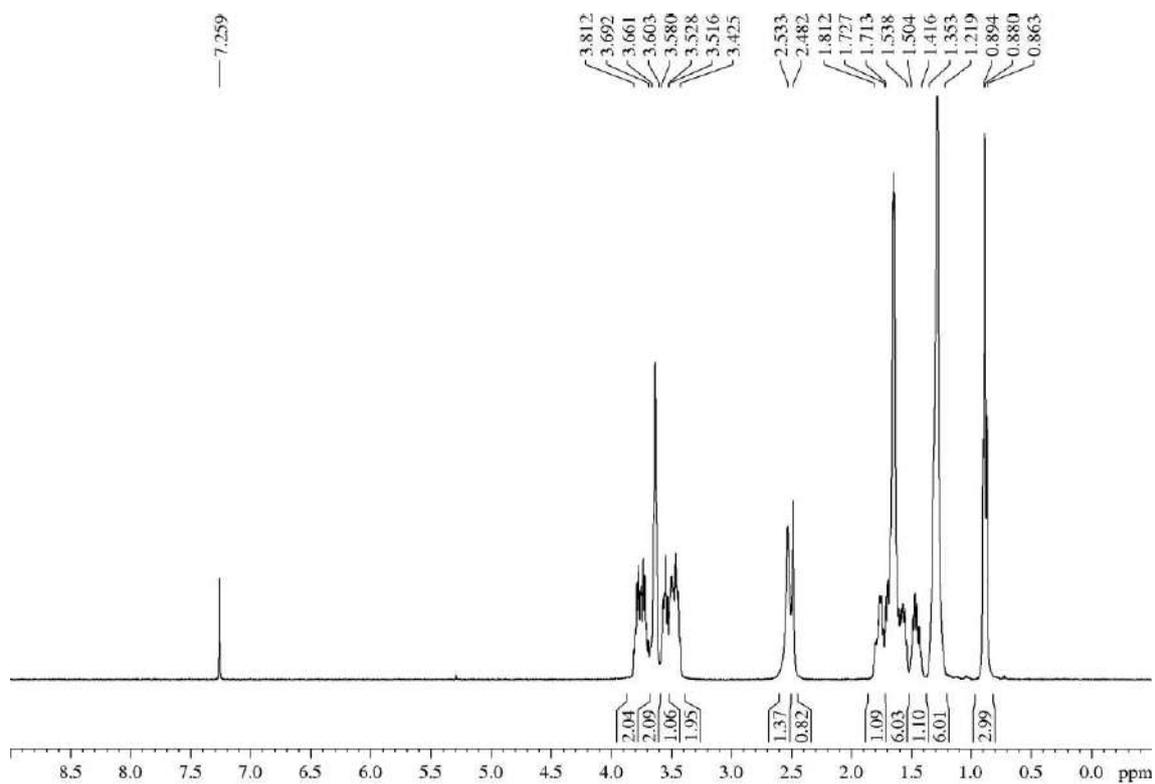
R_F: 0.12 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.54-1.71 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.53 (br s, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.69-3.81 (m, 2H).

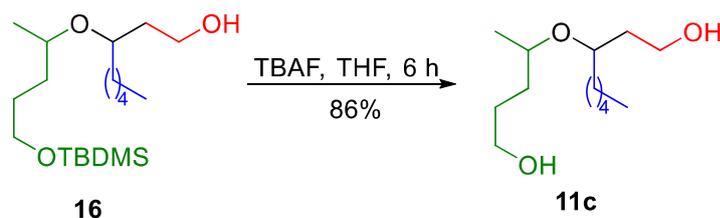
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 25.0 (t), 27.2 (t), 30.1 (t), 32.1 (t), 33.6 (t), 36.0 (t), 60.9 (t), 62.8 (t), 69.0 (t), 79.5 (d).

MS (EI) m/z (relative intensity): 173 (M – CH₂CH₂OH)⁺ (1), 147 (M – *n*-pentyl)⁺ (2), 145 (M – (CH₂)₄OH)⁺ (2), 129 (1), 89 (2), 73 (100).

HRMS: calcd for C₇H₁₅O₃ [(M – *n*-pentyl)⁺]: 147.1021, found 147.1023.



5.3.11.3.- 3-((5-Hydroxypentan-2-yl)oxy)octan-1-ol (11c)



For detailed procedure, see section “5.3.10.3.- 4-(Hex-5-en-2-yloxy)non-1-ene (**10g**)”.

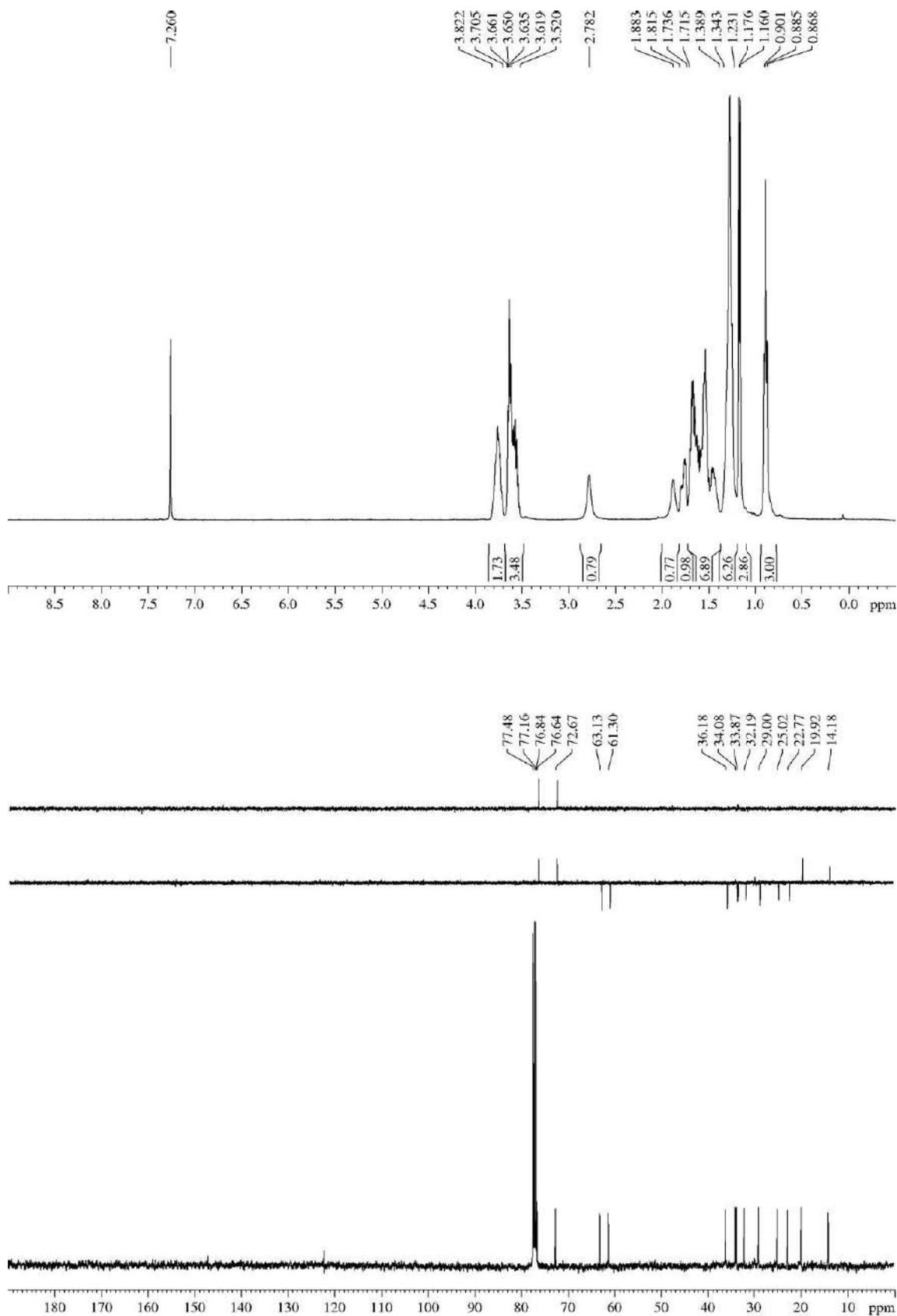
Nonpolar diastereoisomer:

Appearance: colourless oil.

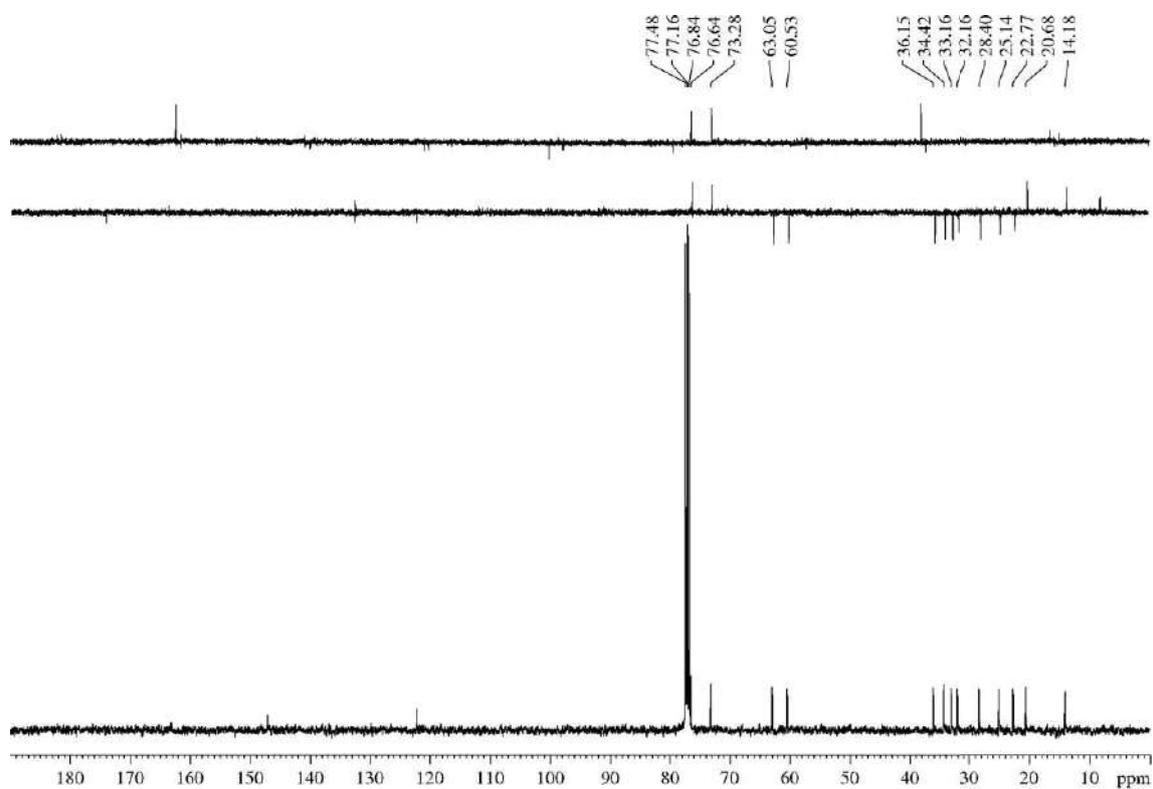
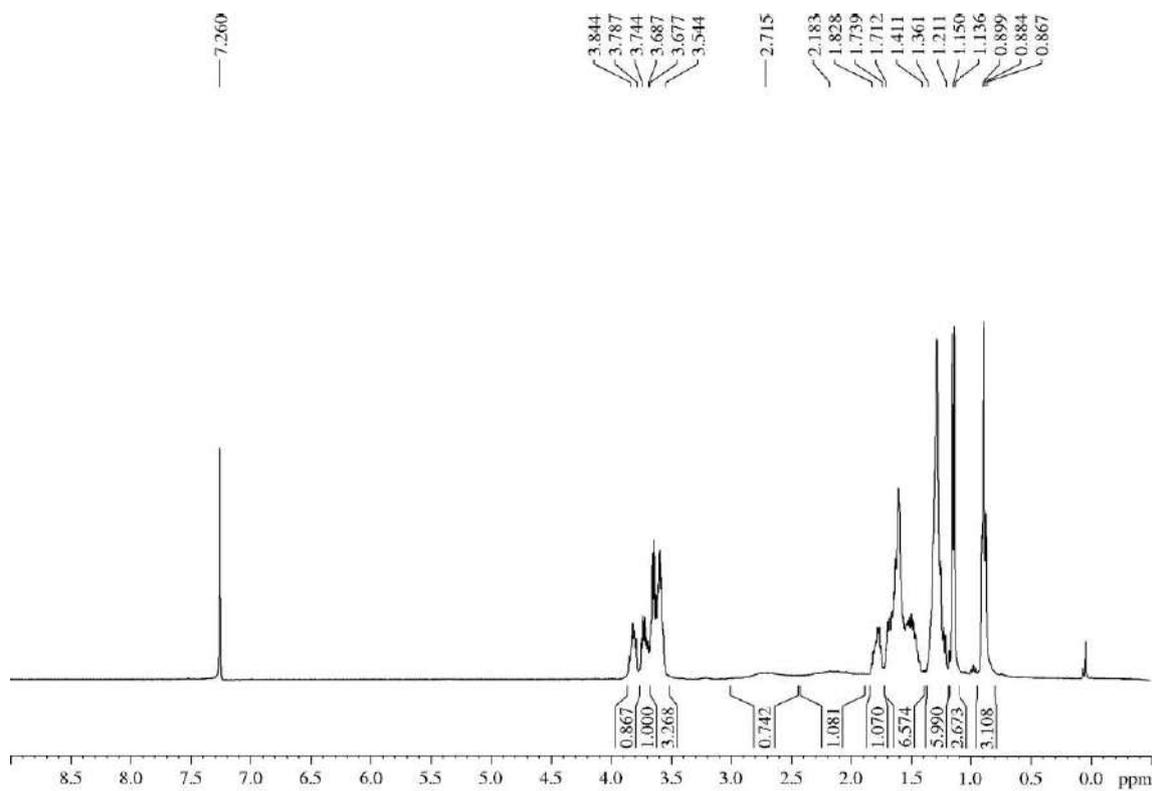
R_F: 0.15 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

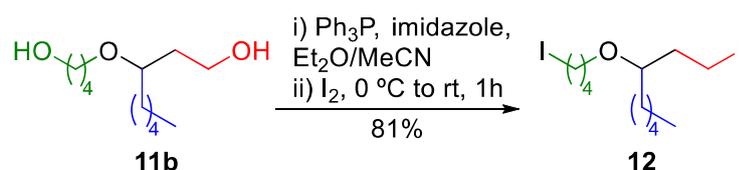
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 6H), 1.39-1.72 (m, 7H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.88 (br s, 1H), 2.78 (br s, 1H), 3.52-3.66 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71-3.82 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 19.9 (q), 22.8 (t), 25.0 (t), 29.0 (t), 32.2 (t), 33.9 (t), 34.1 (t), 36.2 (t), 61.3 (t), 63.1 (t), 72.7 (d), 76.6 (d).



Polar diastereoisomer:**Appearance:** colourless oil.**R_F:** 0.08 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).**¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃):** 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 6H), 1.41-1.71 (m, 7H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 3.54-3.68 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H).**¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃):** 14.2 (q), 20.7 (q), 22.8 (t), 25.1 (t), 28.4 (t), 32.2 (t), 33.2 (t), 34.4 (t), 36.2 (t), 60.5 (t), 63.1 (t), 72.3 (d), 76.6 (d).



5.3.12.- 1-Iodo-3-(4-iodobutoxy)octane (**12**)

To a solution of diol **11b** (95 mg, 0.43 mmol)⁸² in a 1/1 mixture of $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (4.4 mL, 0.2 M), Ph_3P (461 mg, 1.734 mmol, 2 equiv) and imidazole (155 mg, 2.25 mmol, 2.6 equiv) were sequentially added under Ar atmosphere. After cooling to $0\text{ }^\circ\text{C}$, iodine (287 mg, 1.13 mmol, 1.3 equiv) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 1 h, acetone (4 mL) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was diluted with DCM (5 mL), and consecutively washed with a saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution (5 mL), a saturated CuSO_4 aqueous solution (5 mL) and brine (5 mL). After that, the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/ EtOAc 98/2) to yield diiodide **12** (153 mg, 81%) as a yellow oil.

R_F: 0.56 (*n*-hexane/ EtOAc 90/10).

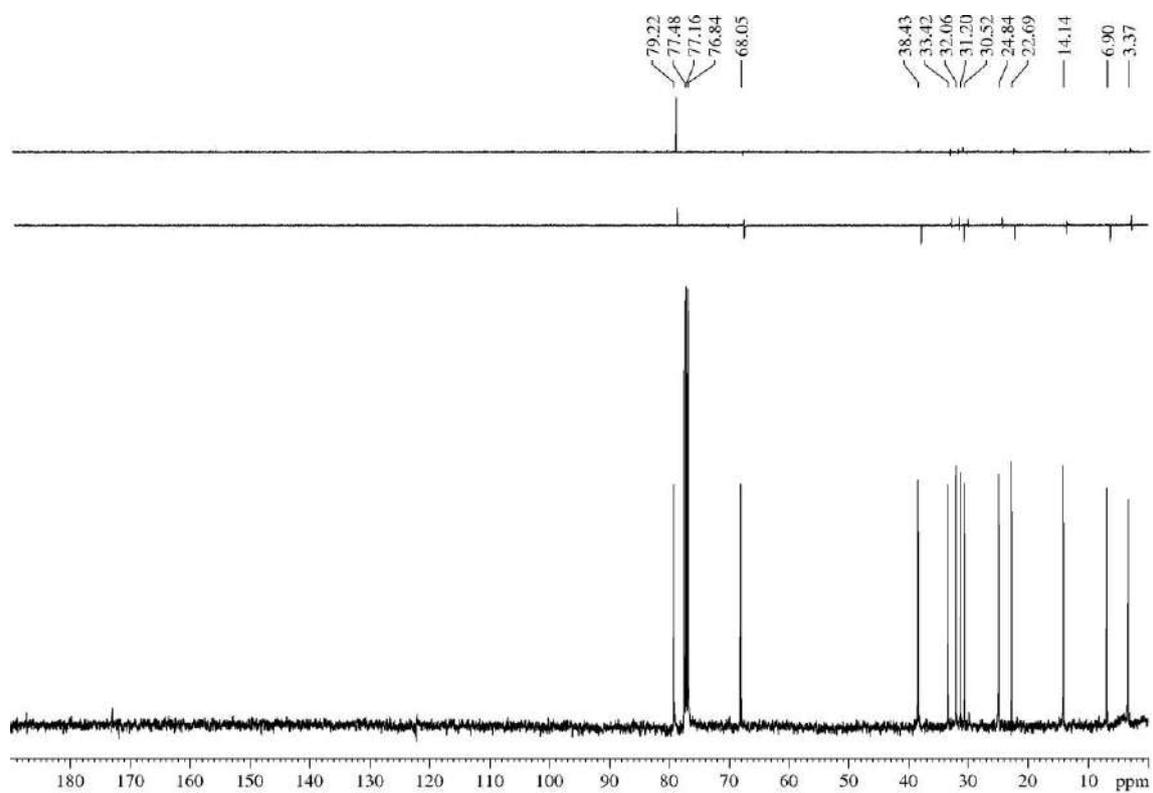
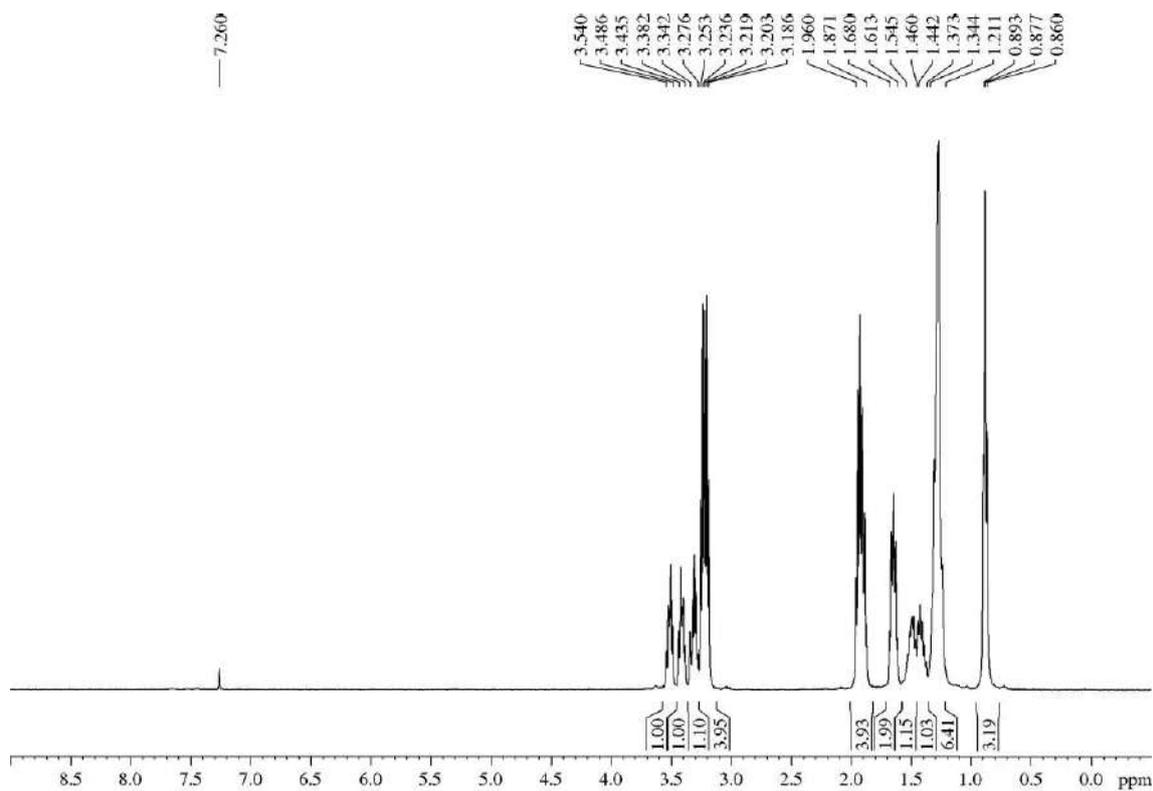
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21-1.34 (m, 6H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 4H), 3.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H).

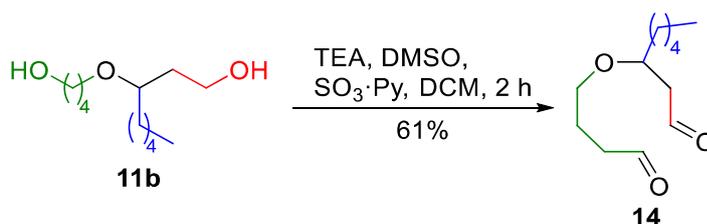
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): 3.4 (t), 6.9 (t), 14.1 (q), 22.7 (t), 24.8 (t), 30.5 (t), 31.2 (t), 32.1 (t), 33.4 (t), 38.4 (t), 68.1 (t), 79.2 (d).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 438 (M^+) (1), 367 ($\text{M} - n\text{-pentyl}$)⁺ (1), 311 ($\text{M} - \text{I}$)⁺ (1), 239 ($\text{M} - \text{O}(\text{CH}_2)_4\text{I}$)⁺ (3), 183 ($\text{M} + 1 - 2\text{I}$)⁺ (100).

HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{OI}_2$ [M^+]: 437.9917, found 437.9919.

⁸² Notify that 1 equiv of the substrate owns two functional groups that have to be transformed.



5.3.13.- 3-(4-Oxobutoxy)octanal (**14**)⁸³

For detailed procedure, see section “5.3.10.2.- 4-(Pent-4-en-1-yloxy)non-1-ene (**10f**)”.

Appearance: colourless oil.

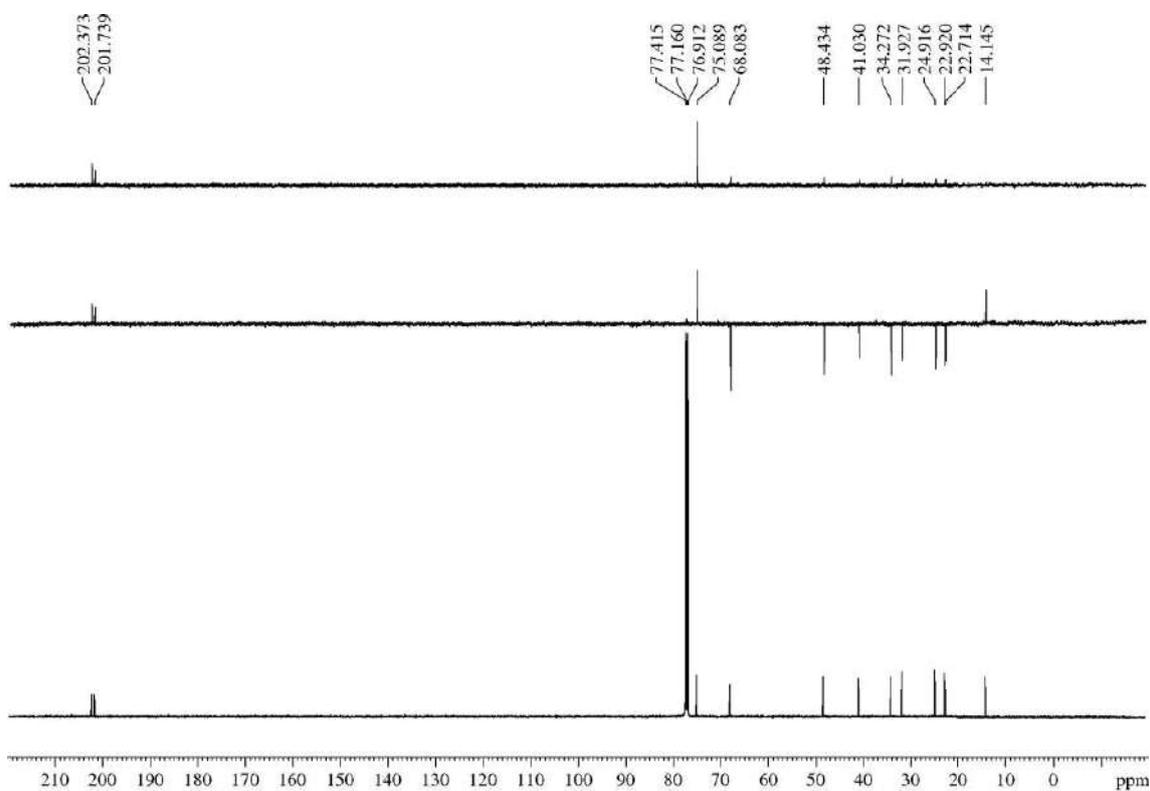
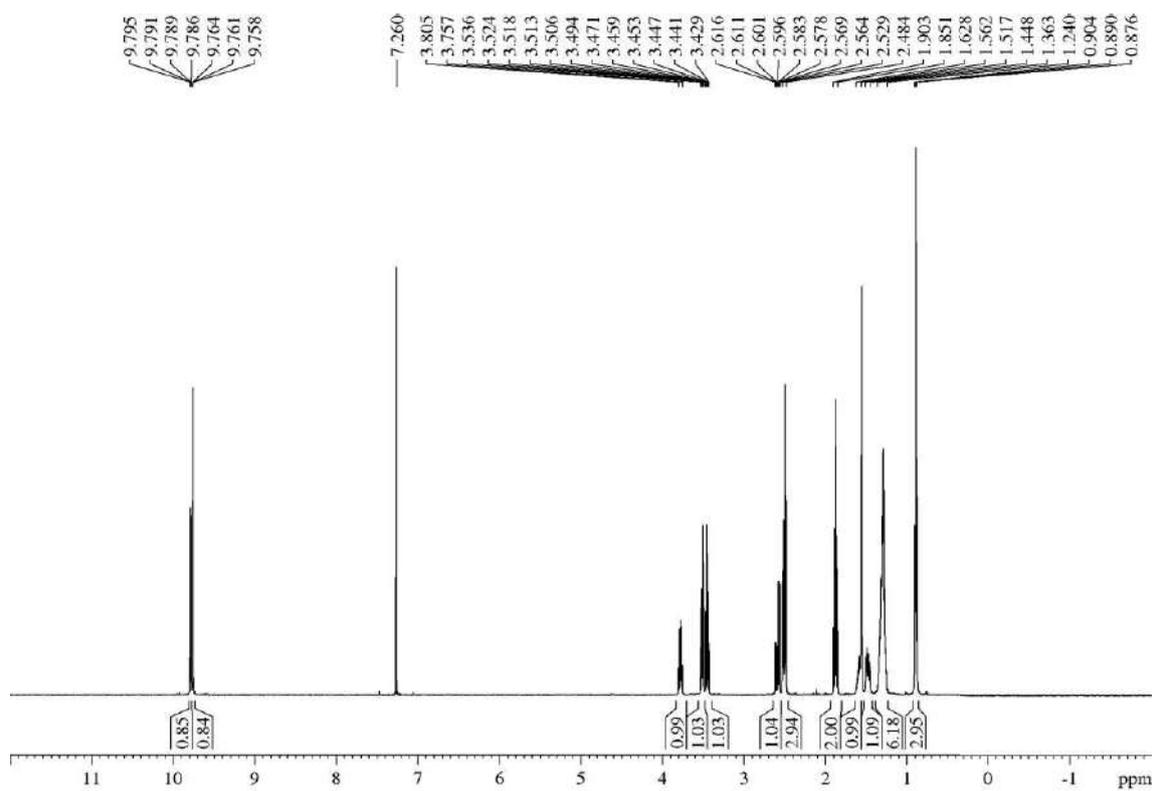
R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

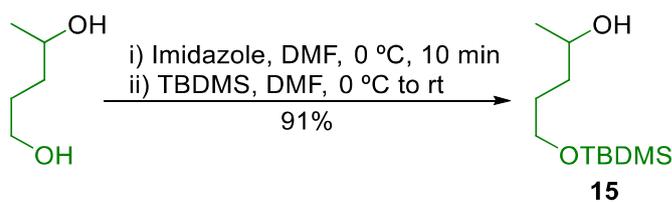
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 6H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 3H), 2.59 (ddd, *J* = 16.2, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (dt, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 9.76 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.79 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H)

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q), 22.7 (t), 22.9 (t), 24.9 (t), 31.9 (t), 34.3 (t), 41.0 (t), 48.4 (t), 68.1 (t), 75.1 (d), 201.7 (s), 202.4 (s)

HRMS: calcd for C₁₂H₂₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 237.1467, found 237.1461.

⁸³ There is no description of compound **13** due to it was postulated but never obtained.



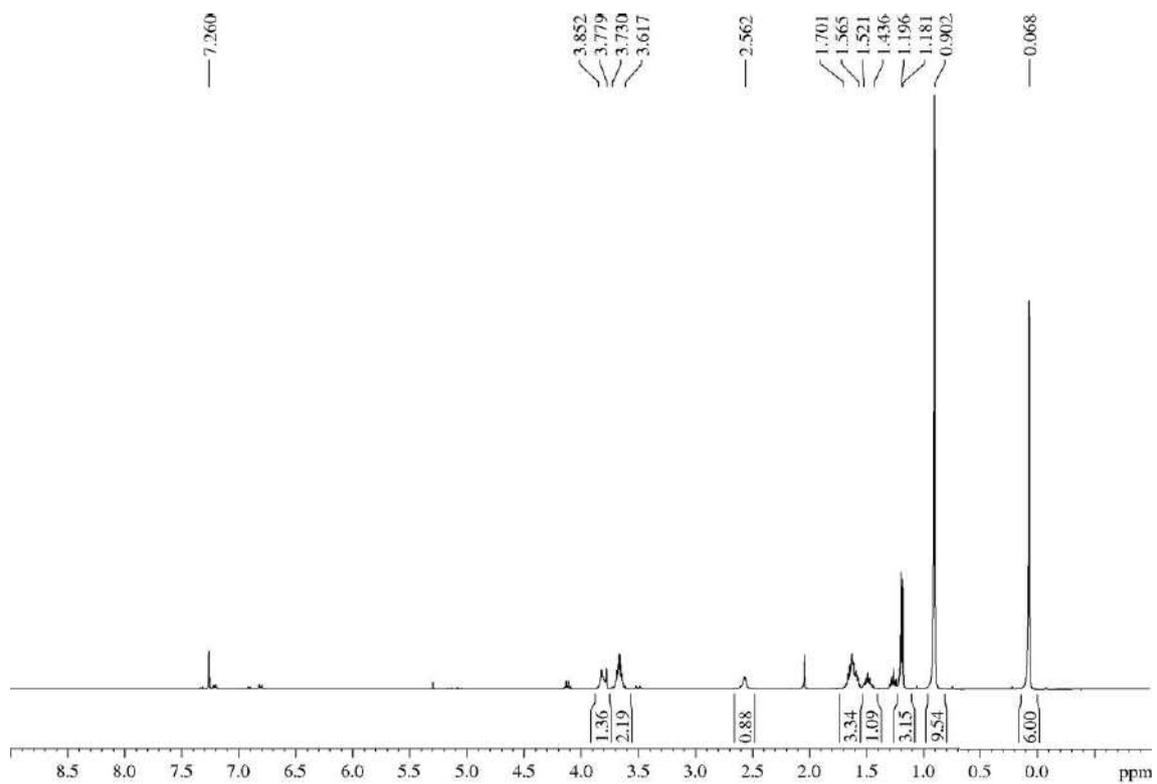
5.3.14.- 5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-ol (**15**)

For detailed procedure, see section “5.3.1.3.- Methyl (*E*)-3-((5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)acrylate (**1c**)”.

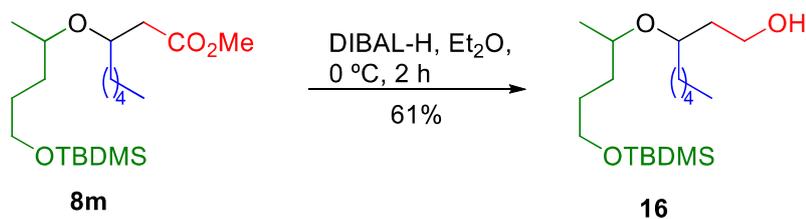
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 3H), 2.56 (br s, 1H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H).



5.3.15.- 3-((5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pentan-2-yl)oxy)octan-1-ol
(16)



For detailed procedure, see section “5.3.10.3.- 4-(Hex-5-en-2-yloxy)non-1-ene (**10g**)”.

Appearance: yellowish oil.

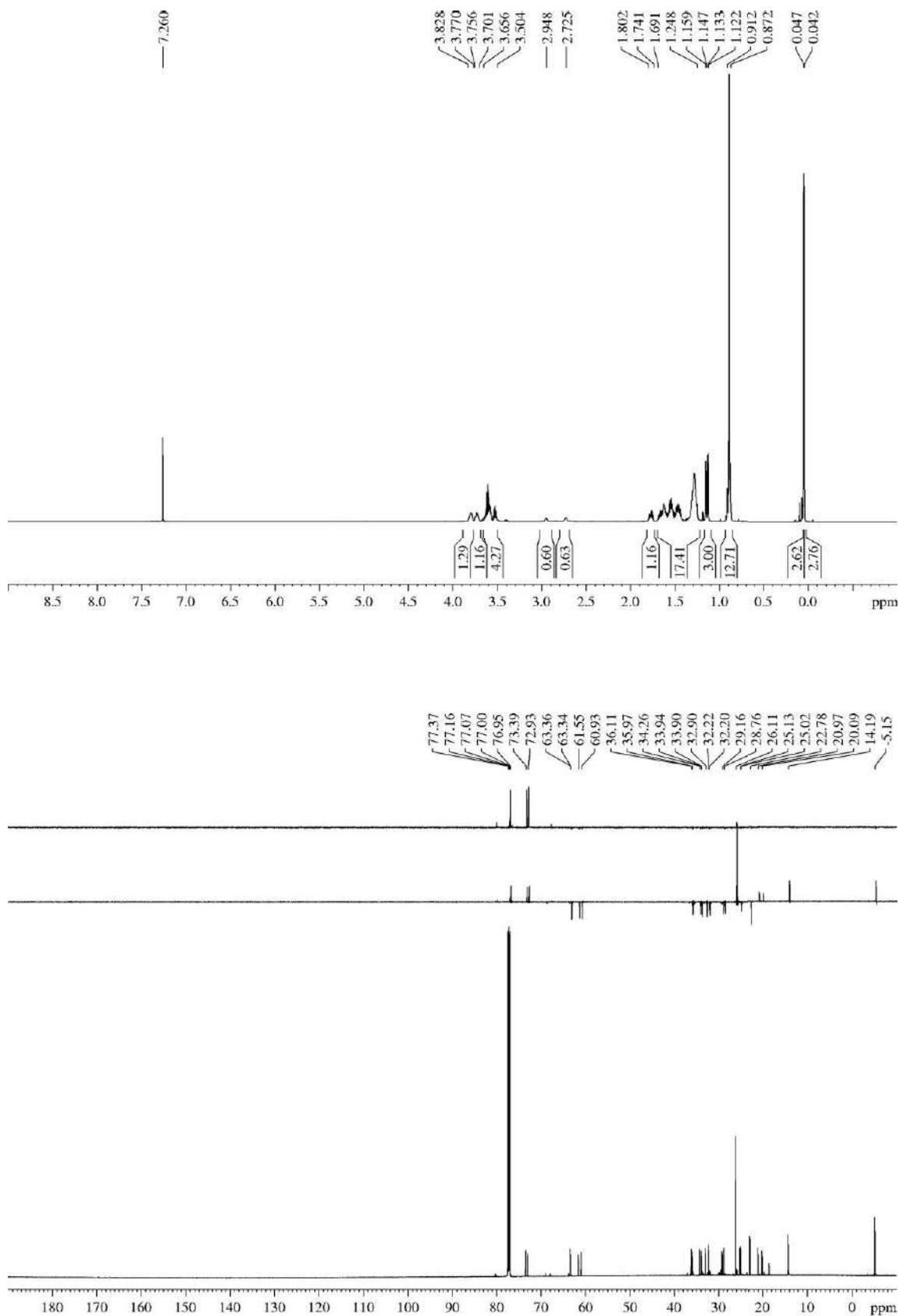
R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

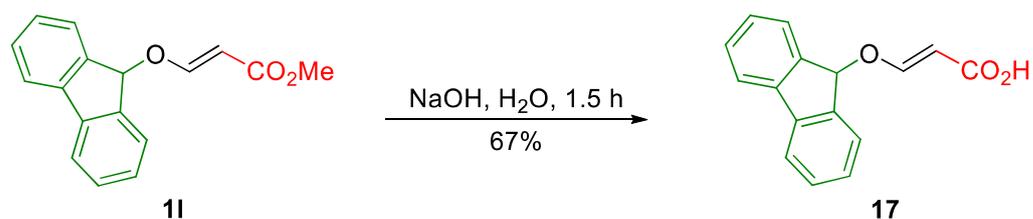
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.87-0.91 (m, 12H), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'} from one of the diastereomers), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'} from the other diastereomer), 1.25-1.69 (m, 13H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H, OH from one of the diastereomers), 2.95 (br s, 1H, OH from the other diastereomer), 3.50-3.66 (m, 4H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃):⁸⁴ -5.2 (q, 2C), 14.2 (q, 2C), 20.1 (q), 21.0 (q), 22.8 (t, 2C), 25.0 (t), 25.1 (t), 26.1 (q, 3C), 28.8 (t), 29.2 (t), 32.20 (t), 32.22 (t), 32.9 (t), 33.90 (t), 33.94 (t), 34.3 (t), 36.0 (t), 36.1 (t), 60.9 (t), 61.6 (t), 63.3 (t), 63.4 (t), 72.9 (d), 73.4 (d), 77.0 (d), 77.1 (d).

HRMS: calcd for C₁₉H₄₂O₃NaSi [(M + Na)⁺]: 369.2801, found 369.2809.

⁸⁴ Shifts for the signals of both diastereoisomers are given.



5.3.16.- (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)acrylic acid (**17**)

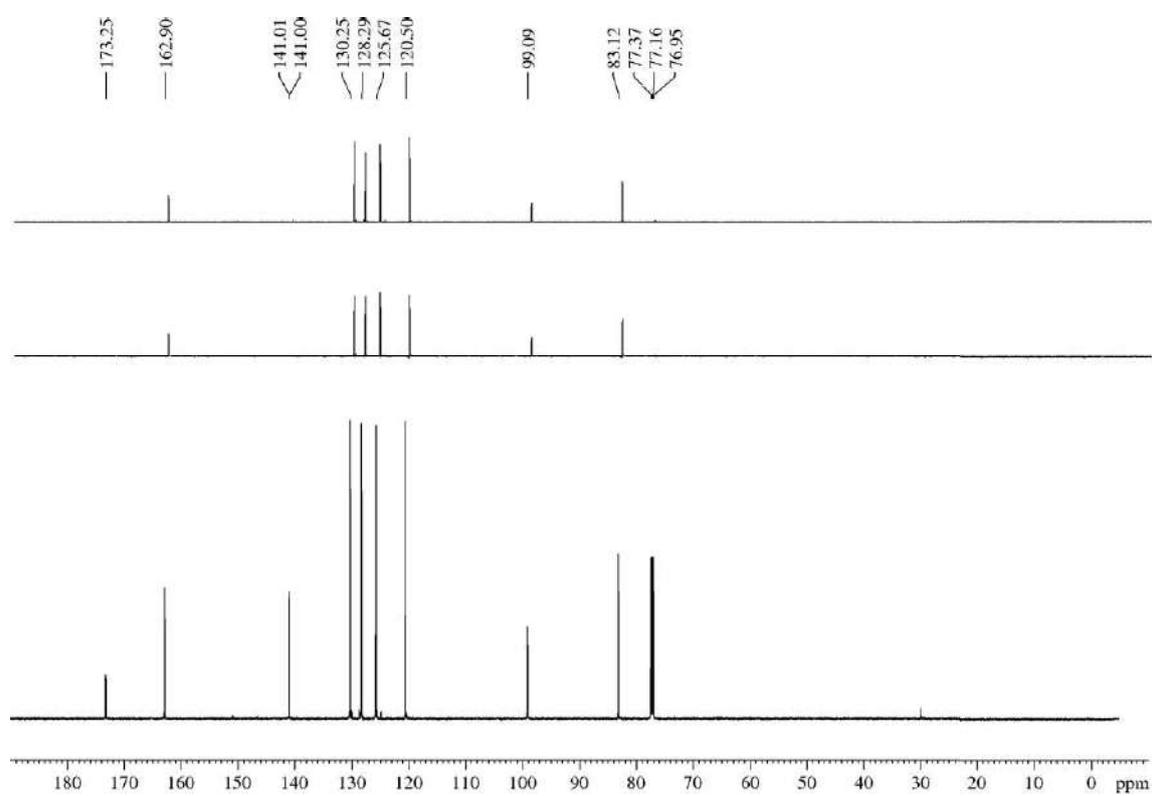
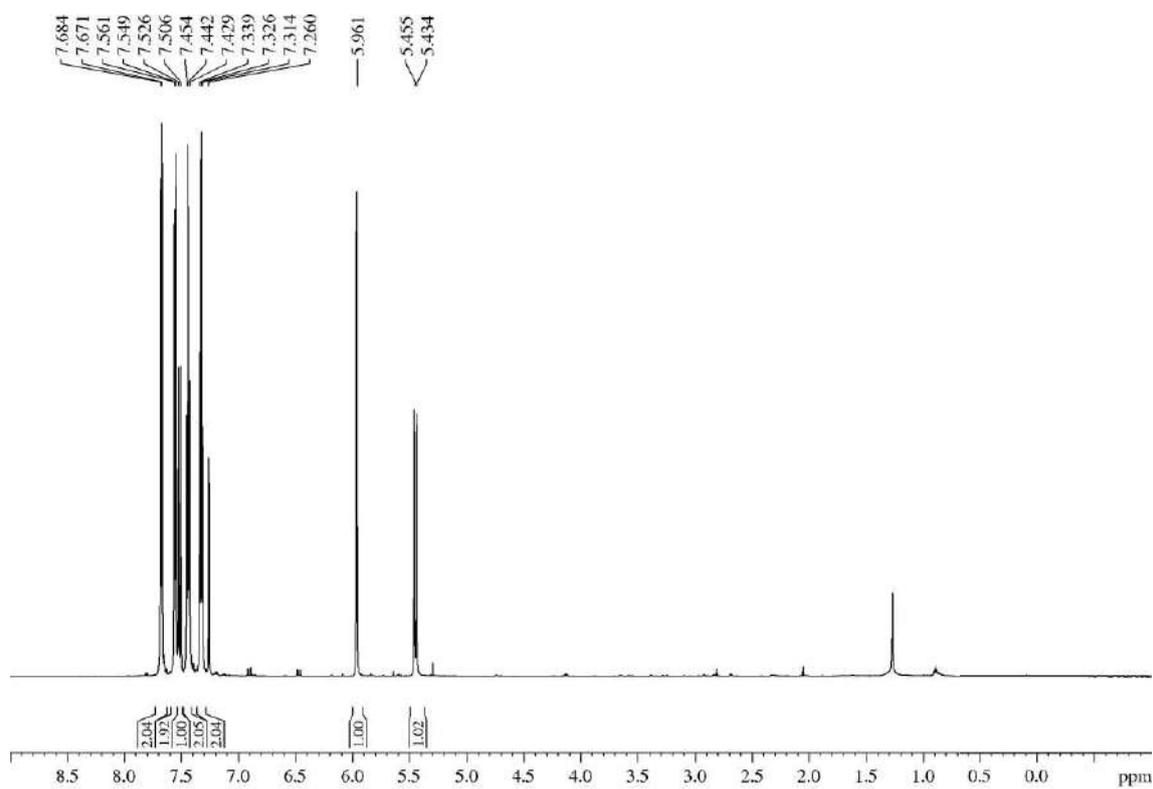
Vinyl ether **11** (66.3 mg, 0.25 mmol) was dissolved in a 2 M aqueous solution of NaOH (0.4 mL, 0.8 mmol, 3.2 equiv) and the mixture was refluxed for 4 h. After that, the mixture was cooled to rt, acidified to pH 3 with a 1 M solution of citric acid and extracted with EtOAc (3 x 2 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (5 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50) providing **17** (42 mg, 67%) as an amorphous yellowish solid.

R_F: 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 5.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67-7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 83.1 (d), 99.1 (d), 120.5 (d, 2C), 125.7 (d, 2C), 128.3 (d, 2C), 130.3 (d, 2C), 141.00 (s, 2C), 141.01 (s, 2C), 162.9 (d), 173.3 (s).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 275.0684, found 275.0687.



5.3.17.- 9H-Fluorene (**18**)⁸⁵

α,β -Unsaturated ester **11** (42 mg, 0.16 mmol) was submitted to the general procedure for the ionic hydrogenation of vinyl ethers and yielded a complex mixture of nonpolar products from which was isolated, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1), the title compound **18** (7 mg, 25%) as an amorphous white solid. All data was consistent with that previously reported.⁸⁶

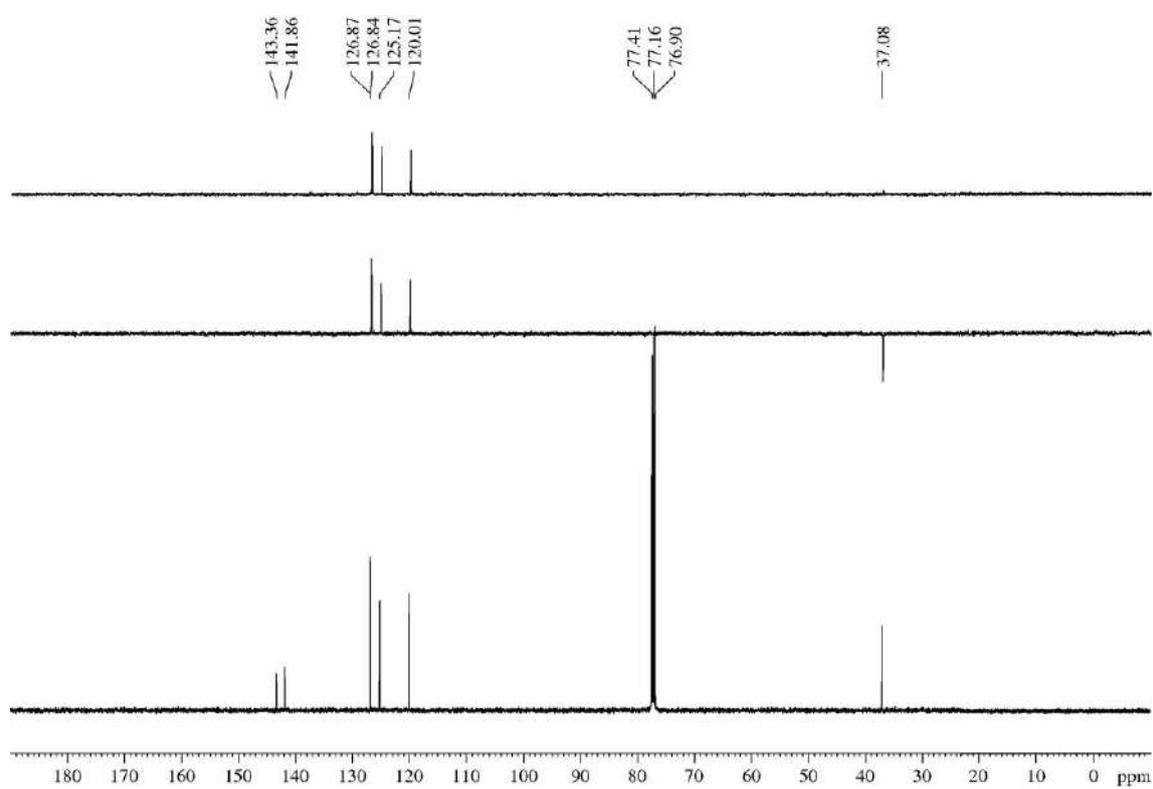
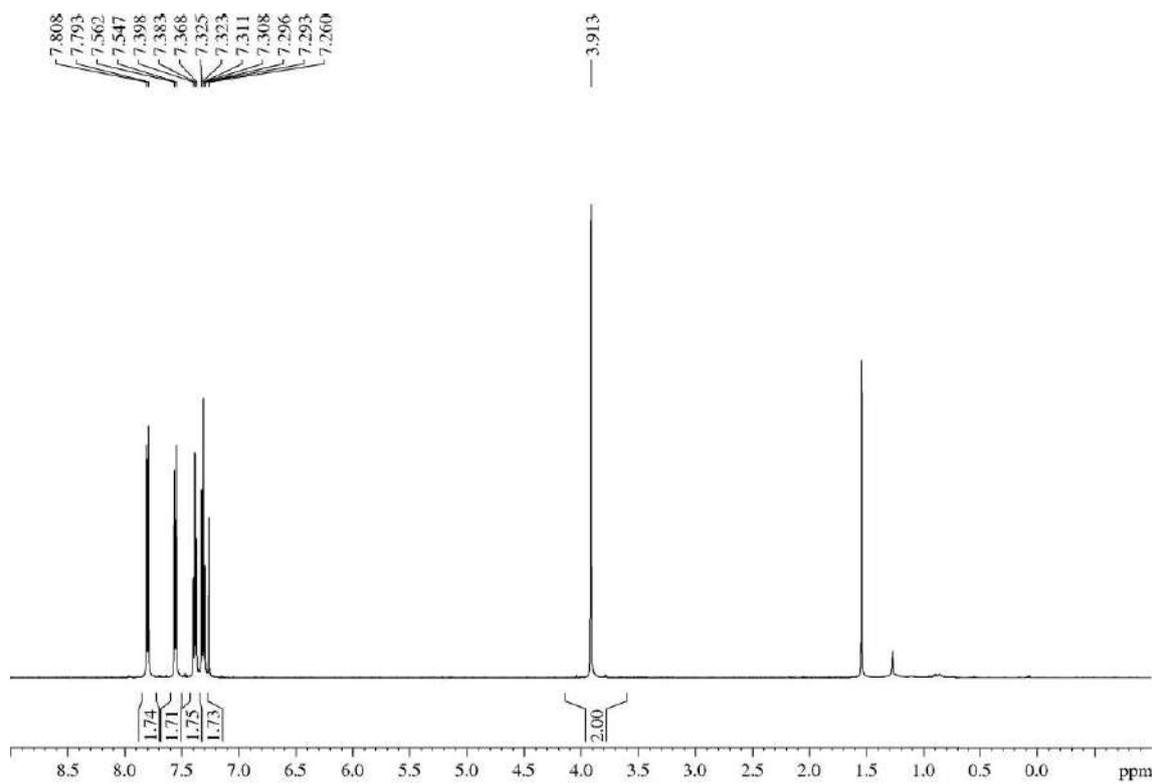
R_F: 0.75 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 two times).

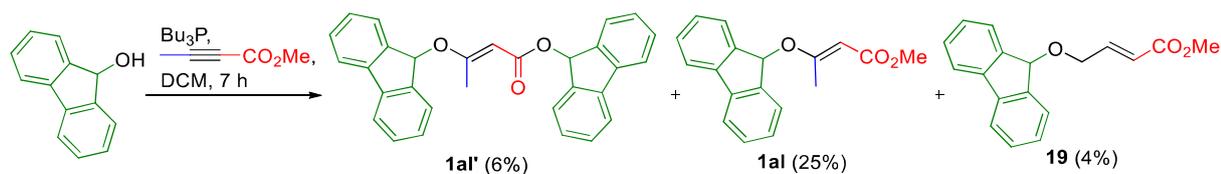
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 3.91 (s, 2H), 7.31 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 37.1 (t), 120.0 (d, 2C), 125.2 (d, 2C), 126.8 (d, 2C), 126.9 (d, 2C), 141.9 (s, 2C), 143.4 (s, 2C).

⁸⁵ Commercial product with CAS 86-73-7.

⁸⁶ Commercial product with CAS 86-73-7.



5.3.18.- Methyl (*E*)-4-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**19**)

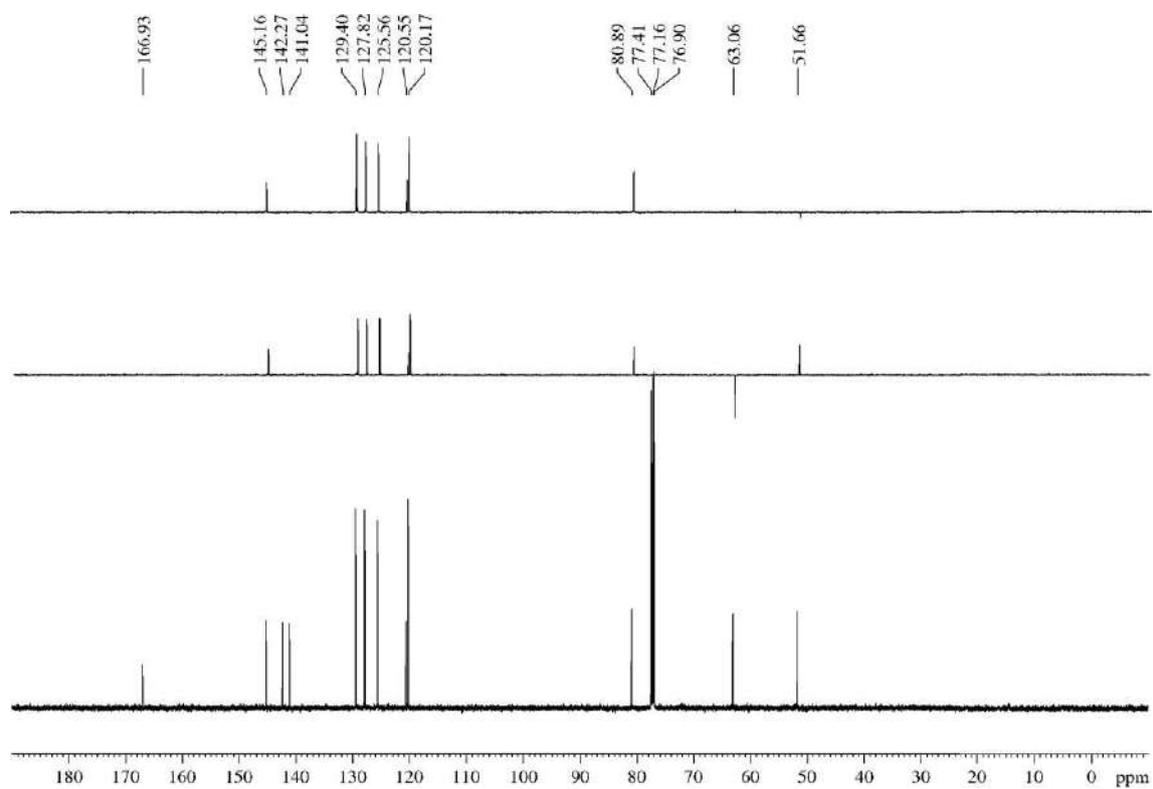
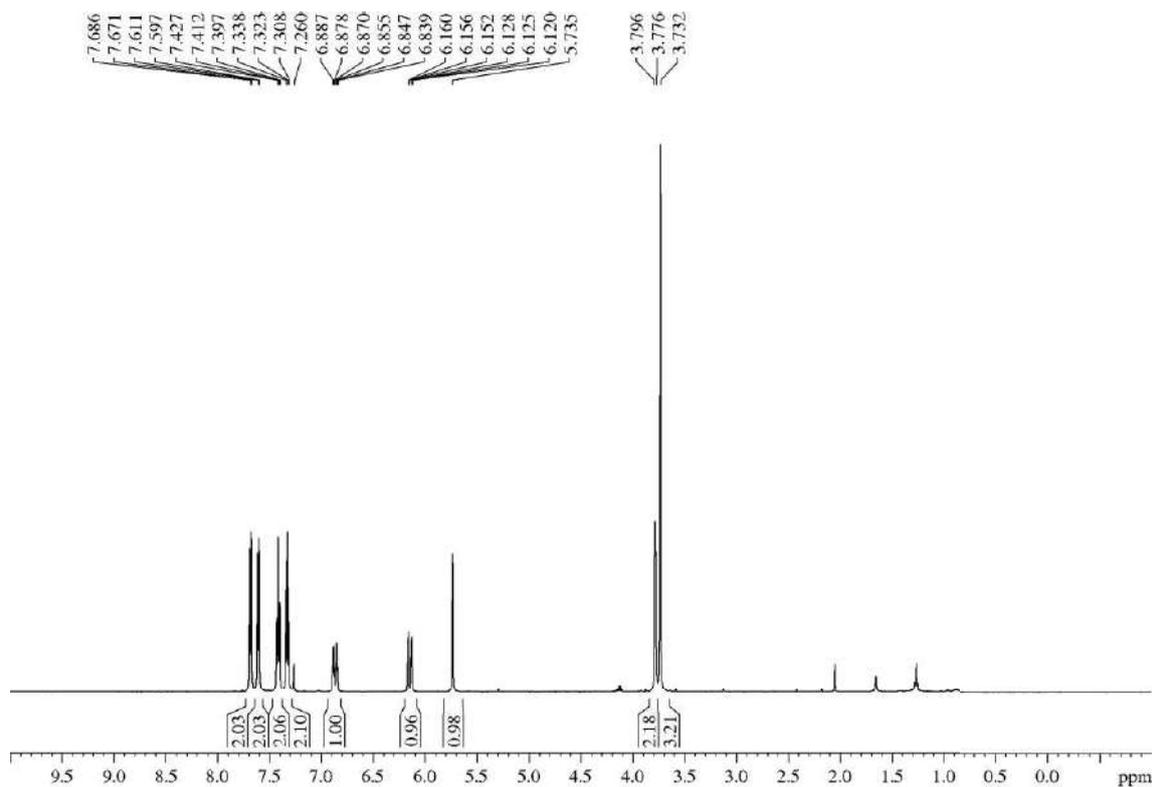
Ester **19** was obtained as by-product during the synthesis of vinyl ether **1a**. For detailed procedure, see section “5.3.1.38.- Methyl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**1a**) and 9*H*-Fluoren-9-yl (*E*)-3-((9*H*-fluoren-9-yl)oxy)but-2-enoate (**1a'**)”. For an explanation of its obtaining, see **Esquema 26** or previously commented literature.⁵⁶

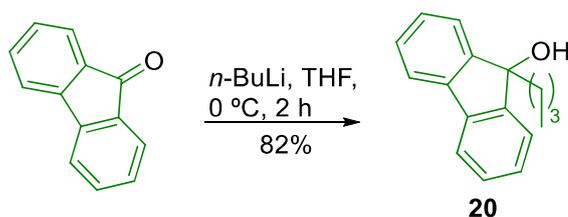
R_F: 0.48 (*n*-hexane/EtOAc 95/5 five times).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3): 3.73 (s, 3H), 3.78-3.80 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.14 (dt, $J = 15.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.86 (dt, $J = 15.5, 4.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3): 51.7 (q), 63.1 (t), 80.9 (d), 120.2 (d, 2C), 120.6 (d), 125.6 (d, 2C), 127.8 (d, 2C), 129.4 (d, 2C), 141.0 (s, 2C), 142.3 (s, 2C), 145.2 (d), 166.9 (s).

HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 303.0997, found 303.0998.



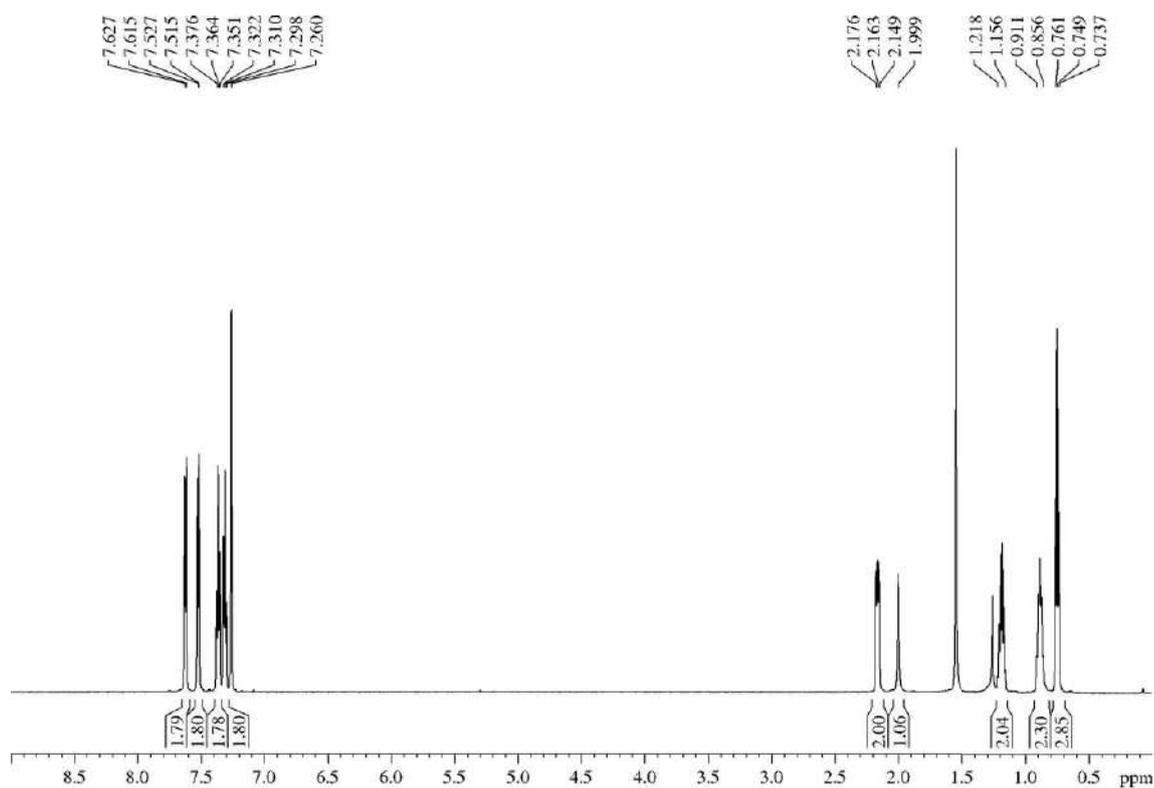
5.3.19.- 9-Butyl-9H-fluoren-9-ol (**20**)

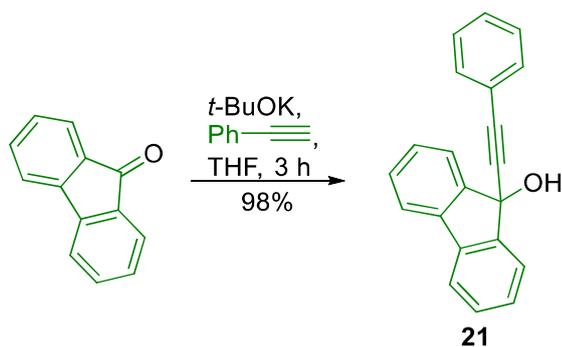
For detailed procedure, see section “5.3.1.41.- Methyl (*E*)-3-((9-butyl-9H-fluoren-9-yl)oxy)acrylate (**1a0**)”.

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.86-0.91 (m, 2H), 1.16-1.22 (m, 2H), 2.00 (br s, 1H), 2.16 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.3 Hz).



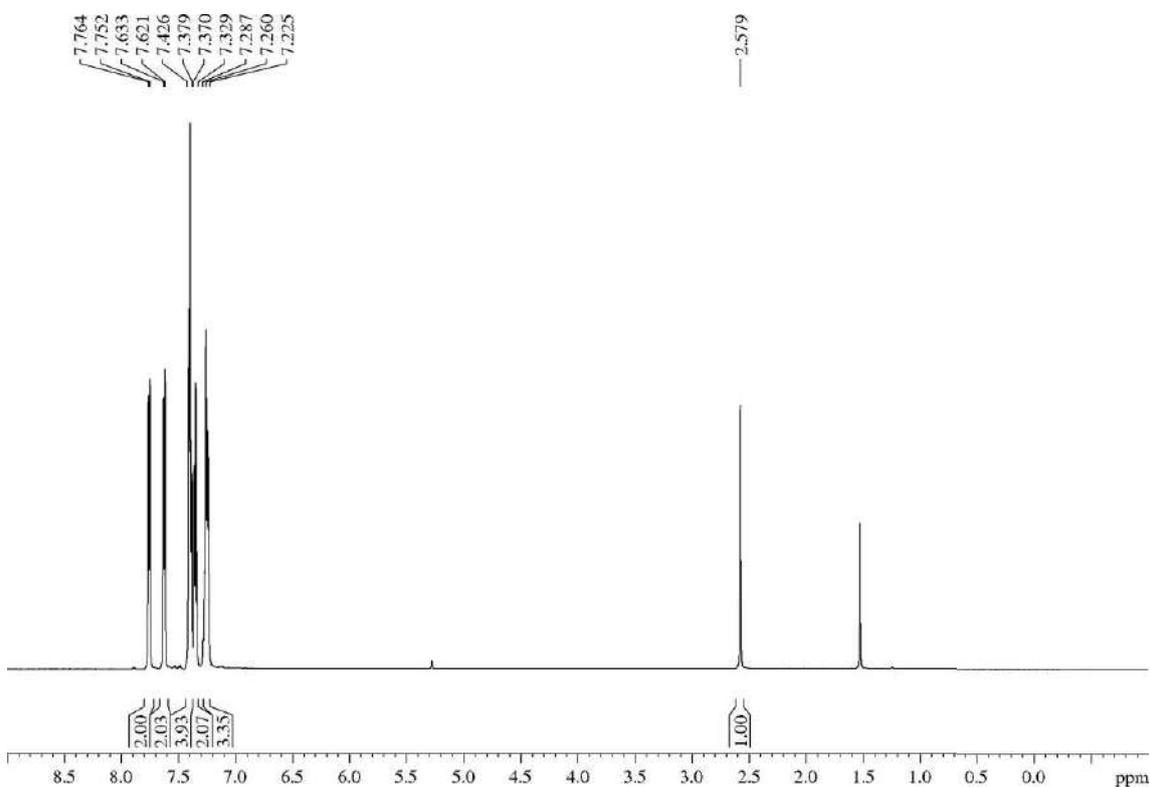
5.3.20.- 9-(Phenylethynyl)-9H-fluoren-9-ol (**21**)

For detailed procedure, see section “5.3.1.42.- Methyl (*E*)-3-((9-(phenylethynyl)-9H-fluoren-9-yl)oxy)acrylate (**1ap**)”.

Appearance: thick yellowish oil.

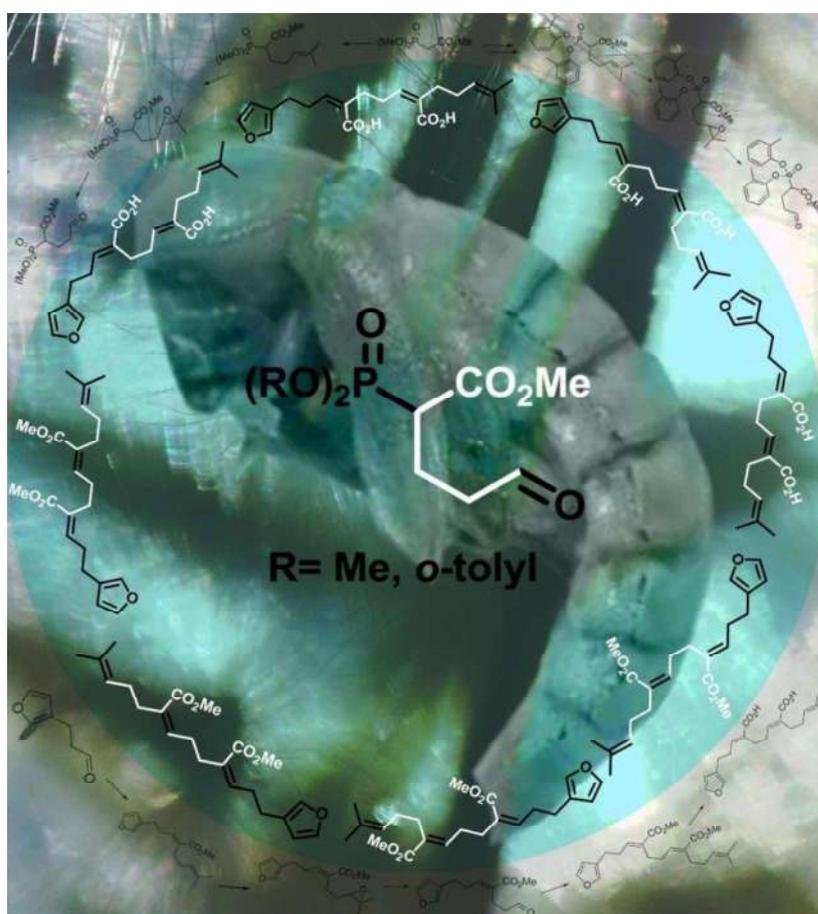
R_F: 0.26 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 2.58 (s, 1H), 7.22-2.79 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.62-7.63 (m, 2H), 7.75-7.76 (m, 2H).



CAPÍTULO 2

SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS THYMIFODIOICOS



Montaje: Katherine Waleska

*“Cien veces caído,
cien veces me levanté:
no dudo en continuar”*
Cien veces, Avalanch

*“La única causa perdida
es la que se abandona:
saber encajar las derrotas
también es vencer”*
Puedes contar conmigo, Mägo de Oz

Índice

Índice	261
1.- Objetivos	265
2.- Introducción	266
2.1.- Furanoterpenoides acíclicos en la naturaleza	266
2.2.- Síntesis iterativa y moléculas ambivalentes	272
3.- Resultados y discusión	275
3.1.- Síntesis de los precursores comunes.....	276
3.2.- Síntesis a partir del fragmento A	279
3.3.- Síntesis a partir del fragmento B	282
3.3.1.- Síntesis de fosfonato-aldehídos.....	283
3.3.2.- Fosfonato-aldehídos como aldehídos: HWE con otros fosfonatos.....	285
3.3.3.- Fosfonato-aldehídos como aldehídos: Wittig con fosforanos.....	287
3.3.4.- Fosfonato-aldehídos como fosfonatos: HWE con aldehídos	292
3.4.- Síntesis a partir del fragmento C	293
3.5.- Síntesis de los ácidos thymifodioicos vía hidrólisis	296
4.- Conclusions	299
5.- Experimental section	300
5.1.- General experimental methods	300
5.2.- General experimental procedures	300
5.2.1.- General procedure for the Parikh-Doering oxidation	300
5.2.2.- General procedure for epoxidations.....	300
5.2.3.- General procedure for oxidative cleavage	300
5.2.4.- General procedure A for HWE reactions (with phosphonates bearing MeO groups)	300
5.2.5.- General procedure B for HWE reactions (with phosphonates bearing ArO groups)	301
5.2.6.- General procedure for hydrolysis.....	301
5.3.- Procedure and characterization of each product.....	302
5.3.1.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (10) and methyl 2- (dimethoxyphosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (10')	302

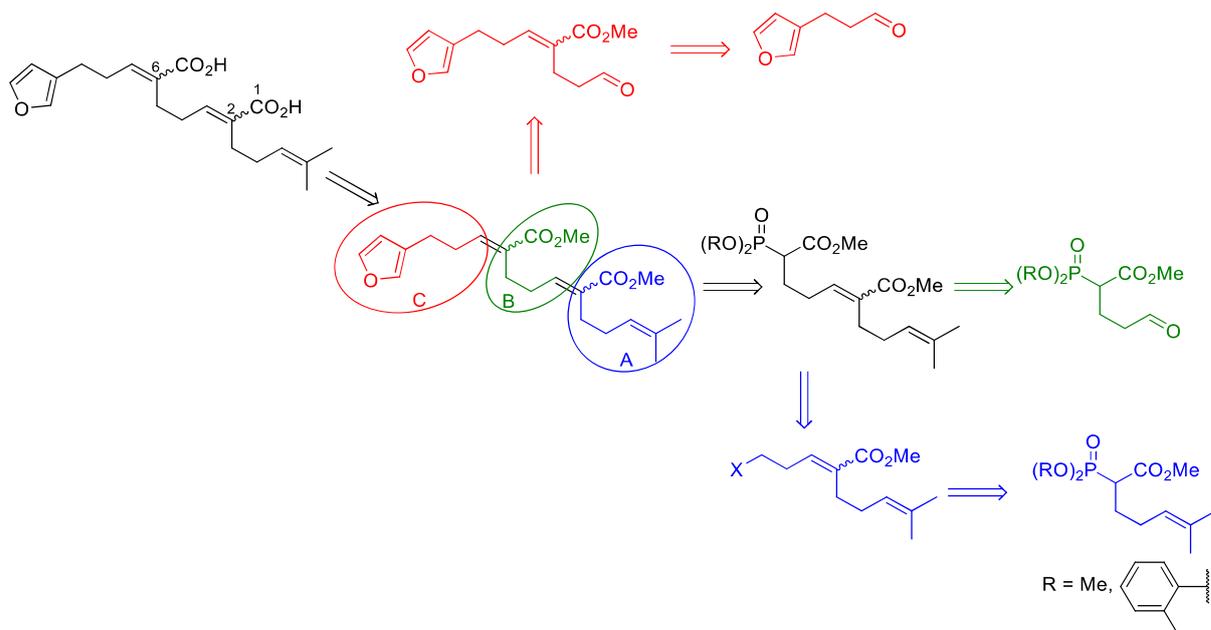
5.3.2.- Methyl 2-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)acetate (13).....	306
5.3.3.- Methyl 2-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (11) and methyl 2-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (11')	307
5.3.4.- (<i>E</i>)-3-(Furan-3-yl)acrylaldehyde (15)	312
5.3.4.- (<i>E</i>)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tetrahydrofuran-3-yl)propylidene)hept-5-enoate (16')	313
5.3.5.- Ethyl (<i>Z</i>)-3-(furan-3-yl)acrylate (Z-18) and (<i>E</i>)-ethyl 3-(furan-3-yl)acrylate (E-18)	317
5.3.6.- Ethyl 3-(furan-3-yl)propanoate (19).....	319
5.3.7.- (<i>Z</i>)-3-(Furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (Z-20) and (<i>E</i>)-3-(furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (E-20).....	320
5.3.8.- 3-(Furan-3-yl)propan-1-ol (17)	322
5.3.9.- 3-(Furan-3-yl)propanal (9)	323
5.3.10.- (<i>E</i>)-Methyl 2-allylidene-6-methylhept-5-enoate (30)	325
5.3.11.- (<i>E</i>)-Methyl 6-methyl-2-(3-methylbutylidene)hept-5-enoate (30').....	326
5.3.12.- Methyl (<i>E</i>)-2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (25).....	327
5.3.13.- (<i>E</i>)-Methyl 2-(3-hydroxypropylidene)-6-methylhept-5-enoate (25')	334
5.3.14.- (<i>Z</i>)-Methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (Z-22) and (<i>E</i>)-methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (E-22).....	335
5.3.15.- (<i>E</i>)-Methyl 2-(3-iodopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (23) and 3-(4-methylpent-3-en-1-yl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-one (23').....	338
5.3.16.- (<i>Z</i>)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (Z-24) and (<i>E</i>)-methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (E-24).....	343
5.3.17.- <i>tert</i> -Butyl(3-iodopropoxy)diphenylsilane (39).....	347
5.3.18.- Methyl 5-((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(dimethoxyphosphoryl)pentanoate (40).....	348
5.3.19.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanoate (42)	349
5.3.20.- Methyl 2-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanoate (43)	353
5.3.21.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-5-oxopentanoate (35).....	355
5.3.22.- Methyl 2-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-5-oxopentanoate (36).....	359
5.3.23.- Dimethyl (<i>E</i>)-6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (21)	361
5.3.24.- (<i>Z</i>)-Dimethyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (31)	364

5.3.25.- Dimethyl (<i>E</i>)-6-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (33).....	365
5.3.26.- (<i>Z</i>)-Dimethyl 6-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (34).....	369
5.3.27.- Ethyl (<i>E</i>)-non-2-enoate (44).....	372
5.3.28.- Ethyl (<i>E</i>)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)non-2-enoate (45).....	374
5.3.29.- Ethyl (<i>E</i>)-2-benzylnon-2-enoate (46).....	375
5.3.30.- (<i>E</i>)-1-Ethyl 7-methyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (21').....	377
5.3.31.- (<i>E</i>)-1-Ethyl 7-methyl 6-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (33').....	380
5.3.32.- 1-Ethyl 7-methyl (<i>E</i>)-6-(dimethoxyphosphoryl)hept-2-enedioate (47).....	382
5.3.33.- (<i>E</i>)-1-Ethyl 7-methyl 6-(bis(<i>o</i> -tolylloxy)phosphoryl)hept-2-enedioate (48).....	382
5.3.34.- (<i>2E,6E</i>)-1-Ethyl 7-methyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (5').....	384
5.3.35.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)hept-6-enoate (50).....	385
5.3.36.- Methyl cyclopent-1-ene-1-carboxylate (49).....	388
5.3.37.- (<i>E</i>)-Methyl 2-(3-(furan-3-yl)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (51).....	389
5.3.38.- (<i>Z</i>)-Methyl 2-(3-(furan-3-yl)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (52).....	390
5.3.39.- (<i>E</i>)-Methyl 2-(2-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-5-(furan-3-yl)pent-2-enoate (53).....	393
5.3.40.- (<i>Z</i>)-Methyl 2-(2-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-5-(furan-3-yl)pent-2-enoate (54).....	397
5.3.41.- (<i>E</i>)-Methyl 5-(furan-3-yl)-2-(3-oxopropyl)pent-2-enoate (55).....	401
5.3.42.- (<i>Z</i>)-Methyl 5-(furan-3-yl)-2-(3-oxopropyl)pent-2-enoate (56).....	405
5.3.43.- (<i>2E,6E</i>)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (5).....	407
5.3.44.- (<i>2Z,6E</i>)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (6).....	409
5.3.45.- (<i>2E,6Z</i>)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (7).....	415
5.3.46.- (<i>2Z,6Z</i>)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (8).....	419
5.3.47.- (<i>2E,6E</i>)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (1).....	423
5.3.48.- (<i>2Z,6E</i>)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (2).....	427

5.3.49.- (2E,6Z)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (3)	431
5.3.50.- (2Z,6Z)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (4)	435
5.4.- A comparison between different assignments of the signals of previously reported products 1, 2, 5 and 6	442
5.5.1.- (2E,6E)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (1)	443
5.5.2.- (2Z,6E)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (2)	444
5.5.3.- (2E,6E)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (5)	445
5.5.4.- Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (6)	446

1.- Objetivos¹

- 1) Sintetizar fosfonato-aldehídos de distinta naturaleza y evaluar su potencial como bloques de construcción ambivalentes mediante reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons.
- 2) Desarrollar un método general para la síntesis iterativa de furanoterpenoides acíclicos portadores de motivos carbonílicos α,β -insaturados.
- 3) Aplicar dicha metodología a la síntesis de los productos naturales ácido 2,6-(*Z,E*)-thymifodioico y el bioactivo ácido 2,6-(*E,E*)-thymifodioico.
- 4) Evaluar la versatilidad del método mediante la síntesis de los isómeros no naturales de dichos productos, es decir, los ácidos 2,6-(*E,Z*)-thymifodioico y 2,6-(*Z,Z*)-thymifodioico.
- 5) Sintetizar el diéster dimetilico del ácido 2,6-(*E,E*)-thymifodioico, un derivado también bioactivo del mismo, y sus tres posibles isómeros.



¹ Este capítulo recoge y amplia los resultados que hemos publicado recientemente: Álvarez-Méndez, S. J.; Saad, J. R.; Tonn, C. E.; Martín, V. S.; García, C. *Arab. J. Chem.* **2016**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.008>.

2.- Introducción

2.1.- Furanoterpenoides acíclicos en la naturaleza

Desde sus orígenes, el ser humano ha recurrido a la naturaleza para buscar soluciones a sus dolores y enfermedades. Todavía hoy, y tras milenios de historia, la naturaleza continúa siendo la principal fuente de inspiración en la creación de fármacos. Un ejemplo de esta afirmación se refleja en el diagrama de la **Figura 1**, donde se muestran todos los fármacos anticancerígenos conocidos, desde la década de 1940 hasta el año 2010, clasificados según su origen: “*B*” indica fuente biológica (péptido o proteína aislado de un organismo o línea celular, o bien producido biotecnológicamente); “*N*”, “*NB*” y “*ND*” hacen referencia a productos naturales, incluyendo los derivados obtenidos mediante modificaciones semisintéticas; “*S*” corresponde a fármacos totalmente sintéticos, mientras que la categoría “*S**” engloba los fármacos sintéticos cuyos farmacóforos proceden de un producto natural; la subcategoría “*NM*” hace referencia a miméticos de productos naturales, donde se incluyen los productos que surgen de la síntesis orientada a la diversidad; “*V*” abarca las vacunas. De las 175 moléculas estudiadas para configurar el gráfico, el 75% provienen de una fuente no sintética, y el 49% son productos naturales o productos que derivan inmediatamente de ellos.²

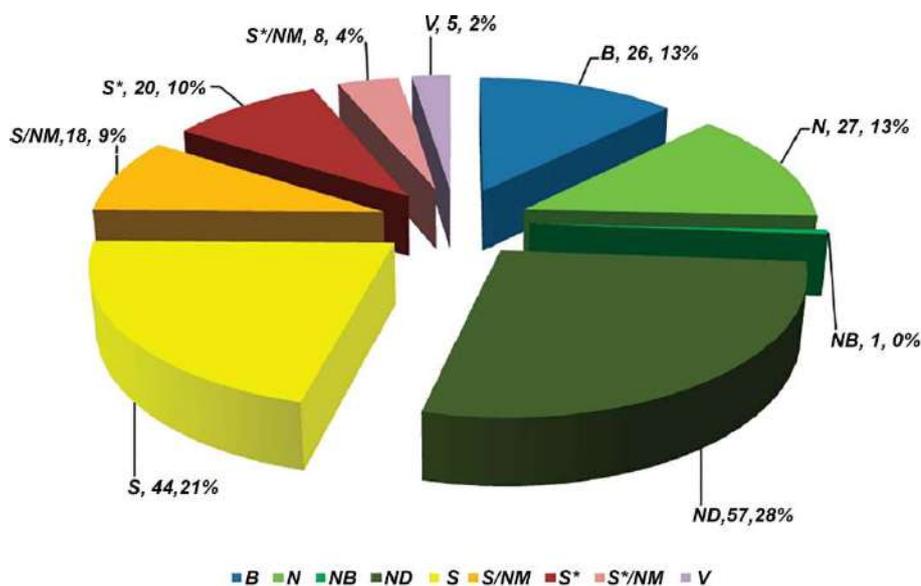


Figura 1

Los productos naturales son los compuestos químicos producidos por los seres vivos a través de su metabolismo, es decir, a través del conjunto de transformaciones físico-químicas que ocurren en sus células. Las moléculas orgánicas así producidas se conocen con el nombre de metabolitos. Se llama metabolito primario a las moléculas involucradas directamente en los procesos de crecimiento, desarrollo y reproducción del organismo, mientras que los metabolitos secundarios no están relacionados directamente con estos procesos. Por tanto, la ausencia de metabolitos secundarios no causa la muerte inmediata en el organismo, aunque sí puede

² Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311-335.

producir la muerte a corto plazo puesto que rigen distintos fenómenos relacionados con la supervivencia como, por ejemplo, la defensa química de las plantas, las interacciones sociales de una comunidad de insectos a través de las feromonas o la producción de antibióticos por parte de los microorganismos. La definición de producto natural suele referirse a dichos metabolitos secundarios, que pueden ser tan diversos como los seres vivos que los producen, en función de la especie a la que pertenecen o, incluso, de las condiciones ambientales. De esta forma, la enorme biodiversidad del planeta permite entender, por un lado, el gran abanico de productos orgánicos aislados en la naturaleza y, por el otro lado, la descomunal importancia de hacerla llegar a futuras generaciones. De hecho, se hace complicado establecer con exactitud el número de productos naturales conocidos hasta la actualidad. *The Chapman & Hall/CRC Chemical Database* es una base de datos que recopila información de las sustancias químicas, y su subconjunto *Dictionary of Natural Products Online* incluye más de 40000 entradas de productos naturales.³ No obstante, este número es realmente una orientación sobre el número mínimo de productos naturales registrados ya que, en dicho diccionario, cada entrada no tiene por qué corresponder a un único producto natural, sino que puede incluir distintos estereoisómeros e, incluso, moléculas pertenecientes a la misma familia pero con pequeñas variaciones estructurales. Por tanto, a efectos prácticos, la cantidad de productos naturales recogidos en dicha base de datos se multiplica.

Dentro de los productos naturales destacan los terpenos, que constituyen la mayor y más diversa clase de productos naturales, con más de 55000 compuestos de esta familia aislados hasta la fecha.⁴ Los terpenos derivan, desde el punto de vista biosintético, de unidades de isopreno, estructuras formadas por cinco átomos de carbono. Por tanto, una clasificación lógica de los terpenos es atendiendo al número de unidades de isopreno que constituyen su cadena principal, independientemente de que presenten otros átomos de carbono o grupos funcionales provenientes de otras transformaciones biosintéticas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Nomenclatura de terpenos atendiendo al número de átomos de carbono

Número de carbonos	Nombre del terpeno
5	Hemiterpeno
10	Monoterpeno
15	Sesquiterpeno
20	Diterpeno
25	Sesterterpeno
30	Triterpeno
35	Sesquaterpeno
40	Tetraterpeno

Atendiendo a dicha clasificación, los diterpenos están formados por cuatro unidades de isopreno, presentando esqueletos de veinte átomos de carbono, y constituyen una vasta familia de metabolitos secundarios con diversa arquitectura molecular. La literatura científica está inundada de publicaciones concernientes a los diterpenos, siendo protagonistas de trabajos de

³ Dictionary of Natural Products Online. <http://dnp.chemnetbase.com/intro/> (consultada por última vez el 1 de abril de 2016).

⁴ Maimone, T. J.; Baran, P. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396-407.

aislamiento,⁵ síntesis,⁶ estudios biológicos,⁷ biotransformaciones⁸ e, incluso, predicciones computacionales.⁹ Esta gran cantidad de trabajo se debe, principalmente, al gran número de diterpenos existente, y subraya el interés de la comunidad científica en estas estructuras.

También se puede clasificar los terpenos atendiendo a determinados grupos funcionales que aparecen en sus estructuras. Por ejemplo, se conocen más de 500 terpenos que incluyen en sus estructuras al menos un anillo de furano, de pirrol o de derivados sencillos de éstos. Estos compuestos se conocen con el nombre de furanoterpenoides o de pirroloterpenoides. Dentro de esta gran subfamilia de terpenos, existen varias decenas de compuestos que, además del anillo de tipo furano, presentan compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Las moléculas objetivo de este capítulo de tesis presentan ambas características estructurales, pero además de ellas existen otros muchos productos naturales con esas peculiaridades, como los mostrados en la **Figura 2**, todos ellos recogidos en una revisión bibliográfica publicada por el grupo de Liu en 2006, y que cubre la bibliografía existente entre 1970 y 2005.¹⁰

⁵ Para una selección de ejemplos de los últimos cinco años, que resalta la riqueza estructural de los diterpenos, ver: (a) Li, L.; Song, S.; Gao, P.; Li, F.; Wang, L.; Liu, Q.; Huang, X.; Li, D.; Sun, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 4143-4152; (b) Huang, H.; Qi, F.; Yuan, J.; Zhao, C.; Yang, J.; Fang, F.; Wu, Q.; Gao, K.; Yuan, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 39530-39540; (c) Chen, B.; Wang, S.; Huang, C.; Chen, S.; Wu, Y.; Sheu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2296-2301; (d) Yen, W.; Hu, L.; Su, J.; Lu, M.; Twan, W.; Yang, S.; Kuo, Y.; Weng, C.; Lee, C.; Kuo, Y.; Sung, P. *Molecules* **2012**, *17*, 14058-14066; (e) Sun, J.; Huang, H.; Chai, X.; Yang, X.; Meng, L.; Huang, C.; Zhou, X.; Yang, B.; Hu, J.; Chen, X.; Lei, H.; Wang, L.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1245-1250.

⁶ Para una selección de ejemplos de los últimos cinco años, ver: (a) Serra, S.; Lissoni, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *10*, 2226-2234; (b) Zheng, C.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17750-17756; (c) Ishihara, Y.; Mendoza, A.; Baran, P. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5685-5701; (d) Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; Morales-Alcázar, V. M.; Castilla-Alcalá, J. A.; Oltra, J. E. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12922-12925; (e) Zhou, B.; Tang, H.; Feng, H.; Li, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 904-909.

⁷ Se muestra una selección de ejemplos de los últimos cinco años, que resalta la variada bioactividad de los diterpenos. Para actividad anti-inflamatoria y antitumoral, ver: (a) He, Y.; Shen, Y.; Shan, L.; Yang, X.; Wen, B.; Ye, J.; Yuan, X.; Li, H.; Xu, X.; Zhang, W. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 4126-4134; para actividad neuroprotectora, ver: (b) Wu, T.; Cheng, Y.; Liou, J.; Way, T.; Chen, C.; Chen, Y.; Kuo, S.; El-Shazly, M.; Chang, F.; Wu, Y.; Liaw, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 23707-23712; para actividad antifouling, ver: (c) Sun, J.; Han, Z.; Zhou, X.; Yang, B.; Lin, X.; Liu, J.; Peng, Y.; Yang, X.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 871-880; para actividad anti-leucemia, ver: (d) Su, J.; Chang, W.; Chen, H.; El-Shazly, M.; Du, Y.; Kung, T.; Chen, Y.; Sung, P.; Ho, Y.; Kuo, F.; Lu, M. *Molecules* **2012**, *17*, 11839-11848; para actividad antimicrobiana, ver: (e) Carvalho, T. C.; Simão, M. R.; Ambrósio, S. R.; Furtado, N. A. J. C.; Veneziani, R. C. S.; Heleno, V. C. G.; Da Costa, F. B.; Gomes, B. P. F. A.; Souza, M. G. M.; dos Reis, E. B.; Martins, C. H. G. *Molecules* **2011**, *16*, 543-551.

⁸ Para una revisión bibliográfica, ver: Rico-Martínez, M.; Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Osegueda-Robles, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10627-10647.

⁹ Liu, X.; Wang, K.; Duan, N.; Lan, Y.; Ma, P.; Zheng, H.; Zheng, W.; Li, J.; Hua, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34572-34579.

¹⁰ Liu, Y.; Zhang, S.; Abreu, P. J. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 630-651. Los 19 compuestos mostrados en la **Figura 2** aparecen numerados en dicha referencia, de izquierda a derecha y de arriba abajo, de la siguiente forma: **132, 133, 134, 141, 143, 265, 266, 270, 272, 278, 279 y 303-310.**

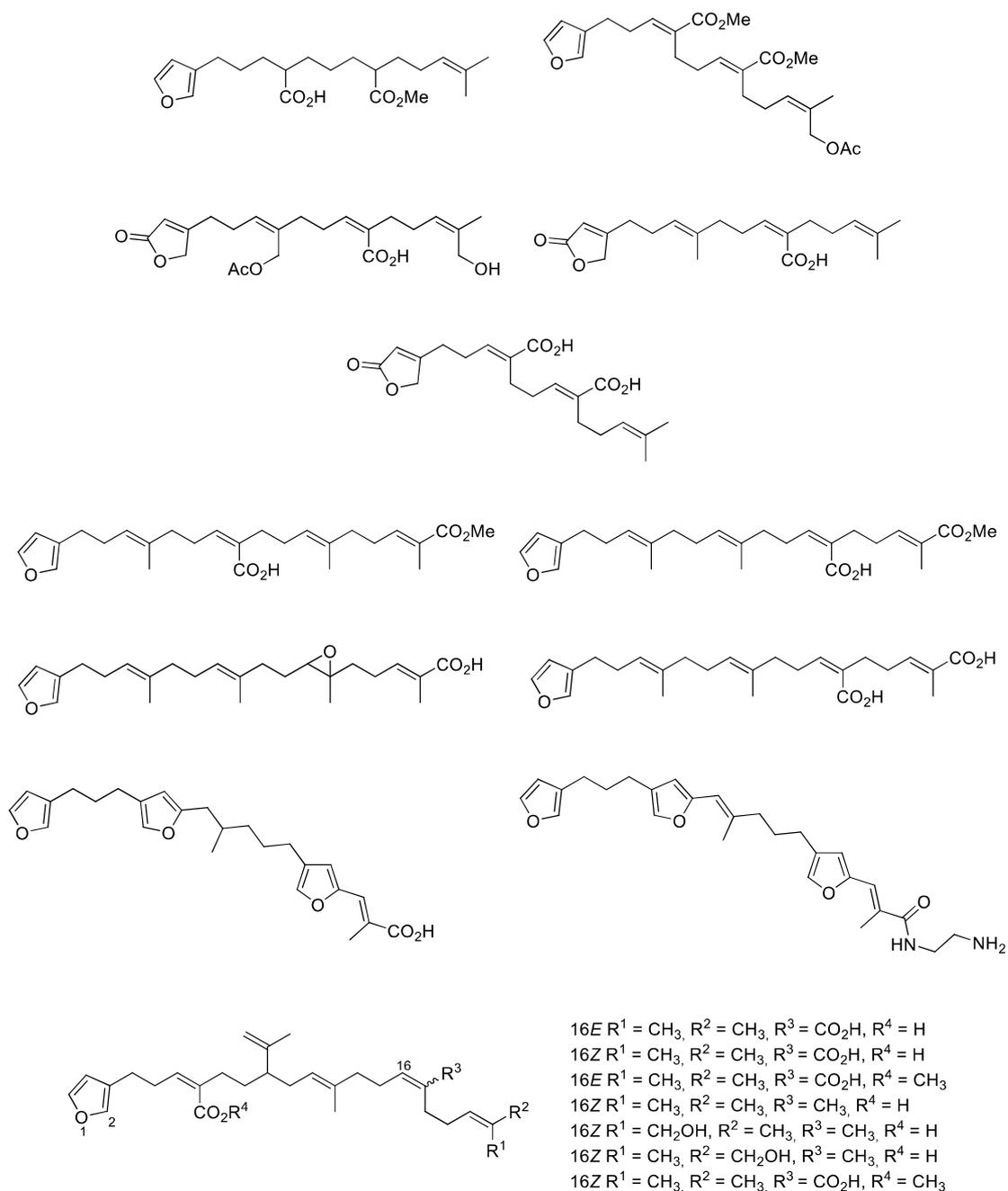


Figura 2

En 2014, el grupo de Liu publicó otra revisión bibliográfica que recopila nuevos furano- y pirroloterpenoides aparecidos en la bibliografía entre 2006 y 2013.¹¹ En la **Figura 3** se muestran aquellos que, además, portan algún motivo carbonílico α,β -insaturado.

¹¹ Wang, B.; Wang, L.; Li, Y.; Liu Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12216-12234. Los 7 compuestos mostrados en la **Figura 3** aparecen numerados en dicha referencia, de izquierda a derecha y de arriba abajo, de la siguiente forma: **108**, **109**, **110**, **142**, **144**, **156** y **157**.

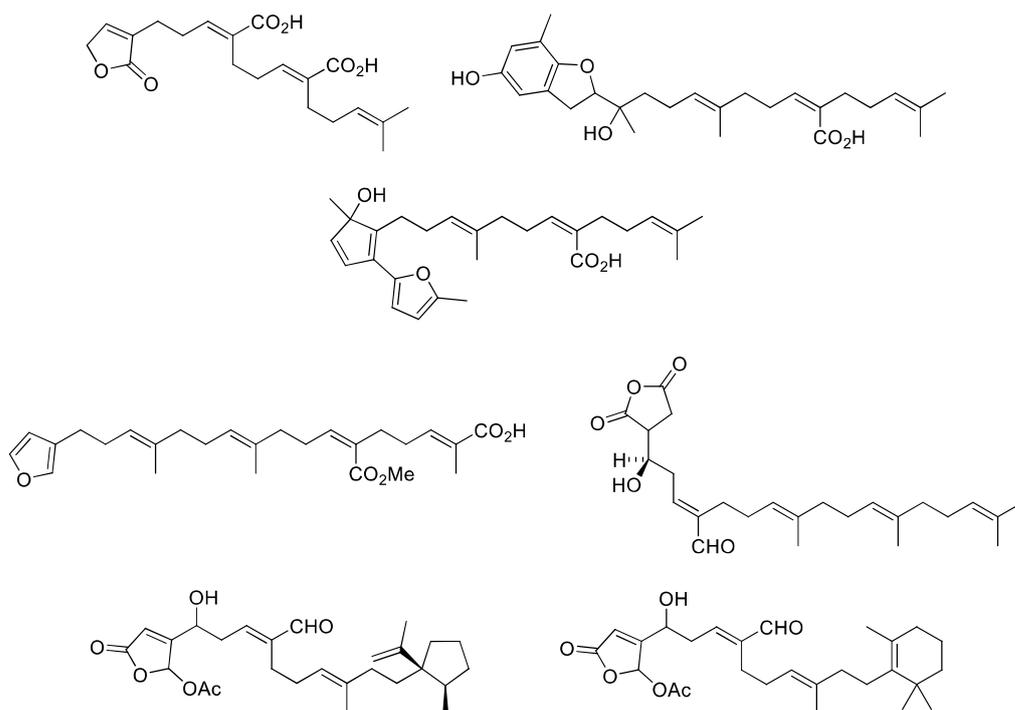


Figura 3

Además de los compuestos recopilados en la **Figura 2** y la **Figura 3**, aparecen en la bibliografía otros furanoterpenoides portadores de carbonilos α,β -insaturados que, y esto es inevitable al manejar familias extensas de productos naturales, se escaparon a las revisiones realizadas por el grupo de Liu. Se muestran estos metabolitos secundarios en la **Figura 4**, sin perjuicio de que, al margen de los recopilados en estas páginas, puedan existir más compuestos con estas características.¹²

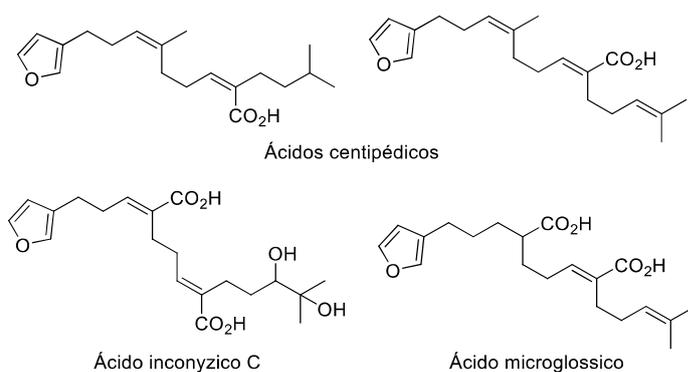


Figura 4

¹² Los compuestos representados en la **Figura 4** aparecen en las siguientes referencias: para los dos isómeros del ácido centipédico, ver: (a) Bohlman, F.; Mahanta, P. K. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1067-1068; para el ácido inonzico C, ver: (b) Abdel-Sattar, E. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 1095-1099; para el ácido microglossico, ver: (c) Gunatilaka, A. A. L.; Dhanabalasingham, B.; Paredes, L.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F.; Adikaram, N. K. B. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2408-2409.

La presencia de grupos carbonílicos α,β -insaturados en los terpenos no se ciñe exclusivamente a aquellos que presentan anillos furánicos. Así, en la **Figura 5** se recogen algunos terpenos completamente acíclicos que presentan insaturaciones de este tipo.¹³

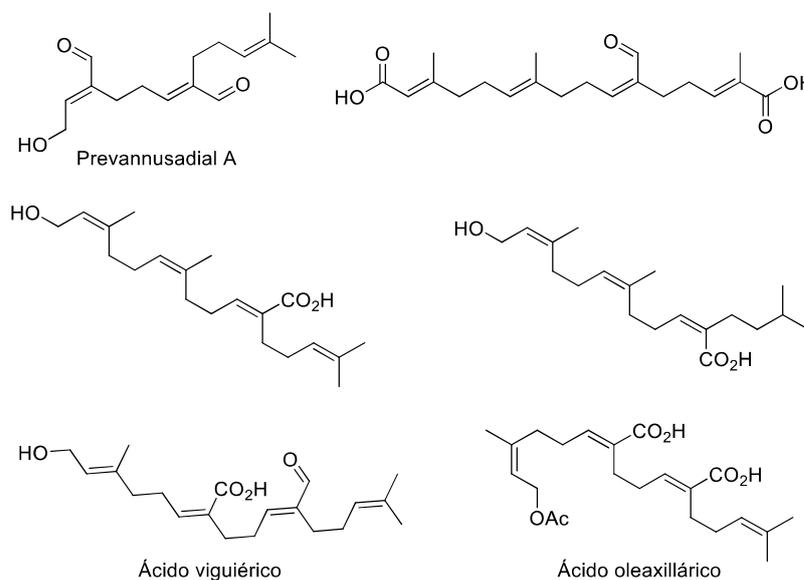


Figura 5

Los ácidos thymifodioicos (**1-4**) (**Figura 6**) son, atendiendo a la geometría de sus dos dobles enlaces, los cuatro posibles isómeros de una familia de furanoditerpenoides lineales portadores de ácidos carboxílicos α,β -insaturados. Tanto el ácido 2,6-(*E,E*)-thymifodioico (**1**),¹⁴ como el ácido 2,6-(*Z,E*)-thymifodioico (**2**),¹⁵ se aislaron de las partes aéreas del arbusto argentino *Baccharis thymifolia* Hook & Arn. Adicionalmente, los ácidos **1** y **2** también fueron aislados de las partes aéreas de la planta saudí *Conyza incana* por otro grupo de investigación,¹⁶ que los bautizaron con los nombres de ácidos 2,6-(*E,E*)-incánico y 2,6-(*Z,E*)-incánico, respectivamente.¹⁷

¹³ Los compuestos representados en la **Figura 5** aparecen en las siguientes referencias: para el prevannusadial A, ver: (a) Guella, G.; Callone, E.; Di Giuseppe, G.; Frassanito, R.; Frontini, F. P.; Mancini, I.; Dini, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *31*, 5226-5234; para el diácido de la parte superior derecha, ver: (b) Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Proudfoot, G. M. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1491-1499; para los dos isómeros de la parte central, ver: (c) Chien, S.-C.; Liu, H.-K.; Kuo, Y.-H. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 762-763; para el ácido viguiérico, ver: (d) Gao, F.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 3061-3063; para el ácido oleaxillárico, ver: (e) Warning, U.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Haegi, L. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 513-516.

¹⁴ Saad, J. R.; Pestchanker, M. J.; Giordano, O. S. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3033-3035.

¹⁵ Juan Hikawczuk, V. E.; Saad, J. R.; Giordano, O. S.; García, C.; Martín, T.; Martín, V. S.; Sosa, M. E.; Tonn, C. E. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 190-194.

¹⁶ Galal, A. M.; Abdel-Sattar, E.; El-Ferally, F. S.; Mossa, J. S.; Meselhy, M. R.; Kadota, S.; Namba, T. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 159-163.

¹⁷ Tanto los ácidos thymifodioicos como los ácidos incánicos fueron nombrados originalmente como 2,6-(*E,E*) y 2,6-(*E,Z*). No obstante, tanto para la discusión de este capítulo como para nuestra publicación (ver ref. 1) hemos preferido numerarlos de acuerdo a su nombre IUPAC. La numeración original se puede consultar en el apartado "5.4.- A comparison between different assignments of the signals of previously reported products **1**, **2**, **5** and **6**".

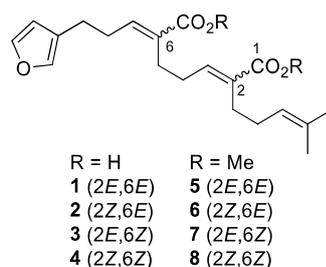


Figura 6

El compuesto **1**, así como algunos de sus derivados sintéticos entre los que se encuentra su diéster dimetílico **5** (Figura 6), mostraron actividad inhibitoria del crecimiento de las larvas del escarabajo *Tenebrio molitor*. La aplicación tópica de estos compuestos sobre las larvas (conocidas como gusanos de la harina, y causantes de plagas en producciones de grano, así como posibles transmisores de parásitos a ganado y humanos) les incitaba a llevar a cabo la metamorfosis antes de tiempo, provocando malformaciones en el individuo adulto y su posterior muerte (Figura 7). La actividad biológica de los compuestos **1** y **5** frente a las larvas de *T. molitor* invita a pensar en su posible uso como insecticidas selectivos. Sin embargo, para poder desarrollar estudios biológicos más exhaustivos con estas moléculas, así como para preparar derivados sintéticos que puedan incrementar su bioactividad, se hace necesario una alternativa a la limitada fuente natural, y ahí es donde la síntesis total se convierte en una herramienta excepcionalmente útil.

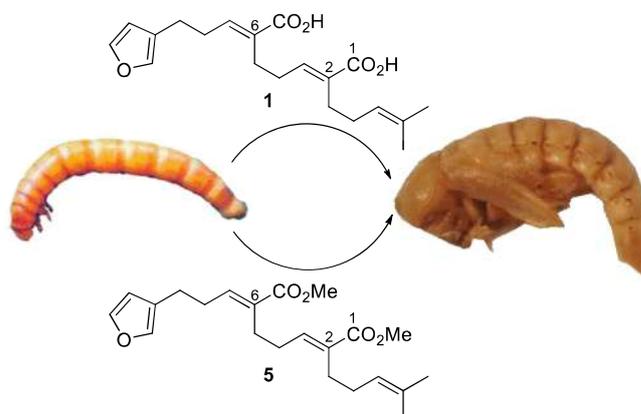


Figura 7

2.2.- Síntesis iterativa y moléculas ambivalentes

Tanto los ácidos thymifodioicos (**1-4**) como sus diésteres dimetílicos (**5-8**) muestran una estructura inherente modular, es decir, presentan en su estructura varios módulos o repeticiones de un mismo fragmento. En las moléculas encontradas en organismos vivos, la modularidad es consecuencia directa de que las rutas biosintéticas se basan en el acoplamiento iterativo de “unidades básicas de construcción” (*building blocks*) bifuncionales como, por ejemplo, en la construcción de polipéptidos a partir de aminoácidos o de politerpenos a partir del isopentenil pirofosfato o del dimetilalil pirofosfato.¹⁸ Sin embargo, en química orgánica

¹⁸ Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 17-27.

sintética no son comunes las estrategias biomiméticas basadas en la utilización iterativa de *building blocks* bifuncionales. Este tipo de compuestos que contienen grupos funcionales aparentemente incompatibles se conocen como anfóteros (del griego *amphoterós*, que literalmente significa “el uno y el otro”). Este término no está relacionado con ninguna propiedad química concreta, aunque en química se ha utilizado principalmente para referirse a una molécula que puede actuar tanto como ácido o como base. Sin embargo, ha sido recientemente expandido para incluir moléculas que poseen, simultáneamente, grupos nucleófilos y electrófilos.¹⁹ Atendiendo a esa definición ampliada, el término anfótero puede incluir moléculas tales como aminoácidos, aldehído-aziridinas,²⁰ α -boril aldehídos,²¹ ácidos haloborónicos,²² aldehído-oxetanos²³ o α -boril isocianuros.²⁴ Sin embargo, para evitar confusiones con la ampliamente diseminada acepción tradicional de anfótero, nosotros preferimos el término “ambivalente” para referirnos a aquellas moléculas portadoras de grupos funcionales que tienen tendencia a reaccionar entre sí, tales como las antes mencionadas o los fosfonato-aldehídos (PAs, de acuerdo a las siglas inglesas de *phosphonate-aldehydes*) (**Figura 8**). Idealmente, estas moléculas podrían dar lugar a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)²⁵ quimioselectiva (a través de su grupo fosfonato o de su grupo aldehído) o, incluso, dos reacciones de HWE secuenciales. Precisamente esta bifuncionalidad las convierte en interesantes *building blocks* para la síntesis iterativa, especialmente cuando la molécula objetivo contiene dobles enlaces internos. De hecho, en las reacciones de HWE la geometría del doble enlace se puede controlar a partir del sustituyente directamente enlazado al fósforo: grupos alquiloilos sencillos conducen a una isomería *E*,²⁵ mientras que grupos ariloilos conducen a una isomería *Z*.²⁶

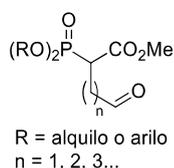


Figura 8

Sin embargo, en la bibliografía química existen muy pocos ejemplos de reacciones que involucren este tipo de moléculas ambivalentes, siendo principalmente utilizadas en condensaciones intramoleculares,²⁷ mientras que los ejemplos de condensaciones

¹⁹ Yudin, A. K.; Hili, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6538-6542.

²⁰ Hili, R.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14772-14773.

²¹ He, Z.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13770-13773.

²² Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716-6717.

²³ Zhao, W.; Wang, Z.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6209-6213.

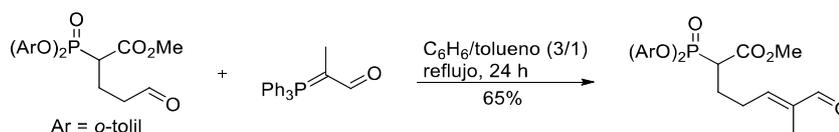
²⁴ Zajdlik, A.; Wang, Z.; Hickey, J. L.; Aman, A.; Schimmer, A. D.; Yudin, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8411-8415.

²⁵ (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; (b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

²⁶ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.

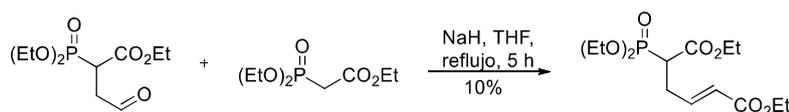
²⁷ (a) Ando, K.; Sato, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1284-1287; (b) Napolitano, C.; McArdle, P.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7404-7407; (c) Krawczyk, H.; Albrecht, L. *Synthesis* **2008**, *24*, 3951-3956; (d) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Fukuzumi, K.; Minami, H.; Miyamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2157-2160; (e) Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3685-3689.

intermoleculares son, incluso, más escasos.²⁸ En el trabajo de Gastl *et al.*, el grupo aldehído de un PA reaccionó, a reflujo, con otro fosforano-aldehído ambivalente en una reacción de Wittig,²⁹ originando un nuevo PA con un rendimiento del 65% (**Esquema 1**).^{28a}



Esquema 1

En el trabajo publicado por el grupo de Krawczyk, un PA reaccionó, a través de su funcionalidad aldehído, con un fosfonato mediante una reacción de HWE realizada también a reflujo. Sin embargo, en este caso, el fosfonato final se obtuvo con un paupérrimo rendimiento del 10% (**Esquema 2**).^{28b} Al comparar con el esquema anterior, y dado que tanto las condiciones de reacción como los PAs utilizados en ambas reacciones son similares (se diferencian en una única unidad de metileno entre el grupo aldehído y el átomo de fósforo, en los grupos OR unidos al propio fósforo y en la naturaleza del éster), se puede intuir que la reacción es muy dependiente de la naturaleza del compuesto organofosforado utilizado como segundo reactivo (fosforano en vez de fosfonato).



Esquema 2

Retomando los terpenos, hay que señalar que, habitualmente, la síntesis de estos productos naturales no se realiza mediante estrategias unificadas y generales sino que, por el contrario, cada molécula objetivo requiere una aproximación sintética personalizada a las características particulares de su estructura.³⁰ No obstante, la modularidad encontrada en los compuestos **1-8**, la gran cantidad de furanoterpenoides acíclicos similares a éstos (**Figura 2-Figura 4**) y la falta de información existente en la bibliografía respecto al uso de PAs ambivalentes, nos animó a estudiar la reactividad de éstos en reacciones de HWE, y a aplicar las conclusiones de este estudio en el desarrollo de una estrategia sintética unificada para lograr la primera síntesis total de los cuatro estereoisómeros de los ácidos thymifodioicos (**1-4**).

²⁸ (a) Gastl, C.; Laschat, S. *Synthesis* **2010**, *15*, 2643-2651; (b) Krawczyk, H.; Wasek, K.; Kedzia, J.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 308-318.

²⁹ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.

³⁰ En la síntesis de terpenos se emplean numerosas estrategias sintéticas, como las mostradas a continuación a modo de ejemplo. Para un ensamblaje mediante reacciones de Wittig de *building blocks* terpénicos más sencillos, ver: (a) Pérez, M.; Pérez, D. I.; Martínez, A.; Castro, A.; Gómez, G.; Fall, Y. *Chem. Commun.* **2009**, *22*, 3252-3254; para una selección de ejemplos en los que terpenos complejos se sintetizan mediante transformaciones químicas de terpenos comerciales, ver: (b) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Cortés, M.; Arteaga, P.; Catalán, J. V.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5811-5814; (c) Barma, D. K.; Kundu, A.; Baati, R.; Mioskowski, C.; Falck, J. R.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1387-1389; (d) Li, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 92-95; para un acoplamiento de dos unidades terpénicas vía alquilación, ver: (e) Bando, T.; Shishido, K. *Chem. Commun.* **1996**, *11*, 1357-1358.

3.- Resultados y discusión

La síntesis de los cuatro estereoisómeros del ácido 2,6-thymifodioico (**1-4**) se planteó a partir de la reacción de hidrólisis de sus correspondientes diésteres dimetílicos (**5-8**) (**Figura 9**).

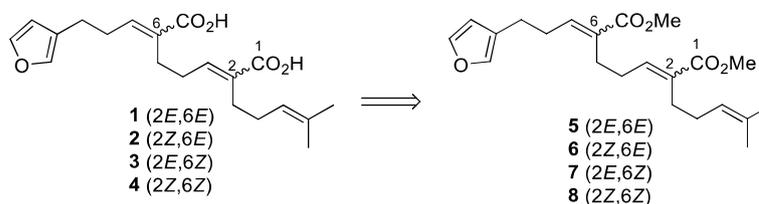
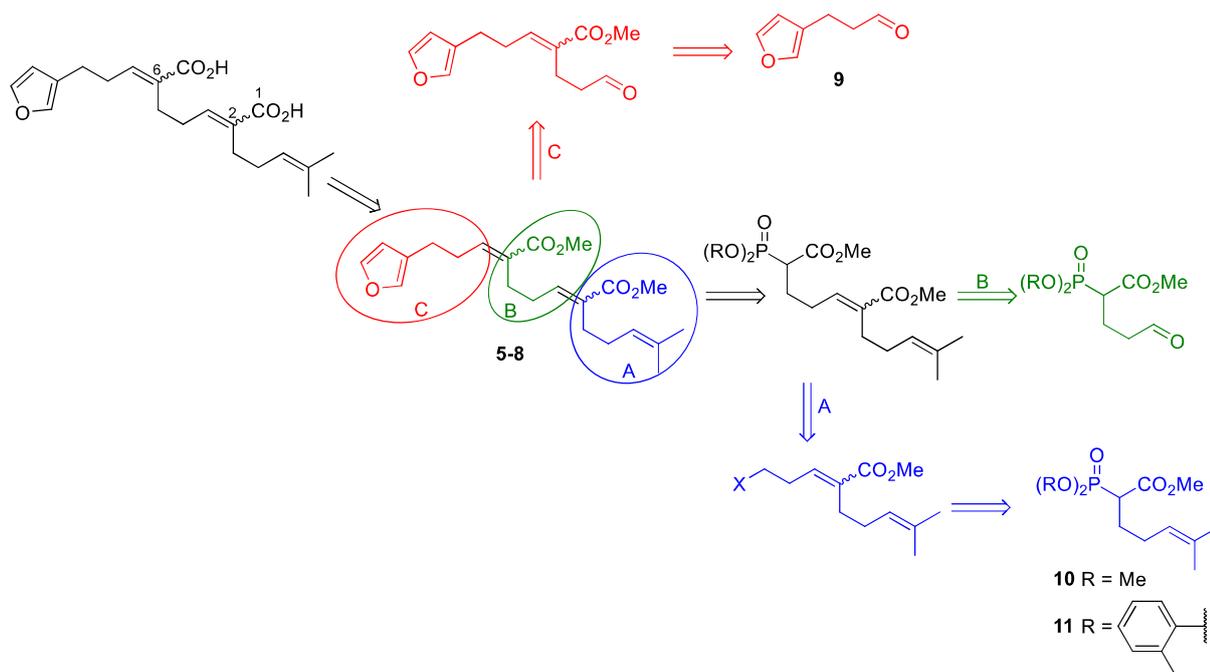


Figura 9

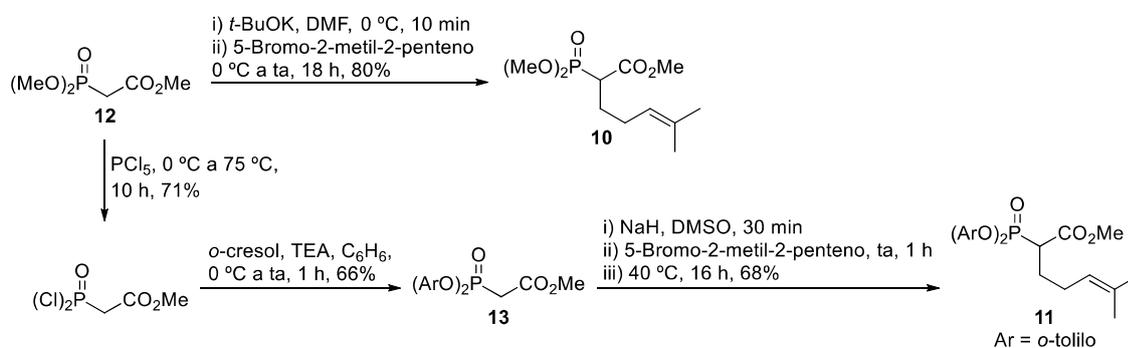
Se propuso desarrollar una metodología para sintetizar los diésteres dimetílicos **5-8** en pocos pasos de reacción y empleando materiales de partida comunes para todos ellos. Se diseñaron tres rutas sintéticas diferentes, que se diferencian en el fragmento (A, B o C) a partir del cual se construirá el resto de la molécula mediante una serie de transformaciones químicas (**Esquema 3**). En dicho esquema se muestra que las tres rutas propuestas hacen uso de tres materiales de partida comunes, modificándose únicamente el orden en que se construyen los enlaces, tal y como se describirá en los apartados siguientes. No obstante, antes de discutir los resultados obtenidos mediante las distintas rutas sintéticas, se comenzará detallando la síntesis de los precursores comunes: el aldehído **9**, portador del grupo furano, y los fosfonatos **10** y **11**, portadores de los grupos ésteres. Adicionalmente, estos fosfonatos contienen en su estructura la clave para lograr el estereocontrol en la formación de los dobles enlaces de las posiciones 2 y 6 de los compuestos **5-8**, ya que la reacción principal en las tres rutas sintéticas propuestas es la reacción de HWE.²⁵ De esta forma, la estereoselectividad se modula en función de los sustituyentes que porta el fosfonato empleado: la presencia de grupos metoxilos sobre el átomo de fósforo en **10** favorecen la formación de olefinas *E*,²⁵ mientras que los grupos *o*-toliloxilos que presenta **11** priorizan la obtención de olefinas *Z*.²⁶



Esquema 3

3.1.- Síntesis de los precursores comunes

Los fosfonatos **10** y **11** se obtuvieron fácilmente a partir de un precursor común y comercial, el fosfonato **12** (Esquema 4). El tratamiento de **12** con *t*-BuOK y, posteriormente, con el agente alquilante adecuado (5-bromo-2-metilpent-2-eno), permitió obtener **10** con buen rendimiento.³¹ Para la preparación del compuesto **11** se requirió sintetizar, previamente, el fosfonato **13**. Éste se obtuvo, en dos etapas de reacción, a partir del fosfonato comercial **12** mediante el procedimiento descrito por Ando²⁶ y, posteriormente, se sometió a las mismas condiciones de α -alquilación con las que se había sintetizado **10**. Sin embargo, se produjo una caída del rendimiento desde el 80% al 13%, posiblemente debido a que los grupos *o*-toliloxilos de **13** presentan un mayor impedimento estérico que los metoxilos de **12**. Este problema en la generación del carbanión de **13** se subsanó empleando NaH, una base menos voluminosa que el *t*-BuOK, con lo que se mejoró notablemente el rendimiento de la α -alquilación.



Esquema 4

³¹ Odejinmi, S. I.; Wiemer, D. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1375-1379.

Las reacciones de alquilación condujeron, además, a la formación de trazas de los correspondientes productos dialquilados (**Figura 10**).

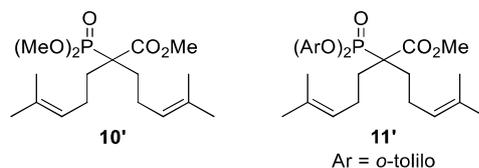
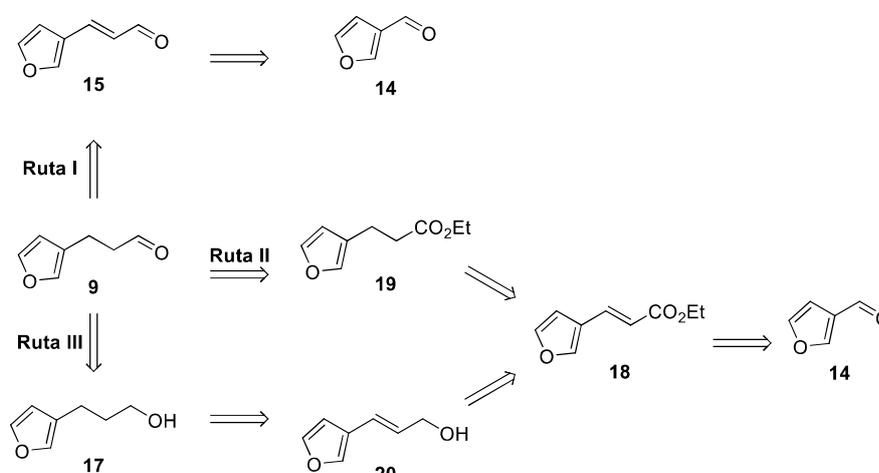


Figura 10

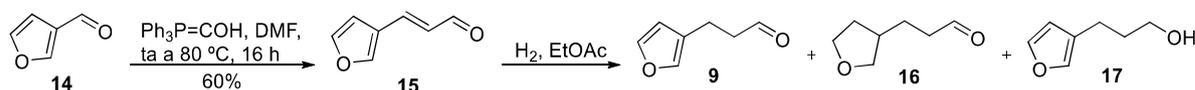
Respecto al aldehído **9**, éste es un producto accesible comercialmente, pero su alto precio y su sencillez estructural nos animaron a sintetizarlo a partir del aldehído **14**, también comercial pero más económico. La síntesis de **9** a partir de **14** se abordó a través de tres rutas diferentes, requiriendo 2, 3 y 4 etapas, respectivamente (**Esquema 5**).



Esquema 5

La **ruta I** es la que menor número de etapas implicó para la obtención de **9**: una reacción de Wittig sobre **14** permitió el acceso, con un rendimiento del 60%, al aldehído α,β -insaturado **15**, cuya posterior hidrogenación condujo al aldehído deseado **9**. Para la hidrogenación se ensayaron dos catalizadores diferentes: Pd/C (5%) y PtO₂ (**Tabla 2**). Ambos catalizadores permitieron la síntesis de **9** con un rendimiento similar, pero los productos secundarios obtenidos en cada reacción fueron diferentes.

Tabla 2. Hidrogenación del aldehído 15^a



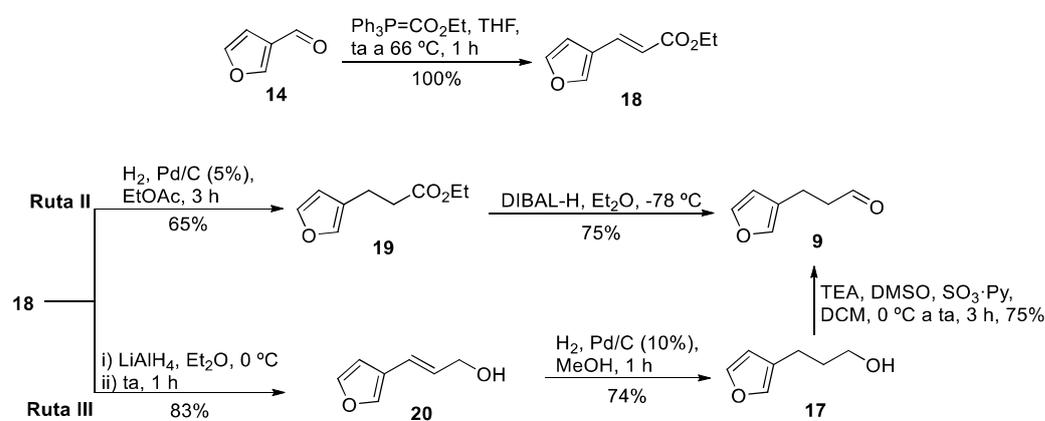
Entrada	Catalizador	t (h)	9 (%)	16 (%)	17 (%)
1	Pd/C (5%)	1.5	48	46	3
2	PtO ₂	2.5	34	5	30

^a Los aldehídos **9** y **16** no se aislaron, pero la formación de éstos se constató al someter los crudos de las hidrogenaciones a sendas reacciones de HWE con el fosfonato **10** y cuantificar los alquenos correspondientes.³²

³² Véase sección “5.3.4.- (*E*)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tetrahydrofuran-3-yl)propylidene)hept-5-enoate (**16'**)”.

Por un lado, al emplear Pd/C (5%) se obtuvo una mezcla prácticamente equimolar del aldehído deseado **9** y de su homólogo totalmente saturado **16**, ligeramente más apolar que aquel (entrada 1). El seguimiento de la reacción a cortos intervalos de tiempo permitió comprobar que ambos productos se formaban simultáneamente. Por otro lado, cuando se empleó el catalizador de Adams (PtO₂) se observó un ligero descenso en el rendimiento de **9**, siendo **17** el subproducto mayoritario, en el que se redujo el aldehído a alcohol, aunque el anillo de furano permaneció intacto (entrada 2). Puesto que **9** también se puede sintetizar a partir de la oxidación de **17** (**Esquema 5, ruta III**), se repitió la hidrogenación para intentar obtener un mayor rendimiento de este último. Para ello, se aumentó el tiempo de reacción a 5.5 h, pero la cuidadosa monitorización por análisis de TLC demostró que **9** y **17** se formaban simultáneamente y que, tras las 2 primeras horas de reacción, no se observaba más avance en la misma. Seguidamente, se reemplazó el EtOAc por MeOH, para estudiar el efecto del disolvente en la reacción; sin embargo, una vez terminada la misma, la evaporación del disolvente se tuvo que hacer en condiciones suaves para evitar que los aldehídos se descompusieran, ya que las trazas de MeOH tenían un efecto nocivo para la estabilidad de los aldehídos e, incluso, impidieron que tuviera lugar la posterior reacción de HWE con los mismos (al emplear el crudo de la hidrogenación en la reacción de HWE, el protón ácido del MeOH neutralizaba al carbanión del fosfonato, con lo que no se producía la reacción).

La **ruta I** sólo implica dos etapas de reacción, pero su bajo rendimiento total (30%), así como la obtención de varios subproductos que dificultaban las posteriores reacciones de HWE, nos llevó a ensayar las **rutas II**³³ y **III** (**Esquema 6**). Ambas parten del éster α,β -insaturado **18**, obtenido cuantitativamente a partir de **14** mediante una reacción de Wittig. En la **ruta II**, el éster **18** se sometió a una hidrogenación catalizada por Pd/C (5%), que permitió obtener regioselectivamente el éster **19**. El tratamiento de éste con DIBAL-H a baja temperatura (para evitar la sobre-reducción del aldehído a alcohol) condujo al aldehído deseado **9**. El rendimiento obtenido mediante esta ruta, después de tres etapas de reacción, es superior al obtenido anteriormente (49% frente a 30%), pero las sales de aluminio generadas en la última etapa no lograron ser separadas completamente del producto, provocando así que la posterior reacción de HWE fuese dificultosa.



Esquema 6

³³ Condiciones de reacción similares a las descritas en la siguiente referencia: Davis, C. J.; Hurst, T. E.; Jacob, A. M.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4414-4422.

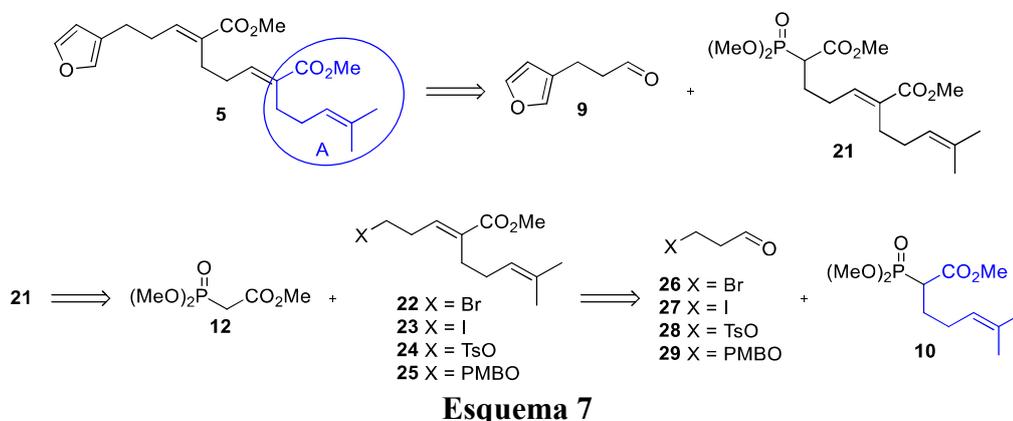
Para intentar obtener el crudo del aldehído **9** con una mayor pureza se recurrió a la **ruta III**, donde se invirtió el orden de las reacciones de hidrogenación y reducción. De esta forma, en primer lugar, se redujo el éster **18** al alcohol alílico **20** para, posteriormente, someterlo a una hidrogenación regioselectiva que proporcionó el alcohol **17**. Este alcohol, mediante una oxidación de Parikh-Doering,³⁴ condujo, exclusiva y limpiamente, al aldehído **9**. En la **Tabla 3** se recoge el número de pasos y el rendimiento total de cada una de las tres rutas ensayadas. Aunque la **ruta III** envuelve un mayor número de pasos de reacción, finalmente nos decantamos por ella debido a que los intermedios eran más estables y permitía obtener **9** con una calidad suficiente para ser utilizado en una posterior reacción de HWE sin necesidad de una purificación previa.³⁵

Tabla 3. Comparación de la eficacia de las distintas rutas para sintetizar el aldehído 9

Ruta	Número de pasos	Rdto total (%)
I	2	30
II	3	49
III	4	43

3.2.- Síntesis a partir del fragmento A

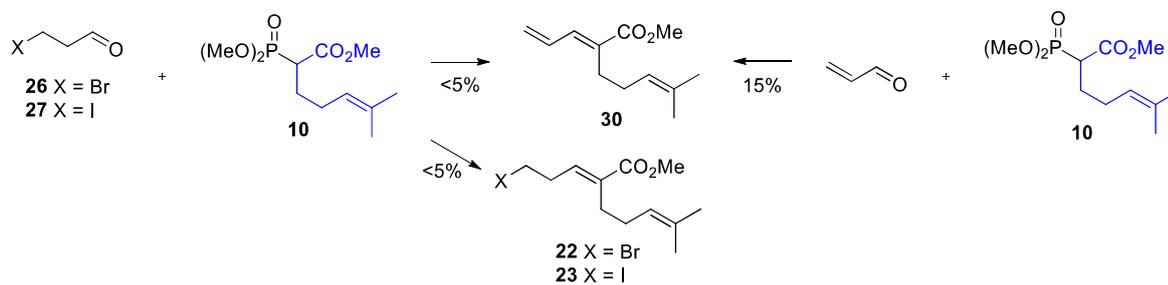
Una vez preparados los materiales de partida comunes a las tres rutas sintéticas planteadas, se decidió comenzar nuestros estudios con la evaluación de la ruta A. Para ello, se escogió el diéster dimetílico **5** como molécula objetivo para ensayar dicha ruta, con la intención de, una vez sintetizado, extrapolar la secuencia sintética a la obtención de sus estereoisómeros **6-8**. El análisis retrosintético del **Esquema 7** plantea la obtención de **5** a partir de la reacción de HWE entre el aldehído **9** y el fosfonato **21**. La síntesis de **21** se diseña mediante una reacción de α -alquilación (análoga a las descritas en el **Esquema 4**) entre el fosfonato comercial **12** y una molécula poseedora de un buen grupo saliente (**22-24**) o de un grupo fácilmente convertible en uno de esos buenos grupos salientes (**25**). Para la obtención de los compuestos **22-25** se ideó nuevamente el uso de una reacción de HWE entre el fosfonato **10**, previamente sintetizado, y un aldehído que portase el grupo funcional adecuado (**26-29**).



³⁴ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

³⁵ El aldehído **9** siempre se utilizó en las reacciones de HWE recién sintetizado.

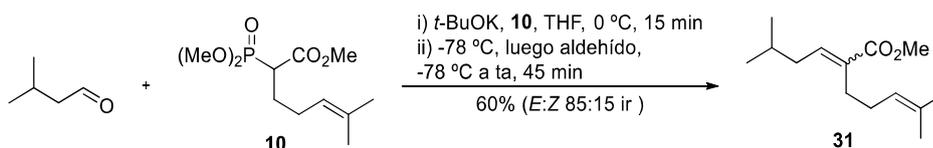
Inicialmente se escogió como material de partida el 3-bromo-1-propanal (**26**), que se intentó sintetizar a partir de la oxidación del 3-bromo-1-propanol comercial. Para ello, se emplearon diferentes agentes oxidantes tales como DMP, PCC o el tándem TEMPO/NaOCl. En todas las pruebas llevadas a cabo se observó, por análisis de TLC, la total consumición del alcohol de partida y la formación de un producto menos polar; desafortunadamente, en ningún caso se logró aislar el aldehído deseado. Estas observaciones se repitieron al intentar sintetizar el 3-iodo-1-propanal (**27**) partiendo del correspondiente 3-iodo-1-propanol, por lo que se concluyó que estos 3-halo-1-propanales son, o bien inestables y se descomponen durante el *work-up*, o bien volátiles y se evaporan en el rotavapor al concentrar la fase orgánica. Para subsanar este problema se intentó llevar a cabo la reacción de HWE entre el fosfonato **10** y el crudo de la oxidación, previamente filtrado pero sin ser sometido a ningún tipo de *work-up*; no obstante, sólo se observaron trazas del producto de HWE y del producto de eliminación **30** (**Esquema 8**). La obtención de este producto nos hizo sospechar que posiblemente parte del iluro, que se forma tras el tratamiento del fosfonato **10** con *t*-BuOK, actuase como base abstrayendo el protón en α al aldehído de los 3-halo-1-propanales, favoreciendo así la eliminación del halógeno y obteniéndose el aldehído α,β -insaturado (acroleína) que conduce al producto **30**. Dado que el producto **30** se podría convertir en los haluros deseados **22** y **23** mediante una reacción regioselectiva de hidroborcación-halogenación,³⁶ se planteó la síntesis de **30** a partir de la reacción de HWE entre **10** y acroleína, pero se obtuvo un rendimiento muy bajo del producto deseado (**Esquema 8**).



Esquema 8

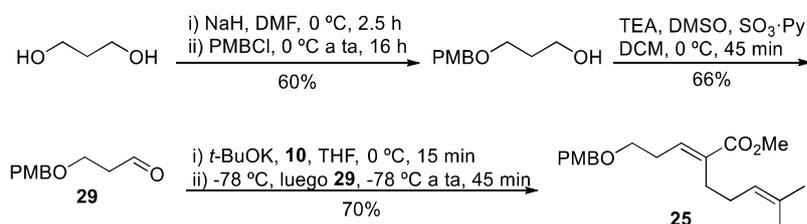
Para comprobar que los bajos rendimientos de las reacciones de HWE estaban relacionados con los aldehídos y no con el fosfonato **10**, se llevó a cabo la reacción de HWE entre **10** y el isovaleraldehído, un aldehído comercial alifático que, aparentemente, no debía ser problemático. De esta forma se obtuvo el alqueno **31** con un rendimiento del 60% correspondiente a la pareja de isómeros *E/Z*, inseparable por cromatografía en columna. Se estableció que la proporción de ambos productos era de 5.5/1 en base a la relación de integrales obtenida por ¹H-NMR para el protón olefínico en posición β del carbonilo, lo que significaba que la relación isomérica (*ir*) era de 85:15 (**Esquema 9**). Este experimento permitió concluir que el problema no radicaba en el fosfonato **10**, sino en los aldehídos empleados en la reacción de HWE, ya que **26**, **27** y acroleína presentan un bajo peso molecular y una elevada volatilidad, lo que podría dificultar su manipulación.

³⁶ (a) Germain, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269-5278; (b) Amoo, V. E.; De Bernardo, S.; Weigele, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2401-2404.



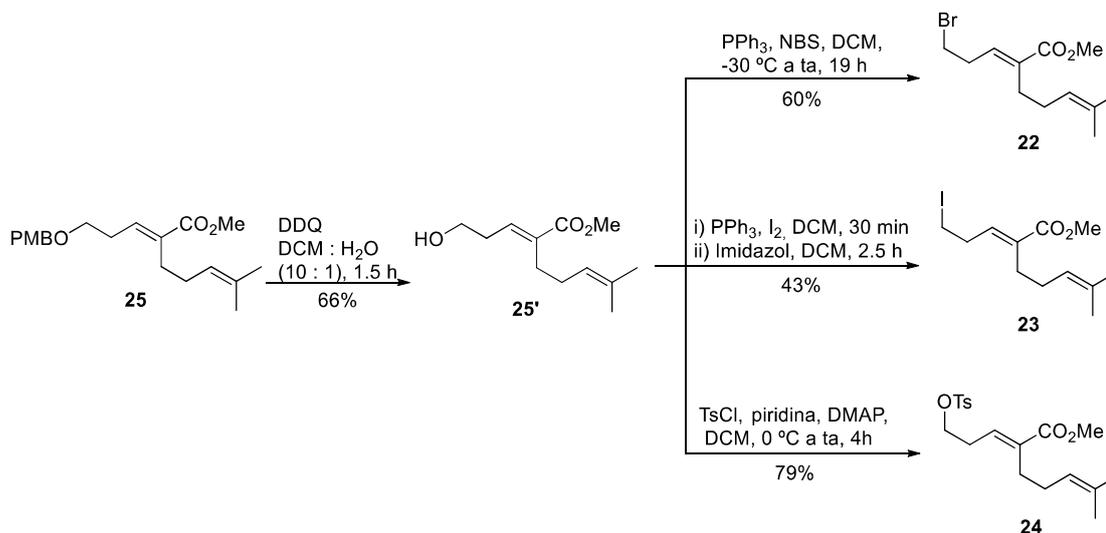
Esquema 9

Para solucionar esta dificultad se sintetizó un aldehído 3-sustituido con un grupo saliente de mayor peso molecular, tal como el 3-tosil-1-propanal (**28**). Éste se obtuvo mediante monotosilación del 1,3-propanodiol y posterior oxidación con DMP.³⁷ Sin embargo, al igual que ocurrió con los 3-halo-1-propanales, este aldehído tampoco se pudo aislar ni condujo al producto de HWE **24**. Cuando se llevó a cabo la reacción de HWE con el 3-(*p*-metoxibencil)-1-propanal (**29**), sintetizado mediante la monoprotección del diol comercial y posterior oxidación,³⁸ se obtuvo el alqueno **25** con un 28% de rendimiento tras tres etapas de reacción (Esquema 10).



Esquema 10

La desprotección del grupo PMB con DDQ permitió obtener, con un 66% de rendimiento, su derivado **25'**, portador del grupo hidroxilo desprotegido. El grupo hidroxilo fue sustituido por Br, I y TsO, proporcionando los productos **22**, **23** y **24**, respectivamente (Esquema 11).

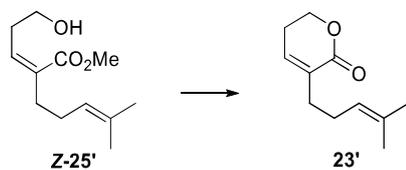


Esquema 11

³⁷ Lepage, O.; Stone, C.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1091-1094.

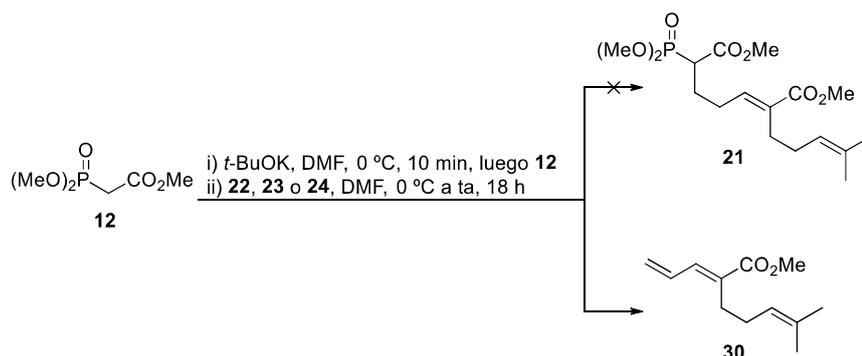
³⁸ Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405-1408.

Durante la síntesis del ioduro **23** se detectó la formación de una pequeña cantidad de la δ -lactona α -sustituida **23'**, como consecuencia de una lactonización, en el medio de reacción, de las trazas del alcohol **Z-25'** presentes en el material de partida (**Esquema 12**).



Esquema 12

Con las moléculas **22-24** se intentó llevar a cabo la α -alquilación del fosfonato comercial **12** y, en lugar de obtenerse el fosfonato esperado **21**, se obtuvo nuevamente el producto de eliminación **30** (**Esquema 13**). Se probaron diferentes condiciones que favorecieran la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ frente a la $\text{E}2$, como baja temperatura y baja concentración de los reactivos, pero sólo se obtuvieron trazas del producto de sustitución al emplear el bromuro **22**. Por tanto, la **ruta A** (Esquema retrosintético mostrado en el **Esquema 7**) no condujo al fosfonato **21** necesario para la última etapa de la síntesis del diéster **5**. Además, la síntesis de los compuestos **22-24**, precursores del fosfonato **21**, requirió 5 etapas de reacción, por lo que se decidió aplicar otra estrategia que permitiera la síntesis de **21** en menos pasos de reacción (**ruta B**).

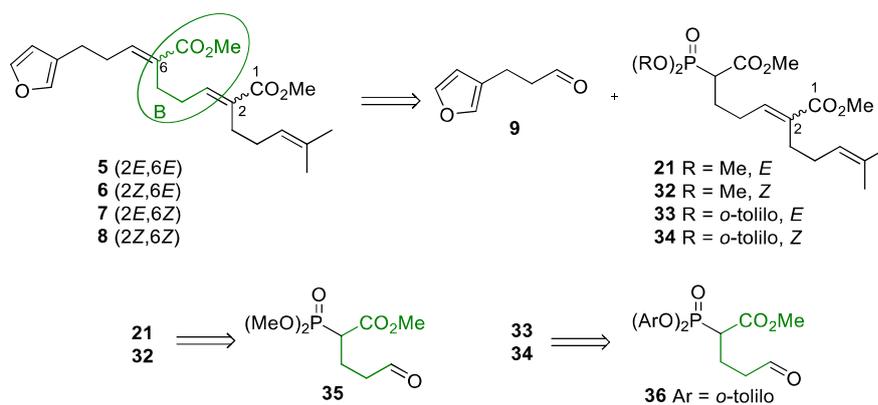


Esquema 13

3.3.- Síntesis a partir del fragmento B

La siguiente ruta sintética propone la obtención de **5-8** a partir de, nuevamente, la reacción de HWE entre el aldehído **9** y el fosfonato adecuado para tener la estereoquímica deseada en los productos finales: el fosfonato **21**, que presenta una olefina con geometría E y grupos metoxilos unidos al fósforo para generar un doble enlace E , sería el precursor del diéster **5**; el fosfonato **32** se diferencia del anterior por la geometría Z de su doble enlace, por lo que conduciría al diéster **6**; los diésteres **7** y **8** se obtendrían a partir de los fosfonatos **33** y **34** respectivamente, ya que presentan grupos toliloxilos, por lo que generarían un doble Z en la posición 6 del diéster final, diferenciándose en la geometría del doble enlace que presentan en su posición 2 (**Esquema 14**). La diferencia de esta ruta respecto a la síntesis a partir del fragmento A se encuentra en la elegante alternativa para la obtención de los fosfonatos **21** y **32-34**: se plantea su síntesis en una sola etapa mediante la reacción de HWE entre un fosfonato

portador de un grupo aldehído (**35** o **36**, según se requiera estereoquímica *E* o *Z* en la posición 6 de los diésteres **5-8**) y otro compuesto organofosforado (**10** u **11**).

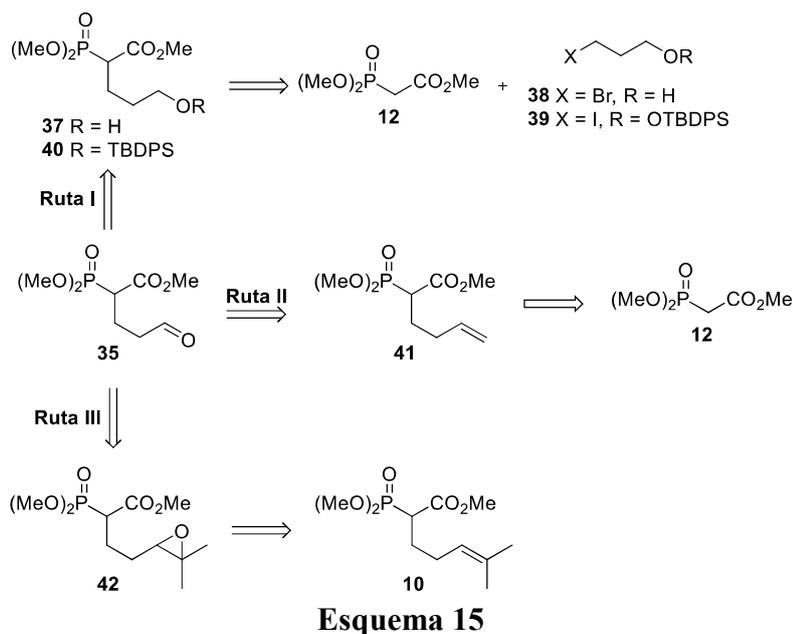


Esquema 14

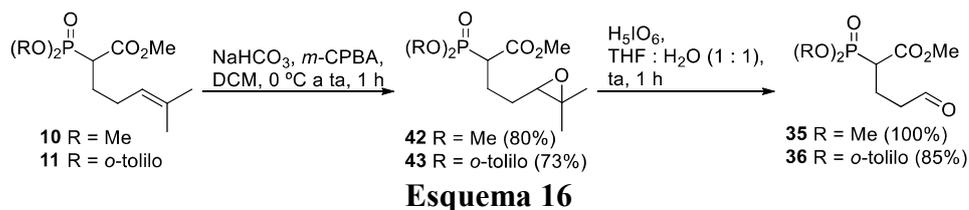
Como ya se comentó en la introducción, existen pocos ejemplos en la bibliografía química de reacciones de condensación intermolecular entre un compuesto organofosforado y un fosfonato-aldehído (PA).²⁸ Por tanto, animados por la escasa información existente sobre estas moléculas, se decidió sintetizar los fosfonato-aldehídos **35** y **36** para estudiar su reactividad, tanto a través del grupo funcional fosfonato como a través del grupo funcional aldehído, y su posible aplicación en la síntesis de productos naturales portadores de ésteres α,β -insaturados.

3.3.1.- Síntesis de fosfonato-aldehídos

En el **Esquema 15** se muestran tres esquemas retrosintéticos que abordan la obtención del PA **35** a través de reacciones de oxidación, ozonólisis y ruptura oxidativa (**rutas I, II y III**, respectivamente). La **ruta I** propone sintetizar **35** a partir de la oxidación del alcohol precursor **37**. Previamente, en nuestro grupo de investigación se habían logrado buenos rendimientos en la α -alquilación del fosfonato comercial **12** con varios bromuros alquílicos, por lo que se intentó reproducir esta reacción empleando 3-bromo-1-propanol (**38**) como agente alquilante. Pese a probar diferentes condiciones de reacción, siempre se recuperaron los materiales de partida y no se obtuvo el producto alquilado **37**, probablemente debido a un equilibrio ácido-base entre el protón libre del alcohol y el iluro formado al tratar **12** con base. Para solucionar este problema se llevó a cabo la α -alquilación con el yoduro **39**, obtenido de forma cuantitativa al proteger 3-yodo-1-propanol comercial como su sililéter. De esta forma, se obtuvo con muy buen rendimiento el fosfonato **40**, pero la desprotección del grupo TBDPS con TBAF no condujo al alcohol libre **37**, ni permitió recuperar el material de partida.



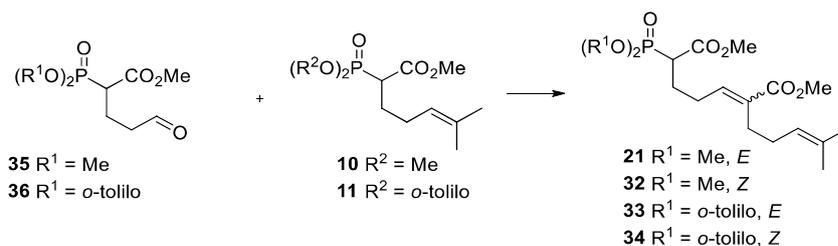
Seguidamente, se ensayó la síntesis de **35** mediante la ozonólisis del alqueno **41** (**Esquema 15, ruta II**), que se obtuvo a partir de la reacción de α -alquilación del fosfonato **12**. El seguimiento por TLC de la ozonólisis (tomando una alícuota en un tubo de microcentrífuga y tratándola con PPh_3) mostraba una conversión completa del material de partida pero, tras llevar a cabo la purificación por columna cromatográfica en gel de sílice, no se logró aislar el PA **35**. Para evitar problemas en su aislamiento, se optó por llevar a cabo la reacción de HWE entre el fosfonato **10** y el crudo de la ozonólisis, pero no se obtuvo el deseado fosfonato **21** pese a intentar distintas condiciones de reacción. Puesto que la presencia de OPPh_3 y PPh_3 en el crudo de la ozonólisis podría estar influyendo negativamente en la reacción de HWE, se planteó la **ruta III** del **Esquema 15** para tratar de solucionar este problema. Así, la epoxidación del alqueno **10** condujo, con un rendimiento del 82%, al epóxido **42**, que fue sometido a una ruptura oxidativa con ácido periódico para generar, finalmente, el PA **35** (**Esquema 16**). Durante el *work-up* de la ruptura oxidativa se hace imprescindible, para lograr un rendimiento cuantitativo, saturar la fase acuosa con NaCl finalmente pulverizado y, además, llevar a cabo varias extracciones con EtOAc, ya que el PA **35** es muy polar y tiende a quedar retenido en la fase acuosa. Una vez encontradas las condiciones óptimas para sintetizar el PA **35**, se aplicaron con éxito a la síntesis de su homólogo, el PA **36** (**Esquema 16**). Se comprobó que el PA **35** era estable, bajo atmósfera inerte y a baja temperatura, durante una semana; sin embargo, el PA **36**, almacenado bajo esas condiciones, es estable durante al menos 2 años.



3.3.2.- Fosfonato-aldehídos como aldehídos: HWE con otros fosfonatos

A la hora de buscar precedentes de estas reacciones, sólo se encontró un ejemplo de condensación intermolecular entre un PA, similar a **35**, y un fosfonato, sin cadena alquílica en α (**Esquema 2**).^{28a} El procedimiento implicaba el tratamiento del fosfonato con NaH en THF para formar el iluro, la adición del PA y el calentamiento a reflujo durante 5 h, lográndose solo un 10% de rendimiento. Con intención de mejorar ese resultado, se planteó un completo estudio de la reacción de HWE haciendo uso de los PAs a través de su grupo aldehído. Así, nos propusimos combinar los fosfonatos (**10** y **11**) y los PAs (**35** y **36**) de las cuatro maneras posibles para obtener los fosfonatos correspondientes (**21** y **32-34**). En la **Tabla 4** se recoge una selección de las distintas reacciones ensayadas, todas ellas utilizando cantidades equimolares de reactivos y presentando una concentración final de 0.1 M en el disolvente indicado. En todos los casos se preparó una disolución de la base en el disolvente, se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución del fosfonato; tras 15 min a esa temperatura, se llevó el sistema a la temperatura indicada en la columna “condiciones”, se adicionó la disolución del PA y se dejó evolucionar la reacción con los tiempos y temperaturas indicados en dicha columna.

Tabla 4. Estudio de la reactividad de fosfonato-aldehídos actuando como aldehídos frente a otros fosfonatos^a



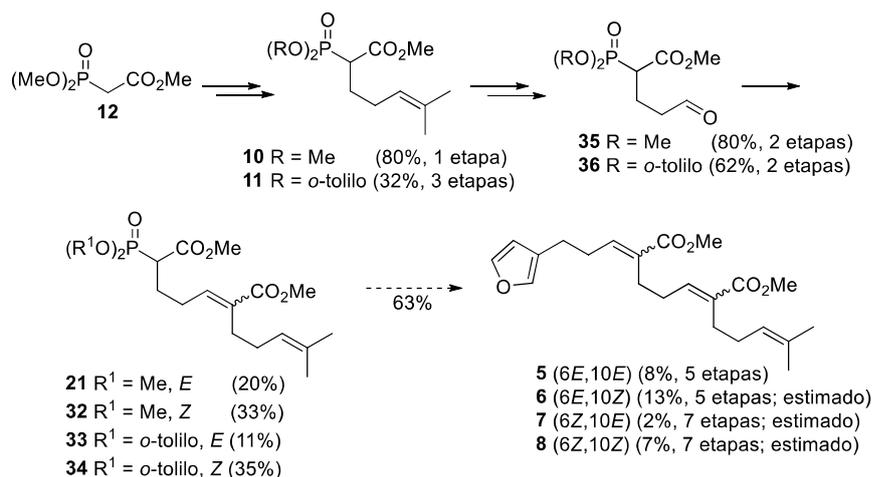
Entrada	PA	Fosfonato	Base	Condiciones	Producto (<i>E/Z</i>) ^b	Rdto (%)
1	35	10	<i>t</i> -BuOK	a) -78 °C a ta, 2 h b) 66 °C, 20 h	21/32 (4/1)	20 ^c
2	36	10	<i>t</i> -BuOK	ta a 66 °C, 4 h	33/34 (1.5/1)	11
3	36	11	NaH	ta a 66 °C, 4 h	33/34 (1/2.5)	35
4	36	11	NaH	a) 0 °C a ta, 3 h b) 40 °C, 1 h	33/34 (1/1.2)	15
5 ^d	36	11	NaH	ta a 80 °C, 4 h	33/34 (1/1)	9
6	35	11	NaH	ta a 66 °C, 1 h	32/21 (1.6/1)	33

^a Se utilizó THF como disolvente, a no ser que se indique lo contrario. ^b Relación de productos calculada en base al análisis por ¹H-NMR. ^c Rendimiento calculado por ¹H-NMR. ^d Se utilizó como disolvente una mezcla de benceno/tolueno en proporción 3/1.

La entrada 1 muestra la reacción de HWE entre **10** y el fosfonato-aldehído **35**. Inicialmente, la adición del PA se realizó a -78 °C y se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente, pero el análisis por TLC indicaba la presencia de una gran cantidad de los reactivos. Por ello se decidió forzar las condiciones de reacción elevando la temperatura durante 20 h, tras lo cual se aisló una mezcla inseparable del *E*-fosfonato **21**, de su *Z*-isómero **32** (en proporción 4/1) y del fosfonato de partida **10** remanente. Mediante ¹H-NMR, se estimó un rendimiento del 20% para la pareja de isómeros **21/32** en base a la integral del H olefínico en α a los dos metilos

terminales, presente tanto en los fosfonatos finales como en el fosfonato inicial **10**, (aunque con desplazamientos químicos ligeramente diferentes). Para discernir si ese bajo rendimiento era inherente a las reacciones de HWE que involucraban PAs o, por el contrario, dependiente de los reactivos utilizados, se repitió la reacción reemplazando el PA **35** por su análogo **36** (entrada 2). En vista de que la reacción mostrada en la entrada 1 requirió alta temperatura, en este nuevo ensayo se optó por adicionar el PA a mayor temperatura que en el caso anterior para favorecer que la reacción se acelerase, aunque esto pudiera afectar a la estereoselección. De hecho, se produjo una disminución de la estereoselectividad respecto al resultado anterior, pero también se produjo una caída del rendimiento. En la entrada 3 se ensayaron las mismas condiciones de la entrada 2 pero reemplazando el fosfonato **10** por el fosfonato **11** y eligiendo como base NaH para evitar problemas de impedimento estérico a la hora de formar el iluro; con estos reactivos se mejoró visiblemente el rendimiento, aunque seguía siendo bajo. Aunque la elevada temperatura parecía ser necesaria para que se produjera la reacción, se razonó que también podía acelerar la descomposición de los PAs en el medio, puesto que éstos nunca se recuperaban después de la reacción. Además, previamente se había detectado que el fosfonato **11** se descomponía, en medio básico y a elevadas temperaturas, formando *o*-cresol. Por tanto, se propuso repetir el último experimento disminuyendo la temperatura a la que fue adicionado el PA **36** (entrada 4), pero el rendimiento fue inferior, por lo que se concluyó que realmente era necesaria una alta temperatura para que la reacción avanzase. En la entrada 5 se sustituyó el THF por una mezcla de disolventes aromáticos, pero la reacción no se completó pese a ser sometida a altas temperaturas. Como los mejores resultados obtenidos correspondían a los mostrados en la entrada 3, se aplicaron estas condiciones a la síntesis de **32**, obteniendo un rendimiento similar (entrada 6).

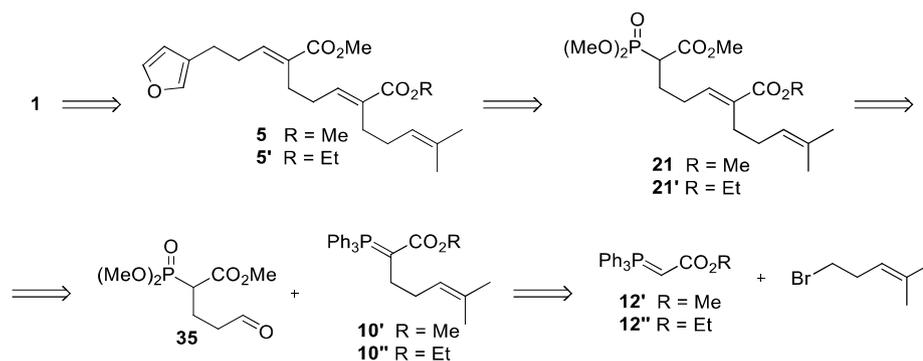
En conclusión, los rendimientos mostrados en la entradas 3 y 6 son más de tres veces superiores que el rendimiento del único ejemplo descrito en la bibliografía de reacciones de HWE entre fosfonatos y PAs (10%, **Esquema 2**).^{28b} Además, el trabajo aquí desarrollado, a diferencia del anterior, hace uso de fosfonatos con cadenas alquílicas en la posición α , lo que permite acceder a fosfonatos con una elevada riqueza estructural que pueden utilizarse como plataformas para la síntesis de moléculas más complejas. De hecho, la mezcla de fosfonatos **21/32** se utilizó en una última reacción de HWE con el aldehído **9** para obtener, con un rendimiento del 63%, una mezcla de los distintos isómeros del diéster dimetílico del ácido thymifodioico, en la que prevalece el diéster **5** (**Esquema 17**). Por tanto, esta primera síntesis del producto bioactivo **5** parte del fosfonato comercial **12**, y hace uso de la secuencia de reacciones de α -alquilación, epoxidación, ruptura oxidativa y, finalmente, dos reacciones de HWE, obteniéndose un rendimiento total del 8% tras 5 etapas de reacción (**Esquema 17**). Otro aspecto positivo del estudio realizado es que se ha ensayado una metodología general que también ha permitido la síntesis, ligeramente estereoenriquecida, de los fosfonatos **32-34**, precursores directos de los diésteres **6-8**. No obstante, el rendimiento total de la síntesis de **5** es demasiado bajo, y las síntesis totales de sus estereoisómeros apuntan a un rendimiento similar (en el **Esquema 17** se muestra el rendimiento total esperado para los productos **6-8**, asumiendo que el rendimiento de la última reacción de HWE se mantiene en el 63% logrado en la síntesis de **5**), por lo que esta metodología, lamentablemente, tampoco es adecuada para llevar a cabo la síntesis eficiente de los productos deseados.



Esquema 17

3.3.3.- Fosfonato-aldehídos como aldehídos: Wittig con fosforanos

De acuerdo al **Esquema 17**, el principal problema al que nos enfrentamos en el apartado anterior para lograr la síntesis de los diésteres **5-8** fue la obtención de sus fosfonatos precursores (**21** y **32-34**), debido al bajo rendimiento de las reacciones de HWE entre PAs y fosfonatos. Sin embargo, existe un precedente bibliográfico en el que un compuesto organofosforado reacciona con **36** para formar un doble enlace con un rendimiento del 65%.^{28a} Tal y como se ilustraba en el **Esquema 1**, la diferencia entre el trabajo de Gastl *et al.* y el nuestro radica en el uso de un fosforano en lugar de un fosfonato. Con este precedente en mente, se planificó un estudio de la reactividad fosforano frente a fosfonato, con la intención de aplicarlo a la mejora del rendimiento previamente obtenido en la primera síntesis total de **5**. Así, se planteó un nuevo Esquema retrosintético para la síntesis de su precursor, el fosfonato **21**, sustituyendo la reacción de HWE por una reacción de Wittig, y el fosfonato **10** por el fosforano **10'**, ambos con la misma cadena alquílica en α (**Esquema 18**). Por tanto, la síntesis del fosforano **10'** comienza con la α -alquilación del fosforano comercial **12'**, portador de un éster metílico y, por tanto, diferente del fosfonato **12** por la naturaleza de su compuesto organofosforado; lamentablemente, en nuestro laboratorio no se disponía de este reactivo, pero sí de su análogo portador de un éster etílico, **12''**. La α -alquilación de **12''** con el 5-bromo-2-metilpent-2-eno permitiría obtener el fosforano **10''**, cuya reacción de HWE con el PA **35** conduciría al fosfonato **21'**, a partir del cual se obtendría el diéster **5'**; tanto **21'** como **5'** difieren de **21** y **5** únicamente por la presencia de un grupo etoxicarbonilo, y no un grupo metoxicarbonilo, en la posición 2 (**Esquema 18**). No obstante, la naturaleza del éster no supone ningún problema desde el punto de vista sintético, ya que tanto la hidrólisis de **5** como la de **5'** conducen al diácido **1**, que es el producto natural buscado.



Esquema 18

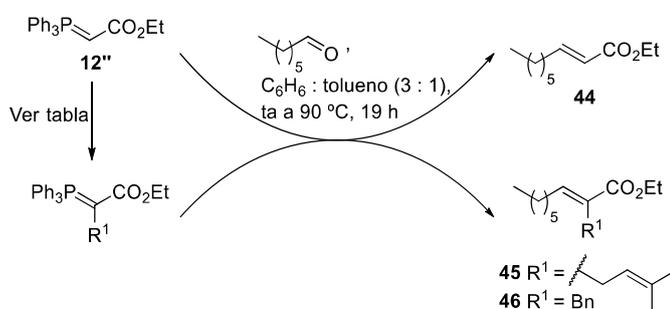
3.3.3.1.- Estudio de la α -alquilación de fosforanos

La α -alquilación del fosforano **12''** no resultó tan sencilla como la de su análogo, el fosfonato **12** (80%, **Esquema 4**). En la medida de nuestro conocimiento, existen pocos ejemplos en la bibliografía química sobre α -alquilaciones de fosforanos.³⁹ En el trabajo de Werkhoven *et al.* se logra la α -alquilación cuantitativa de **12'** con MeI en DCM,^{39a} y en la publicación de Scholz *et al.* se lleva a cabo la α -alquilación de **12''** en CHCl₃ con diferentes bromuros alílicos, alcanzando rendimientos superiores al 80%.^{39b} No obstante, no se encontraron antecedentes de α -alquilaciones que emplearan bromuros de alquilo más complejos, tal como el bromuro homoalílico 5-bromo-2-metilpent-2-eno necesario para sintetizar **10''**. Aun así, se ensayó la reacción de α -alquilación de **12''** con dicho bromuro usando las condiciones descritas en la bibliografía,^{39b} pero después de 17 h de reacción no se logró averiguar de forma concluyente, mediante TLC y análisis de alícuotas por ¹H-NMR, si la reacción había avanzado o no. Tampoco se observó ningún cambio al incrementar la temperatura de la reacción. Seguidamente, se decidió chequear la reacción de α -alquilación empleando el crudo en una reacción de Wittig con un aldehído, y estudiar si el producto formado provenía del fosforano α -alquilado (**10''**) o del fosforano de partida (**12''**). El PA **35** era el necesario para formar el ansiado fosfonato **21'**, pero para un primer ensayo se prefirió emplear un exceso de heptanal, ya que es un aldehído comercial, barato y de cadena relativamente larga. El uso de heptanal se traduciría en una mayor comodidad desde el punto de vista experimental, ya que los productos de Wittig formados (**44** si reacciona el fosforano de partida **12''**, y **45** si reacciona el fosforano α -alquilado **10''**) serían apolares y poco volátiles (**Tabla 5**). El producto obtenido tras la reacción de Wittig fue **44**, por lo que la reacción de α -alquilación no se había producido con las condiciones ensayadas (entrada 1). Para facilitar el seguimiento de la reacción, se repitió empleando bromuro de bencilo, uno de los reactivos usados con éxito por Scholz *et al.*^{39b} Nuevamente, la reacción fue imposible de seguir por TLC y por ¹H-NMR, pero tras llevar a cabo la reacción de Wittig se obtuvo **46**, lo que indicaba que en este caso sí se había producido la reacción de α -alquilación, aunque con un rendimiento bajo (entrada 2). De la comparación de estos dos resultados se dedujo, por un lado, que la reacción de alquilación era

³⁹ (a) Werkhoven, T. M.; van Nispen, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 2909-2914; (b) Scholz, D.; Weber-roth, S.; Macoratti, E.; Francotte, E. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1143-1155.

verdaderamente complicada de seguir por TLC y por $^1\text{H-NMR}$ (independientemente del agente alquilante empleado), pero, por el otro lado, se comprobó que el chequeo mediante reacción de Wittig era efectivo; además, se comprobó que las condiciones descritas en la bibliografía no eran extrapolables a nuestro agente alquilante. Por tanto, a continuación, se decidió variar los disolventes: la elección de DMF (entrada 3) y de DMSO (entrada 4) permitió llevar a cabo la α -alquilación a una temperatura más elevada, pero la posterior Wittig no condujo a ningún producto. Finalmente, se probó una variante duplicando la cantidad de agente alquilante, aumentando la concentración y calentando la reacción una vez adicionados los reactivos (entrada 5). En esta ocasión, la reacción de Wittig sí condujo, además de a la formación de **44**, a la obtención de **45**, por lo que en este ensayo sí se había producido la α -alquilación del fosforano. Estudios posteriores demostraron que el rendimiento era independiente de si el disolvente empleado era DCM o CHCl_3 , aunque este último permitía un mayor calentamiento de la reacción.

Tabla 5. α -Alquilación de fosforanos^a



Entrada	Disolvente (M)	Condiciones	44 (%) ^b	45 (%) ^b	46 (%) ^b
1	CHCl_3 (0.4)	a) 0 °C a ta, 17 h			
		b) 61 °C, 23 h	70	-	-
2 ^c	DCM (0.4)	0 °C a ta, 19 h	-	-	27
3	DMF (0.1)	ta a 100 °C, 17 h	-	-	-
4	DMSO (0.1)	ta a 100 °C, 17 h	-	-	-
5 ^d	DCM (1)	38 °C, 21 h	38	27	-

^a 1 equiv de 5-bromo-2-metilpent-2-eno se utilizó como agente alquilante, a no ser que se indique lo contrario.

^b Rendimiento obtenido tras dos etapas de reacción. ^c BnBr fue utilizado como agente alquilante. ^d Se emplearon 2 equiv de 5-bromo-2-metilpent-2-eno.

3.3.3.2.- Estudio de la reacción de Wittig entre fosforanos y fosfonato-aldeídos

Aunque el rendimiento del tándem α -alquilación/Wittig obtenido en la entrada 5 de la **Tabla 5** no era elevado, se había logrado introducir la cadena alquímica deseada en el fosforano **12''**. A continuación, se decidió ampliar el estudio de dicha secuencia α -alquilación/Wittig cambiando el heptanal por un PA, en una cantidad subestequiométrica frente a la cantidad de fosforano inicial (**Tabla 6**). Por un lado, la α -alquilación se llevó a cabo en condiciones ligeramente diferentes a las descritas en la entrada 5 de la **Tabla 5**: CHCl_3 , concentración 1 M de fosforano **12''**, 2 equiv de agente alquilante, mayor temperatura y tiempo de reacción más elevado; por otro lado, para la subsiguiente reacción de Wittig se optó,

nuevamente, por una mezcla de disolventes aromáticos como disolvente, una alta temperatura y un elevado tiempo de reacción (**Tabla 6**). Para el estudio se optó por no variar las condiciones de la reacción de Wittig, con el objetivo de identificar las mejores condiciones para la problemática reacción de α -alquilación. En primer lugar, se llevó a cabo la α -alquilación a 50 °C, pero sólo se obtuvieron trazas del producto deseado **21'** (**Tabla 6**, entrada 1). Al aumentar el tiempo de reacción, el rendimiento de **21'** aumentó ligeramente (entrada 2). En estos dos casos también se obtuvieron trazas del subproducto **47**, formado mediante la reacción de Wittig del PA **35** con el fosforano de partida **12''**. Tanto **21'** como **47** presentan el mismo R_F que el OPPh₃, subproducto de la reacción de Wittig, por lo que la separación fue muy laboriosa y, probablemente, se perdió, durante el proceso de purificación, parte de la cantidad de productos obtenida. Para solucionar este problema se decidió ensayar el PA **36**, cuyos grupos *o*-toliloxilos conferirían un menor R_F al producto de la reacción de Wittig (**33'**, un análogo de **33** en el que el éster metílico sobre la posición 2 ha sido sustituido por un éster etílico) e, incluso, al subproducto que procedería de **12''** (**48**). Así, en las condiciones de la entrada 3 se obtuvo un 53% de rendimiento del deseado fosfonato **33'** frente a un 12% del no deseado **48** y, efectivamente, ambos productos se pudieron aislar libres de OPPh₃. Asumiendo un rendimiento para la reacción de Wittig de 65% (por comparación con resultados previos), se puede estimar que el rendimiento de la α -alquilación fue, aproximadamente, del 80%, un resultado que compite con los descritos en la bibliografía y que supone el primer ejemplo de α -alquilación de un fosforano con un agente alquilante portador de una cadena alquílica compleja. En un intento de reducir el tiempo de reacción, se repitió el proceso en un horno de microondas a 300 W y 80 °C (entrada 4). No obstante, tras la reacción de Wittig se obtuvo mayor cantidad de **48** que de **33'**, lo que indica que, siguiendo el razonamiento anterior, el rendimiento de la reacción de α -alquilación asistida por microondas fue, aproximadamente, del 50%. Probablemente, el rendimiento de dicha alquilación mejore con un mayor tiempo de irradiación, pero ese estudio se escapa del objetivo de este trabajo.

Tabla 6. α -Alquilación/Wittig entre fosforanos y PAs^a

Entrada	PA	Condiciones	Producto (%) ^b	Subproducto (%) ^b
1	35	ta a 50 °C, 20 h	21' (4)	47 (2)
2	35	ta a 50 °C, 60 h	21' (10)	47 (2)
3	36	a) ta a 50 °C, 40 h b) 61 °C, 20 h	33' (53)	48 (12)
4	36	80 °C, 300 W, 75min	33' (34)	48 (52)

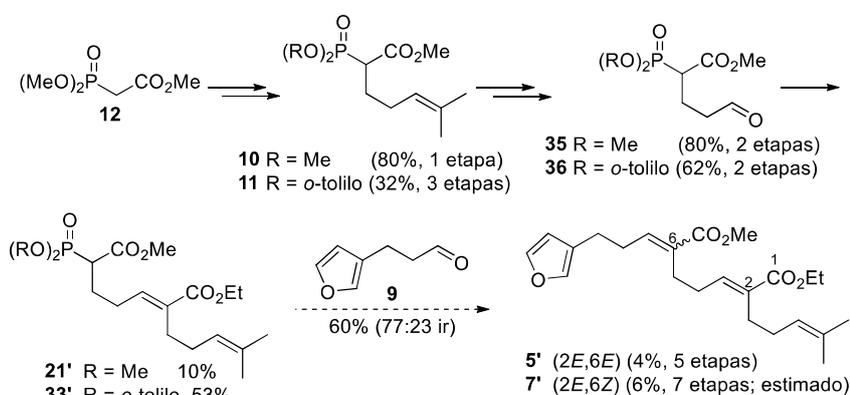
^a Las reacciones de α -alquilación se llevaron a cabo en CHCl_3 , con una concentración de fosforano 1 M, y empleando 2 equiv de 5-bromo-2-metilpent-2-eno. ^b Rendimiento de la reacción de Wittig (se empleó un exceso del fosforano 10''); se obtuvo mayoritariamente el isómero *E*.

Recapitulando, la síntesis propuesta en el **Esquema 18** se basa en la reacción de Wittig entre un PA y un fosforano convenientemente α -alquilado. Los precedentes bibliográficos invitaban a pensar que ésta sería una alternativa más eficiente a la reacción de HWE entre PAs y fosfonatos mostrada en la **Tabla 4**.^{28a} Si comparamos resultados, se concluye que, cuando el PA es voluminoso (**36**), el rendimiento de la reacción de Wittig (53%, entrada 3 de la **Tabla 6**) es mayor que el obtenido en la reacción de HWE análoga (35%, entrada 3 de la **Tabla 4**). No obstante, cuando es menos voluminoso (**35**), el rendimiento de la reacción de Wittig (10%, entrada 2 de la **Tabla 6**) es inferior que el obtenido en la reacción de HWE análoga (20%, entrada 1 de la **Tabla 4**).⁴⁰

La última ecuación del **Esquema 19** recoge la síntesis del diéster **5'** mediante la reacción de HWE entre el fosfonato **21'** y el aldehído **9**, lograda con un rendimiento del 60% y con una relación isomérica *6E:6Z* de 77:23. También se estima el rendimiento total del diéster **7'**, obtenible a partir de la reacción de HWE entre el aldehído **9** y el fosfonato **33'**, asumiendo que se reproduce el 60% de rendimiento en la reacción de HWE en la última etapa. Comparando los rendimientos con los mostrados en el **Esquema 17** (donde en la penúltima etapa se hace uso de reacciones de HWE en vez de reacciones de Wittig), se puede concluir que el rendimiento del isómero (*2E,6E*) obtenido por este método es inferior al obtenido con la secuencia sintética del **Esquema 17** (4% frente a 8%, ambos tras 5 etapas de reacción), mientras que con este método se debería mejorar el rendimiento del isómero (*2E,6Z*) (6% frente a 2%, ambos tras 7 etapas de reacción). Además, esta metodología tiene la limitación de que el

⁴⁰ El resultado de la entrada 2 de la **Tabla 6** probablemente no es completamente fiable debido a la dificultad para aislar los productos deseados por la presencia de OPPh_3 .

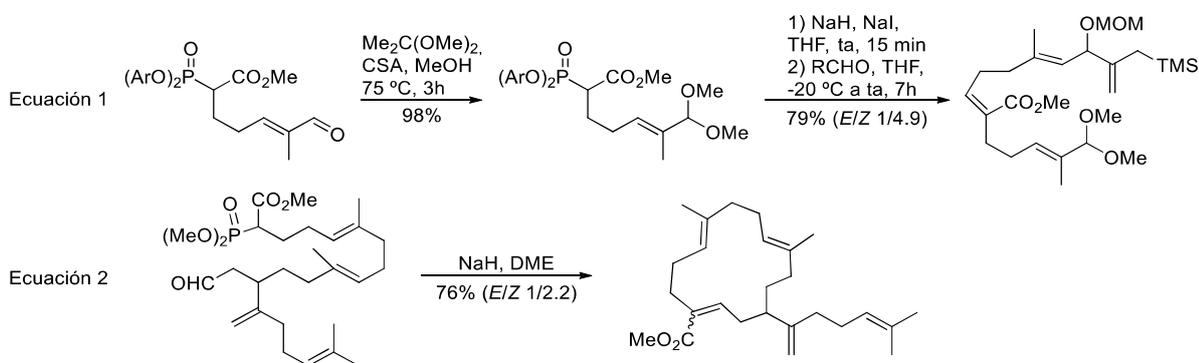
fosforano **10''** conduce a una estereoquímica *E* en el doble enlace sobre la posición 2, con lo cual no es extrapolable a la síntesis de los productos con estereoquímica *Z* en 2. Por tanto, se concluyó que ninguna de las secuencias sintéticas basadas en la condensación entre un fosfonato-aldehído (empleándolo como aldehído) y otro compuesto organofosforado, ya sea fosfonato o fosforano, es adecuada para lograr la síntesis eficiente de los productos deseados.



Esquema 19

3.3.4.- Fosfonato-aldehídos como fosfonatos: HWE con aldehídos

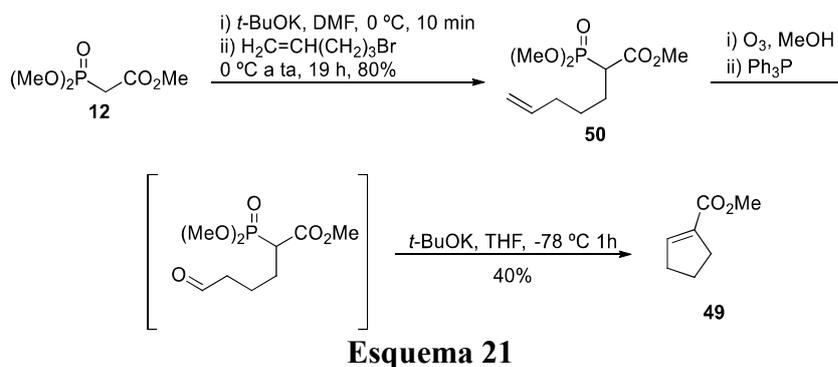
El estudio realizado con los PAs nos permite concluir que estas moléculas no participan satisfactoriamente en reacciones de condensación intermolecular a través de su grupo aldehído. No obstante, la presencia de un fosfonato en la molécula las convierte en candidatas a reaccionar, también mediante reacciones de HWE, a través de esta posición. La reacción de HWE intermolecular entre un PA y un aldehído no aparece descrita en la bibliografía química. En el trabajo de Gastl *et al.*^{28a} se lleva a cabo una HWE intermolecular, pero previamente se protege el aldehído del fosfonato-aldehído (**Esquema 20**, ecuación 1). Sin embargo, sí es común encontrar varios ejemplos de estas reacciones cuando se realizan de forma intramolecular para sintetizar ciclos de gran tamaño,⁴¹ como en el ejemplo mostrado en la ecuación 2 del **Esquema 20**, correspondiente al trabajo de Shiobara *et al.*^{41b}



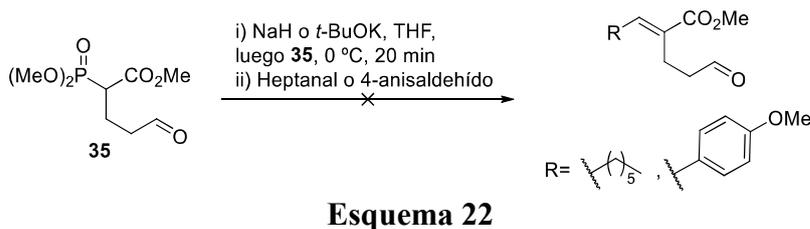
Esquema 20

⁴¹ (a) Phillips, G. B.; Sneider, B. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3685-3689; (b) Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Fukuzumi, K.; Minami, H.; Miyamoto, Y.; Kodama, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1437-1441; (c) Sato, K.; Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1284-1287.

En nuestro grupo de investigación, anteriormente se había observado la formación del ciclopenteno **49** al tratar con base el PA proveniente de la ozonólisis del fosfonato **50** (**Esquema 21**). Sin embargo, tras el tratamiento básico de los PAs **35** y **36**, poseedores de dos unidades de metileno entre ambas funcionalidades, no se produjo la ciclación, ya que el producto esperado en esos casos sería un ciblobuteno. Dado que para esos dos PAs está imposibilitada la reacción de HWE intramolecular, se convierten en excelentes candidatos para estudiar la reactividad de sus funcionalidades fosfonato.



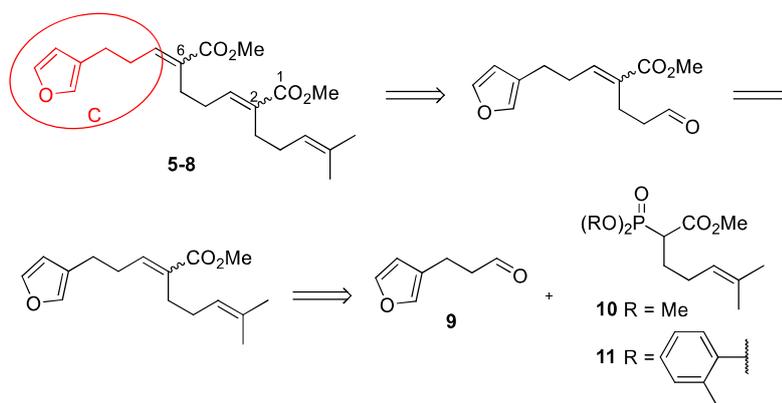
Por tanto, se decidió emplear el PA **35**, sin previa protección del grupo aldehído, frente a varios aldehídos (**Esquema 22**). En primer lugar, se optó por utilizar heptanal, un aldehído alifático. Se llevaron a cabo dos ensayos tratando **35** con distintas bases, NaH y *t*-BuOK, a 0 °C. Tras 20 min se adicionó el aldehído, pero la reacción no condujo al producto deseado. Se repitieron los ensayos empleando un aldehído aromático, el 4-anisaldehído, pero en ambos casos se recuperaron los materiales de partida. De esta forma, se concluyó que, cuando sus grupos aldehídos se encuentran desprotegidos, los PAs no reaccionan con otros aldehídos a través de su funcionalidad fosfonato. Por tanto, aunque estas moléculas ambivalentes sean muy interesantes desde un punto de vista conceptual, su aplicación práctica en síntesis es muy limitada, por lo que se descartó la síntesis de los ácidos thymifodioicos partiendo de estos sintones.



3.4.- Síntesis a partir del fragmento C

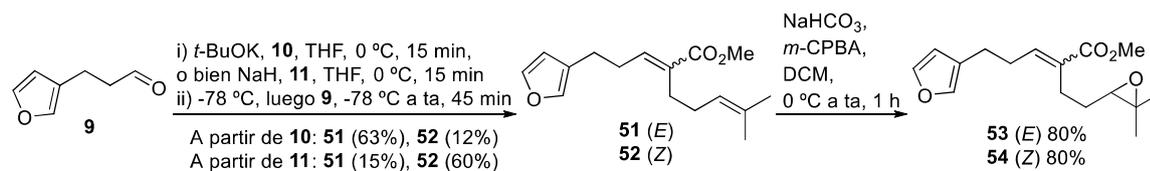
Los problemas surgidos en las anteriores rutas sintéticas se solucionaron con la síntesis de los diésteres **5-8** a partir del fragmento C (**Esquema 23**). Nuevamente, la síntesis planteada en este esquema se basa en la reacción de HWE, y propone el uso de los fosfonatos **10** u **11** para formar los dobles enlaces, según se requiriera una geometría *E* o *Z*, respectivamente. La diferencia respecto a la síntesis mostrada en el **Esquema 17** es que se evita trabajar con PAs al

variar el orden en el que se forman los dobles enlaces: en este caso, ocurre la formación del doble enlace en la posición 6 antes que el doble enlace en la posición 2.



Esquema 23

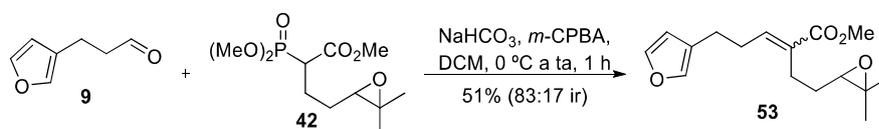
La síntesis a partir del fragmento C comienza con la reacción de HWE entre el aldehído **9** y los fosfonatos **10** y **11** para generar, mayoritariamente, los alquenos **51** y **52**, respectivamente (**Esquema 24**). Al igual que en ocasiones anteriores, el carbanión de **10** se formó por tratamiento con *t*-BuOK, mientras que el de **11** se formó por adición sobre una base menos voluminosa, NaH, para evitar pérdidas de rendimiento debido al mayor impedimento estérico de los grupos aromáticos que porta el fosfonato. La reacción de HWE entre el aldehído **9** y el fosfonato **10** condujo a una mezcla de los alquenos **51** y **52** en proporción 5.3/1, lo que se traduce en una relación isomérica 84:16 favorecida para la geometría *E* de la olefina. Ambos isómeros se identificaron fácilmente mediante el análisis por ¹H-NMR del crudo, ya que sus protones olefínicos en la posición β respecto al carbonilo presentan desplazamientos químicos notablemente diferentes ($\delta = 6.76$ ppm en el *E*-alqueno **51** frente a $\delta = 5.88$ ppm en el *Z*-alqueno **52**). El mayor desapantallamiento mostrado por el protón del isómero *E* se debe a la anisotropía magnética causada por el grupo carbonilo, ya que está más próximo en el espacio a ese protón en el isómero *E* que en el isómero *Z*. Ambos isómeros, obtenidos con un rendimiento conjunto del 75%, fueron separados mediante una columna cromatográfica. La reacción de HWE entre el aldehído **9** y el fosfonato **11** también condujo a la misma mezcla de isómeros con un rendimiento del 75%. En esta ocasión, y como era de esperar al utilizar un fosfonato portador de grupos aromáticos, la relación isomérica fue de 80:20 favorable al *Z*-alqueno **52**. La epoxidación de los alquenos **51** y **52** condujo, respectivamente, a los epóxidos **53** y **54**. Los rendimientos obtenidos, tanto en las reacciones de HWE como en las epoxidaciones, fueron independientes de la geometría del doble enlace.



Esquema 24

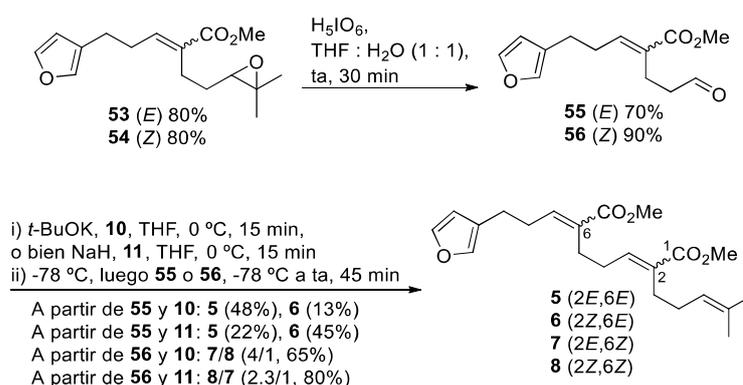
Alternativamente, se ensayó la variante mostrada en el **Esquema 25**, utilizando el aldehído **9** y el fosfonato-epóxido **42**, previamente sintetizado a partir del fosfonato **10** con un 80% de rendimiento (**Esquema 16**). Tras llevar a cabo la reacción de HWE en las condiciones

habituales, se obtuvo el epóxido **53** con una estereoselectividad similar, aunque con un rendimiento menor, al obtenido al utilizar el fosfonato sin epoxidar, por lo que se descartó esta vía. (**Esquema 25**).



Esquema 25

Los epóxidos **53** y **54**, sintetizados eficientemente de acuerdo a la secuencia del **Esquema 24**, se sometieron a una ruptura oxidativa para obtener los aldehídos **55** y **56** (**Esquema 26**). Se observó un rendimiento apreciablemente superior en la obtención del aldehído con geometría *Z* (90% frente al 70% correspondiente al isómero *E*). Finalmente, las reacciones de HWE barriendo las cuatro posibilidades de combinación entre estos aldehídos **55** y **56** y los fosfonatos **10** y **11**, permitieron completar la síntesis de los cuatro diésteres dimetílicos **5-8** de los ácidos thymifodioicos. Los rendimientos en estas últimas reacciones de HWE fueron similares, excepto en la formación del diéster **8**, donde se obtuvo un rendimiento sensiblemente mayor. En cuanto a la estereoselectividad, la combinación del *E*-aldehído **55** con el fosfonato **10** condujo a una mezcla 3.7/1 de los diésteres **5** y **6** (79:21 ir), y la reacción entre el mismo aldehído y el fosfonato **11** permitió obtener los mismos diésteres en una proporción 1/2 (33:67 ir, siendo mayoritario el diéster **6**). Los diésteres **5** y **6** pudieron separarse mediante la purificación por cromatografía en columna. El tratamiento del *Z*-aldehído **56** con el fosfonato **10** permitió el acceso a una mezcla 4/1 de los diésteres **7** y **8** (80:20 ir), y los mismos productos se obtuvieron al tratar dicho aldehído con el fosfonato **11**, aunque en esta ocasión la proporción de la mezcla fue 1/2.3 (30:70 ir), favorable para el diéster **8** portador de dos olefinas con geometría *Z*; los diésteres **7** y **8** no pudieron ser separados.



Esquema 26

En conclusión, se ha desarrollado una metodología general que permite la síntesis estereo-enriquecida de los cuatro diésteres dimetílicos de los ácidos thymifodioicos en tan solo cuatro pasos de reacción a partir del aldehído **9**, disponible comercialmente o fácilmente sintetizable. La estrategia desarrollada se basa en el uso iterativo de la reacción de HWE con los fosfonatos **10** y **11**, cuyos sustituyentes unidos al fósforo gobiernan el curso estereoquímico de la reacción y permiten controlar la geometría de las olefinas formadas. La baja temperatura a la que se adicionan los aldehídos sobre los iluros (-78 °C) es clave para lograr relaciones

isoméricas de hasta 84:16 (más de cinco veces de un producto que de su isómero). Teniendo en cuenta las relaciones isoméricas de cada reacción de HWE, en la **Tabla 7** se recoge el rendimiento total, tras cuatro etapas de reacción, de la síntesis de los cuatro diésteres, partiendo del aldehído **9**.

Tabla 7. Rendimiento de la síntesis de los diésteres dimetílicos de los ácidos thymifodioicos

Diéster	Rdto total (%)
5	17
6	16
7	22
8	24

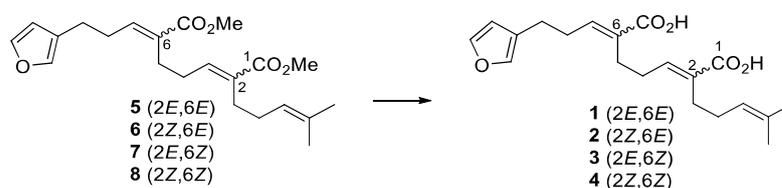
3.5.- Síntesis de los ácidos thymifodioicos vía hidrólisis

Una vez sintetizados los cuatro diésteres dimetílicos de los ácidos thymifodioicos, se abordó la hidrólisis de los mismos para obtener los productos naturales **1** y **2**, así como sus isómeros no naturales, los diácidos **3** y **4**. En la bibliografía química aparecen muchos ejemplos de hidrólisis de diésteres para formar los diácidos correspondientes. Habitualmente, se llevan a cabo a temperatura ambiente, empleando como disolventes una mezcla en distintas proporciones de agua, alcohol y, en ocasiones, THF. Además, se suelen emplear grandes excesos de hidróxidos metálicos como KOH, NaOH y LiOH·H₂O.⁴² Menos frecuentes son los ejemplos en los que se hidroliza un diéster doblemente α,β -insaturado y, en estos casos, se requiere calentar la mezcla de reacción.^{42a} En base a estos precedentes, se previó que, al ser nuestros diésteres doblemente α,β -insaturados situados, además, sobre dobles enlaces trisustituídos, requerirían condiciones de hidrólisis más drásticas. En la **Tabla 8** se muestran los resultados de las distintas condiciones ensayadas para la hidrólisis, empleando en todos los casos 25 equiv de la base indicada y una concentración 0.1 M del diéster en el sistema de disolventes señalado, con iguales cantidades de cada uno de los disolventes integrantes. En la entrada 1 se muestra que una muestra de la mezcla **7/8**, enriquecida en el diéster **7**, se trató con LiOH·H₂O a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción por análisis de TLC a las 7 h, tras tomar una alícuota y llevarla a pH = 1 por tratamiento con una disolución acuosa de HCl al 10% en un tubo de microcentrífuga, no mostraba la formación del diácido, por lo que la reacción se calentó a 70 °C durante 15 h, tras lo cual sí se formó el diácido esperado. A continuación, se optó por tratar, nuevamente, una muestra enriquecida en el diéster **7** con NaOH a temperatura ambiente pero, tras 1 h de reacción, no se había formado el diácido, por lo que se incrementó la temperatura de la reacción; después de 6 h a reflujo, el análisis por TLC de una alícuota, previamente tratada con ácido, mostraba que se estaba formando el diácido, aunque aún quedaba mucho material de partida, por lo que se continuó calentando la mezcla hasta un total de 15 h, tras lo cual se había consumido todo el material de partida (entrada 2). Los resultados

⁴² (a) Morris, C. L.; Hu, Y.; Head, G. D.; Brown, L. J.; Whittingham, W. G.; Brown, R. C. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 981-988; (b) Schmidt, V. A.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11402-11405; (c) Kusuma, B. R.; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6234-6235.

de las entradas 1 y 2 nos permitieron concluir que se requieren altas temperaturas y elevados tiempos de reacción para que las hidrólisis de nuestros productos se completasen. Para nuestra delicia, aunque los diésteres **7** y **8** fuesen inseparables por cromatografía en columna, sus correspondientes diácidos **3** y **4** sí pudieron ser separados, por lo que las hidrólisis antes descritas condujeron a muestras prácticamente puras del diácido **3** (el diácido **4**, proveniente del minoritario diéster **8**, no se logró aislar en estos ejemplos). A continuación, se sometió el diéster **5** a varias hidrólisis, todas ellas a 70 °C y requiriendo 15 h de reacción, mediadas por distintos hidróxidos metálicos. Así, se obtuvo el producto natural **1** con rendimientos similares a los anteriores, independientemente del hidróxido empleado (entradas 3-5). El diéster **6** también permitió el acceso al diácido **2** con un rendimiento moderado (entrada 6).

Tabla 8. Cribado de condiciones de hidrólisis



Entrada	Diéster	Hidróxido	Disolvente	Condiciones	Diácido (%)
1	7/8^a	LiOH·H ₂ O	H ₂ O:MeOH:THF	a) ta, 7 h b) 70 °C, 15 h	3 (69)
2	7/8^a	NaOH	H ₂ O:MeOH	a) ta, 1 h b) 70 °C, 15 h	3 (70)
3	5	LiOH·H ₂ O	H ₂ O:MeOH:THF	70 °C, 15 h	1 (68)
4	5	NaOH	H ₂ O:MeOH	70 °C, 15 h	1 (50)
5	5	KOH	H ₂ O:MeOH	70 °C, 15 h	1 (68)
6	6	LiOH·H ₂ O	H ₂ O:MeOH:THF	70 °C, 15 h	2 (53)
7	8/7^b	LiOH·H ₂ O	H ₂ O:MeOH	70 °C, 15 h	4/3^b (69)

^a Proporción 4/1. ^b Proporción 2.3/1.

En la entrada 7 se muestra la hidrólisis de una mezcla de los diésteres **8/7**, enriquecida en el primero, que condujo a una mezcla de los diácidos **4** y **3** con un rendimiento del 69%. Sin embargo, la purificación de esta mezcla fue más complicada que la de precedentes. Ante la sospecha de que el diácido **4** tendía a retenerse en la gel de sílice con más facilidad que sus isómeros, se llevó a cabo una purificación a través de una columna cromatográfica con muy poca cantidad de gel de sílice. Tras la purificación, el espectro de ¹H-NMR confirmaba la presencia del diácido **4**, incluyendo los dos protones olefínicos con desplazamientos correspondientes a la geometría *Z* de los dobles enlaces; no obstante, las señales se veían anchas y muy mal definidas. Por su parte, el análisis de masas y el espectro de ¹³C-NMR confirmaban la presencia de **4**. Se consideró que, debido a la disposición espacial del diácido **4**, éste podía estar actuando como un agente quelante, capturando el catión del hidróxido empleado en la hidrólisis. Para verificar esta conjetura, se disolvió el diácido en DCM y se lavó dos veces con una disolución saturada de EDTA, para provocar el intercambio del posible catión retenido por el diácido, y otras dos veces con agua, para eliminar restos de EDTA de la fase orgánica. Tras este proceso, se repitió el espectro de ¹H-NMR de **4**. En esta ocasión sí se obtuvieron señales bien definidas, apreciándose que realmente se trataba de una mezcla de los ácidos **4** y **3** en

proporción 2.3/1 (la misma relación de productos presente en los diésteres de partida). Se repitió la reacción con la intención de realizar el lavado con la disolución saturada de EDTA antes de que se pasara el crudo de la reacción por la columna cromatográfica. El espectro de $^1\text{H-NMR}$ del crudo, tras el lavado con la disolución de EDTA, mostraba las señales bien definidas, pero tras la purificación el producto se descompuso. Se concluyó que era necesario efectuar la purificación por columna cromatográfica con el diácido **4** quelado, para evitar así su descomposición, y que el tratamiento con EDTA, para obtener el diácido limpio, debía ser posterior.⁴³

La combinación de los resultados de la **Tabla 7** y la **Tabla 8** permite concluir que la síntesis de los ácidos thymifodioicos se ha logrado con rendimientos totales comprendidos en el intervalo 8-16% (**Tabla 9**). Para ello, ha sido necesario emplear cinco etapas de reacción partiendo de un precursor común, el aldehído **9**, y dos fosfonatos (**10** y **11**).

Tabla 9. Rendimiento total de la síntesis de los ácidos thymifodioicos

Ácido	Rdto total (%)
1	12
2	8
3	16
4	12

⁴³ Se puede observar una comparación entre los espectros de $^1\text{H-NMR}$ del producto quelado y del puro en la sección “5.3.51.- (2Z,6Z)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**4**)”.

4.- Conclusions

Two ambivalent phosphonate-aldehydes bearing different groups directly attached to the phosphorus atom were prepared. Their reactivity in Horner-Wadsworth-Emmons reactions was evaluated facing different aldehydes and organophosphorus compounds. It was achieved yields up to three times higher to those previously reported in the case where phosphonate-aldehydes reacted with other phosphonates. One of the phosphonate-aldehydes was employed as strategic building block in the first synthesis of bioactive dimethyl diester of the 2,6-(*E,E*)-thymifodioic acid, achieved with a 8% total yield after five reaction steps.

The four stereoisomers of the dimethyl diester of the 2,6-thymifodioic acids were prepared following a synthetic strategy inspired by Nature, which biosynthesize, in most cases, natural products by iterative processes using specific ambivalent building blocks. Herein it has been designed an efficient synthesis using a suitable combination of three commercial available starting materials in a few reaction steps. The key reaction employed for the stereoselective synthesis of these diesters was the Horner-Wadsworth-Emmons reaction. The selected building blocks owned latently the necessary phosphorous ylide and carbonyl group, providing synthetic equivalents of those phosphonate-aldehydes previously synthesized.

The four diesters were successfully hydrolysed to yield the corresponding acids. Thus, the first total syntheses of natural products 2,6-(*Z,E*)-thymifodioic acid and bioactive 2,6-(*E,E*)-thymifodioic acid, as well as their two non-naturally occurring stereoisomers, has been described. The overall yields ranged from 8% to 16%, in a five steps general procedure which started from a commercial aldehyde as common precursor. Additionally, the present work constituted the first total synthesis of a linear furanterpenoid bearing α,β -unsaturated carbonyl groups, a common feature present in a subfamily of terpenes that may be now accessed with our methodology.

5.- Experimental section

5.1.- General experimental methods

See “Annex III”.

5.2.- General experimental procedures⁴⁴

5.2.1.- General procedure for the Parikh-Doering oxidation⁴⁵

The alcohol was dissolved in DCM (0.4 M), and then to the solution were added, sequentially and under an Ar atmosphere, DMSO (11.4 equiv), TEA (6 equiv) and SO₃·Py (4 equiv). When TLC analysis revealed that the reaction was complete (2 h approx.), the reaction mixture was diluted with DCM and poured into a separatory funnel. After that, a 5% HCl aqueous solution was added and the biphasic system was slowly shaken. The layers were separated and the organic layer was sequentially washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. Normally, the crude may be purified by flash chromatography or used in the following reaction without further purification.

5.2.2.- General procedure for epoxidations

To a solution of the alkene in dry DCM (0.1 M) were added, under Ar atmosphere at 0 °C, NaHCO₃ (1.1 equiv) and MCPBA (1.1 equiv) sequentially. The reaction was monitored by TLC and, once completed, was diluted with Et₂O and KF (4 equiv) was added. The mixture was stirred for 10 min, then was filtered through a Celite[®] pad and the solvent was removed under reduced pressure.

5.2.3.- General procedure for oxidative cleavage

H₅IO₆ (1.3 equiv) was added to a solution of the epoxide in THF:H₂O (1:1, 0.1 M). Once TLC analysis revealed the reaction was completed, it was diluted with EtOAc and saturated with NaCl (powder). The mixture was poured into a separatory funnel and was extracted three times with EtOAc. The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated.

5.2.4.- General procedure A for HWE reactions (with phosphonates bearing MeO groups)

To an ice-cooled suspension of *t*-BuOK (1 equiv) in dry THF (0.2 M) was added a solution of the phosphonate in THF (0.4 M) under Ar atmosphere. After stirring for 15 min, the mixture was cooled to -78 °C, a solution of the aldehyde (1 equiv) in dry THF (0.4 M) was

⁴⁴ The following general experimental procedures are listed according to the order in which they were employed and described in this chapter.

⁴⁵ Adapted from Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507 (ref. 34).

incorporated dropwise and the reaction was allowed to warm to rt. After 45 min, it was stopped with a saturated NH_4Cl aqueous solution and was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated.

5.2.5.- General procedure B for HWE reactions (with phosphonates bearing ArO groups)

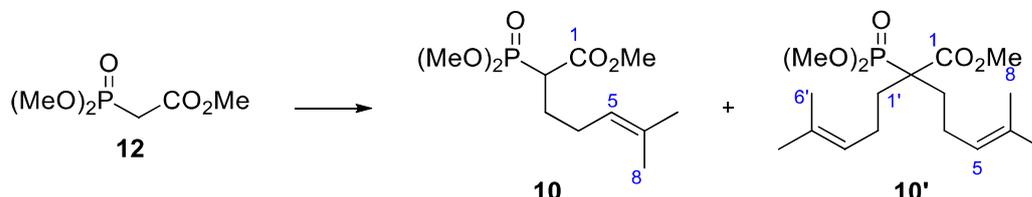
To an ice-cooled suspension of 60 wt. % dispersion of NaH in mineral oil (1 equiv) in dry THF (0.2 M) was added a solution of the phosphonate in THF (0.4 M) under Ar atmosphere. After stirring for 15 min, the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of the aldehyde (1 equiv) in dry THF (0.4 M) was incorporated dropwise and the reaction was allowed to warm to rt. After 45 min, it was stopped with a saturated NH_4Cl aqueous solution and was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated.

5.2.6.- General procedure for hydrolysis

To a solution of the diester in THF:MeOH:H₂O (1:1:1, 0.1 M) was added LiOH·H₂O (25 equiv), and the mixture was heated at $70\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 h. After that, it was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the pH was adjusted to pH = 1 by adding a 3 M HCl solution. Then, the mixture was diluted with Et₂O, saturated with NaCl (powder), poured into a separatory funnel and extracted three times with Et₂O. The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated.

5.3.- Procedure and characterization of each product⁴⁶

5.3.1.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (**10**) and methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (**10'**)



t-BuOK (6.90 g, 61.50 mmol, 1.7 equiv) was added to a solution of methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (**12**, 9 mL, 54.49 mmol, 1.5 equiv) in dry DMF (25 mL, 2.2 M) at 0 °C and under Ar atmosphere. The mixture was stirred for 10 min, then 5-bromo-2-methyl-2-pentene (5 mL, 36.47 mmol) was added slowly and the reaction was allowed to warm to rt. At 18 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (44 mL), Et₂O (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40) gave **10'** (amorphous white solid, 240 mg, 4%) and **10** (yellowish oil, 7.71 g, 80%).

Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (**10'**):

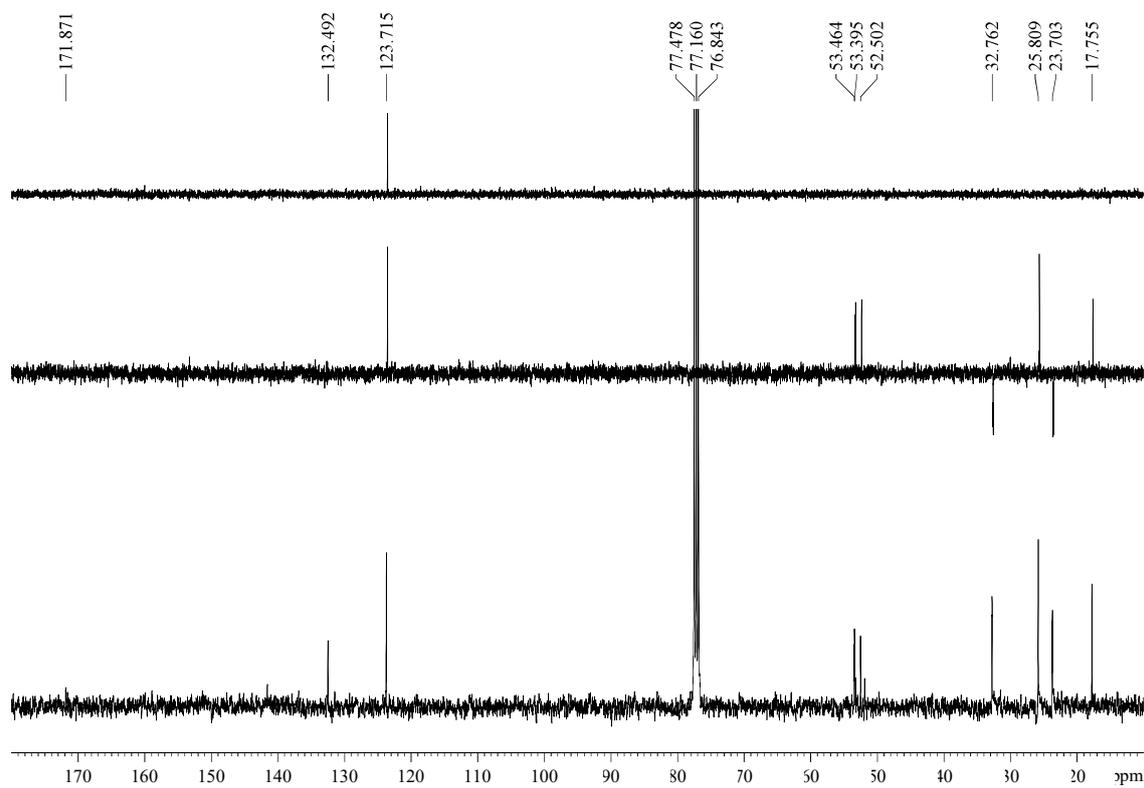
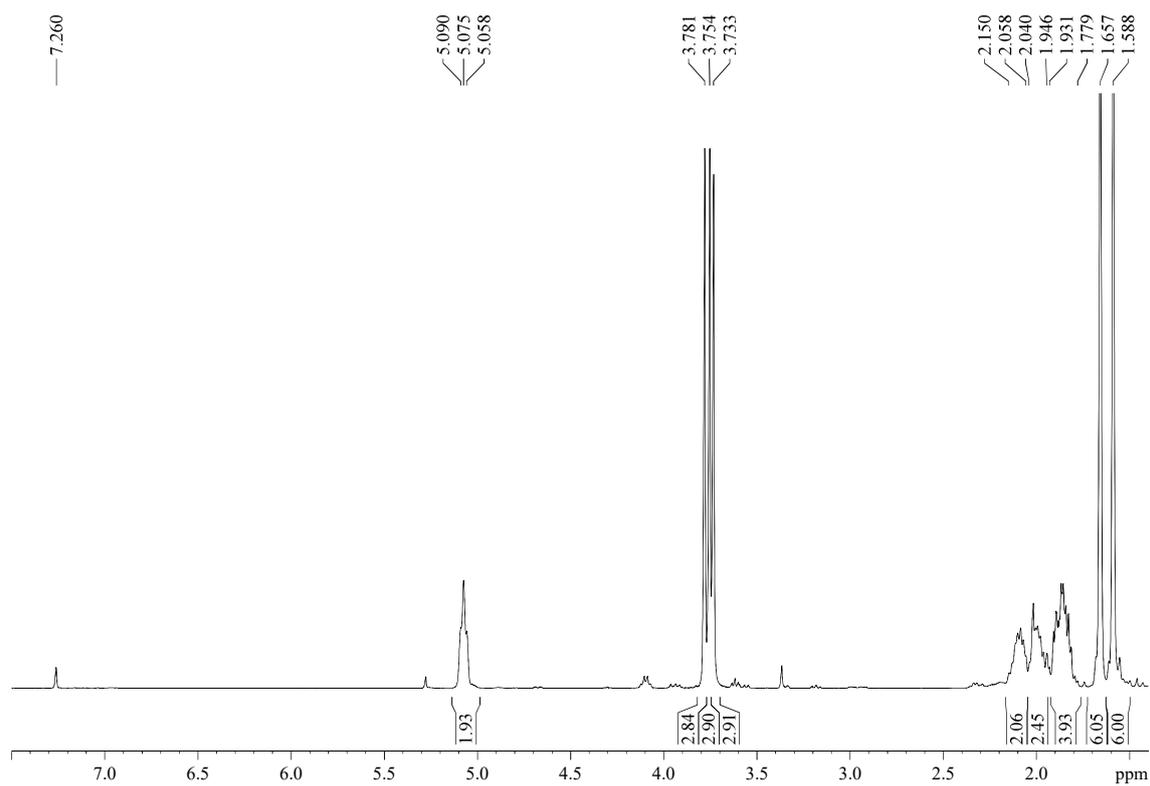
R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

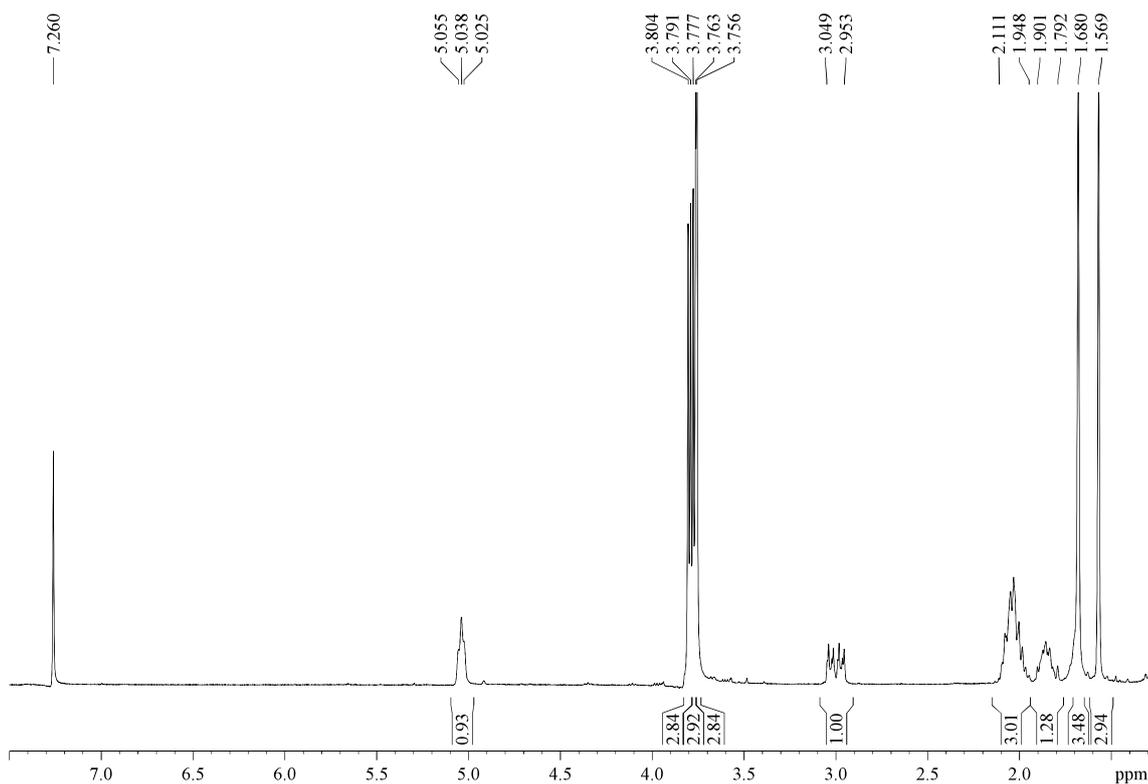
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.59 (s, 6H, 3xH₈, 3xH_{6'}), 1.66 (s, 6H, 3xH₇, 3xH_{5'}), 1.78-1.93 (m, 4H, H₃, H_{1'}), 1.95-2.04 (m, 2H, H₄ or H_{2'}), 2.06-2.15 (m, 2H, H₄ or H_{2'}), 3.73 (s, 3 h, MeO), 3.75 (s, 3H, MeO), 3.78 (s, 3H, MeO), 5.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₅, H_{3'}).

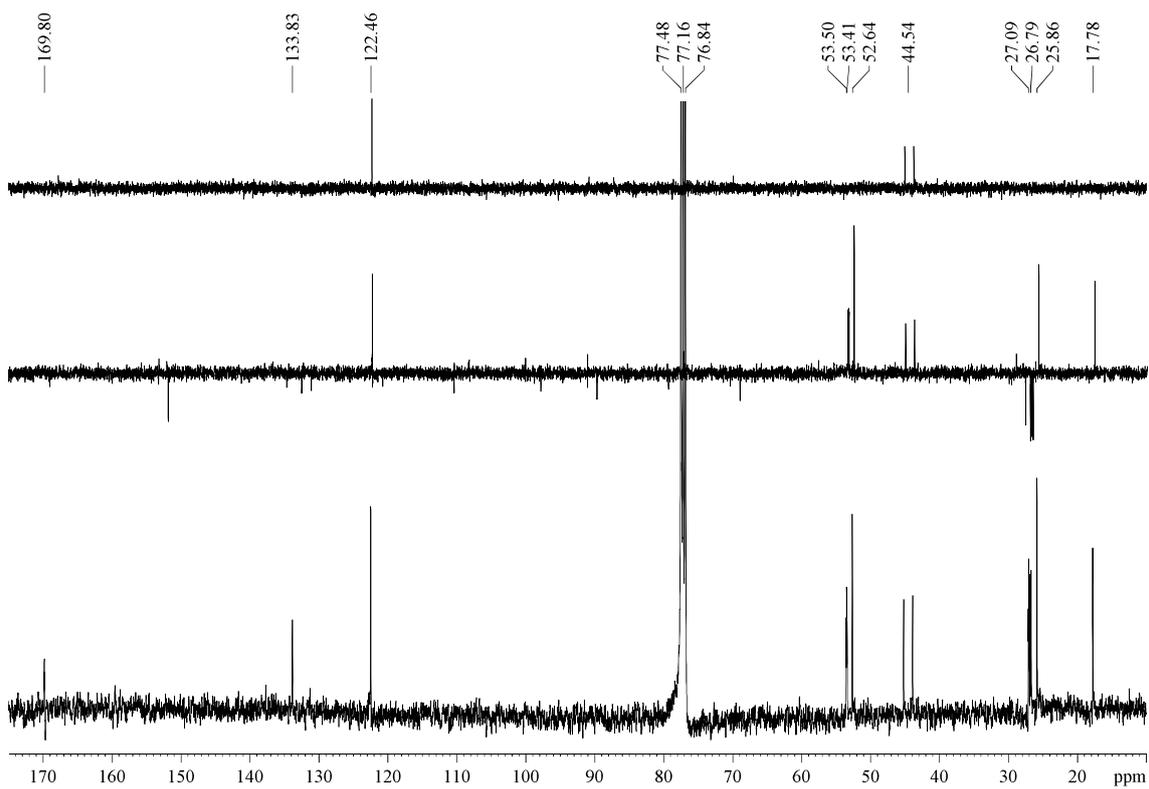
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, 2C, C₈, C_{6'}), 23.7 (t, d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz, 2C, C₃, C_{1'}), 25.8 (q, 2C, C₇, C_{5'}), 32.8 (t, d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz, 2C, C₄, C_{2'}), 52.5 (q, MeO), 53.4 (q, MeOP), 53.5 (q, MeOP), 123.7 (d, 2C, C₅, C_{3'}), 132.5 (s, 2C, C₆, C_{4'}), 171.9 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₇H₃₁O₅PNa [(M + Na)⁺]: 369.1807, found 369.1806.

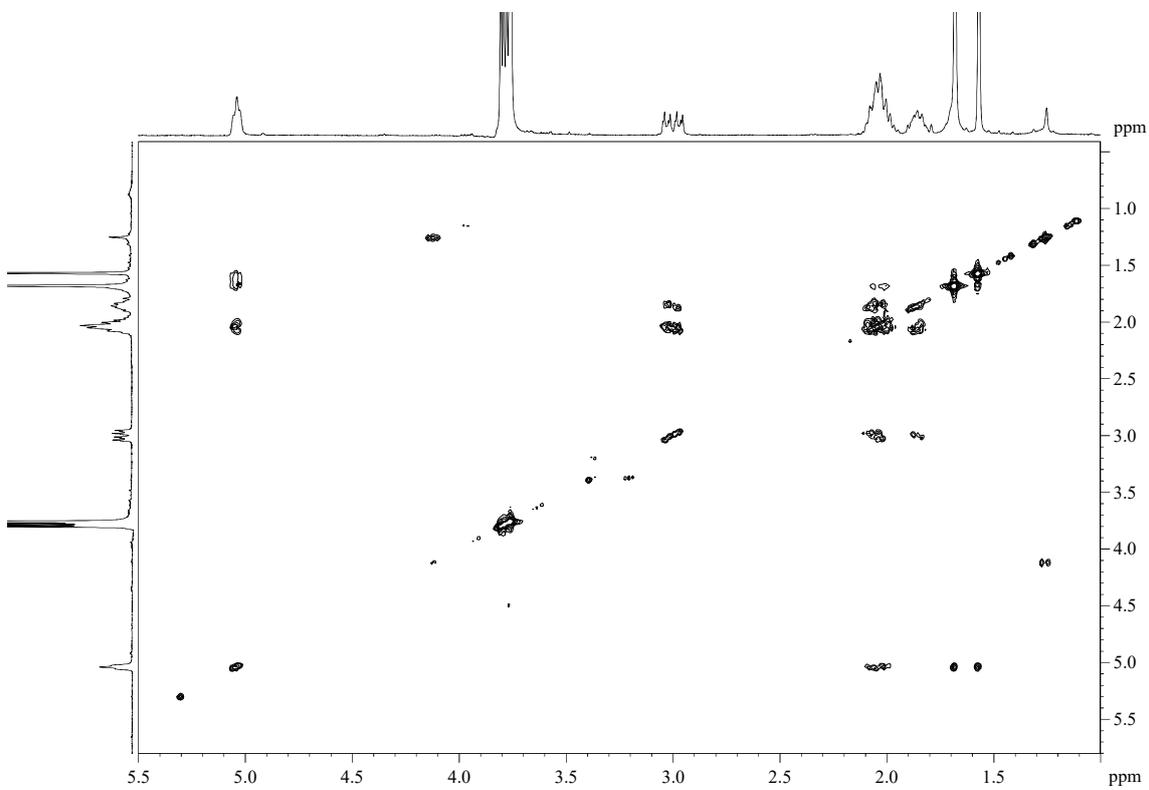
⁴⁶ The following products are listed according to the order in which they were described in this chapter. In the case of the products that were prepared following different protocols, the description is shown when the optimized conditions were found.

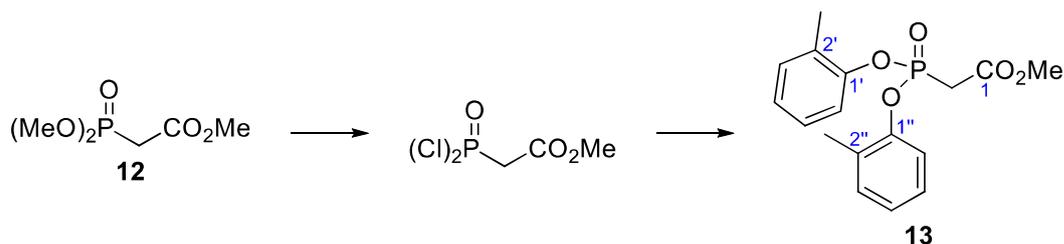


Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (10):**R_F:** 0.26 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).**¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):** 1.57 (s, 3H, H₈), 1.68 (s, 3H, H₇), 1.79-1.90 (m, 1H, H₃), 1.95-2.11 (m, 3H, H₃, 2xH₄), 2.95-3.05 (m, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, MeOP), 3.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, MeOP), 5.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅).**¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃):** 17.8 (q, C₈), 25.9 (q, C₇), 26.8 (t, d, *J*_{C-P} = 15.6 Hz, C₃), 27.1 (t, d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₄), 44.5 (d, d, *J*_{C-P} = 131.8 Hz, C₂), 52.6 (q, CO₂Me), 53.4 (q, d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz, MeOP), 53.5 (q, d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz, MeOP), 122.5 (d, C₅), 133.8 (s, C₆), 169.8 (s, C₁).**MS (EI) m/z (relative intensity):** 264 (M)⁺ (10), 233 (M – MeO)⁺ (11), 182 (M + 1 – CH₂CH₂CH=CMe₂)⁺ (100), 124 (M – MeO – (MeO)₂PO)⁺ (27).**HRMS:** calcd for C₁₁H₂₁O₅P [(M)⁺]: 264.1127, found 264.1127.



COSY

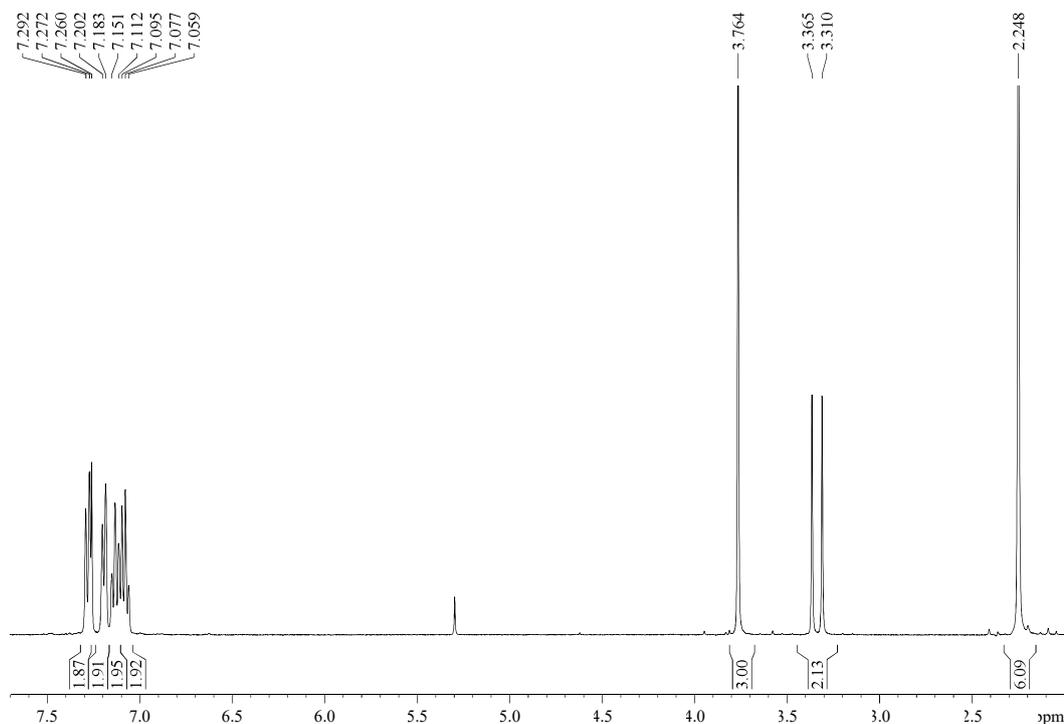


5.3.2.- Methyl 2-(bis(*o*-tolxyloxy)phosphoryl)acetate (**13**)

PCl₅ (15.6 g, 75 mmol, 2.5 equiv) was added, portionwise and at 0 °C, to the phosphonate **12** (5 mL, 30 mmol), and then the mixture was stirred at 75 °C for 10 h. After that, the mixture was distilled to yield methyl 2-(dichlorophosphoryl)acetate (4.07 g, 71%) as a colourless oil (30 mm Hg, 138 °C). That product was immediately dissolved in benzene (21 mL, 1 M), cooled to 0 °C and consecutively treated with a solution of *o*-cresol (4.5 mL, 43 mmol, 2 equiv) in benzene (7 mL, 6 M) and TEA (7.2 mL, 51 mmol, 2.4 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h before being filtered through a Celite[®] pad, which was rinsed with EtOAc (500 mL). The organic layer was successively washed with a 1 M NaOH aqueous solution (3 x 500 mL), an NH₄Cl saturated aqueous solution (500 mL) and brine (500 mL). Then it was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) to yield **13** (4.8 g, 68%) as a yellow oil. All data was consistent with that previously reported.⁴⁷

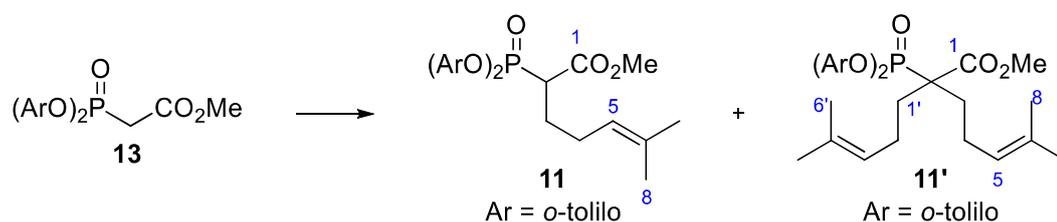
R_F: 0.20 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 2.25 (s, 6H, 2xMe_{Ar}), 3.34 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 7.08 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H_{4'}, H_{4''}), 7.11-7.15 (m, 2H, H_{5'}, H_{5''}), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{3'}, H_{3''}), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{6'}, H_{6''}).



⁴⁷ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939 (ref. 26).

5.3.3.- Methyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (**11**) and methyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (**11'**)



NaH (326 mg, 8.14 mmol, 1 equiv) was added, under Ar atmosphere, to a solution of **13** (2.72 g, 8.14 mmol) in dry DMSO (5 mL). After stirring over 30 min, 5-bromo-2-methyl-2-pentene (1.4 mL, 9.76 mmol, 1.2 equiv) was added slowly and the mixture was stirred for 1 h and then it was heated at 40 °C for 16 h. After that, it was allowed to reach rt and a NH₄Cl saturated aqueous solution (5 mL) and EtOAc (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) affording **11'** (172 mg, 7%) **11** (2.30 g, 68%), both as a thick yellow oils.

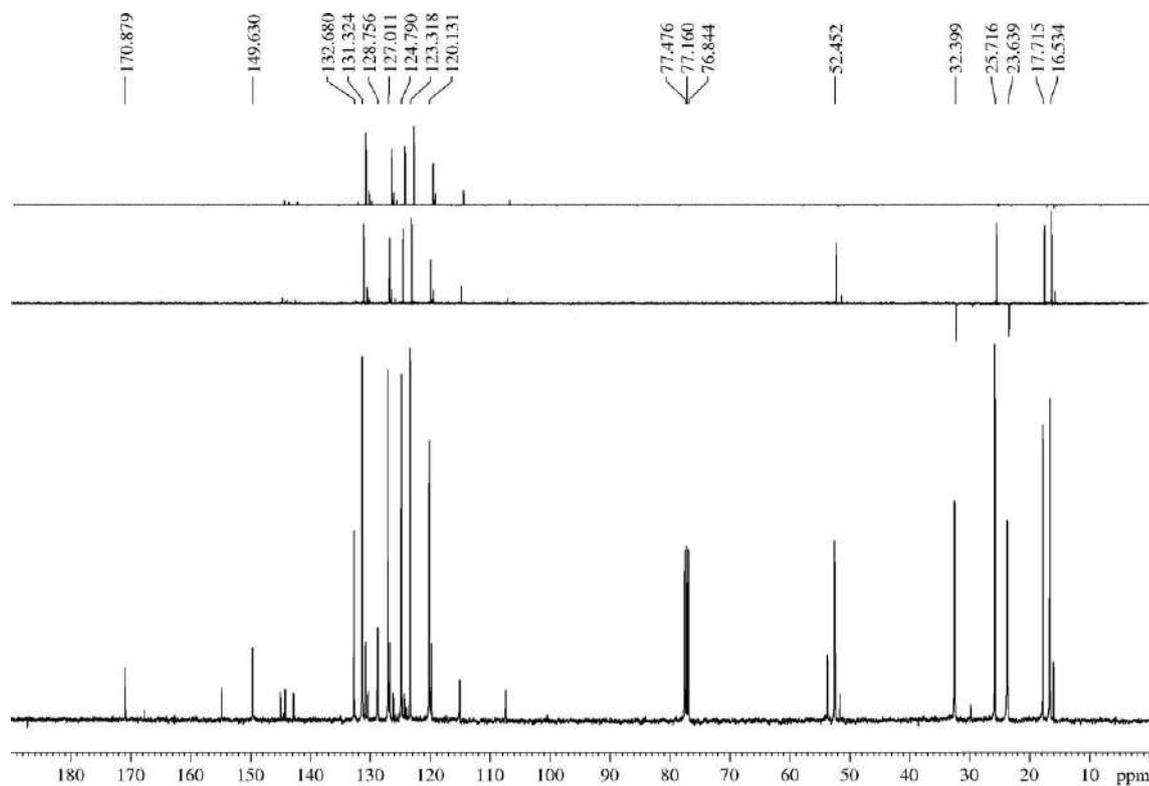
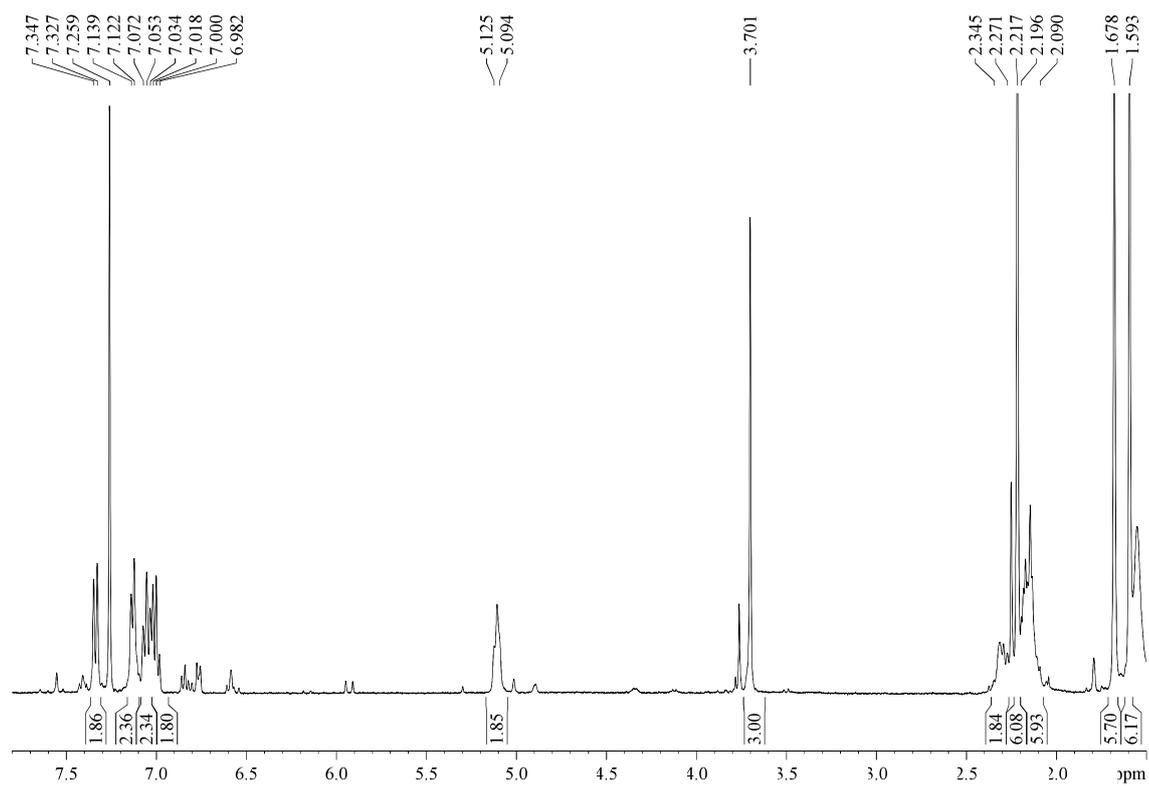
Methyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-6-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-5-enoate (**11'**):

R_F: 0.66 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.59 (s, 3H, 3xH₈, 3xH_{6'}), 1.68 (s, 3H, 3xH₇, 3xH_{5'}), 2.09-2.20 (m, 6H, H₃, 2xH₄, H_{1'}, 2xH_{2'}), 2.22 (s, 6H, 2xMeAr), 2.27-2.35 (m, 2H, H₃, H_{1'}), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 5.09-5.12 (m, 2H, H₅, H_{3'}), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H, H_{4'}, H_{4''}), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, H_{5'}, H_{5''}), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{3'}, H_{3''}), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{6'}, H_{6''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 16.5 (q, 2C, 2xMeAr), 17.7 (q, 2C, C₈, C_{6'}), 23.6 (t, d, *J*_{C-P} = 7.8 Hz, 2C, C₃, C_{1'}), 25.7 (q, 2C, C₇, C_{5'}), 32.4 (t, d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz, 2C, C₄, C_{2'}), 52.5 (s, C₂), 120.1 (d, 2C, C₅, C_{3'}), 123.3 (d, 2C, Ar), 124.8 (d, 2C, Ar), 127.0 (d, 2C, Ar), 128.8 (s, d, *J*_{C-P} = 6.7 Hz, 2C, Ar), 131.3 (d, 2C, Ar), 132.7 (s, 2C, C₆, C_{4'}), 149.6 (s, d, *J*_{C-P} = 10.6 Hz, 2C, Ar), 170.9 (s, d, *J*_{C-P} = 3.4 Hz, C₁).

HRMS: calcd for C₂₉H₃₉O₅PNa [(M + Na)⁺]: 521.2433, found 521.2429.



Methyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-6-methylhept-5-enoate (11):**R_F**: 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.59 (s, 3H, H₈), 1.69 (s, 3H, H₇), 2.07-2.18 (m, 3H, H₃, 2xH₄), 2.20 (s, 3H, MeAr), 2.24 (s, 3H, MeAr), 2.29-2.37 (m, 1H, H₃), 3.32-3.40 (m, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 5.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₅), 7.05 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, H₄[•], H₄^{••}), 7.10 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, H₅[•], H₅^{••}), 7.15-7.17 (m, 2H, H₃[•], H₃^{••}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₆[•]), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H₆^{••}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 16.4 (q, 2C, 2 x MeAr), 17.8 (q, C₈), 25.8 (q, C₇), 26.7 (t, d, $J_{C-P} = 16.2$ Hz, C₃), 27.2 (t, d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, C₄), 45.5 (d, d, $J_{C-P} = 135.0$ Hz, C₂), 52.7 (q, CO₂Me), 120.3 (d, 2C, C₆[•], C₆^{••}), 122.2 (d, C₅), 125.2 (d, 2C, C₄[•], C₄^{••}), 127.1 (d, 2C, C₅[•], C₅^{••}), 129.3 (s, d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, C₂^{••}), 129.4 (s, d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, C₂[•]), 131.5 (d, 2C, C₃[•], C₃^{••}), 134.1 (s, C₆), 149.1 (s, C₁^{••}), 149.2 (s, C₁[•]), 168.8 (s, d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz, C₁).

Elemental analysis: calcd for C₂₃H₂₉O₅ C 66.33, H 7.02, found C 66.58, H 7.1.

MS (EI) m/z (relative intensity): 416 (M)⁺ (56), 334 (M + 1 – CH₂CH₂CH=CMe₂)⁺ (100), 302 (46), 274 (M – CO₂Me – CH₂CH₂CH=CMe₂)⁺ (15).

HRMS: calcd for C₂₃H₂₉O₅ [(M)⁺]: 416.1753, found 416.1765.

Servicio de Análisis Elemental IPNA-CSIC

Sergio (SAM 292B)

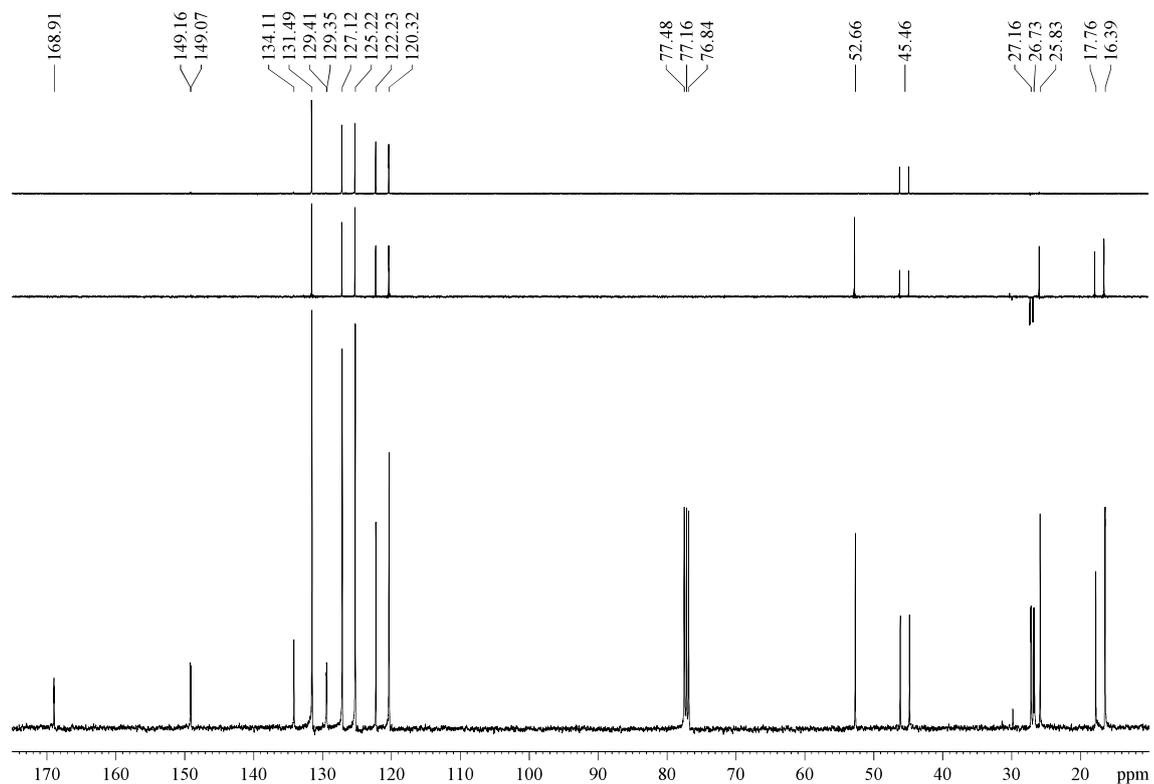
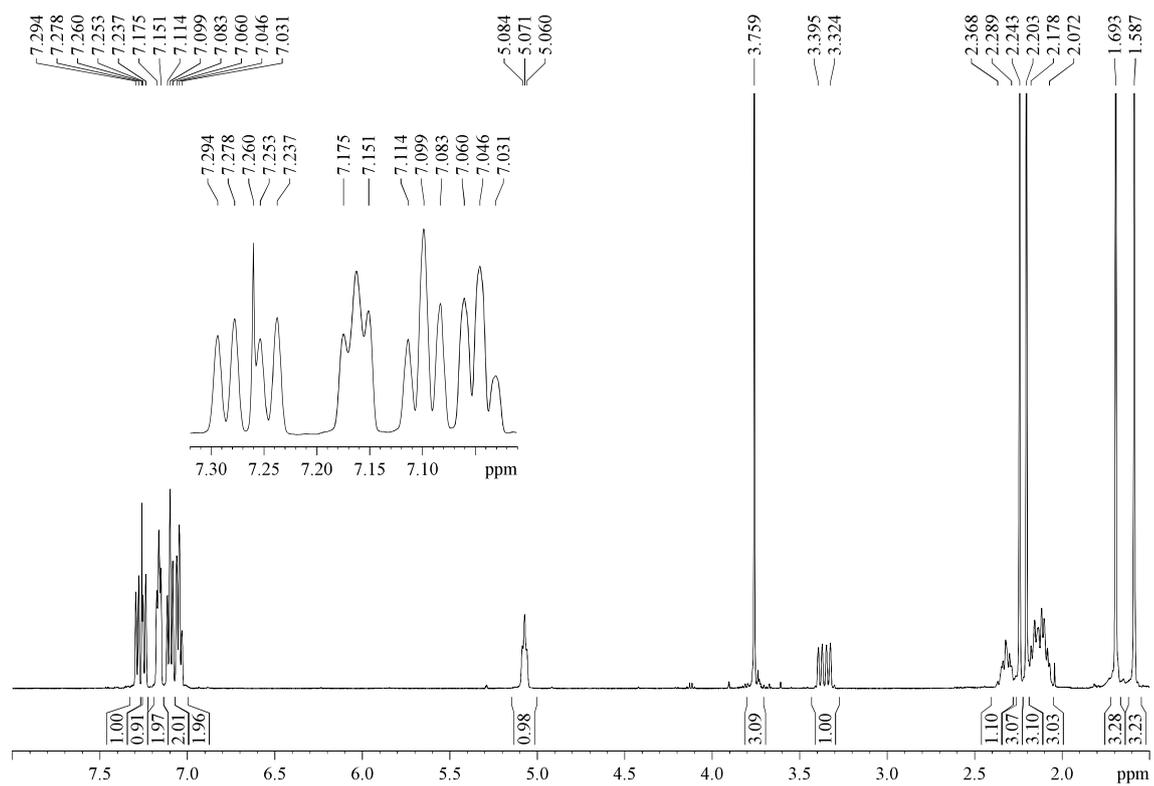
Masa	Ubicación	Masa mg	Nombre	Método
0.0010	14	1.0280	Sergio (SAM 292B)	CHNS 10/09/09

Carbono %
66.58

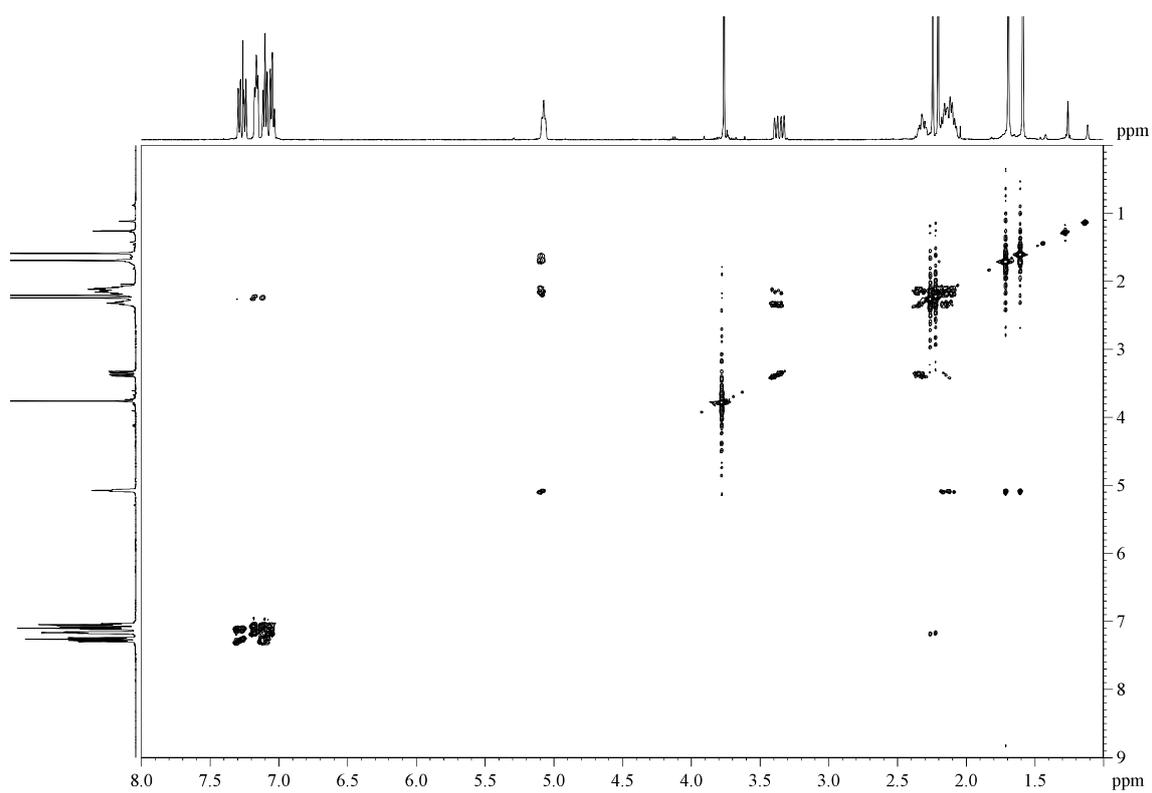


Hidrógeno %
7.095

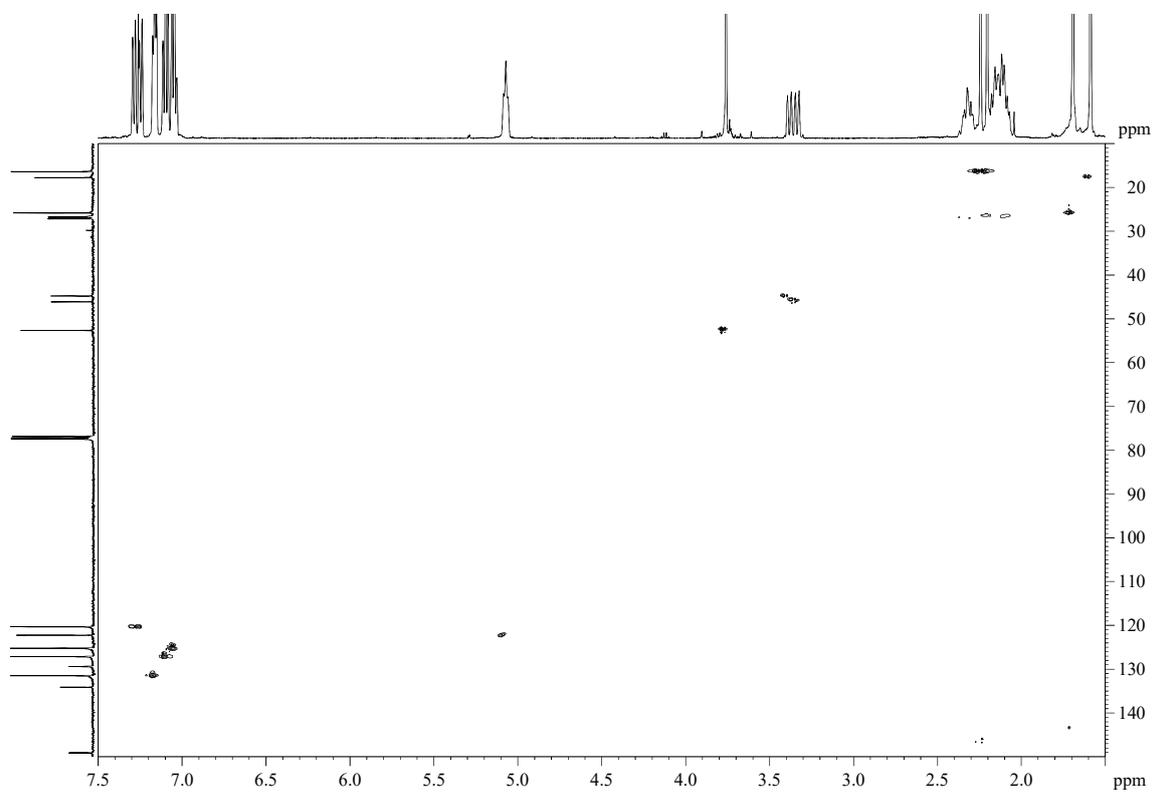


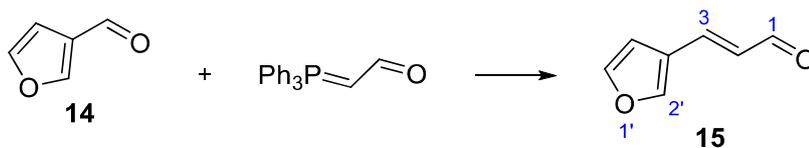


COSY



HSQC

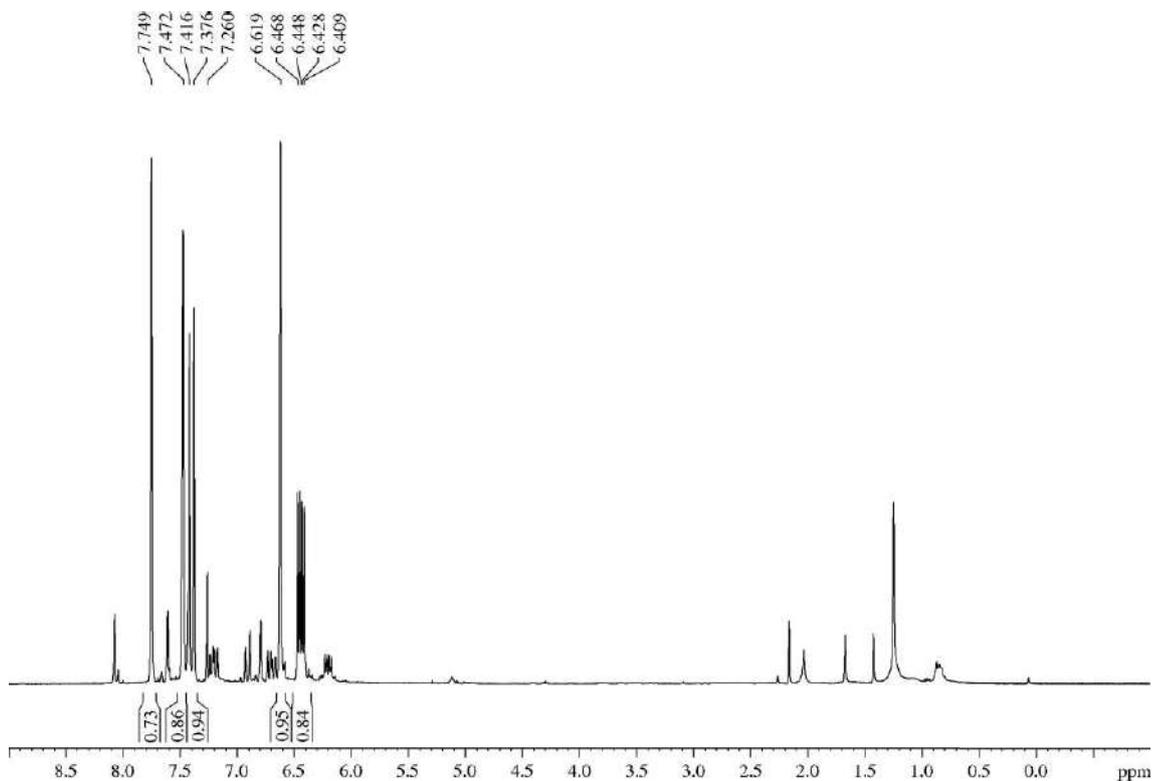


5.3.4.- (*E*)-3-(Furan-3-yl)acrylaldehyde (**15**)

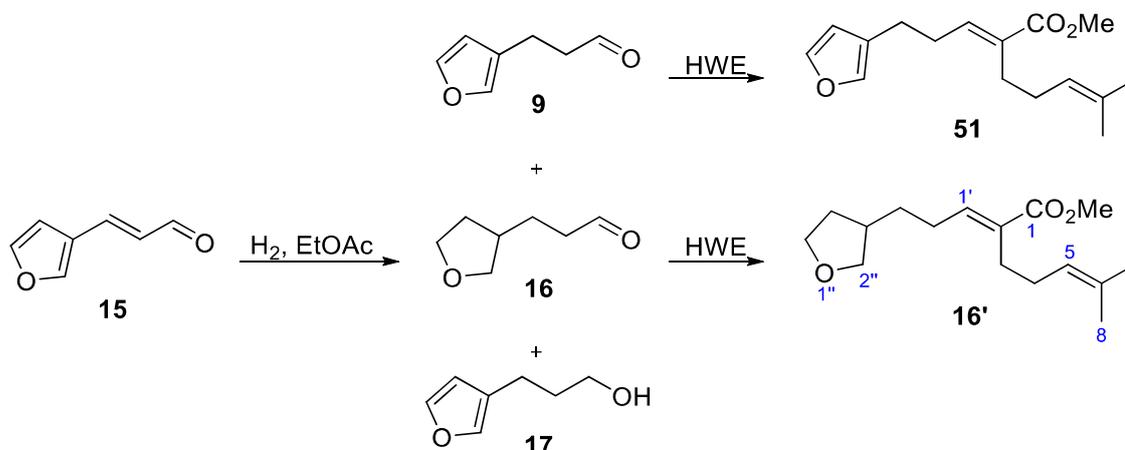
To a suspension of $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ (707 mg, 2.32 mmol, 1 equiv) in DMF (1.2 mL, 2 M) was added 3-furaldehyde (**14**, 0.2 mL, 2.32 mmol), and the mixture was heated at 80 °C for 16 h. After that, it was diluted with Et_2O (10 mL) and quenched with a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution (3 mL). The layers were separated and the aqueous layers was extracted with Et_2O (3 x 5 mL). The collected organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/ EtOAc 90/10), title aldehyde **15** (170 mg, 60%) was obtained as a yellow oil. All data was consistent with that previously reported.⁴⁸

R_F: 0.40 (*n*-hexane/ EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 6.44 (dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 1H, H₂), 6.62 (s, 1H, H₄'), 7.40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₃), 7.47 (s, 1H, H₅'), 7.75 (s, 1H, H₂'), 9.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₁).



⁴⁸ Commercial product with CAS 54355-99-6. For a detailed description, see: Parsons, R. L.; Berk, J. D.; Kuehne, M. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482-7489.

5.3.4.- (*E*)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tetrahydrofuran-3-yl)propylidene)hept-5-enoate (**16'**)

A mixture of the aldehyde **15** (400 mg, 3.28 mmol) and 5 wt. % palladium on activated carbon (70 mg, 33 μ mol, 0.01 equiv) in EtOAc (30 mL, 0.1 M) was hydrogenated (at 1 atm employing a balloon filled with H₂) for 1.5 h. After that, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (300 mL), concentrated and submitted to the general procedure A for HWE reactions together with phosphonate **10** (526 mg, 2.00 mmol, 0.6 equiv). After purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, 775 mL of *n*-hexane/EtOAc 98/2, then *n*-hexane/EtOAc 70/30), the following products, in an increasing order of polarity, were isolated: **51** (252 mg, 48% of a 6.9/1 mixture of the *E/Z* isomers after two steps), **16'** (245 mg, 46% of a 5.5/1 mixture of the *E/Z* isomers after two steps) and **17** (12.4 mg, 3%).

Alternatively, to a suspension of PtO₂ (130 mg, 0.56 mmol, 0.1 equiv) in EtOAc (56 mL, 0.1 M) was added aldehyde **15** (682 mg, 5.59 mmol), and the mixture was submitted to a hydrogenation (*p* = 1 atm, 2.5 h). The mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (350 mL), concentrated and submitted to the general procedure A for HWE reactions together with phosphonate **10** (1.48 g, 5.59 mmol, 1 equiv). The purification by flash chromatography (see above) allowed the isolation of **51** (451 mg, 34% of a 4.9/1 mixture of the *E/Z* isomers after two steps), **16'** (66 mg, 5% of a 5.5/1 mixture of the *E/Z* isomers after two steps), **17** (704 mg, 30%) and a remaining amount of the phosphonate **10** (649 mg, 44%).

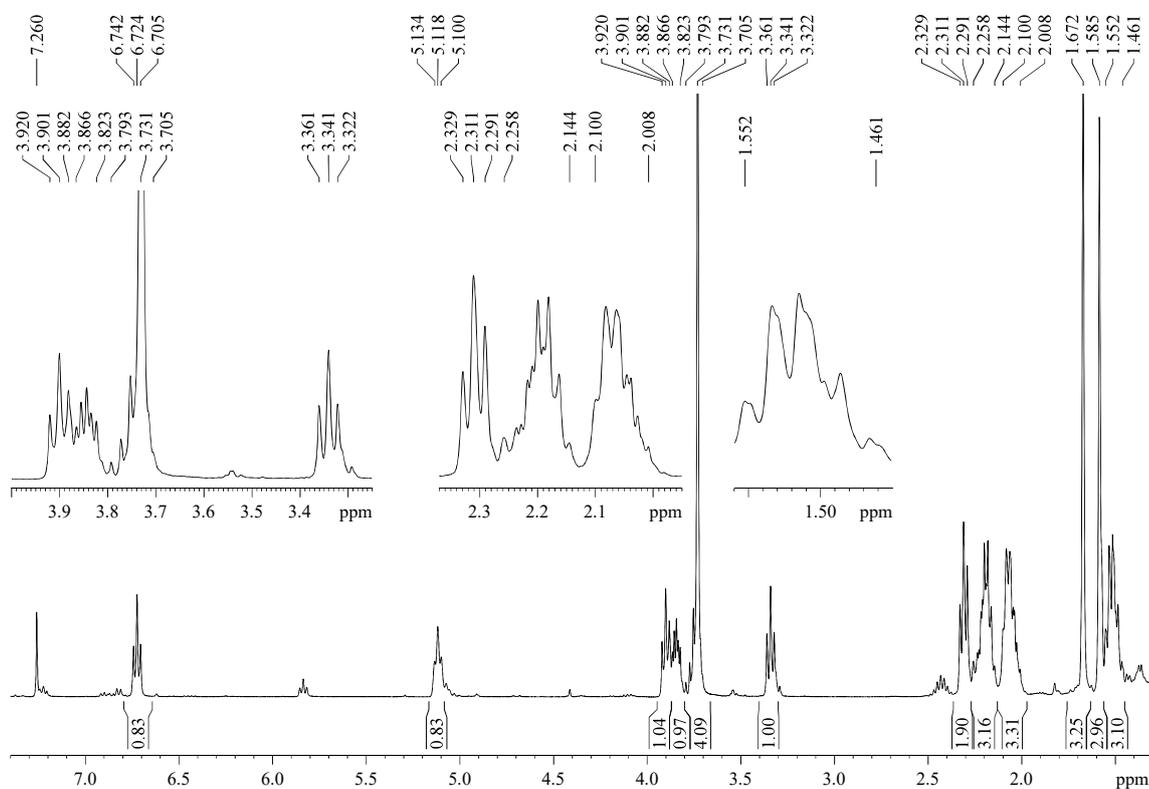
Description of the title compound **16'**, isolated in both cases as a yellowish oil, is given.

R_F: 0.14 (*n*-hexane/EtOAc 95/5), 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

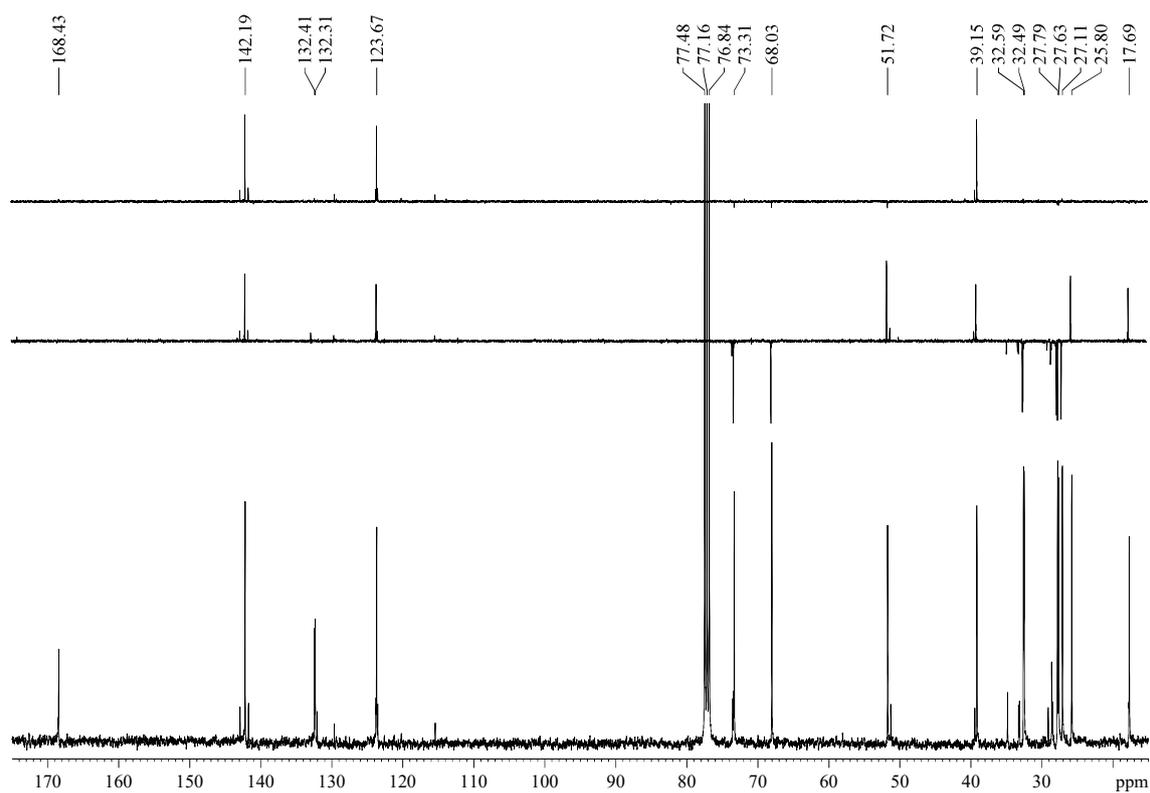
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃):⁴⁹ 1.46-1.55 (m, 3H, 2xH₃^{••}, 1xH₄^{••}), 1.59 (s, 3H, H₈), 1.67 (s, 3H, H₇), 2.01-2.10 (m, 3H, 2xH₄^{••}, 1xH₄^{••}), 2.14-2.26 (m, 3H, 2xH₂^{••}, 1xH₃^{••}), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 3.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₂^{••}), 3.71-3.79 (m, 1H, H₅^{••}), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.82-3.87 (m, 1H, H₅^{••}), 3.90 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, H₂^{••}), 5.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₅), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁^{••}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C₇), 25.8 (q, C₈), 27.1 (t, C₃), 27.6 (t, C₂^{••}), 27.8 (t, C₄), 32.5 (t, C₃^{••} or C₄^{••}), 32.6 (t, C₃^{••} or C₄^{••}), 39.2 (d, C₃^{••}), 51.7 (q, CO₂Me), 68.0 (t, C₅^{••}), 73.3 (t, C₂^{••}), 123.7 (d, C₅), 132.3 (s, C₂ or C₆), 132.4 (d, C₂ or C₆), 142.2 (d, C₁^{••}), 168.4 (s, C₁).

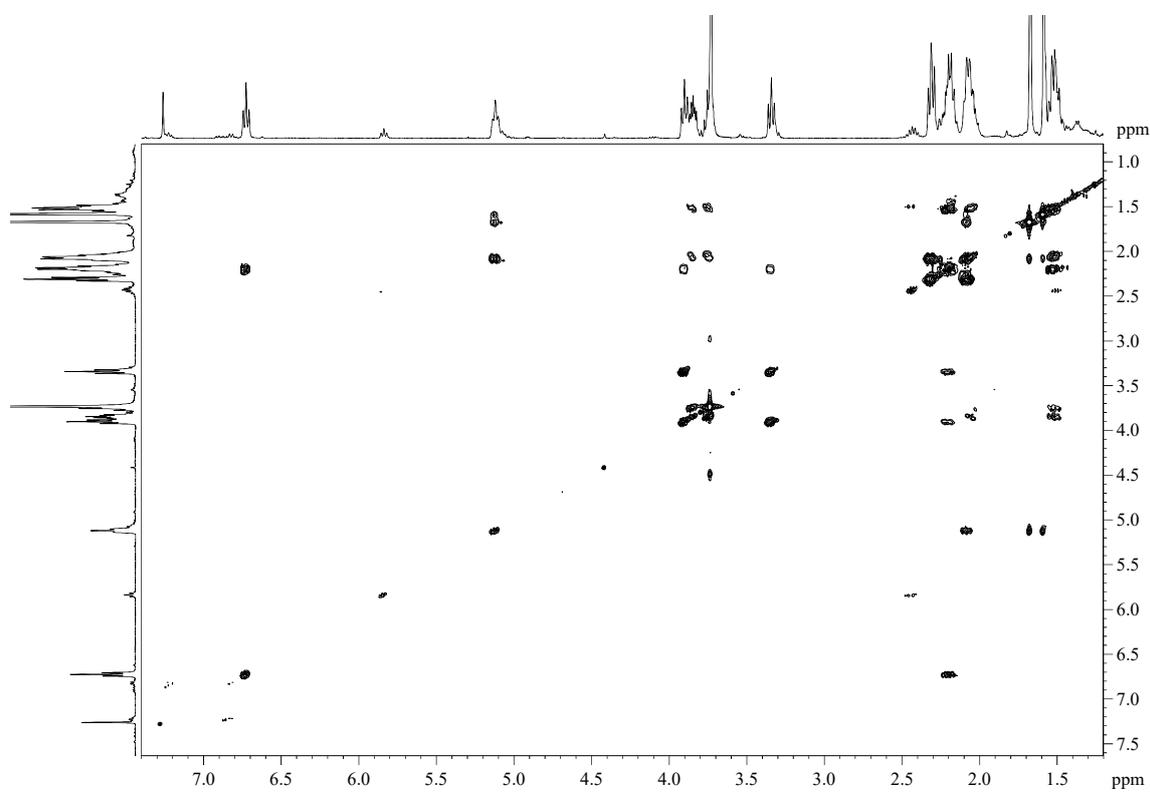
HRMS: calcd for C₁₆H₂₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 289.1780, found 289.1784.



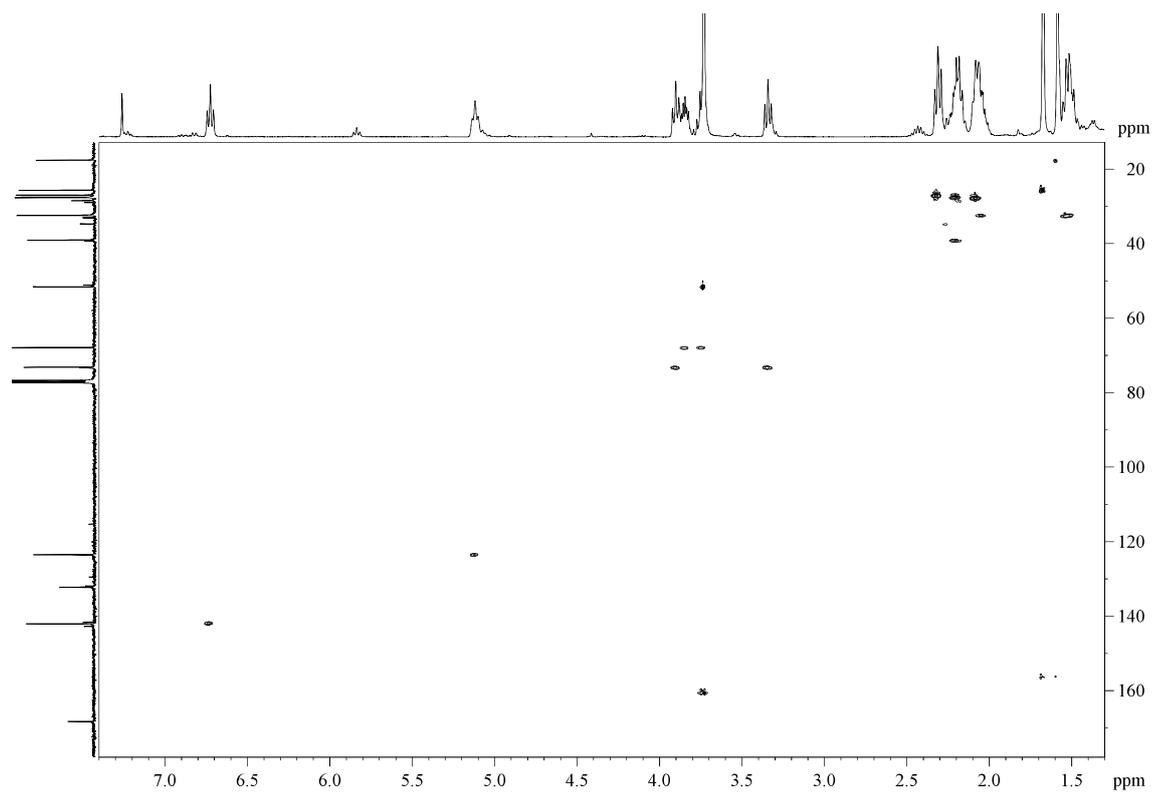
⁴⁹ A 5.5/1 relation of isomers *E/Z* (85:15 *ir*) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₁^{••} and H₁^{••(Z)}} (5.84 (t, *J* = 7.5 Hz)).



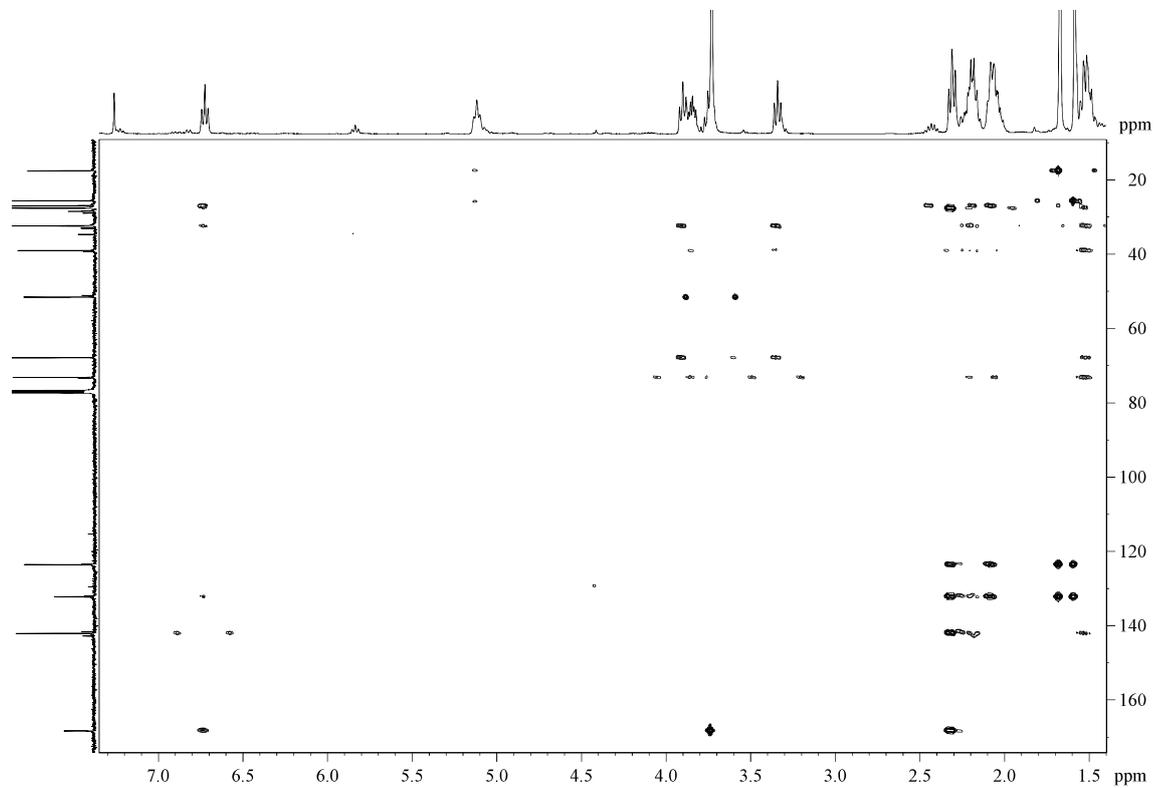
COSY



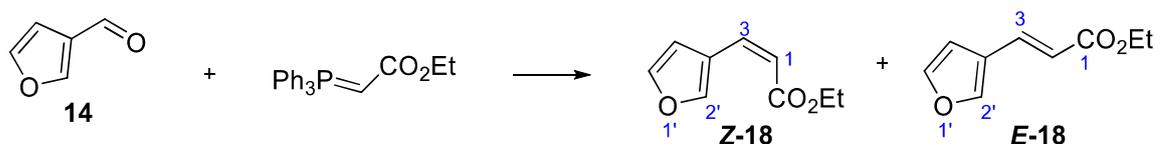
HSQC



HMBC



5.3.5.- Ethyl (*Z*)-3-(furan-3-yl)acrylate (**Z-18**) and (*E*)-ethyl 3-(furan-3-yl)acrylate (**E-18**)

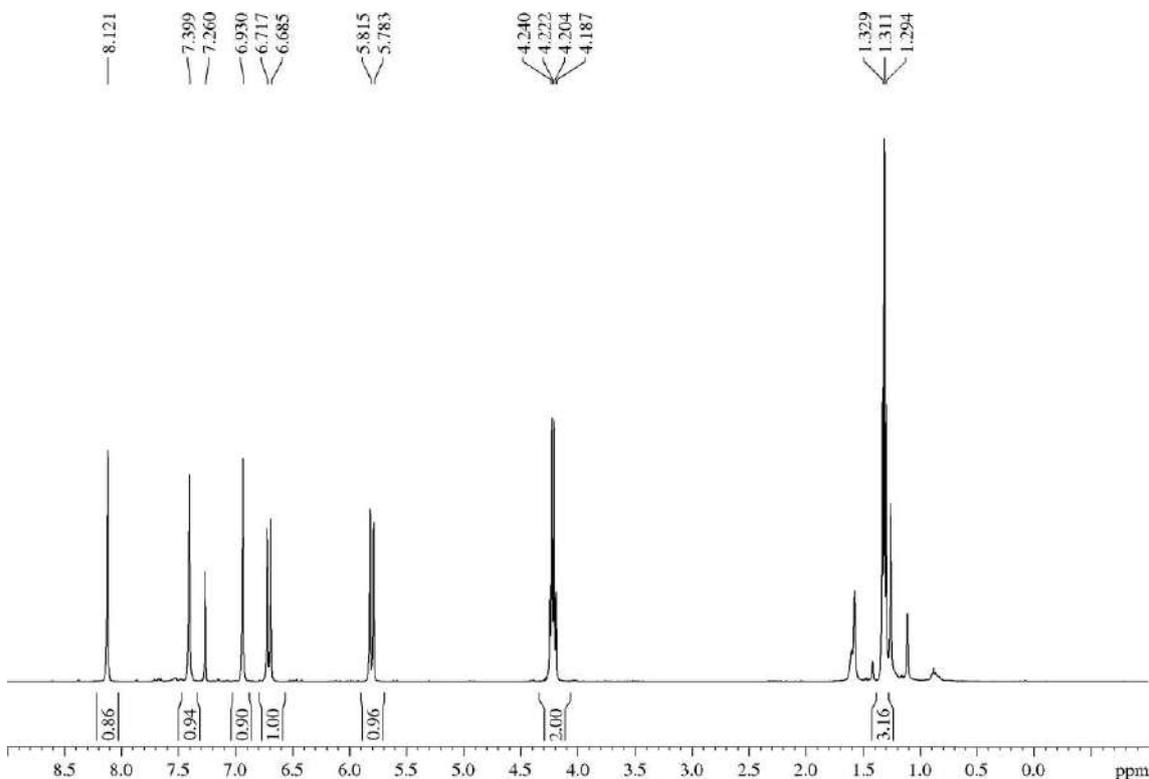


A solution of aldehyde **14** (1.2 mL, 13.46 mmol) and $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (5.16 g, 14.80 mmol, 1.1 equiv) in THF (34 mL, 0.4 M) was heated at 66 °C for 1 h. After that, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield esters **Z-18** (98 mg, 4%) and **E-18** (2.23 g, 96%) as thick yellowish oils. All data was consistent with that previously reported.

(*Z*)-Ethyl 3-(furan-3-yl)acrylate (**Z-18**):⁵⁰

R_F: 0.65 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_2), 6.70 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_3), 6.93 (br, 1H, H_4), 7.40 (br, 1H, H_5), 8.12 (br, 1H, H_2').

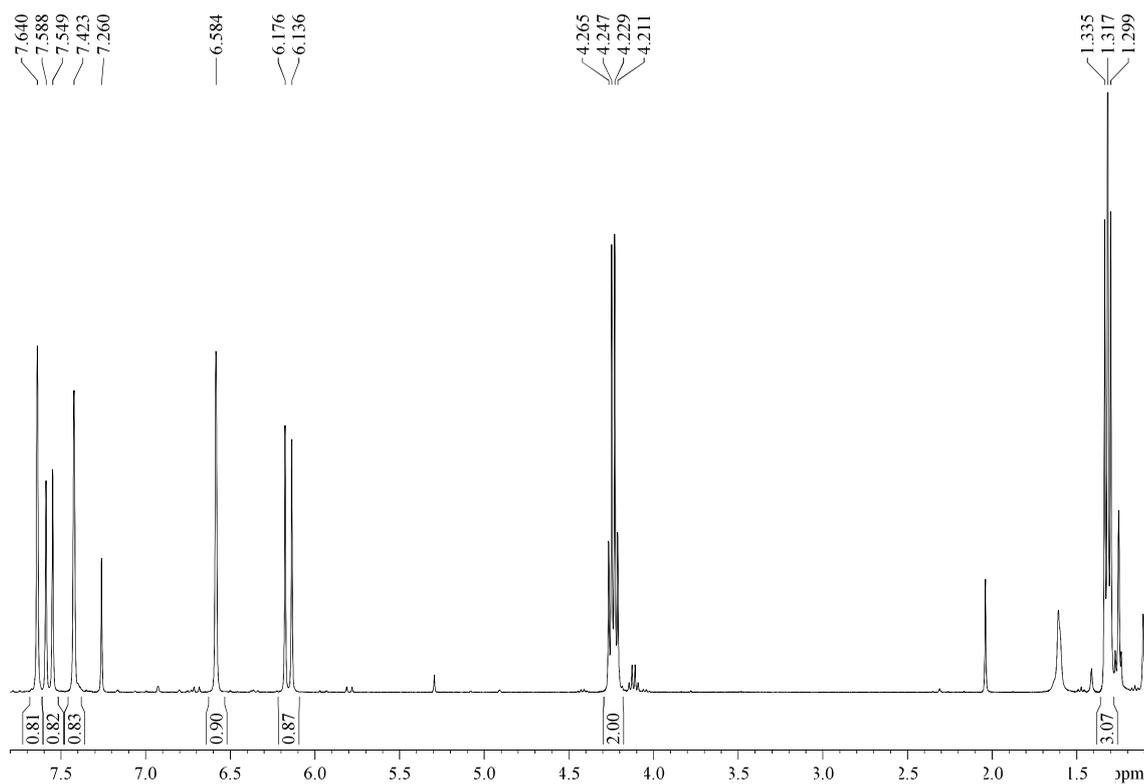


⁵⁰ Commercial product with CAS 209622-36-6. For a detailed description, see: Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4489-4493.

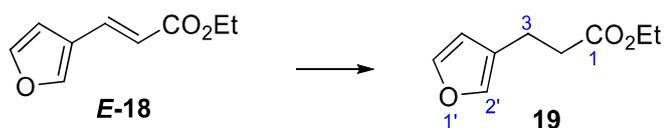
(E)-Ethyl 3-(furan-3-yl)acrylate (**E-18**):⁵¹

R_f: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.67 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 6.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₂), 6.58 (br, 1H, H₄), 7.42 (br, 1H, H₂), 7.57 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₃), 7.64 (br, 1H, H₅).



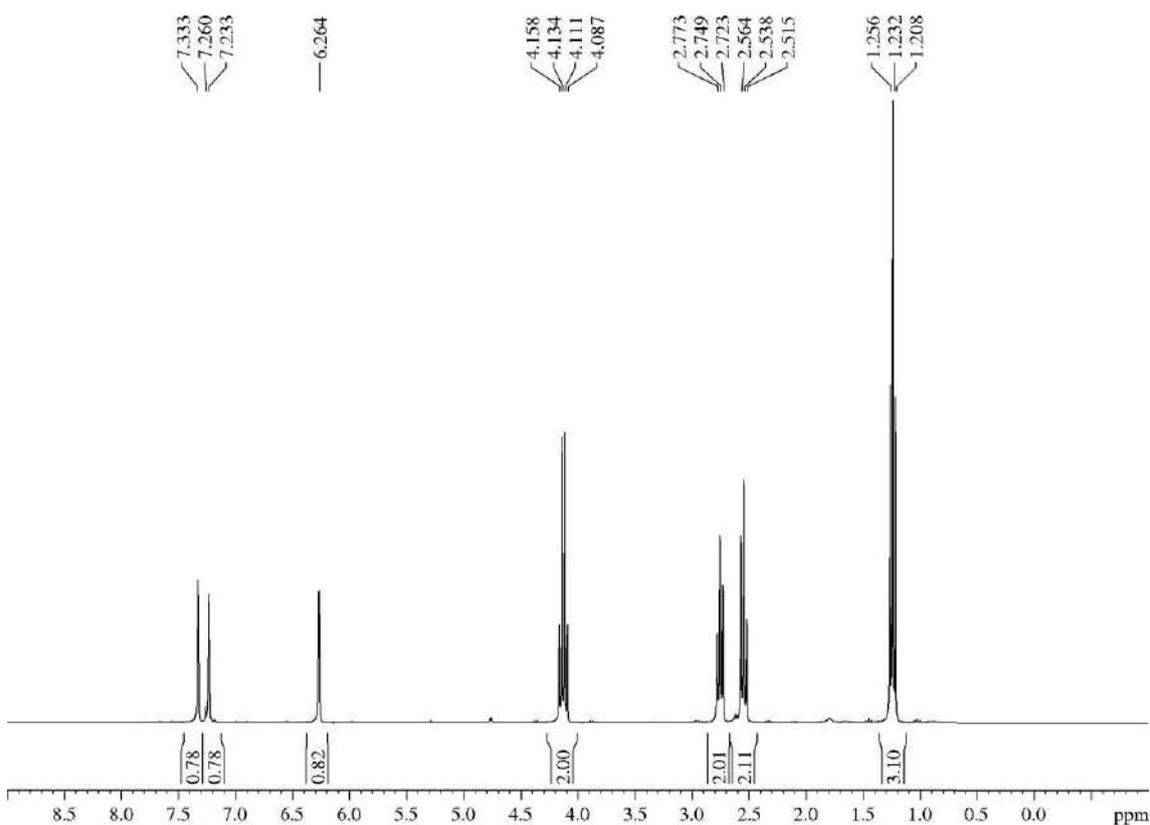
⁵¹ Commercial product with CAS 153275-99-1. For a detailed description, see: Davis, C. J.; Hurst, T. E.; Jacob, A. M.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4414-4422 (ref. 33).

5.3.6.- Ethyl 3-(furan-3-yl)propanoate (**19**)

A mixture of the α,β -unsaturated ester **E-18** (198 mg, 1.19 mmol) and 5 wt. % palladium on activated carbon (25 mg, 11.9 μ mol, 0.01 equiv) in EtOAc (12 mL, 0.1 M) was hydrogenated (at 1 atm employing a balloon filled with H_2) for 3 h. After that, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (150 mL) and concentrated to yield **19** (130 mg, 65%) as a yellowish oil. All data was consistent with that previously reported.⁵²

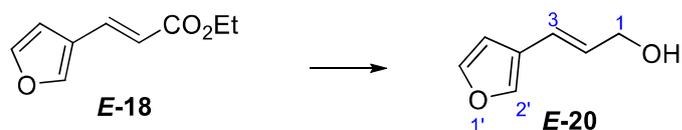
R_F: 0.59 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (300 MHz, δ , $CDCl_3$): 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_3), 2.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_2), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 6.26 (s, 1H, $H_{4'}$), 7.23 (s, 1H, H_5'), 7.33 (s, 1H, $H_{2'}$).



⁵² Commercial product with CAS 56859-91-7. For a detailed description, see: Davis, C. J.; Hurst, T. E.; Jacob, A. M.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4414-4422 (ref. 33).

5.3.7.- (Z)-3-(Furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (**Z-20**) and (E)-3-(furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (**E-20**)

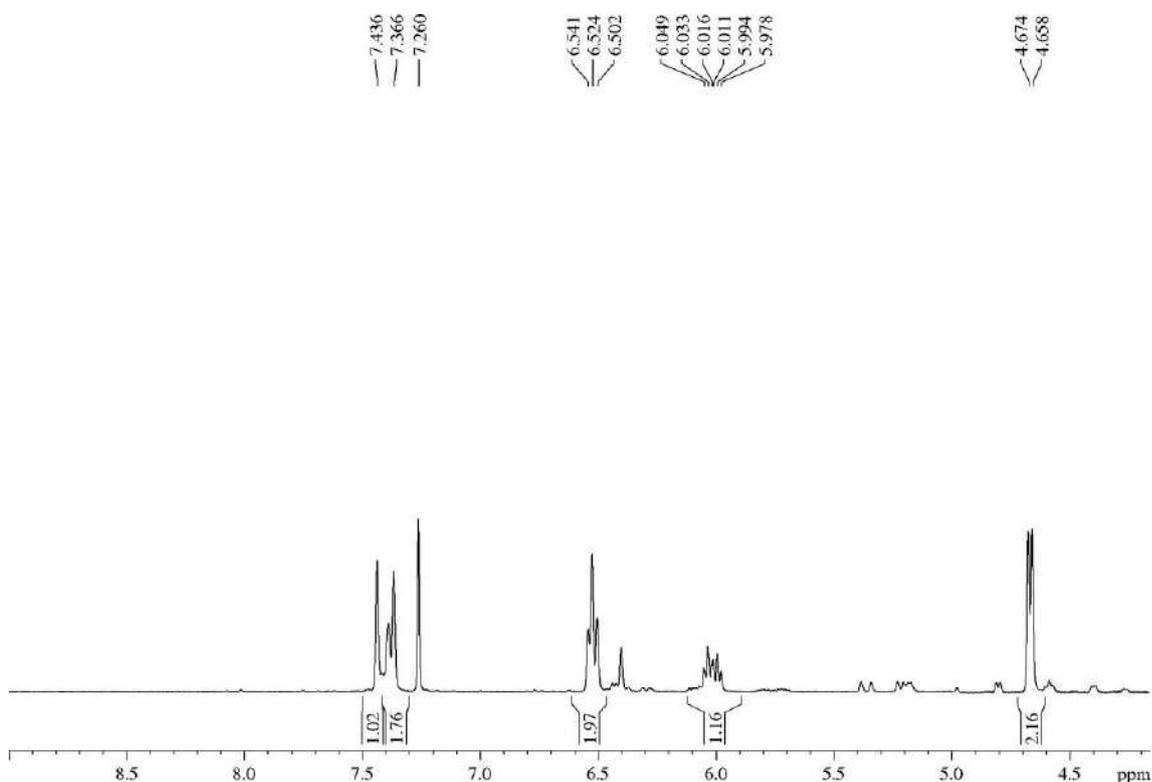


To an ice-cooled solution of LiAlH_4 (1.7 g, 42 mmol, 3 equiv) in Et_2O (60 mL, 0.7 M) was added, dropwise and under Ar atmosphere, a solution of α,β -unsaturated ester **E-18** (2.33 g, 14 mmol) in Et_2O (10 mL, 1.4 M). After that, the mixture was stirred at rt for 1 h, and then was re-cooled to 0°C and H_2O (3.8 mL, 211 mmol, 15 equiv) was added. 30 min later, MgSO_4 was added and after 10 min the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (900 mL), concentrated and purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/ EtOAc 80/20) to yield mainly allylic alcohol **E-20** (1.43 g, 83%) and traces of its isomer **Z-20** (obtained from rests of **Z-18**), both as yellowish oils. All data of **E-20** was consistent with that previously reported.⁵³

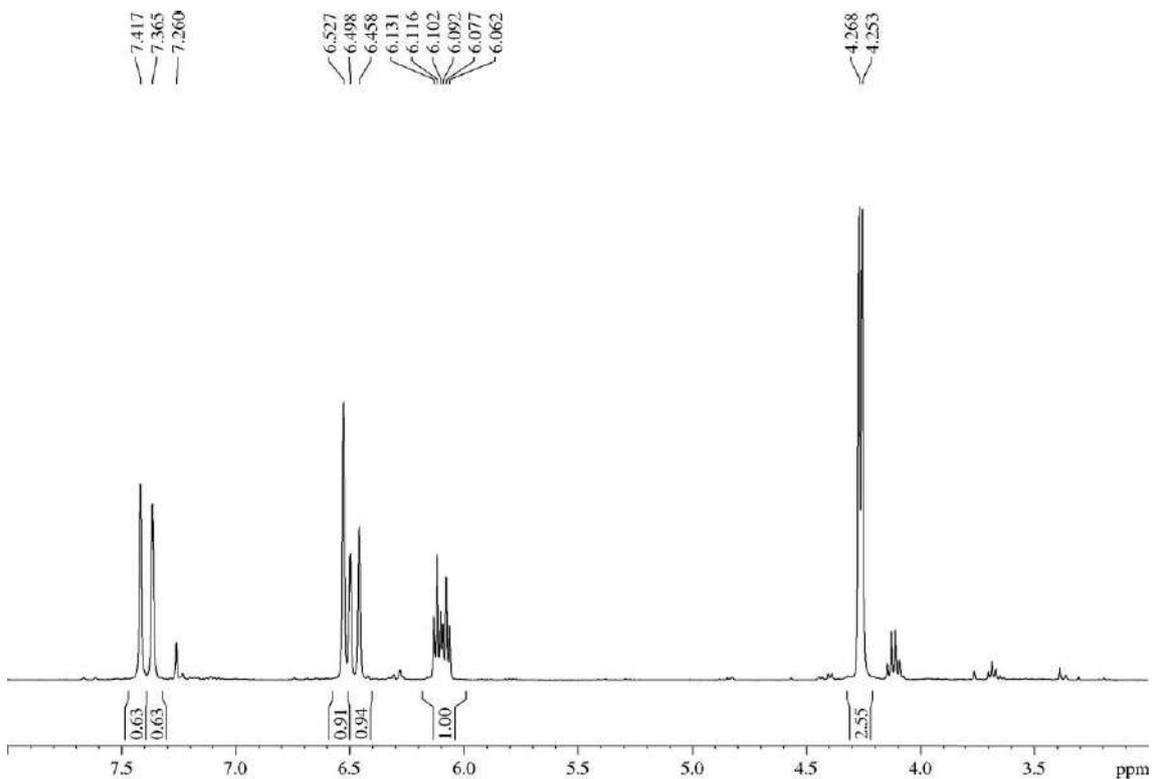
(Z)-3-(Furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (**Z-20**):

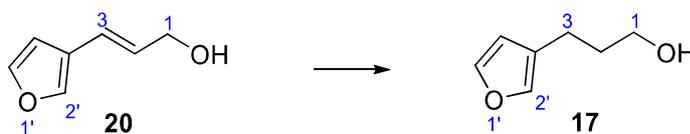
R_F: 0.44 (*n*-hexane/ EtOAc 85/25).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3): 4.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_1), 6.01 (dt, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H, H_2), 6.522 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_3), 6.524 (s, 1H, H_4), 7.37 (s, 1H, H_5), 7.44 (s, 1H, H_2').



⁵³ Commercial product with CAS 54355-98-5. For a detailed description, see: Morales-Serna, J. A.; García-Ríos, E.; Bernal, J.; Paleo, E.; Gaviño, R.; Cárdenas, J. *Synthesis* **2011**, 9, 1375-1382.

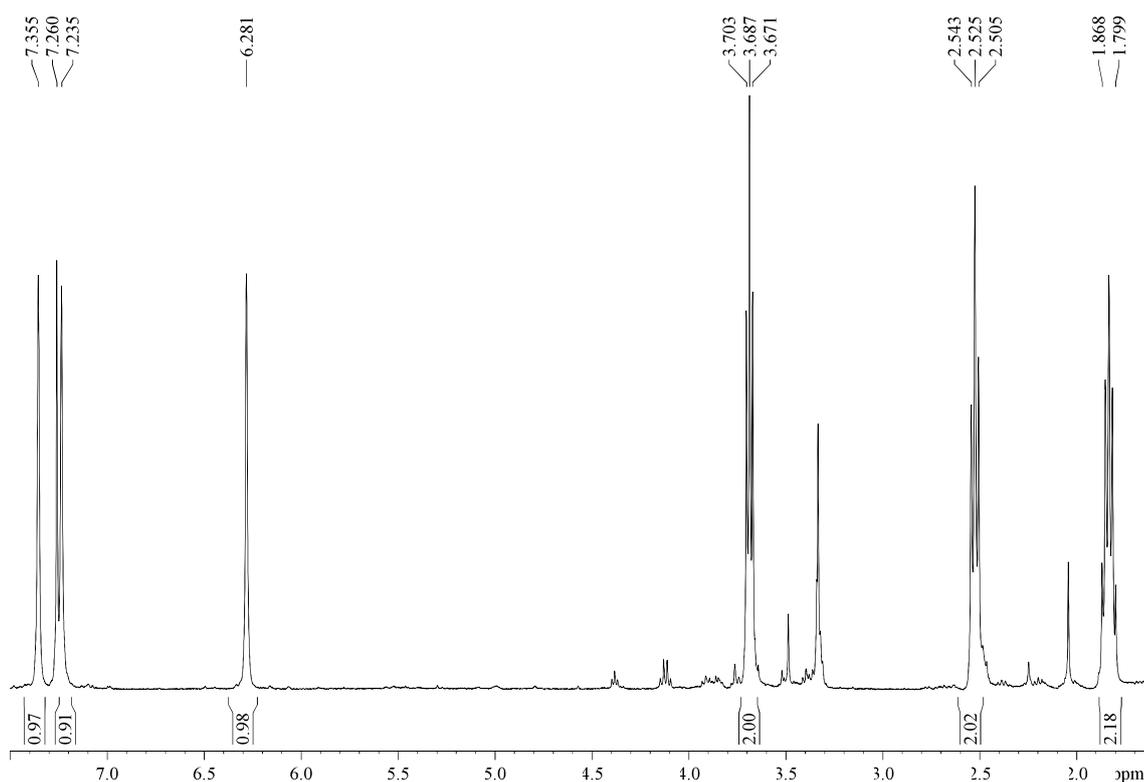
(E)-3-(Furan-3-yl)prop-2-en-1-ol (E-20):**R_F**: 0.26 (*n*-hexane/EtOAc 85/25).**¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃):** 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H₁), 6.10 (dt, J = 15.8, 5.9 Hz, 1H, H₂), 6.48 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H₃), 6.53 (s, 1H, H₄), 7.37 (s, 1H, H₅), 7.42 (s, 1H, H₂).

5.3.8.- 3-(Furan-3-yl)propan-1-ol (**17**)

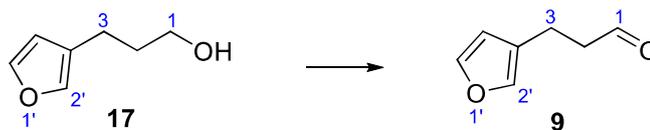
A mixture of the α,β -unsaturated alcohol **E-20** (1.27 g, 10.3 mmol) and 10 wt. % palladium on activated carbon (110 mg, 0.10 mmol, 0.01 equiv) in MeOH (10 mL, 1 M) was hydrogenated (at 1 atm employing a balloon filled with H₂) for 1 h. After that, the mixture was filtered through a Celite[®] pad, rinsed with EtOAc (200 mL) and concentrated to yield **17** (950 mg, 74%) as a colourless oil. All data was consistent with that previously reported.⁵⁴

R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 three times).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.80-1.87 (m, 2H, H₂), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₃), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H₁), 6.28 (br, 1H, H_{4'}), 7.24 (br, 1H, H_{2'}), 7.36 (br, 1H, H_{5'}).



⁵⁴ Commercial product with CAS 56859-92-8. For a detailed description, see: Morales-Serna, J. A.; García-Ríos, E.; Bernal, J.; Paleo, E.; Gaviño, R.; Cárdenas, J. *Synthesis* **2011**, *9*, 1375-1382.

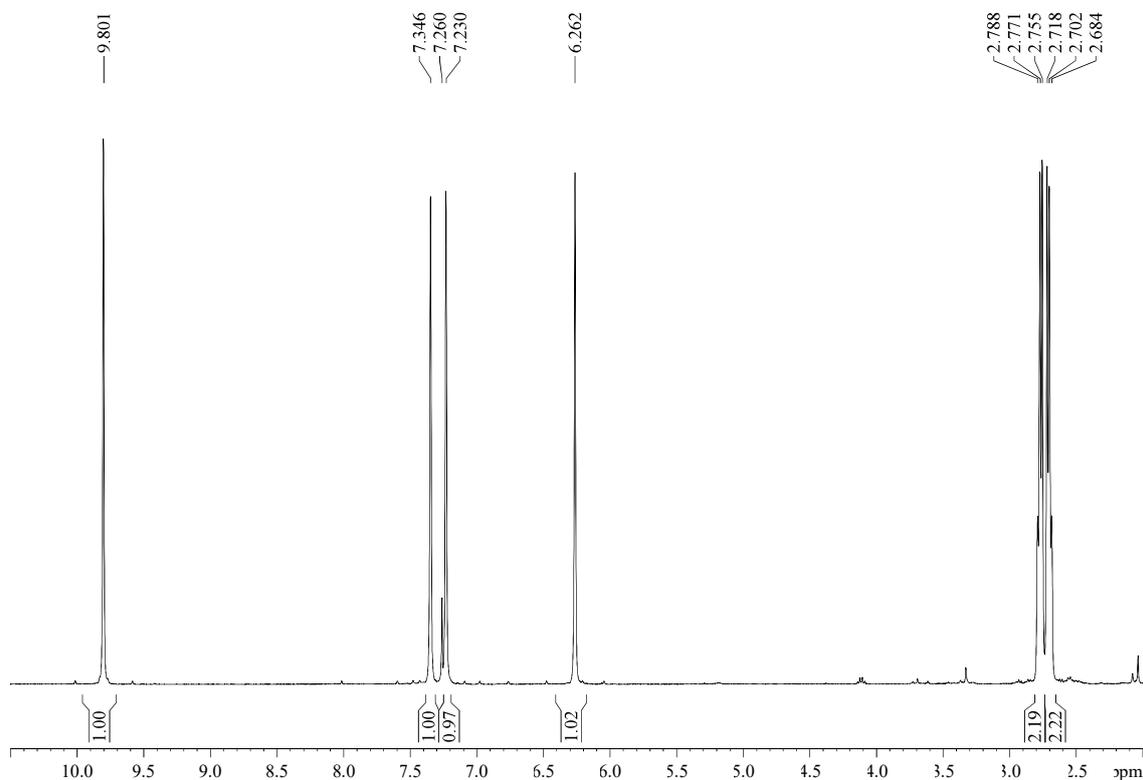
5.3.9.- 3-(Furan-3-yl)propanal (**9**)

Alcohol **17** (900 mg, 7.14 mmol) was submitted to the general procedure for the Parikh-Doering oxidation and yielded aldehyde **9** (664 mg, 75%) as a colourless oil. The aldehyde was generally used in the subsequent HWE reaction without further purification, although it could be also purified by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) without decomposition. All data was consistent with that previously reported.⁵⁵

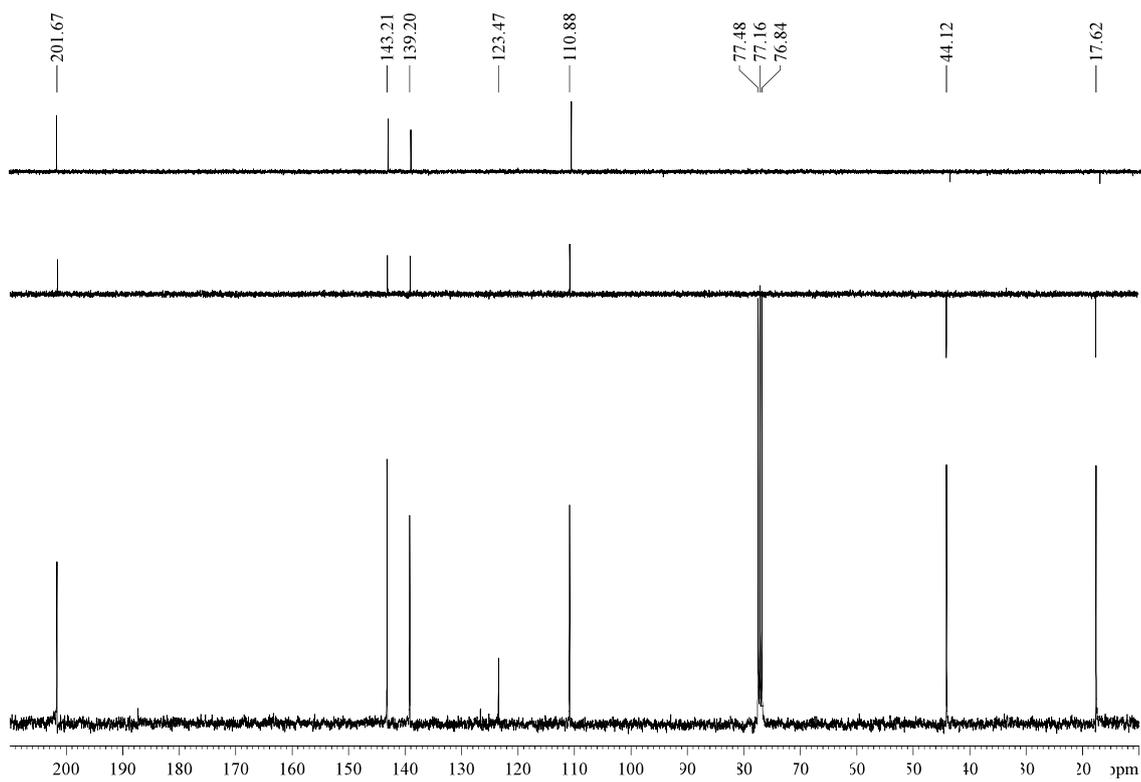
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

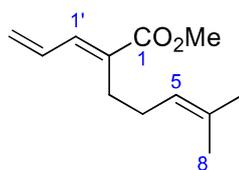
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 2.68-2.72 (m, 2H, H₂ or H₃), 2.76-2.79 (m, 2H, H₂ or H₃), 6.26 (br, 1H, H_{4'}), 7.23 (br, 1H, H_{2'}), 7.35 (br, 1H, H_{5'}), 9.80 (br, 1H, H₁).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.6 (t, C₃), 44.1 (t, C₂), 110.9 (d, C_{4'}), 123.5 (s, C_{3'}), 139.2 (d, C_{2'}), 143.2 (d, C_{4'}), 201.7 (d, C₁).



⁵⁵ Commercial product with CAS 56859-93-9. For a detailed description, see: Davis, C. J.; Hurst, T. E.; Jacob, A. M.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4414-4422 (ref. 33).

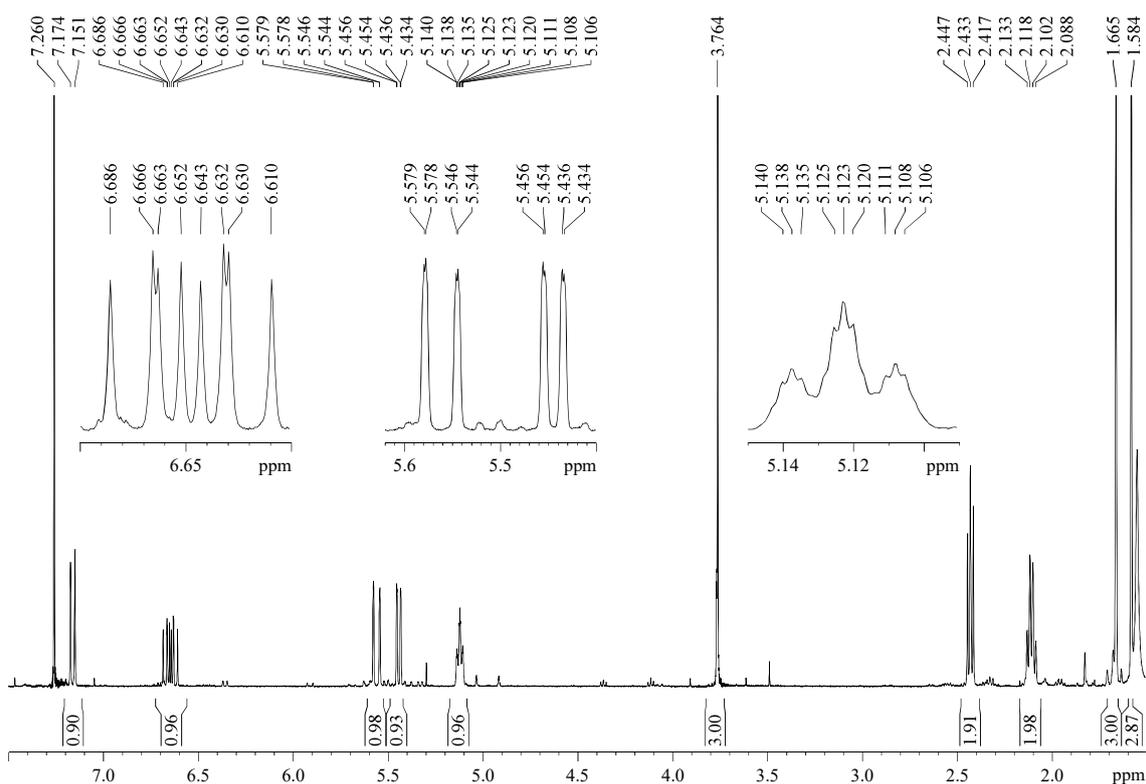


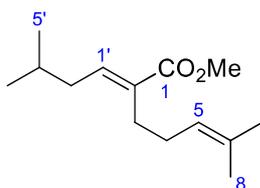
5.3.10.- (*E*)-Methyl 2-allylidene-6-methylhept-5-enoate (**30**)

Phosphonate **10** (12 mg, 0.40 mmol) and freshly distilled acrolein (0.09 mL, 1.29 mmol, 3.2 equiv) were submitted to the general procedure A for HWE reactions and yielded, after purification by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane), ester **30** (12 mg, 15%) as a colourless oil.

R_F: 0.46 (*n*-hexane/EtOAc 99/1).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.58 (s, 3H, H₈), 1.67 (s, 3H, H₇), 2.11 (dt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, H₄), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₃), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 5.12 (tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H, H₅), 5.45 (dd, $J = 9.8, 0.9$ Hz, 1H, H_{3'}), 5.56 (dd, $J = 16.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{3''}), 6.65 (ddd, $J = 16.8, 11.3, 10.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 7.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H_{1'}).



5.3.11.- (*E*)-Methyl 6-methyl-2-(3-methylbutylidene)hept-5-enoate (**31**)

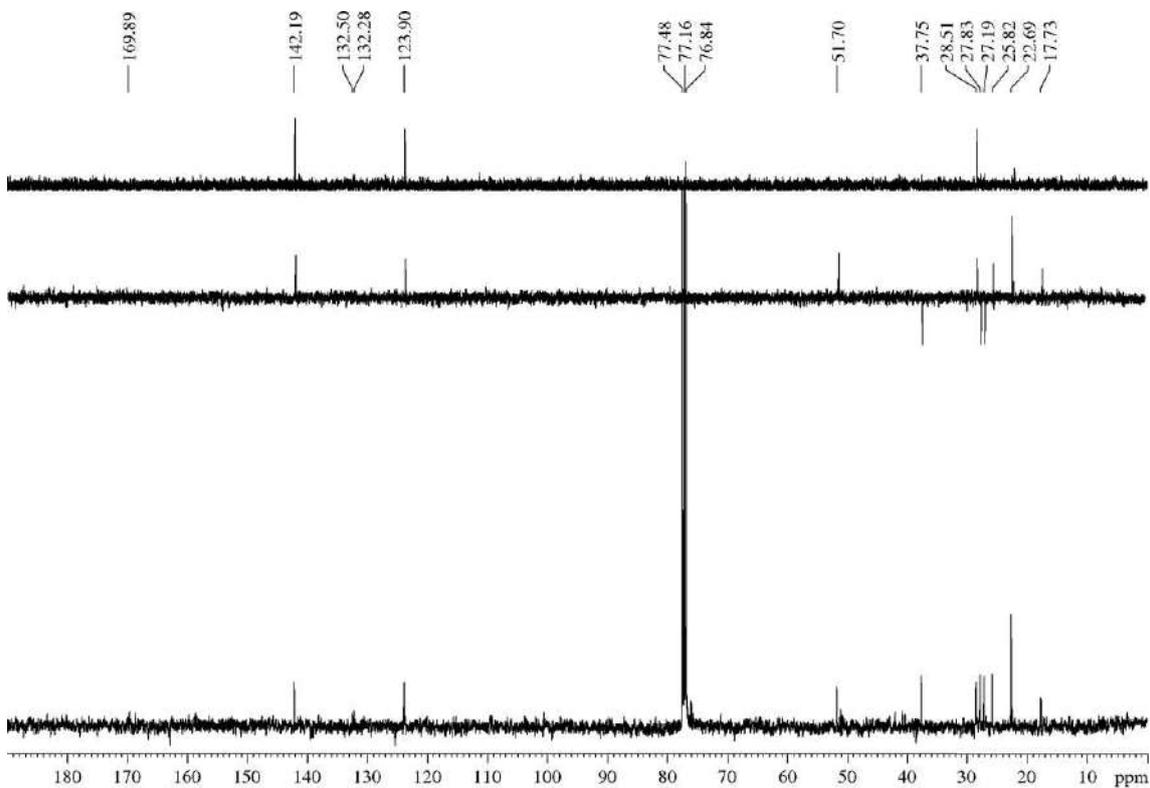
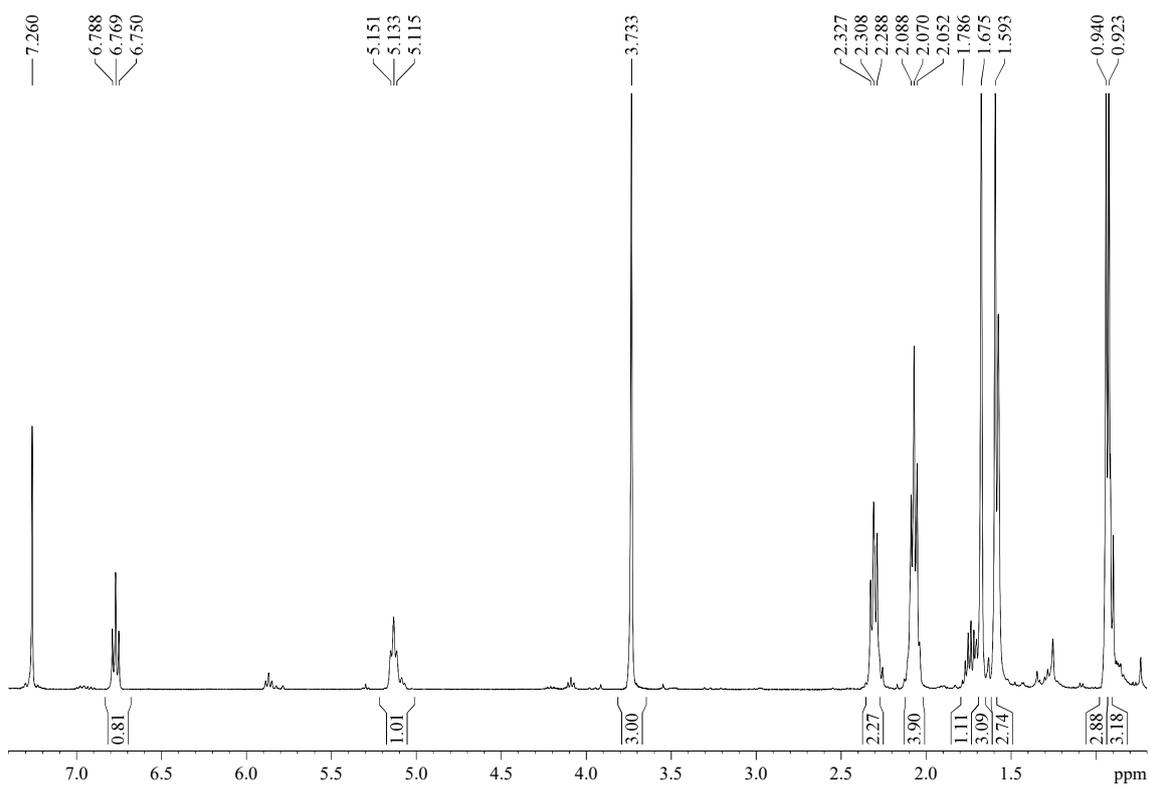
Phosphonate **10** (14 mg, 57 μmol) and isovaleraldehyde (10 μL , 90 μmol , 1.6 equiv) were submitted to the general procedure A for the HWE reactions and yielded, after flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane), title compound **31** (7.5 mg, 60%) as a colourless oil.

R_F: 0.74 (*n*-hexane/EtOAc 98/2).

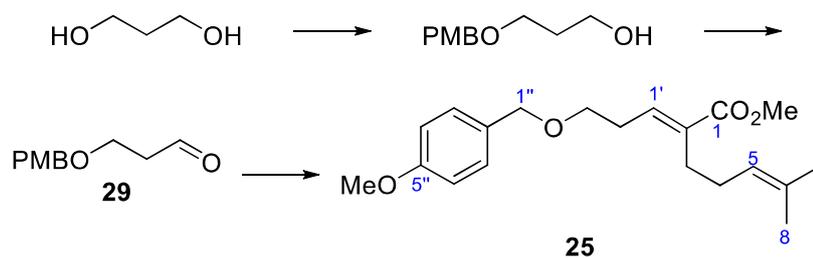
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃):⁵⁶ 0.92 (s, 3H, H_{4'} or H_{5'}), 0.94 (s, 3H, H_{4'} or H_{5'}), 1.59 (s, 3H, H₈), 1.68 (s, 3H, H₇), 1.68-1.79 (m, 1H, H_{3'}), 2.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H, 2xH₃, 2xH₄), 2.31 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H, H_{2'}), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 5.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H₅), 6.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{1'}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.7 (q, C₈), 22.7 (q, 2C, C_{4'}, C_{5'}), 25.8 (q, C₇), 27.2 (t, C₃ or C₄), 27.8 (t, C₃ or C₄), 28.5 (d), 37.8 (t, C_{2'}), 51.7 (d, C_{3'}), 123.9 (d, C₅), 132.3 (s, C₂ or C₆), 132.5 (s, C₂ or C₆), 142.2 (d, C_{1'}), 169.9 (s, C₁).

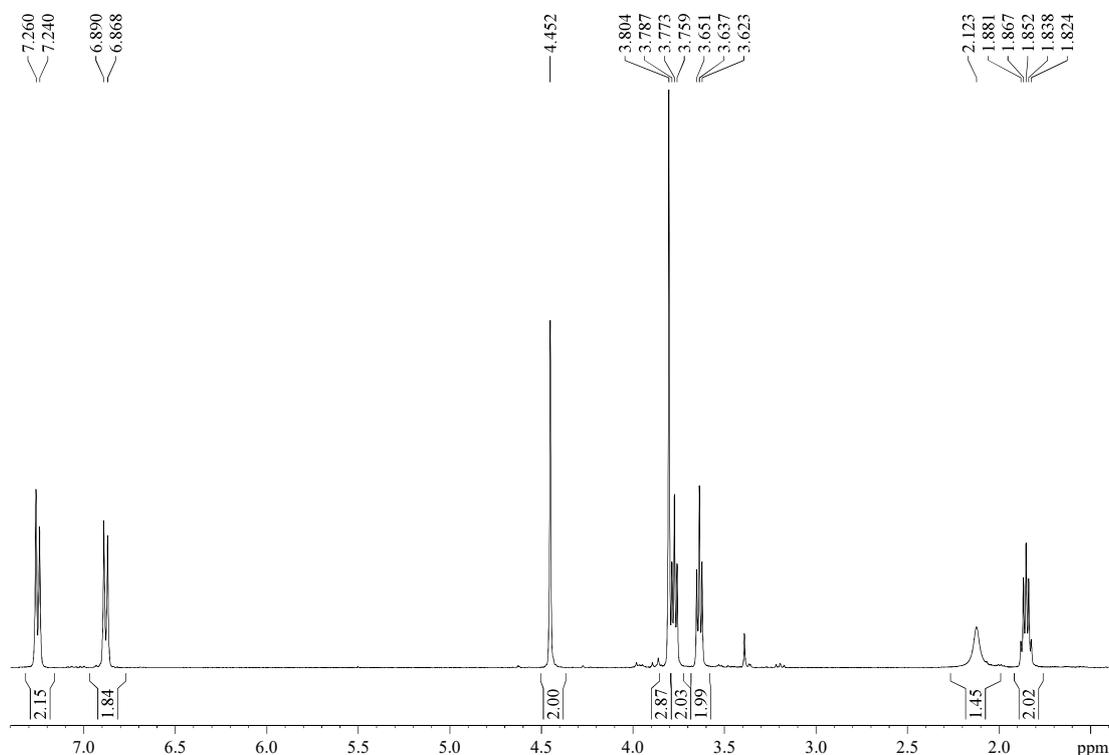
⁵⁶ A 5.5/1 relation of isomers *E/Z* (85:15 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H_{1'} and H_{1'(Z)} (5.87 (t, $J = 7.4$ Hz)).



5.3.12.- Methyl (*E*)-2-(3-((4-methoxybenzyl)oxy)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (**25**)⁵⁷

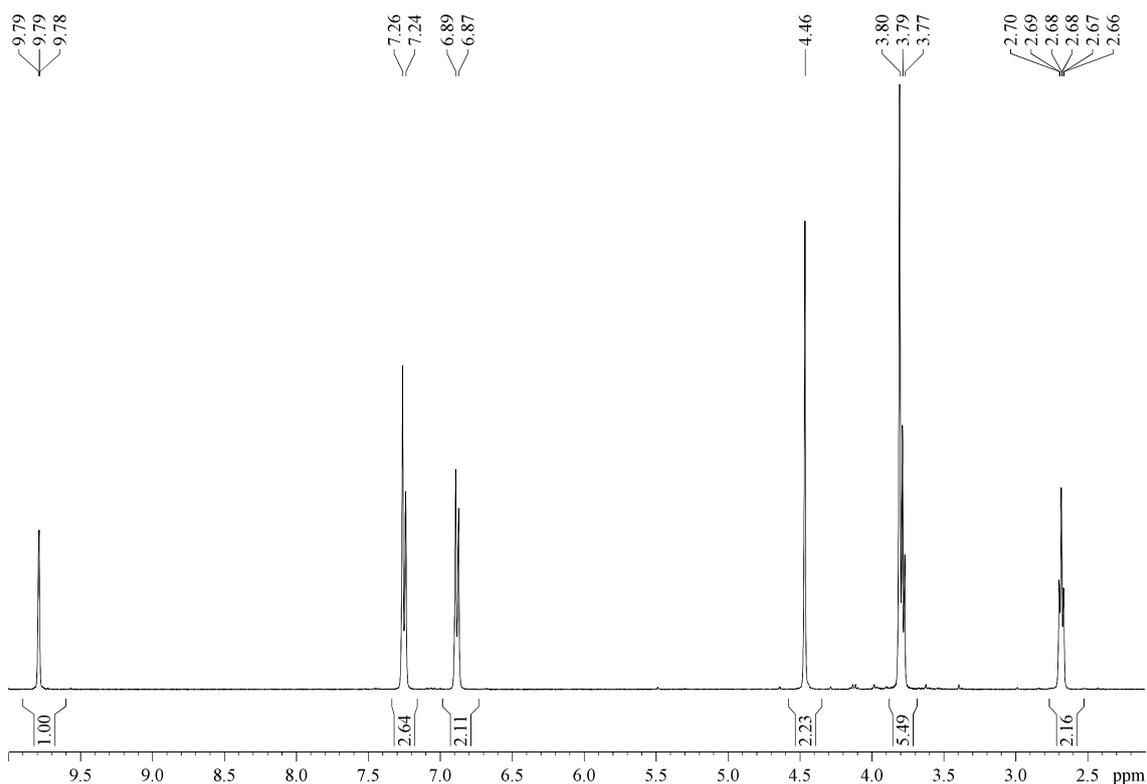


To a 60 wt. % dispersion of NaH in mineral oil (1.45 g, 36.1 mmol) was added DMF (24 mL, 1.5 M), cooled to 0 °C and treated, dropwise and under Ar atmosphere, with 1,3-propanediol (3.2 mL, 43.4 mmol, 1.2 equiv). The reaction was kept at 0 °C until the releasing of H₂ finished (2.5 h approx.). Then, PMBCl (6 mL, 43.4 mmol, 1.2 equiv) was added for 15 min under Ar atmosphere, and the reaction was allowed to warm to rt. After 16 h, the reaction was quenched with a saturated NH₄Cl aqueous solution (30 mL) and was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20) to yield 3-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (4 g, 60%) as a yellowish oil. All data was consistent with that previously reported.⁵⁷ *R*_F: 0.23 (*n*-hexane/EtOAc 70/30); ¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.85 (tt, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 2H, H₂), 2.12 (br, 1H, OH), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₃), 3.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₁), 3.80 (s, 3H, MeO), 4.45 (s, 2H, H_{1'}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{4'}, H_{6'}), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{3'}, H_{7'}).



⁵⁷ Adapted from Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Okado, K.; Toyo, T.; Shoji, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405-1408 (ref. 38).

3-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (1.5 g, 7.65 mmol) was submitted to the general procedure for the Parikh-Doering oxidation and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), aldehyde **29** (980 mg, 66%) as a yellow oil. All data was consistent with that previously reported.⁵⁸ R_F : 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 80/20); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 2.68 (td, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 2H, H_2), 3.79 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_3), 3.81 (s, 3H, MeO), 4.46 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_4' , H_6'), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_3' , H_7'), 9.79 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_1).



⁵⁸ Herb, C.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129-8135.

According to the general procedure A for HWE reactions, phosphonate **10** (1.82 g, 6.9 mmol) and aldehyde **29** (1.34 g, 6.9 mmol) were combined. After flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), alkene **25** (1.60 g, 70%, 80:20 ir) was obtained as a yellowish oil.

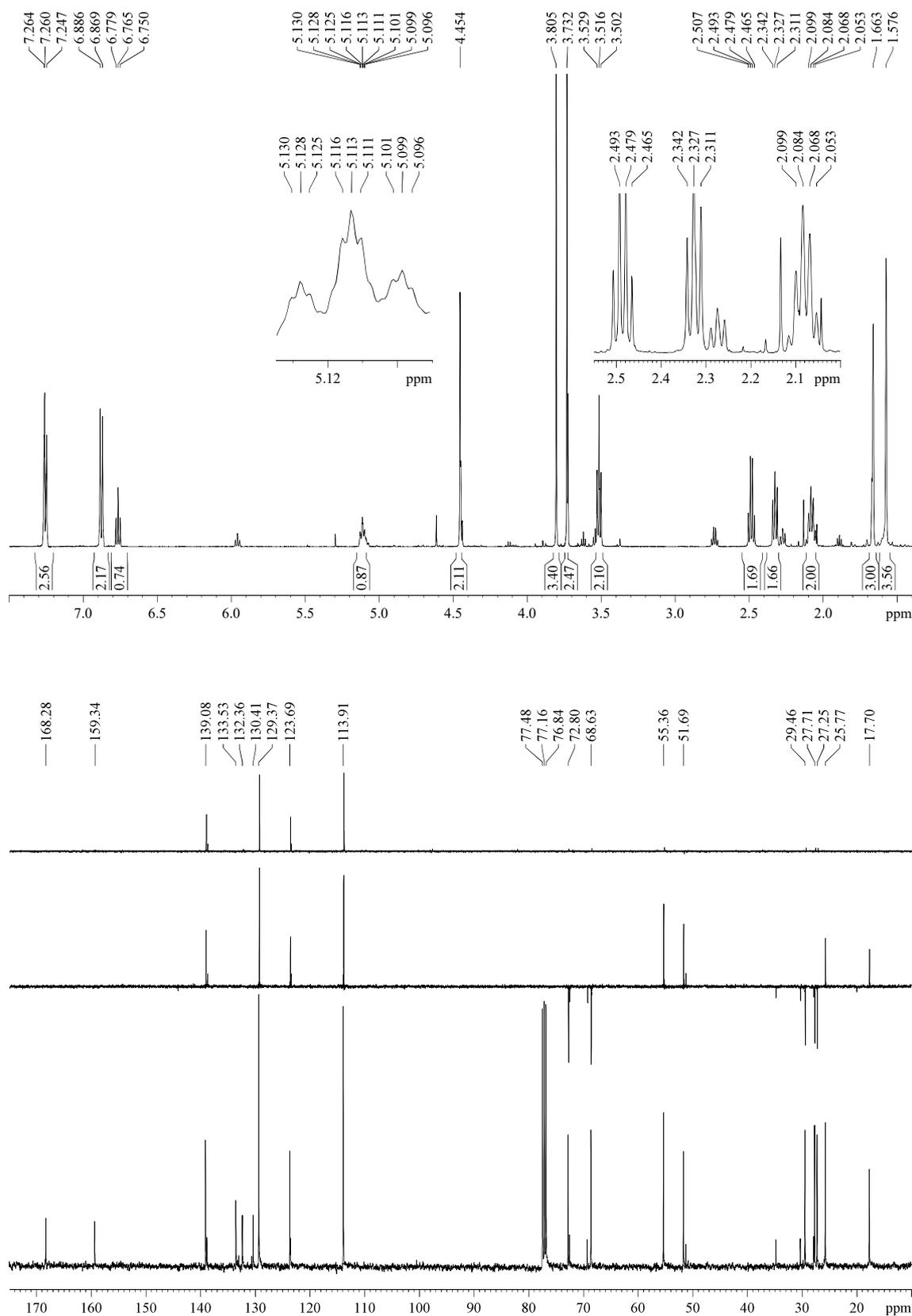
R_F: 0.69 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.88 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃):⁵⁹ 1.58 (s, 3H, H₈), 1.66 (s, 3H, H₇), 2.07 (dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, H₄), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 2.49 (dt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H₂'), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₃'), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.81 (s, 3H, MeO), 4.45 (s, 2H, H₁''), 6.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁'), 5.11 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H₅), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₄'', H₆''), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃'', H₇'').

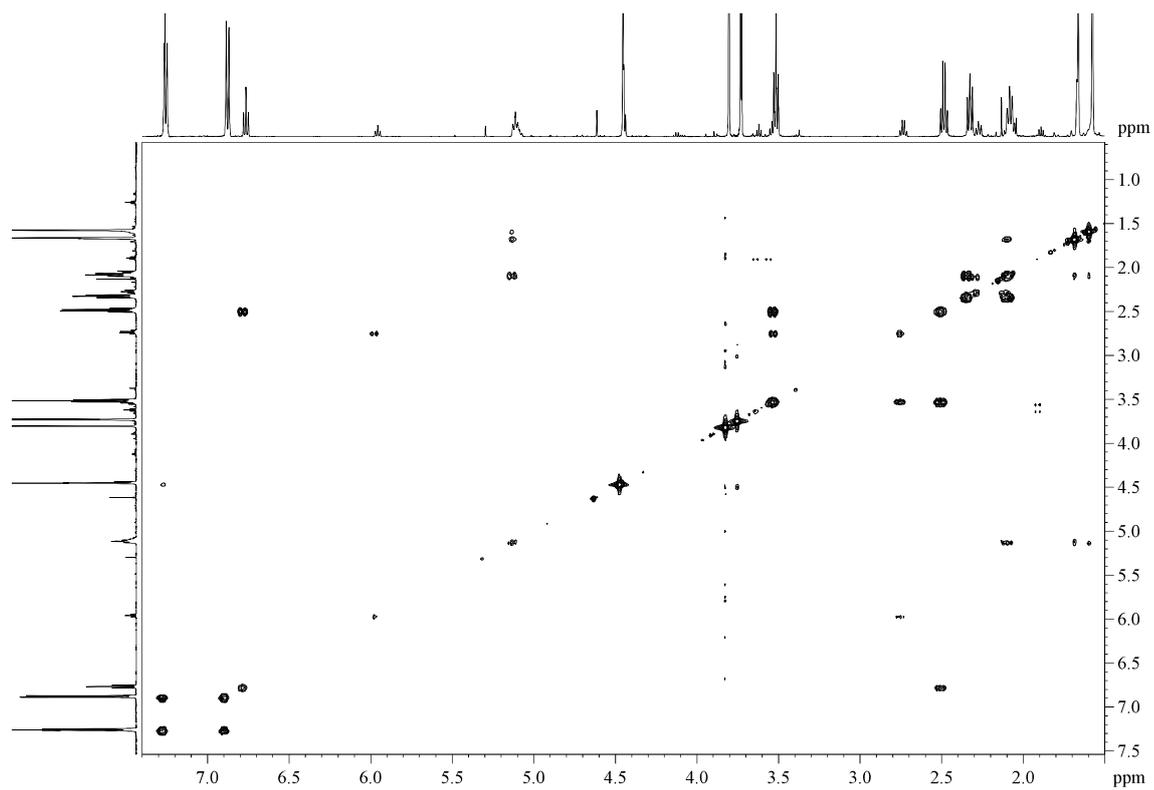
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C₈), 25.8 (q, C₇), 27.3 (t, C₃), 27.7 (t, C₄), 29.5 (t, C₂'), 51.7 (q, CO₂Me), 55.4 (q, MeO), 68.6 (t, C₃'), 72.8 (t, C₁'), 113.9 (d, 2C, C₄'', C₆''), 123.7 (d, C₅), 129.4 (d, 2C, C₃'', C₇''), 130.4 (s, C₂''), 132.4 (s, C₆), 133.5 (s, C₂), 139.1 (d, C₁'), 159.3 (s, C₅''), 168.3 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₈O₄Na [(M + Na)⁺]: 355.1885, found 355.1880.

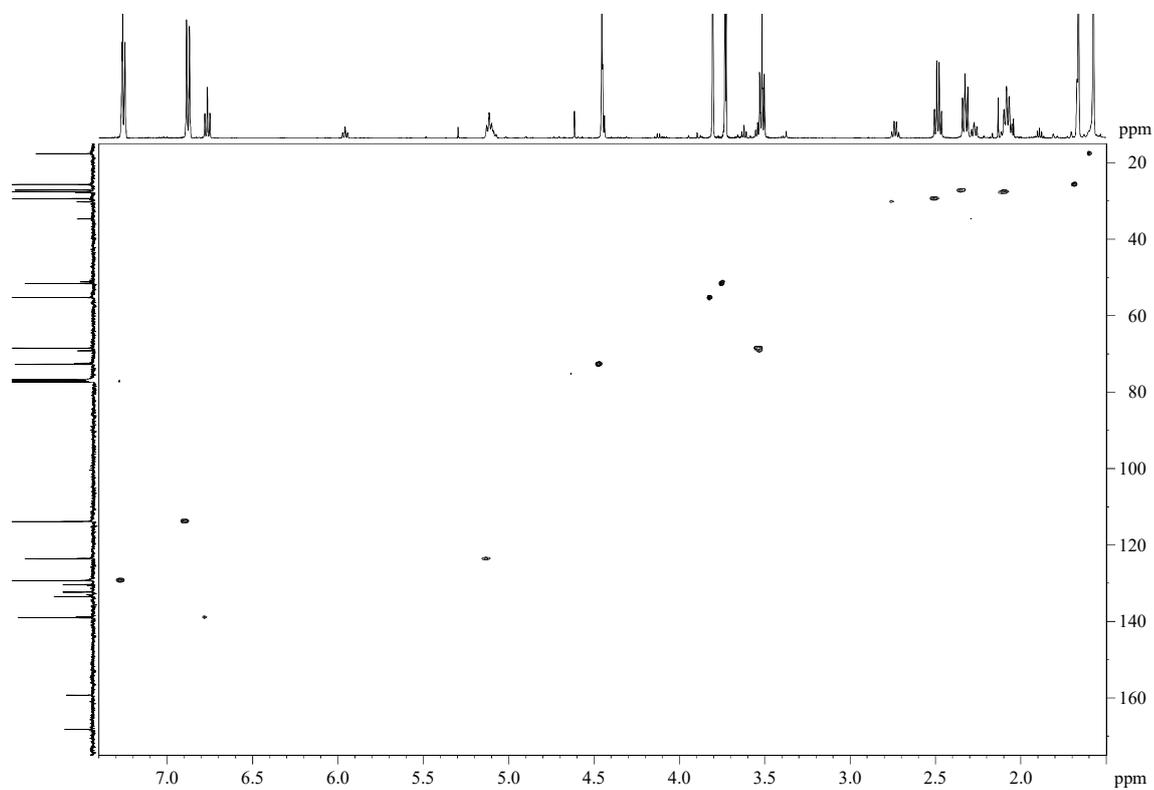
⁵⁹ A 3.8/1 relation of isomers *E/Z* (79:21 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₁' and H_{1'(Z)} (5.96 (t, *J* = 7.2 Hz)).



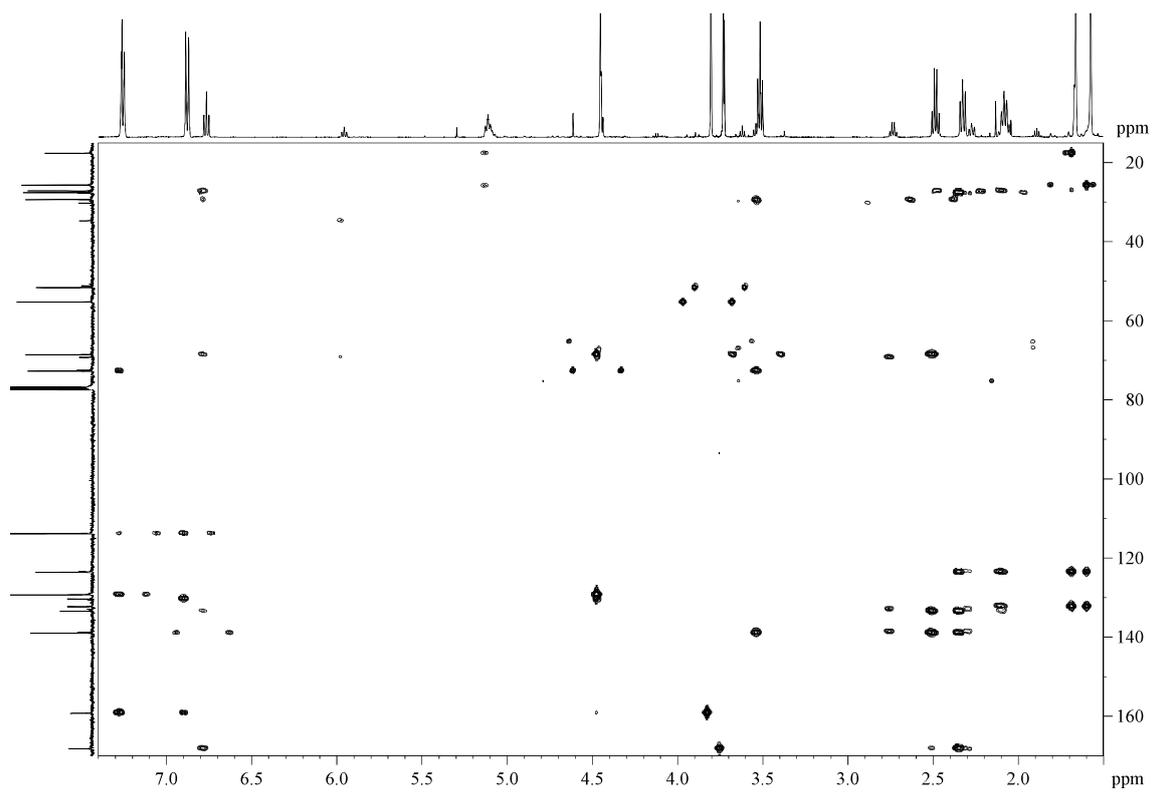
COSY



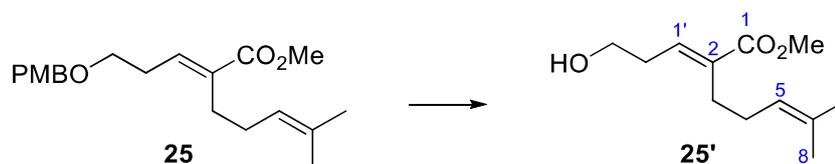
HSQC



HMBC



5.3.13.- (*E*)-Methyl 2-(3-hydroxypropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**25'**)⁶⁰



To a solution of **25** (532 mg, 1.60 mmol) in a 10/1 mixture of DCM/H₂O (27 mL, 0.06 M) was added DDQ (483 mg, 2.08 mmol), and the resulting dark green mixture was stirred until it showed a pink colour (1.5 h). After that, it was quenched with a 1/1 mixture of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ saturated aqueous solutions (30 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 15 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to yield alcohol **25'** (224 mg, 66%) as a colourless oil.

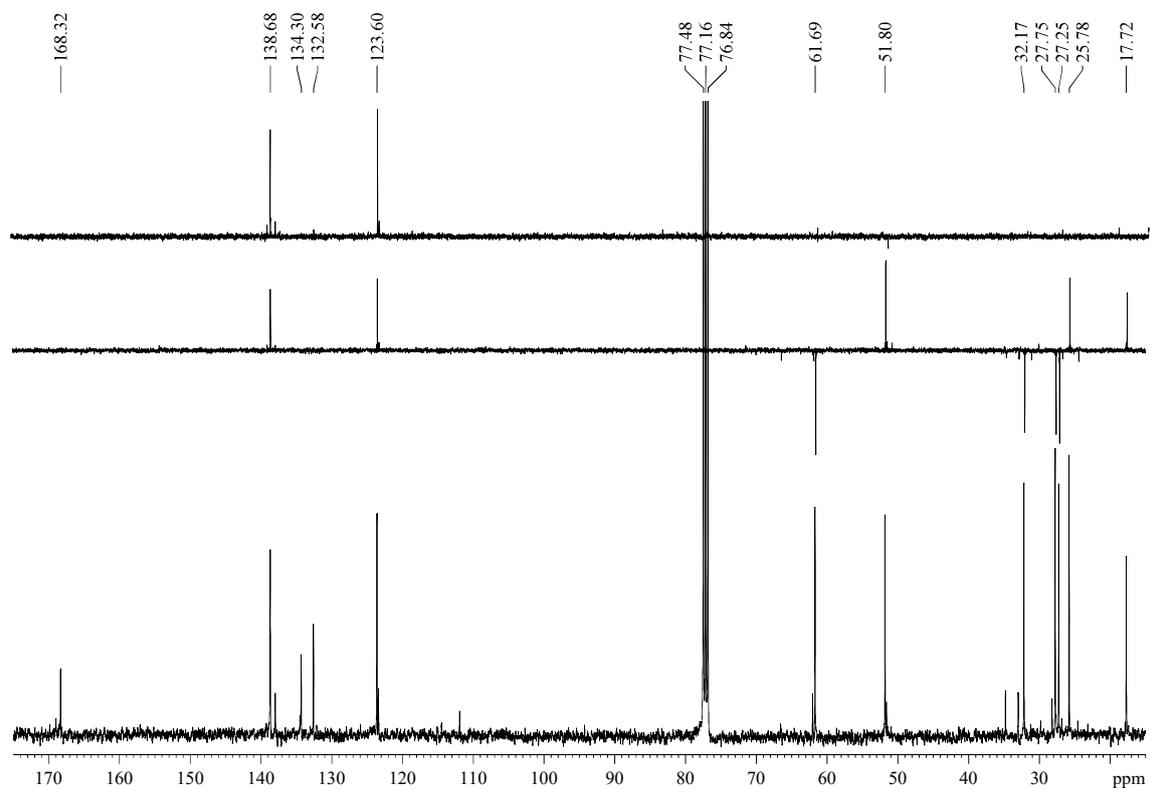
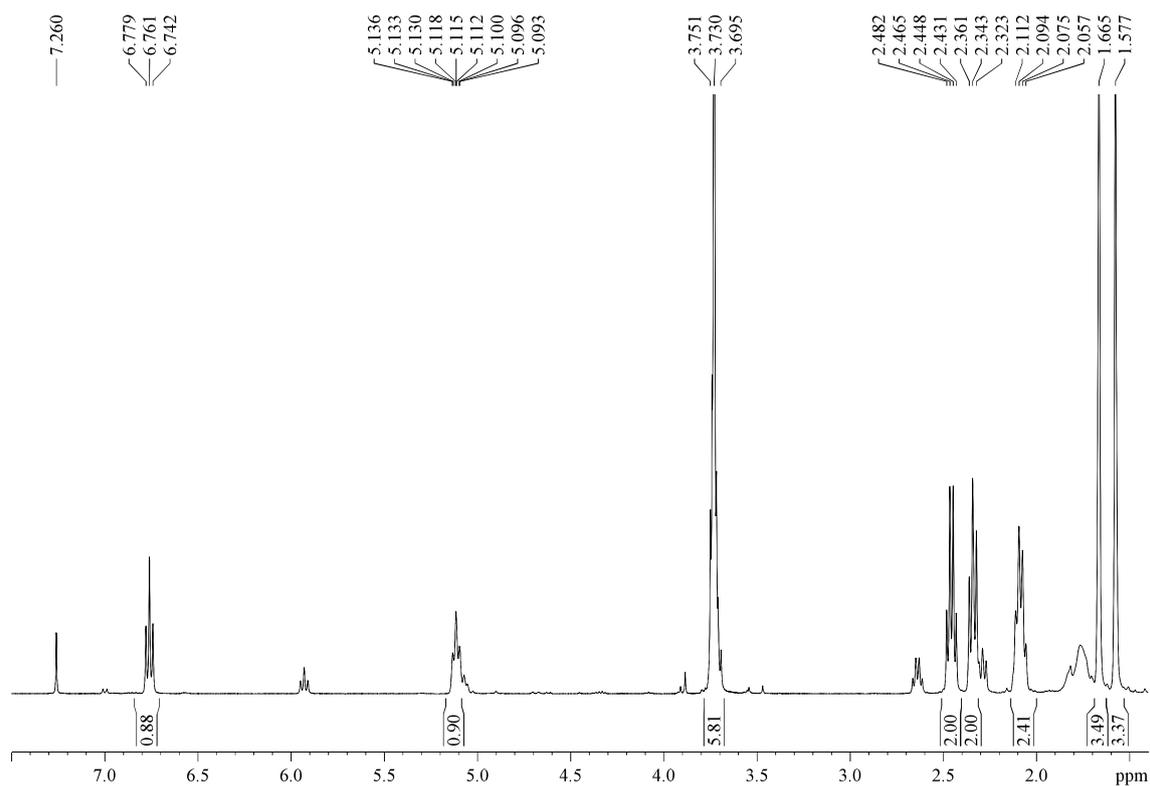
R_F: 0.21 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁶¹ 1.58 (s, 3H, H₈), 1.67 (s, 3H, H₇), 2.08 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H₄), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 2.46 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H₂), 3.69-3.75 (m, 2H, H₃'), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 5.11 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H₅), 6.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁').

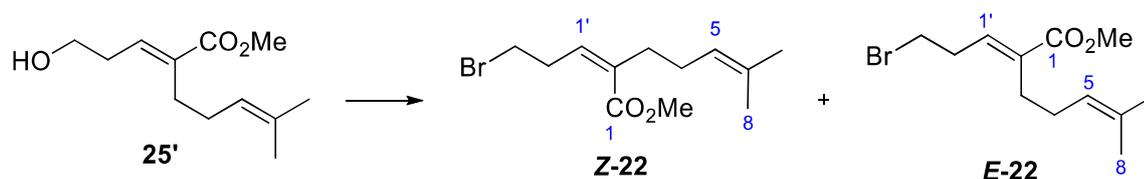
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C₈), 25.8 (q, C₇), 27.3 (t, C₃), 27.8 (t, C₄), 32.2 (t, C₂'), 51.8 (q, CO₂Me), 61.7 (t, C₃'), 123.6 (d, C₅), 132.6 (s, C₆), 134.3 (s, C₂), 138.7 (d, C₁'), 168.3 (s, C₁).

⁶⁰ Adapted from Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774-3776.

⁶¹ A 4.5/1 relation of isomers *E/Z* (82:18 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₁' and H_{1'(Z)} (5.93 (t, *J* = 7.8 Hz)).



5.3.14.- (Z)-Methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**Z-22**) and (E)-methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**E-22**)



To a solution of the alcohol **25'** (224 mg, 1.06 mmol) in DCM (6 mL, 0.2 M) was added, sequentially and at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, Ph_3P (332 mg, 1.27 mmol, 1.2 equiv) and NBS (209 mg, 1.16 mmol, 1.1 equiv). The mixture was allowed to warm to rt, and after 19 h the solvent was removed and $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed a 5.9/1 mixture of the *Z/E* isomers, which were successfully separated by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2) allowing the isolation of bromides **Z-22** (25 mg, 9%) and **E-22** (163 mg, 53%), both as colourless oils.

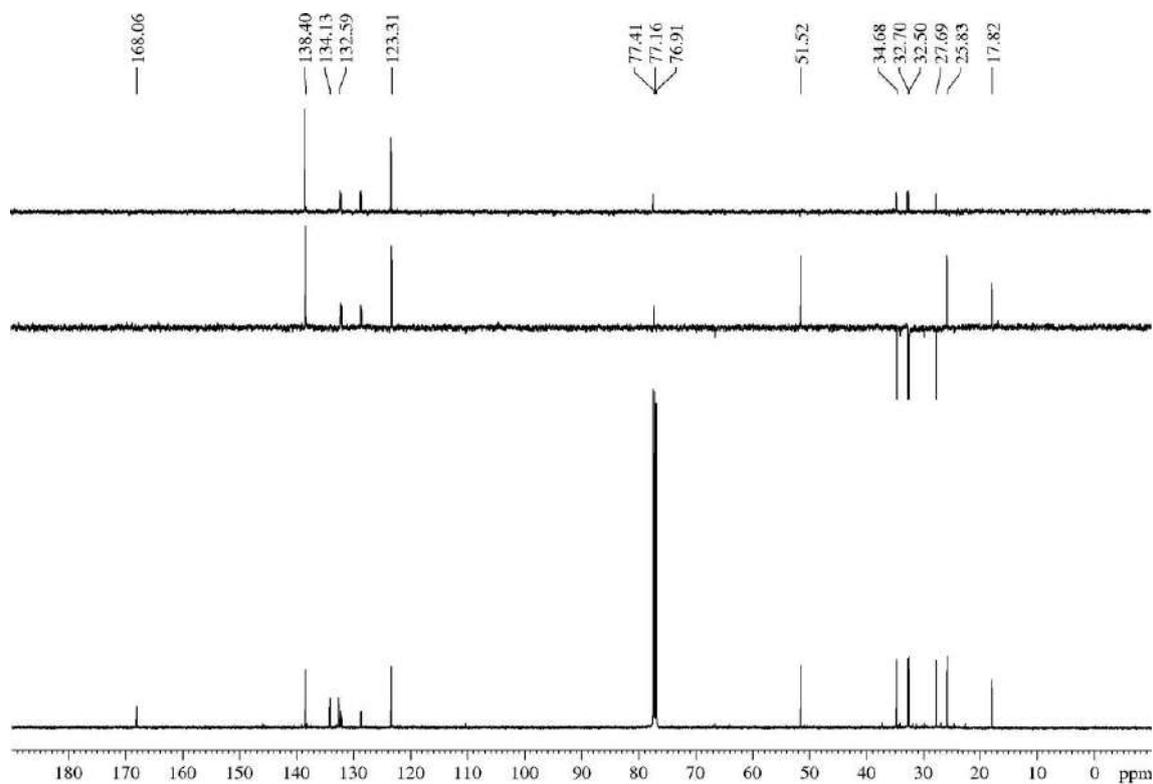
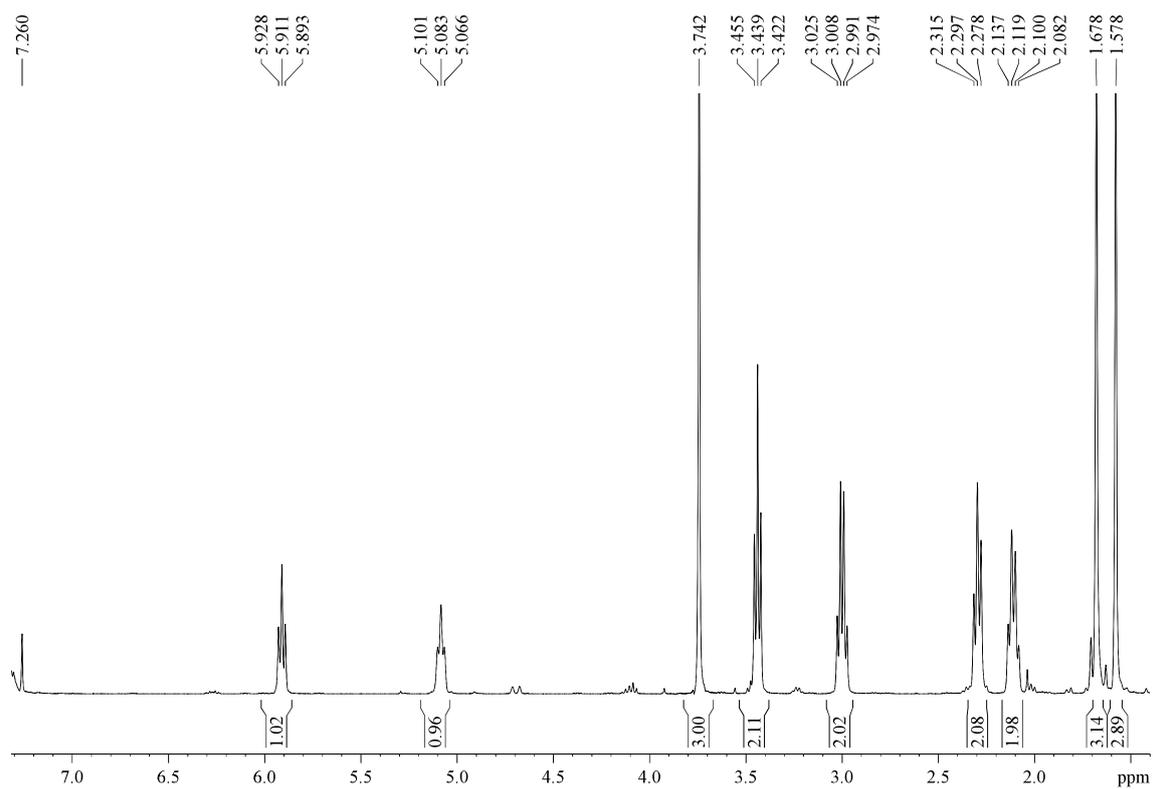
(Z)-Methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**Z-22**):

R_F: 0.72 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.58 (s, 3H, H_8), 1.68 (s, 3H, H_7), 2.10 (dt, $J = 7.3, 7.3\text{ Hz}$, 2H, H_4), 2.30 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, H_3), 3.00 (dt, $J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 2H, H_2), 3.44 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H, H_3'), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 5.08 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H, H_5), 5.91 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H, H_1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, δ , CDCl_3): 17.8 (q, C_8), 25.8 (q, C_7), 27.7 (t, C_4), 32.5 (t, C_3'), 32.7 (t, C_2), 34.7 (t, C_3), 51.5 (q, CO_2Me), 123.3 (d, C_5), 132.6 (s, C_6), 134.1 (s, C_2), 138.4 (d, C_1), 168.1 (s, C_1).

HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2^{79}\text{BrNa}$ [(M + Na) $^+$]: 297.0466, found 297.0466.

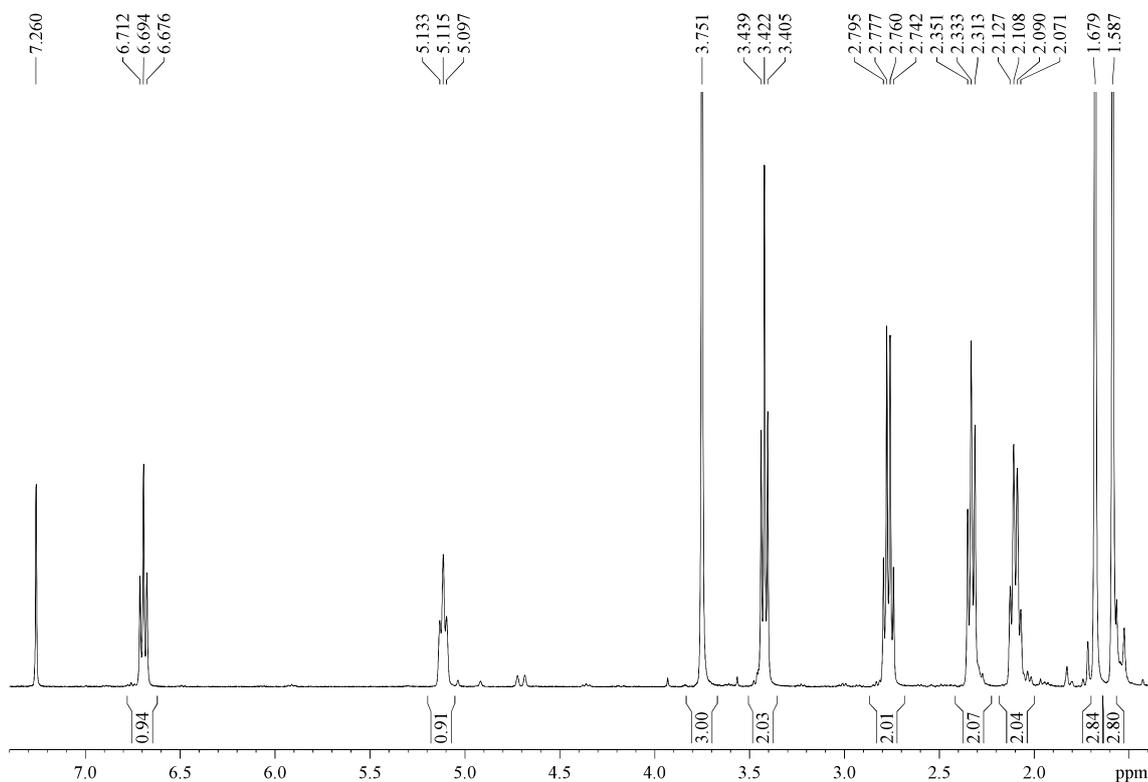


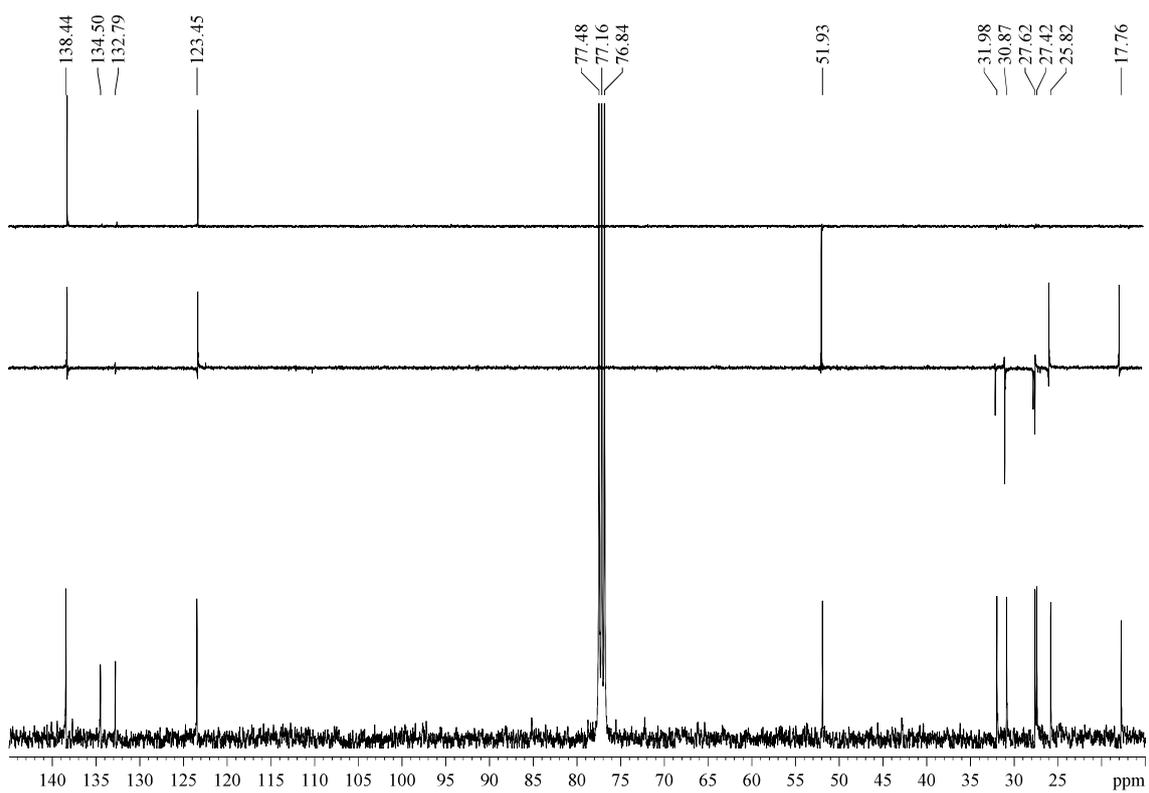
(E)-Methyl 2-(3-bromopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (E-22):

R_F: 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

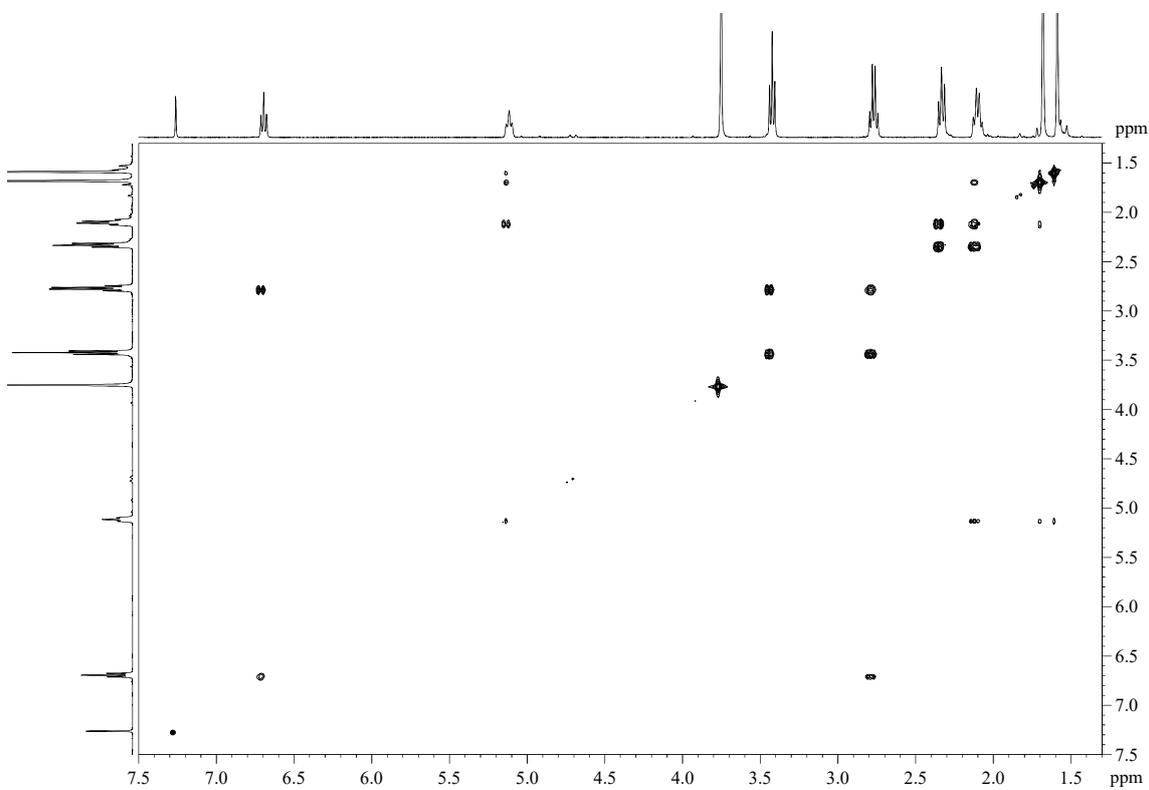
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.59 (s, 3H, H₈), 1.68 (s, 3H, H₇), 2.10 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H₄), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 2.77 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H₂), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₃), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 5.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₅), 6.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C₈), 25.8 (q, C₇), 27.4 (t, C₃), 27.6 (t, C₄), 30.9 (t, C₃), 32.0 (t, C₂), 51.9 (q, CO₂Me), 123.4 (d, C₅), 132.8 (s, C₆), 134.5 (s, C₂), 138.4 (d, C₁), 168.1 (s, C₁).

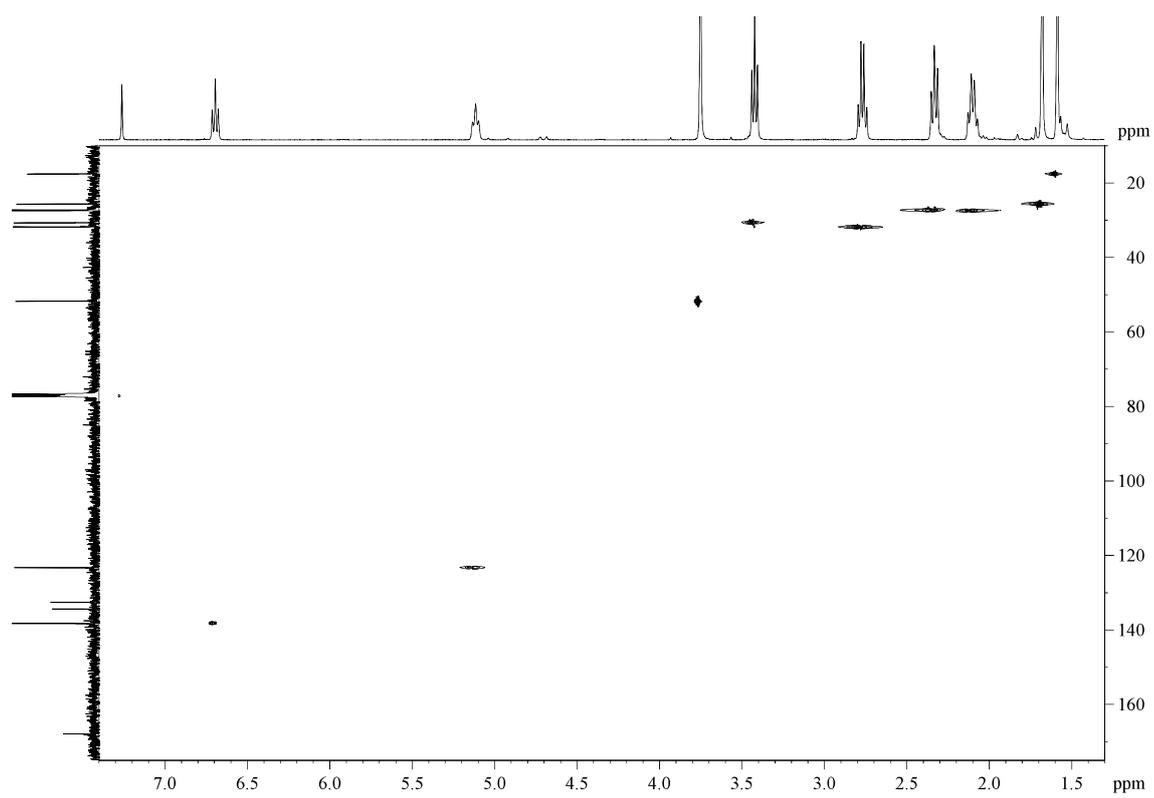




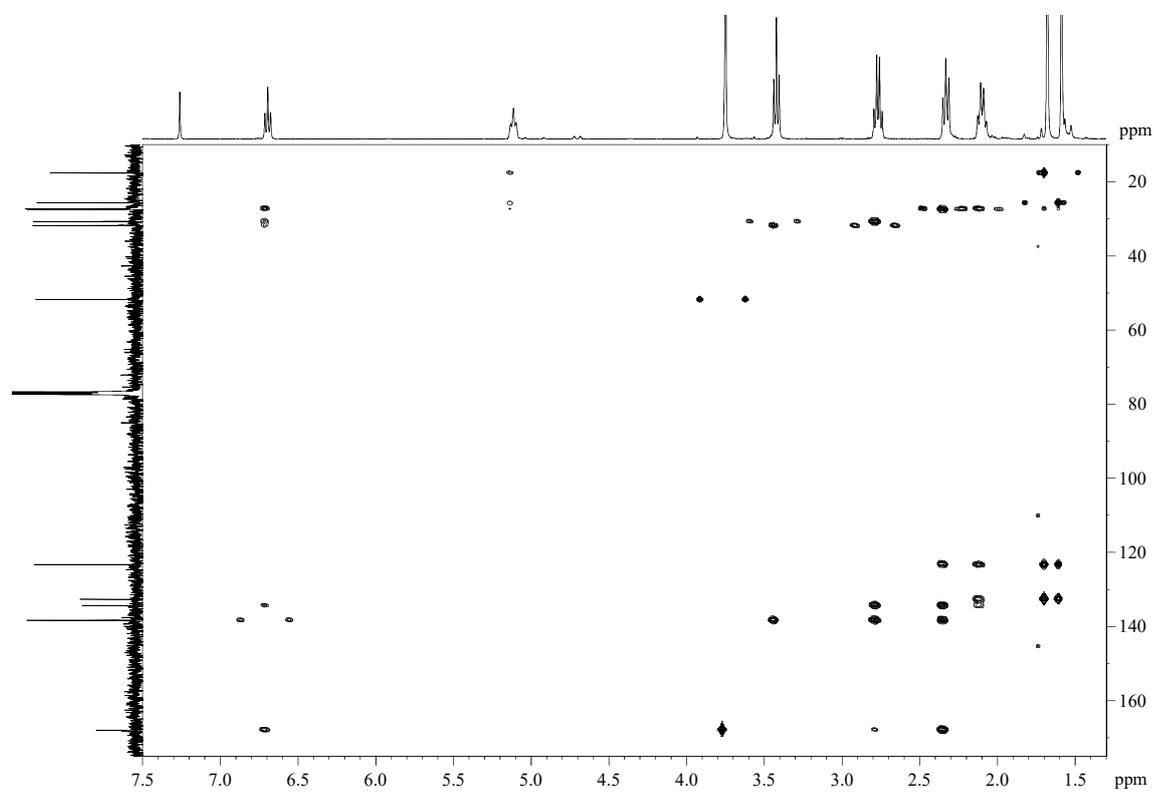
COSY



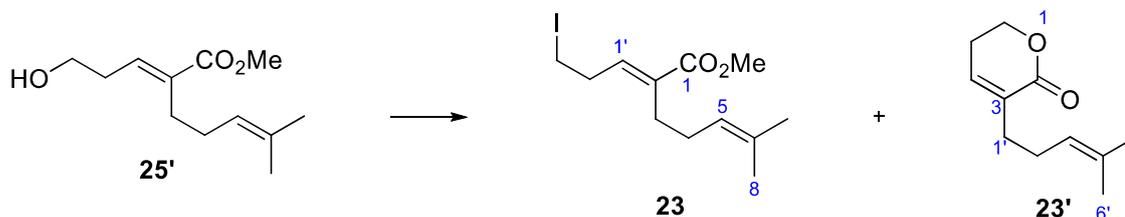
HSQC



HMBC



5.3.15.- (*E*)-Methyl 2-(3-iodopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**23**) and 3-(4-methylpent-3-en-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**23'**)

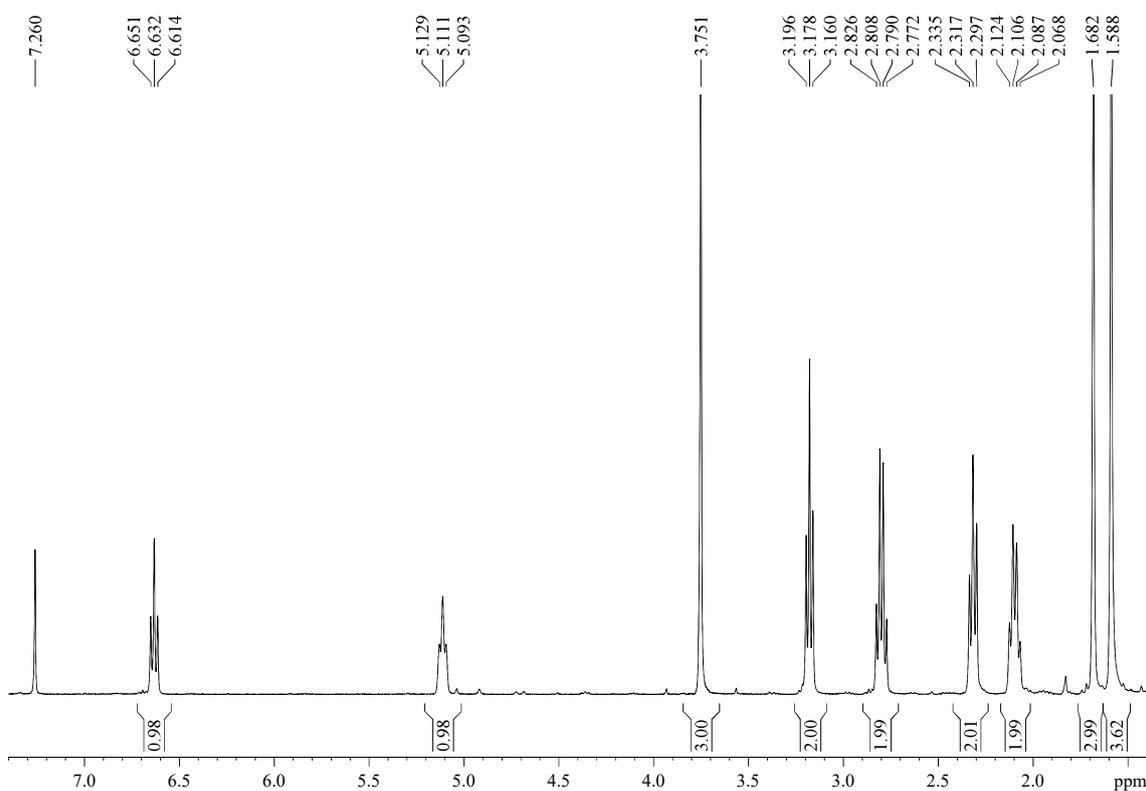


To a solution of Ph_3P (78 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv) in DCM (0.4 mL, 0.75 M) was added I_2 (75 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv). After 30 min, a mixture of the alcohol **25'** (25 mg, 0.12 mmol) and imidazole (20 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv) in DCM (0.2 mL, 0.6 M) was added and the resulting yellow mixture was stirred for 2.5 h. After that, H_2O (1 mL) was added, the layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et_2O (4 x 2 mL) and the combined organic layers were washed with a 25% w/v $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, 150 mL of *n*-hexane/ EtOAc 99/1, then *n*-hexane/ EtOAc 90/10) allowed the isolation of ester **23** (yellow oil, 16 mg, 43%) and δ -lactone **23'** (colourless oil, 3.4 mg, 16%).

(*E*)-Methyl 2-(3-iodopropylidene)-6-methylhept-5-enoate (**23**):

R_F : 0.93 (*n*-hexane/ EtOAc 60/40).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.59 (s, 3H, H_8), 1.68 (s, 3H, H_7), 2.09 (dt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H, H_4), 2.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_3), 2.80 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, H_2), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_3), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 5.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_5), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_1).

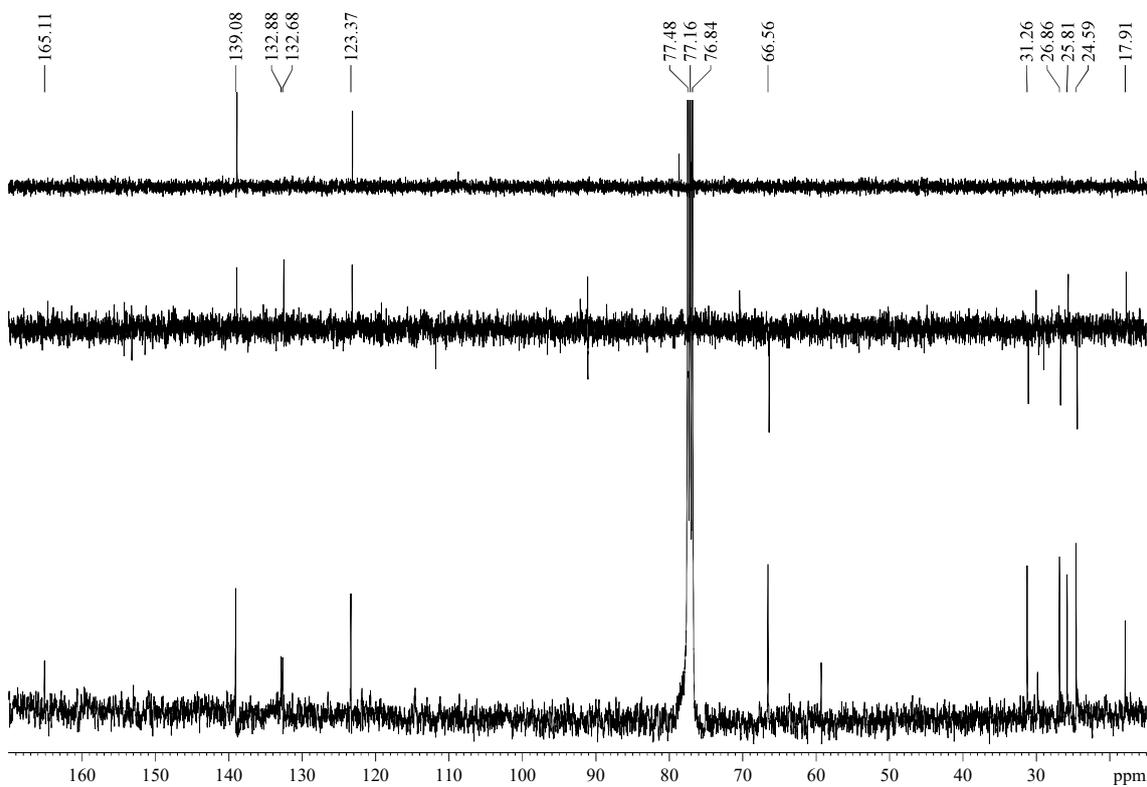
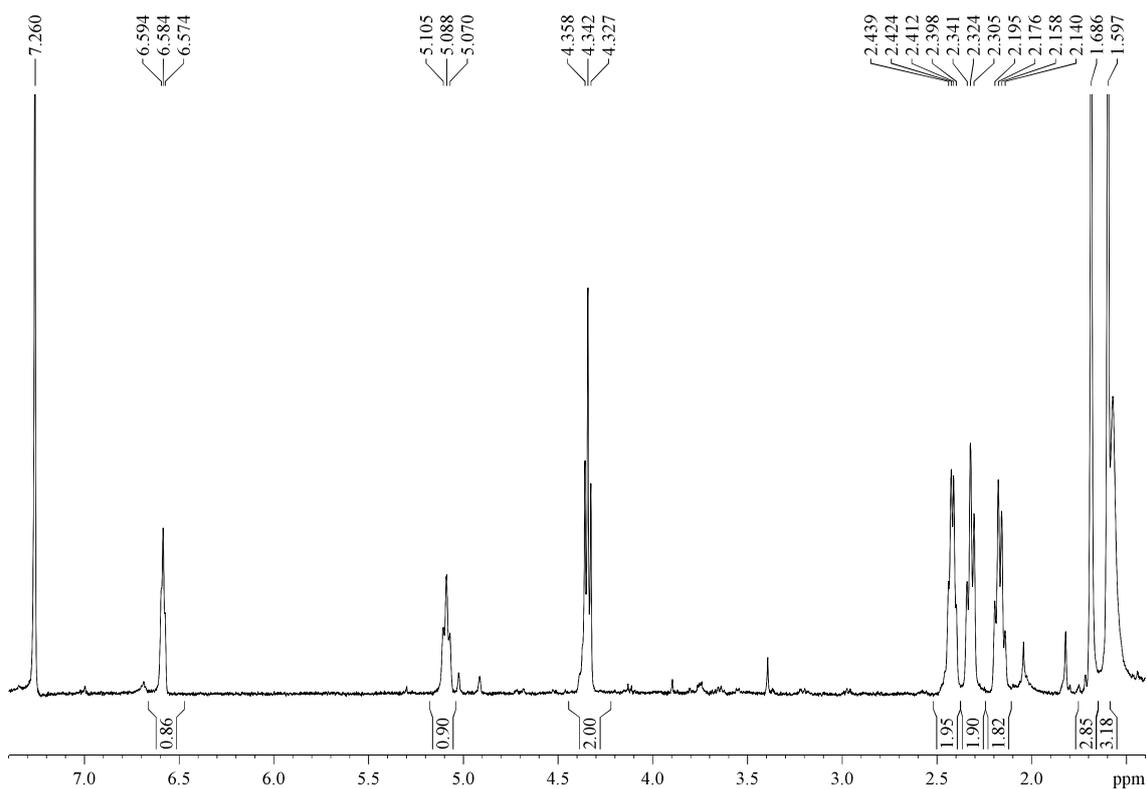


3-(4-Methylpent-3-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (23')

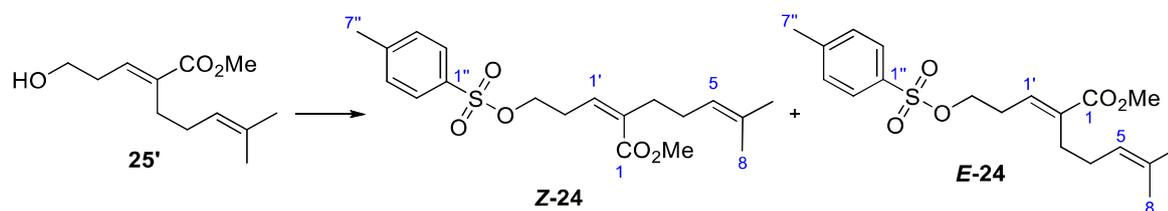
R_F: 0.68 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.60 (s, 3H, H_{6'}), 1.69 (s, 3H, H_{5'}), 2.17 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, H_{2'}), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{1'}), 2.42 (dt, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 2H, H₅), 4.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H₆), 5.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{3'}), 6.58 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.9 (q, C_{6'}), 24.6 (t, C₅), 25.8 (q, C_{5'}), 26.9 (t, C_{2'}), 31.3 (t, C_{1'}), 66.6 (t, C₆), 123.4 (d, C_{3'}), 132.7 (s, C₃ or C_{4'}), 132.9 (s, C₃ or C_{4'}), 139.1 (d, C₄), 165.1 (s, C₂).



5.3.16.- (*Z*)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (**Z-24**) and (*E*)-methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (**E-24**)

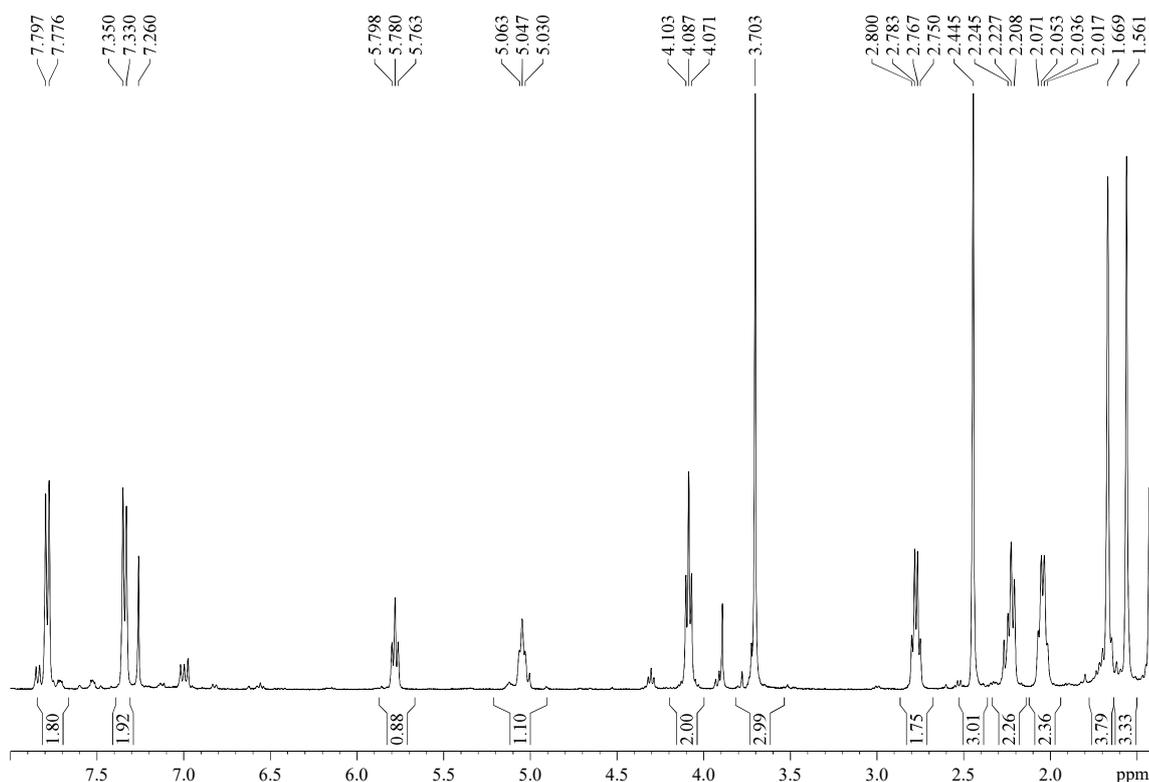


To an ice-cooled solution of alcohol **25'** (96 mg, 0.452 mmol) in DCM (0.5 mL, 1 M) was sequentially added TsCl (97 mg, 0.50 mmol, 1.1 equiv), pyridine (0.04 mL, 0.50 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (0.6 mg, 5 μ mol, 0.01 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and after 4 h was quenched with an NH_4Cl saturated aqueous solution (2 mL), extracted with DCM (3 x 3 mL), washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed a 3.3/1 mixture of the *E/Z* isomers, which were successfully separated by flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7), yielding **Z-24** (30 mg, 18%) and **E-24** (100 mg, 61%), both as colourless oils.

(*Z*)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (**Z-24**):

RF: 0.46 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.56 (s, 3H, H_8), 1.67 (s, 3H, H_7), 2.04 (dt, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H, H_4), 2.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_3), 2.45 (s, 3H, $\text{H}_{7''}$), 2.77 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, H_2), 3.70 (s, 3H, CO_2Me), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_3'), 5.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_5), 5.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_1), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_3'' , H_5''), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_2'' , H_6'').

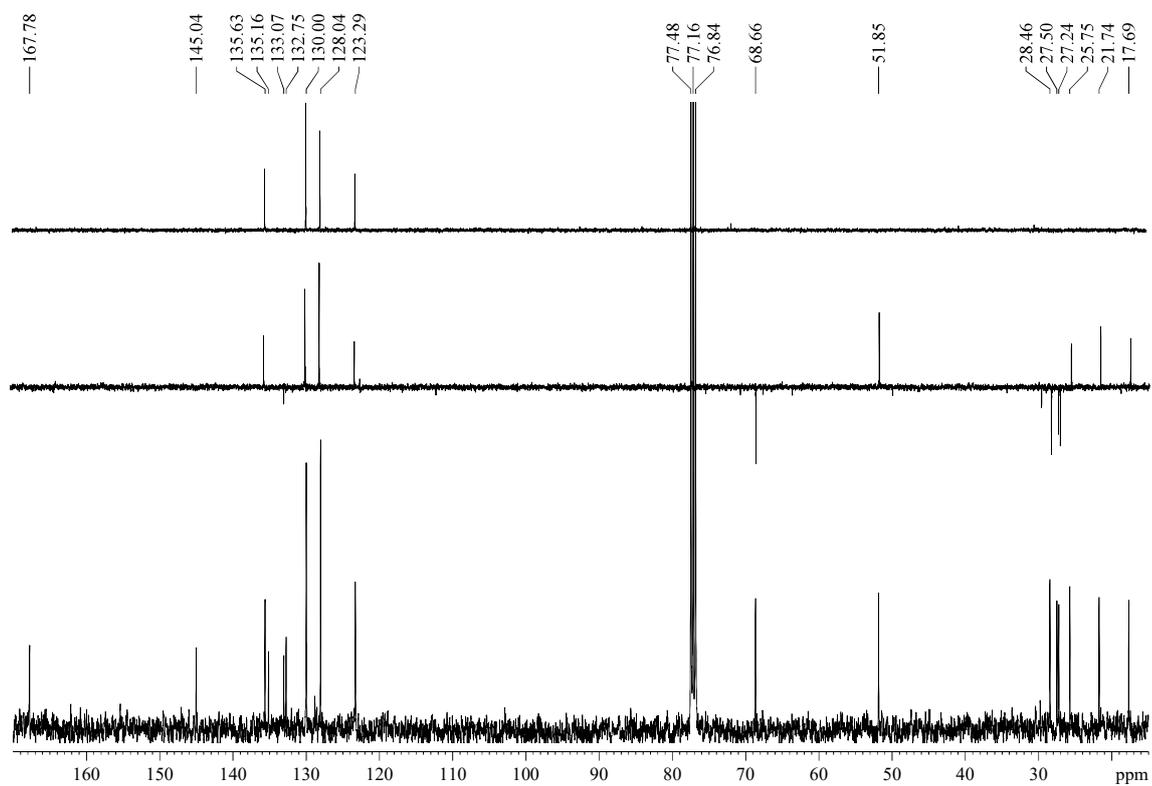
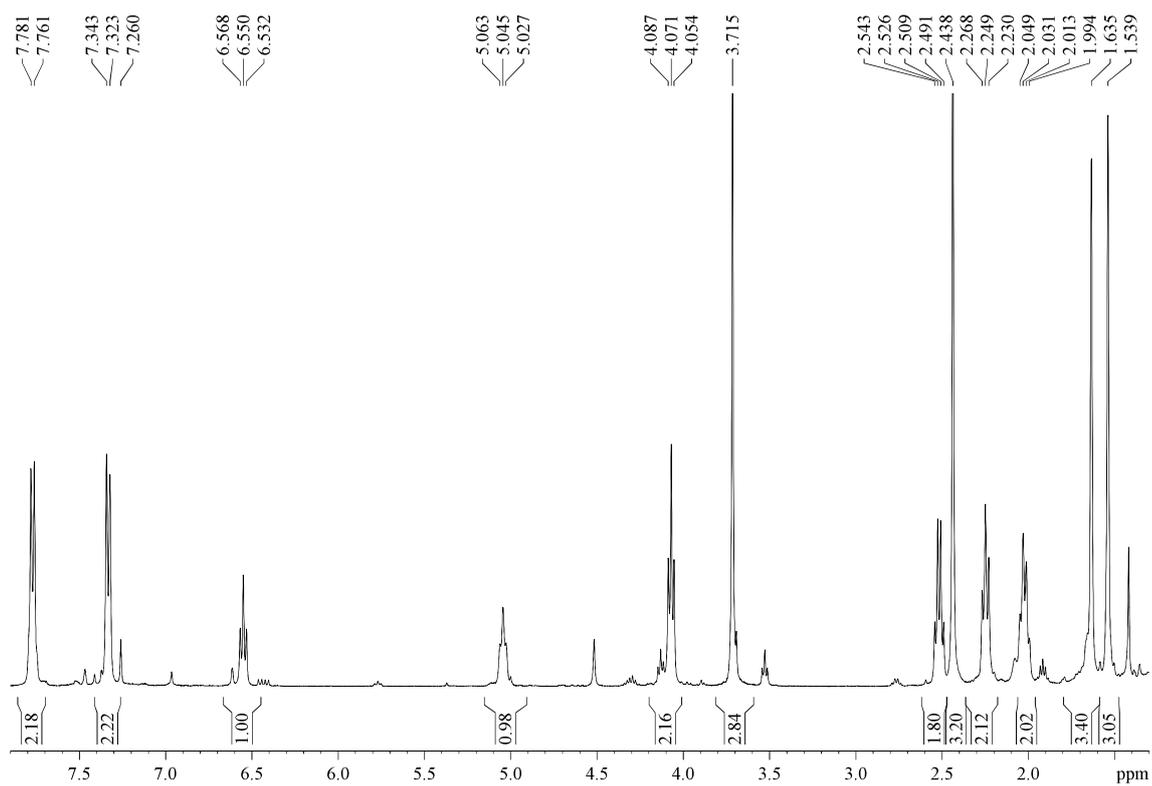


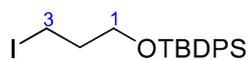
(E)-Methyl 6-methyl-2-(3-(tosyloxy)propylidene)hept-5-enoate (E-24):

R_F: 0.15 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.54 (s, 3H, H₈), 1.64 (s, 3H, H₇), 2.02 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H, H₄), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₃), 2.44 (s, 3H, H_{7''}), 2.52 (dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H, H_{2'}), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 4.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{3'}), 5.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H₅), 6.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{1'}), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{3''}, H_{5''}), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{2''}, H_{6''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.7 (q, C₈), 21.7 (q, C_{7''}), 25.7 (q, C₇), 27.2 (t, C₃), 27.5 (t, C₄), 28.5 (t, C_{2'}), 51.9 (q, CO₂Me), 68.7 (t, C_{3'}), 123.3 (d, C₅), 128.0 (d, 2C, C_{2''}, C_{6''}), 130.0 (d, 2C, C_{3''}, C_{5''}), 132.8 (s, C₆), 133.1 (s, C₂), 135.2 (s, C_{1''}), 135.6 (d, C_{1'}), 145.0 (s, C_{4''}), 167.8 (s, C₁).

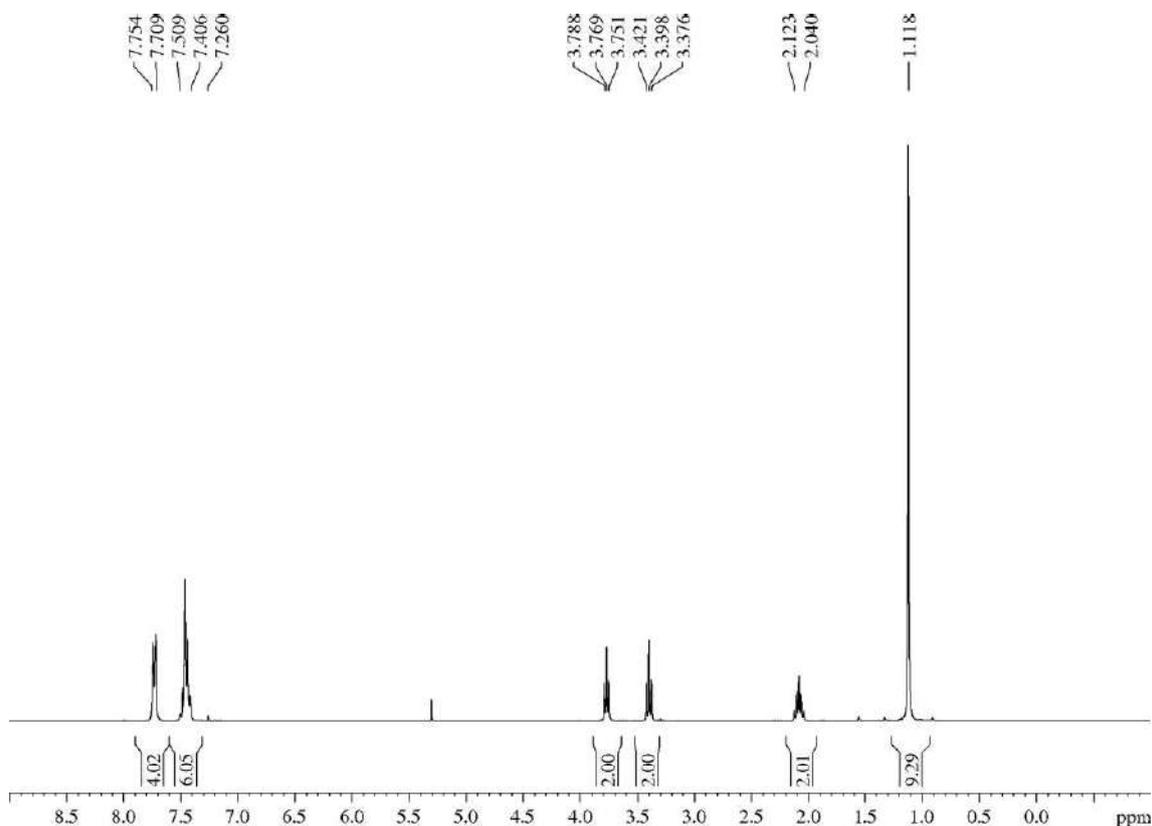


5.3.17.- *tert*-Butyl(3-iodopropoxy)diphenylsilane (**39**)

To a solution of 3-iodopropan-1-ol (4 mL, 40.5 mmol) in DCM (200 mL, 0.2 M) was sequentially added imidazole (8.7 g, 127 mmol, 3.1 equiv) and TBDPSCl (16 mL, 60.3 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred for 69 h and then was poured into a separatory funnel where it was washed with H₂O (3 x 200 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane) to yield **39** (17.1 g, 100%) as a yellow oil. All data was consistent with that previously reported.⁶²

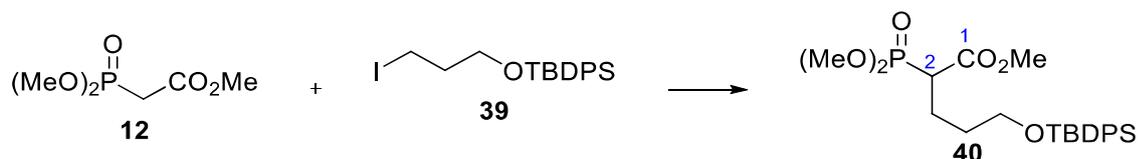
R_F: 0.50 (*n*-hexane).

¹H-NMR (300 MHz, δ, CDCl₃): 1.12 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.04-2.12 (m, 2H, H₂), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₃), 3.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₁), 7.41-7.51 (m, 6H, Ph), 7.71-7.75 (m, 4H).



⁶² Commercial product with CAS 114671-83-9. For a detailed description, see: Douchez, A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6046-6049.

5.3.18.- Methyl 5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(dimethoxyphosphoryl)pentanoate (**40**)



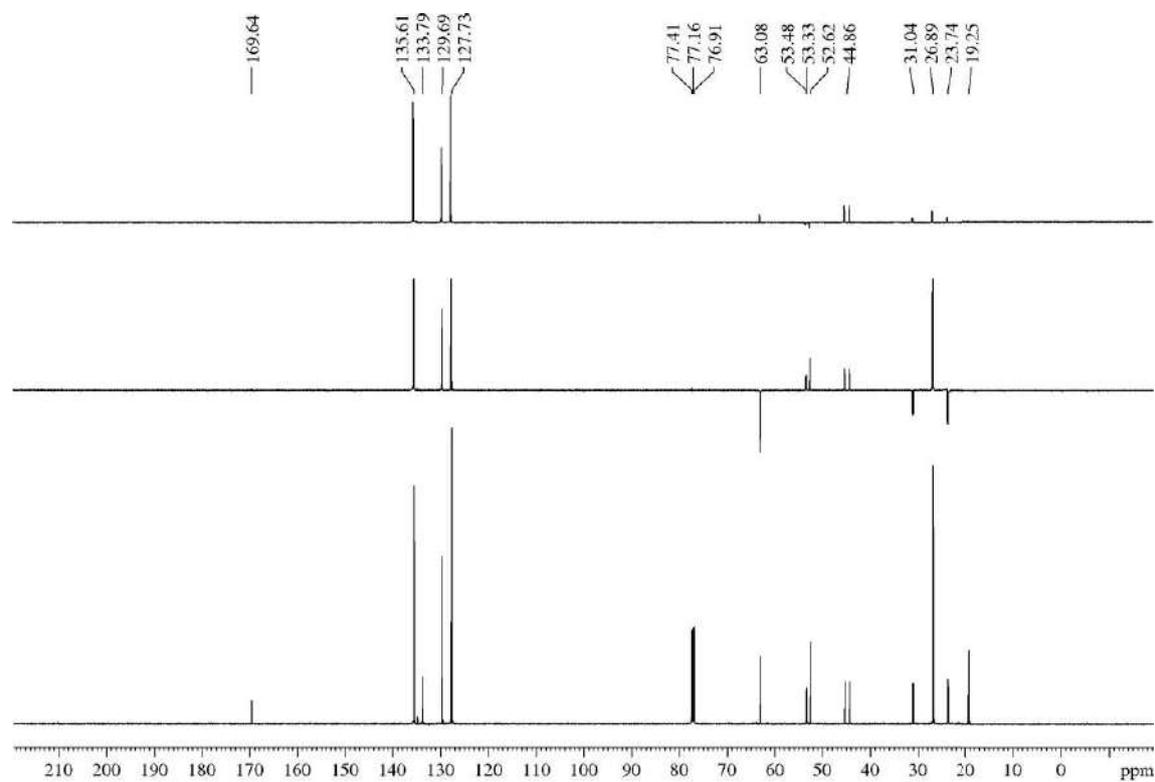
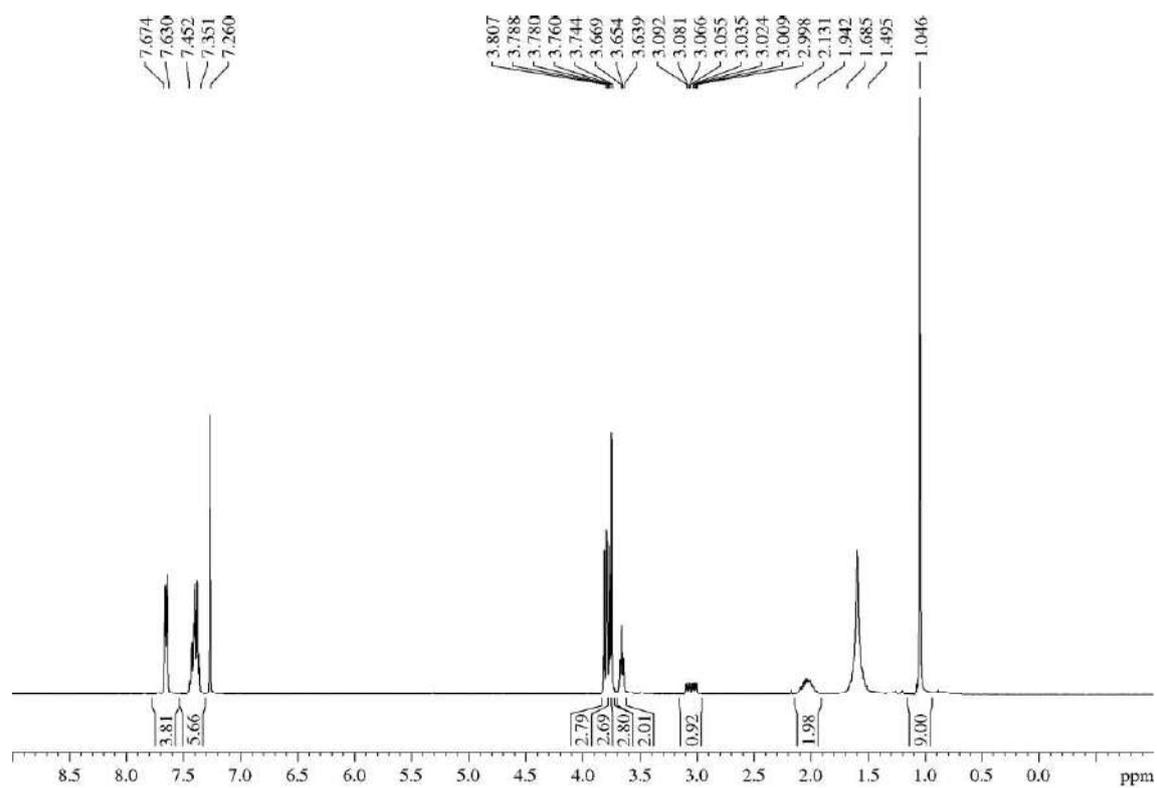
To a suspension of NaH (789 mg, 19.7 mmol, 3.6 equiv) in DMSO (20 mL, 1 M) was dropwise added phosphonate **12** (2.66 mL, 16.4 mmol, 3 equiv) for 30 min. After 1 h, a solution of iodide **39** (2.32 g, 5.48 mmol) in DMSO (4 mL, 1.4 M) was added and the mixture was stirred for 3 h. Then, the reaction was quenched with a 0.1 M HCl aqueous solution (50 mL) and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, DCM/MeOH 98/2) to yield **40** (2.47 g, 94%) as a yellowish oil.

R_F: 0.33 (DCM/MeOH 98/2).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 1.50-1.69 (m, 2H, H₄), 1.94-2.13 (m, 2H, H₃), 3.05 (ddd, *J* = 22.7, 10.4, 4.2 Hz, 1H, H₂), 3.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₅), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H, MeOP), 5.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H, MeOP), 7.35-7.45 (m, 6H, Ph), 7.63-7.67 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 19.3 (s, (CH₃)₃C), 23.7 (t, d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz, C₃), 26.9 (q, 3C, (CH₃)₃C), 31.0 (t, d, *J*_{C-P} = 14.7 Hz, C₄), 44.9 (d, d, *J*_{C-P} = 132.2 Hz, C₂), 52.6 (q, CO₂Me), 53.3 (q, d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz, MeOP), 53.5 (q, d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz, MeOP), 63.1 (t, C₅), 127.7 (d, 4C, Ph), 129.7 (d, 2C, Ph), 133.8 (s, 2C, Ph), 135.6 (d, 4C, Ph), 169.6 (s, d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, CO₂Me).

HRMS: calcd for C₂₄H₃₅O₆NaPSi [(M + Na)⁺]: 501.1838, found 501.1840.

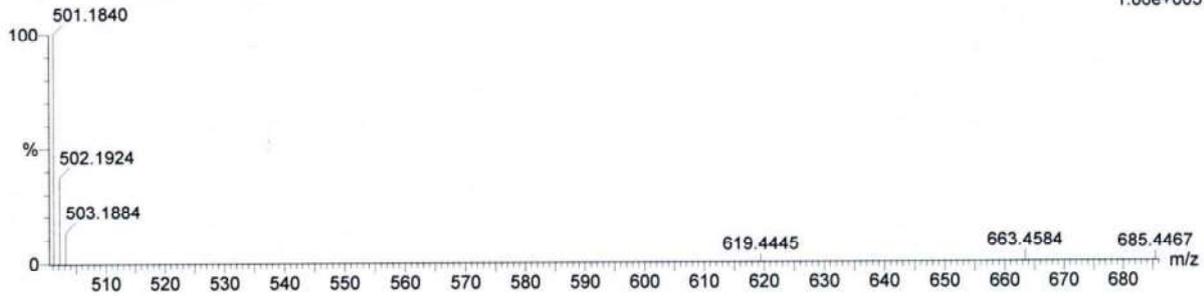


Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0
 Element prediction: Off
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

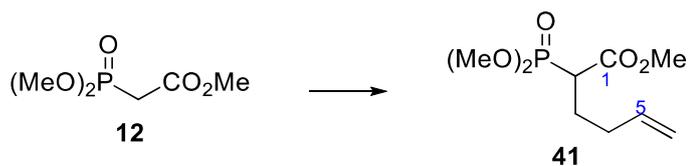
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
 2401 formula(e) evaluated with 14 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
 Elements Used:
 C: 0-80 H: 0-160 N: 0-2 O: 0-15 Na: 0-1 P: 0-1 Si: 0-1

ESI (16-280) Sergio (SAM -120-29) 61 (2.127)

2: TOF MS ES+
 1.86e+003



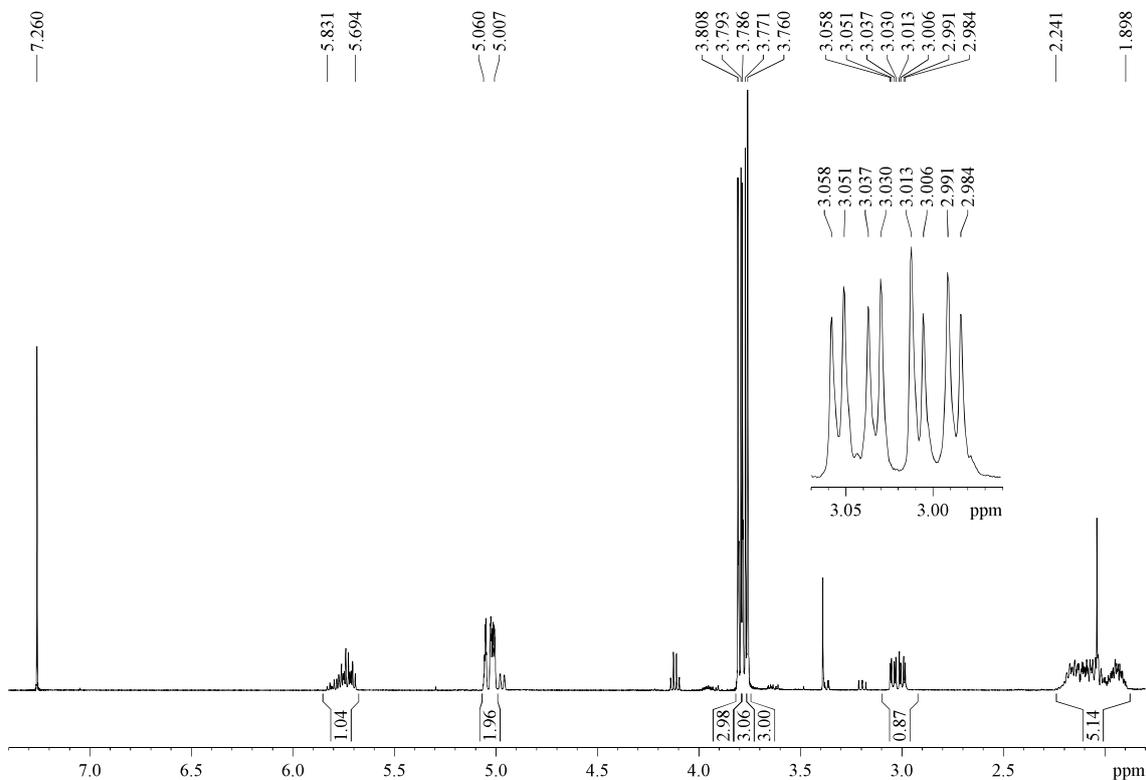
Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
501.1840	100.00	501.1838	0.2	0.4	8.5	4.6	C24 H35 O6 Na P Si
		501.1846	-0.6	-1.2	16.5	0.2	C28 H29 N2 O5 Si
		501.1849	-0.9	-1.8	3.5	53.5	C18 H34 N2 O12 P
		501.1849	-0.9	-1.8	9.5	21.6	C23 H30 N2 O9 Na
		501.1831	0.9	1.8	22.5	1.1	C35 H26 O2 Na
		501.1831	0.9	1.8	16.5	2.3	C30 H30 O5 P
		501.1825	1.5	3.0	0.5	71.5	C16 H35 N2 O12 Na P
		501.1855	-1.5	-3.0	25.5	3.4	C37 H25 O2
		501.1857	-1.7	-3.4	-4.5	65.3	C12 H39 N2 O13 Na P Si
		501.1822	1.8	3.6	13.5	1.2	C26 H30 N2 O5 Na Si
		501.1822	1.8	3.6	7.5	11.2	C21 H34 N2 O8 P Si
		501.1819	2.1	4.2	3.5	50.4	C19 H33 O15
		501.1862	-2.2	-4.4	11.5	1.4	C26 H34 O6 P Si
		501.1862	-2.2	-4.4	17.5	1.6	C31 H30 O3 Na Si

5.3.19.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)hex-5-enoate (**41**)

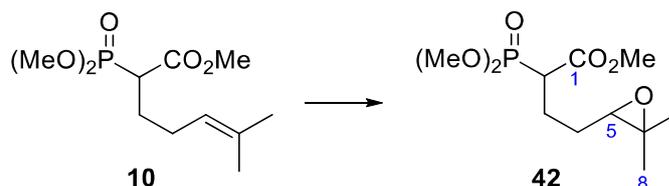
t-BuOK (768 mg, 6.84 mmol, 1.7 equiv) was added to a solution of methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (**12**, 1 mL, 6.05 mmol, 1.5 equiv) in dry DMF (3 mL, 2 M) at 0 °C and under Ar atmosphere. The mixture was stirred for 10 min, then 4-bromobut-1-ene (0.43 mL, 4.06 mmol) was slowly added and the reaction was allowed to warm to rt. At 17 h, the reaction was re-cooled to 0 °C and quenched with 1 M HCl (4.8 mL). Then, Et₂O (5 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50) yielded **41** (336 mg, 35%) as a yellowish oil.

R_F: 0.56 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.90-2.24 (m, 4H, 2xH₃, 2xH₄), 3.02 (ddd, *J* = 23.0, 10.6, 3.6 Hz, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, MeOP), 3.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, MeOP), 5.01-5.06 (m, 2H, H₆), 5.69-5.83 (m, 1H, H₅).



5.3.20.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanoate (**42**)



According to the general procedure for epoxidations, alkene **10** (380 mg, 1.44 mmol) yielded, after flash chromatography (11 cm of height of silica gel, EtOAc), the epoxide **42** (325 mg, 80%) as a yellowish oil.

R_F: 0.37 (EtOAc).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.18 (s, 3H, H₇ or H₈, H-C_{18.6} ppm), 1.23 (s, 3H, H₇ or H₈, H-C_{24.7} ppm), 1.40-1.62 (m, 2H, H₄), 1.87-2.17 (m, 2H, H₃), 2.62-2.66 (m, 1H, H₅), 2.93-3.07 (m, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, MeOP), 3.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, MeOP).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 18.6 (q, d, $J_{C-P} = 3.5$ Hz, C₇ or C₈, C-H_{1.18} ppm), 24.1 (t, dd, $J_{C-P} = 16.6, 4.2$ Hz, C₃), 24.7 (q, C₇ or C₈, C-H_{1.23} ppm), 27.6 (t, dd, $J_{C-P} = 14.6, 14.6$ Hz, C₄), 44.6 (d, d, $J_{C-P} = 131.7$ Hz, C₂), 52.6 (q, CO₂Me), 53.4 (q, d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz, MeOP), 53.5 (q, $J_{C-P} = 6.3$ Hz, MeOP), 58.2 (s, d, $J_{C-P} = 26.1$ Hz, C₆), 63.3 (d, d, $J_{C-P} = 29.0$ Hz, C₅), 169.2 (s, d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, C₁).

Elemental analysis: calcd for C₁₁H₂₁O₆NaP C 47.14, H 7.55, found C 47.19, H 7.51.

HRMS: calcd for C₁₁H₂₁O₆NaP [(M + Na)⁺]: 303.0973, found 303.0966.

Servicio de Análisis Elemental IPNA-CSIC

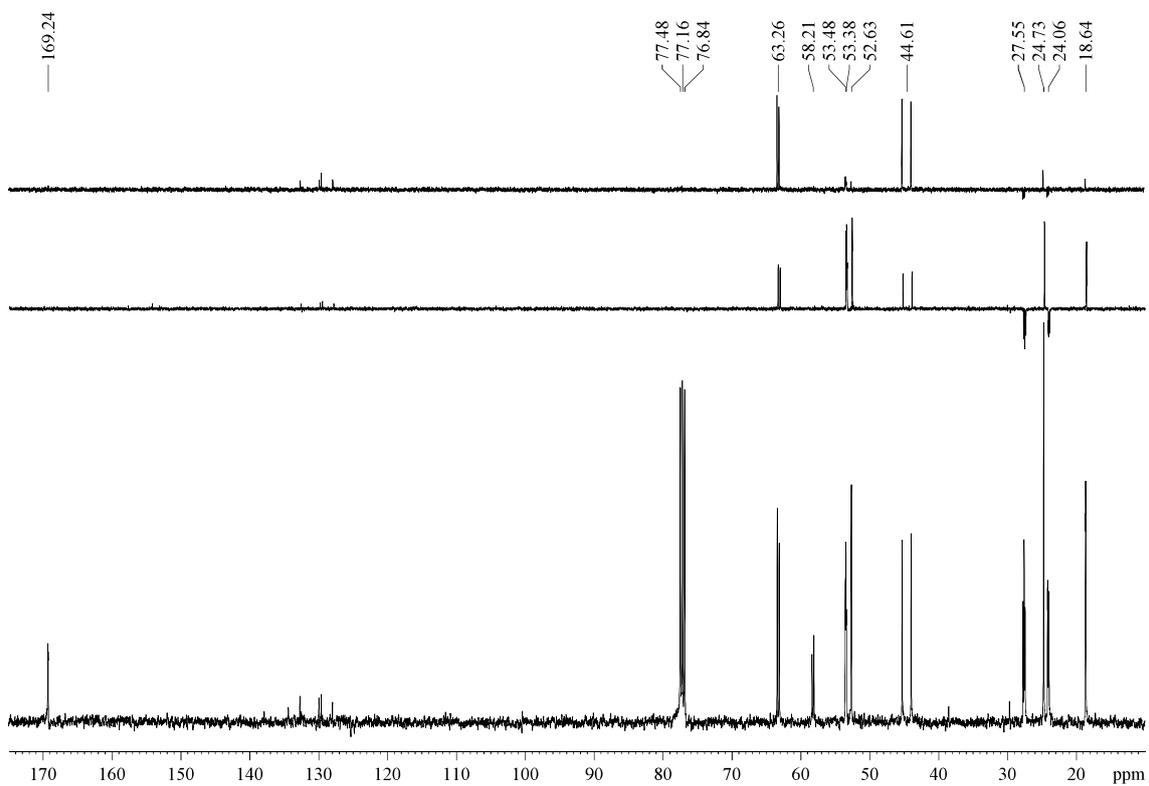
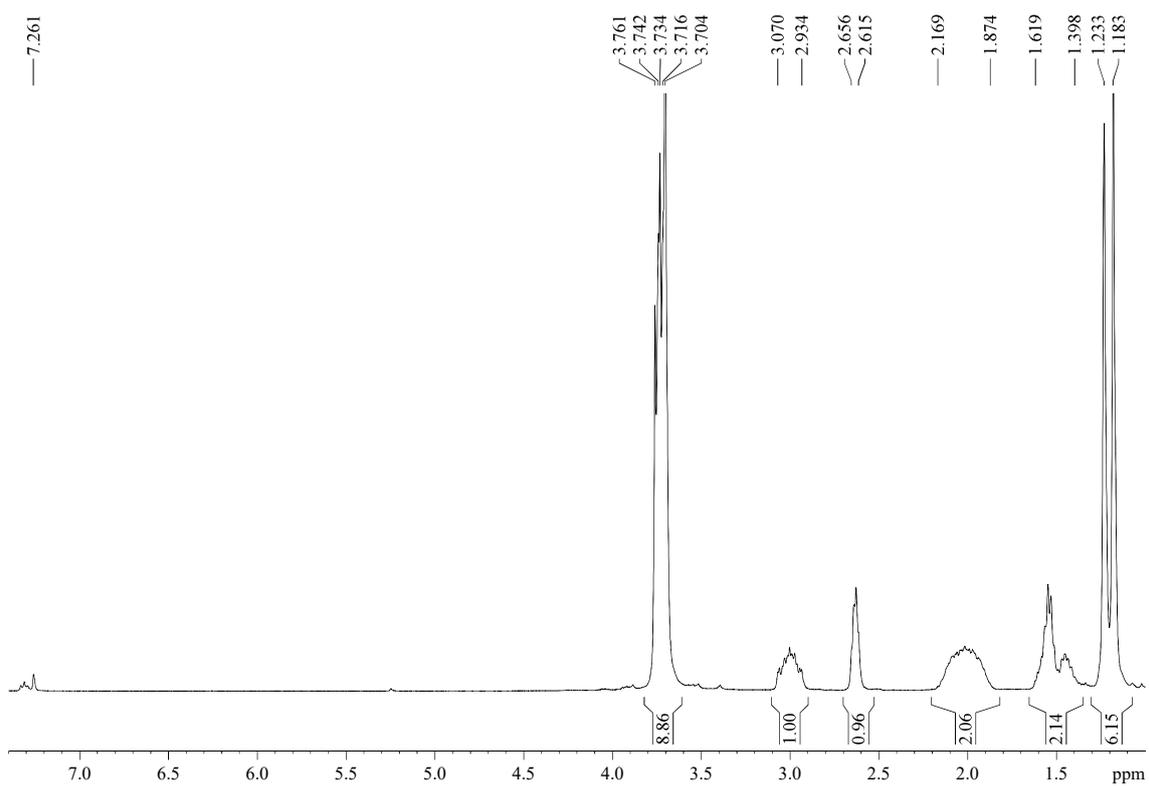
Masa	Ubicación	Masa mg	Nombre	Método
0.0010	15	1.0500	Sergio (SAM692)	CHNS 10/09/09

Carbono %
47.19

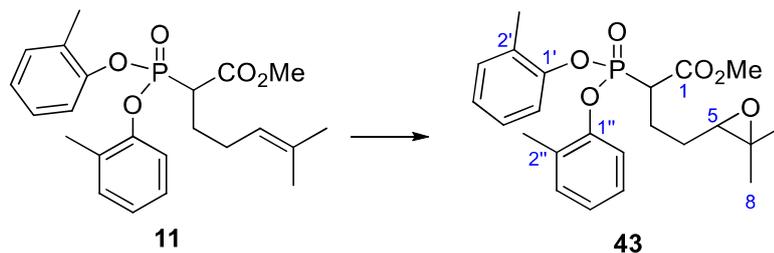


Hidrógeno %
7.513





5.3.21.- Methyl 2-(bis(*o*-tolyl)oxy)phosphoryl)-4-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)butanoate (**43**)



According to the general procedure for epoxidations, alkene **11** (835 mg, 2.00 mmol) yielded, after flash chromatography (12 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), the epoxide **43** (627 mg, 73%) as a yellowish oil.

R_F: 0.65 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.26 (s, 3H, H₇ or H₈, H-C_{18.6} ppm), 1.30 (s, 3H, H₇ or H₈, H-C_{24.7} ppm), 1.57-1.79 (m, 2H, H₄), 2.20 (s, 3H, MeAr), 2.25 (s, 3H, MeAr), 2.27-2.48 (m, 2H, H₃), 2.71-2.76 (m, 1H, H₅), 3.35-3.49 (m, 1H, H₂), 3.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H, CO₂Me), 7.03-7.07 (m, 2H, H_{4'}, H_{4''}), 7.08-7.12 (m, 2H, H_{5'}, H_{5''}), 7.15-7.18 (m, 2H, H_{3'}, H_{3''}), 7.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{6'}), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{6''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 16.3 (q, 2C, 2xMeAr), 18.6 (q, d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz, C₇ or C₈, C-H_{1.26} ppm), 24.2 (t, dd, *J*_{C-P} = 23.4, 4.2 Hz, C₃), 24.7 (q, C₇ or C₈, C-H_{1.30} ppm), 27.6 (t, d, *J*_{C-P} = 14.5 Hz, C₄), 45.6 (d, dd, *J*_{C-P} = 134.2, 3.7 Hz, C₂), 52.7 (q, CO₂Me), 58.2 (s, d, *J*_{C-P} = 31.1 Hz, C₆), 63.2 (d, d, *J*_{C-P} = 23.3 Hz, C₅), 120.1 (d, C_{6'}), 120.2 (d, C_{6''}), 125.2 (d, 2C, C_{4'}, C_{4''}), 127.1 (d, 2C, C_{5'}, C_{5''}), 129.2 (s, d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, C_{2''}), 129.3 (s, d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, C_{2'}), 131.4 (d, 2C, C_{3'}, C_{3''}), 148.9 (s, C_{1''}), 149.0 (s, C_{1'}), 168.4 (s, d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz, C₁).

Elemental analysis: calcd for C₂₃H₂₉O₆PNa C 63.88, H 6.76, found C 63.79, H 6.90.

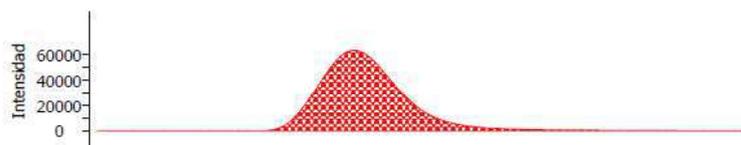
HRMS: calcd for C₂₃H₂₉O₆PNa [(M + Na)⁺]: 455.1599, found 455.1594.

Servicio de Análisis Elemental IPNA-CSIC

Sergio (SAM 306)

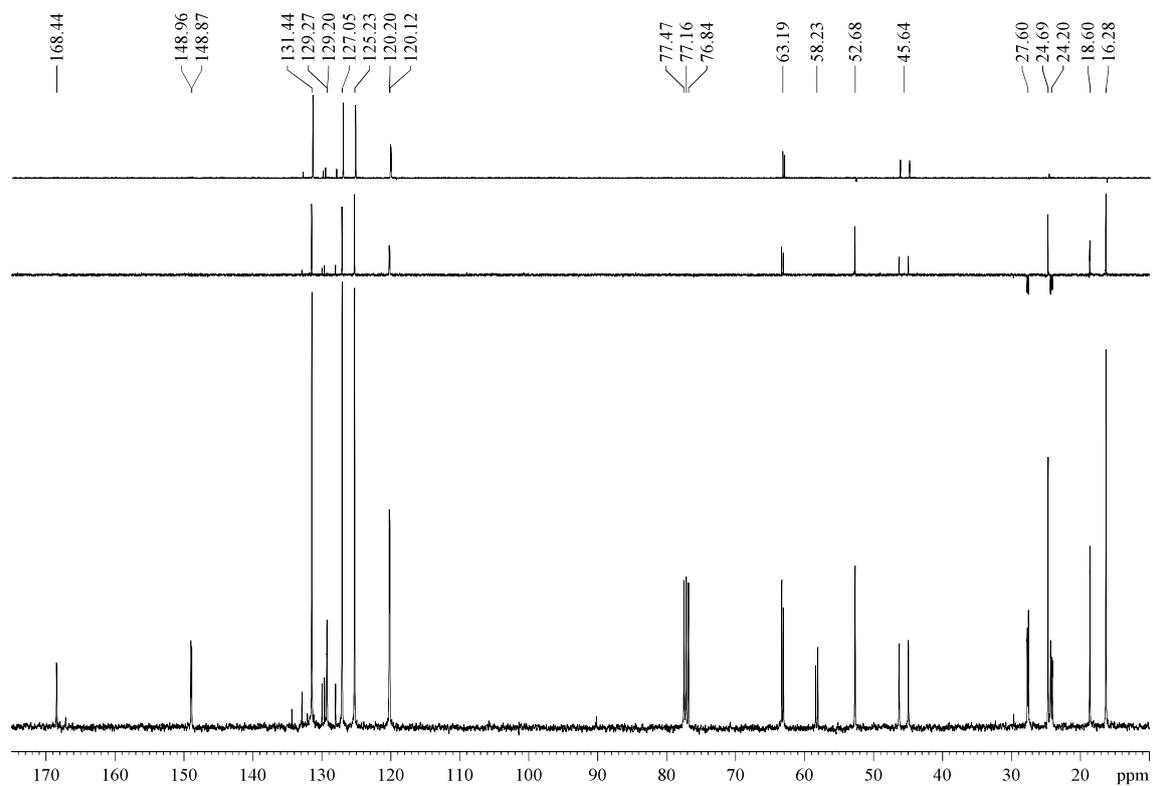
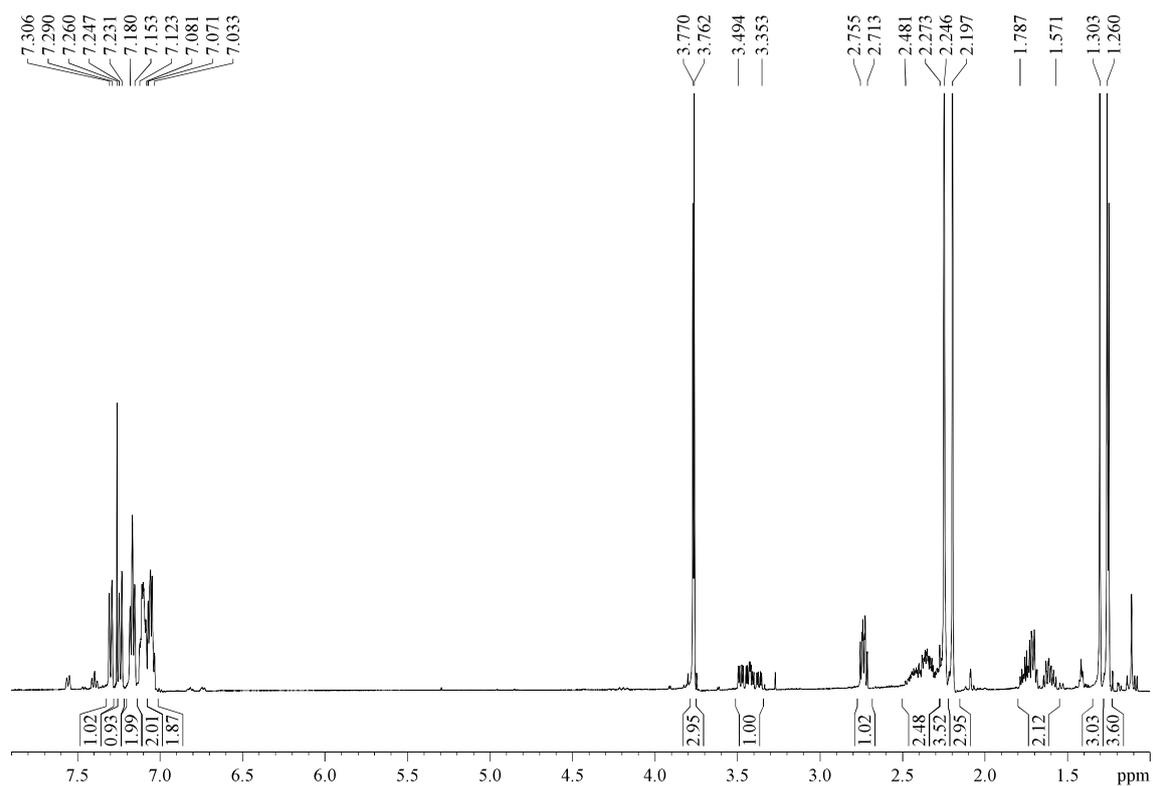
Masa	Ubicación	Masa mg	Nombre	Método
0.0012	16	1.1900	Sergio (SAM 306)	CHNS 10/09/09

Carbono %
63.79

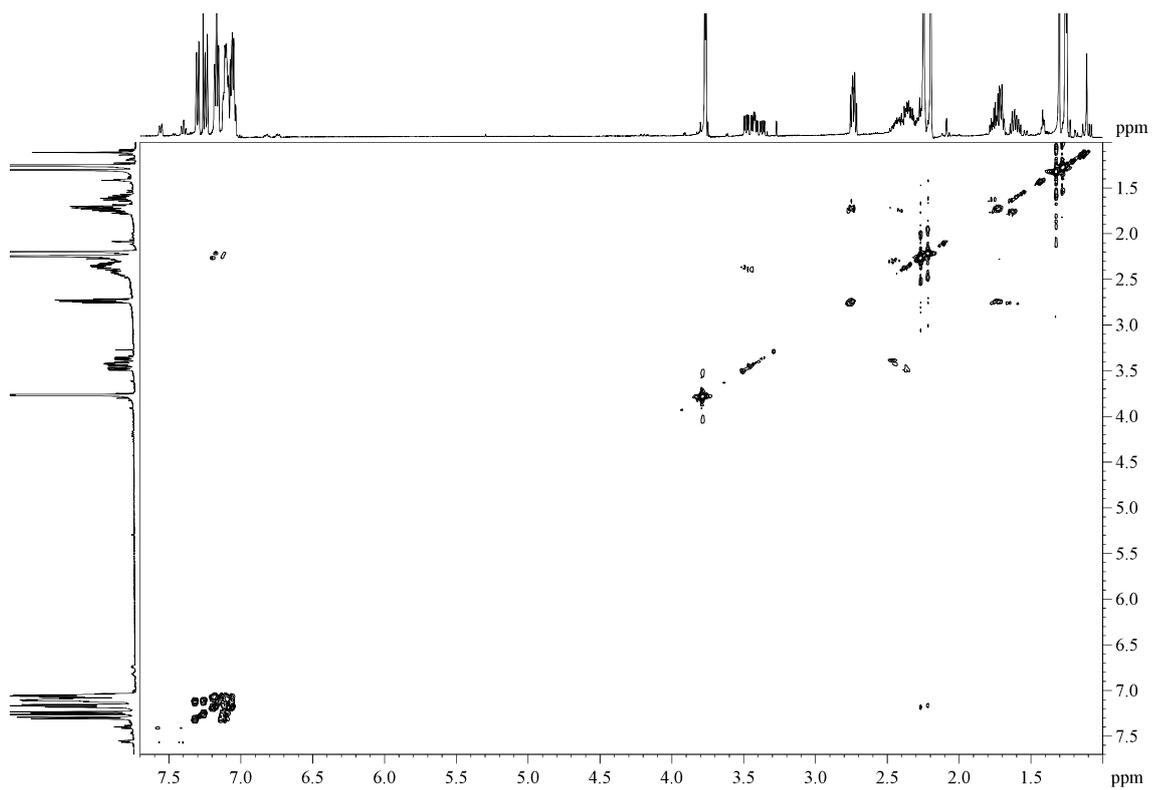


Hidrógeno %
6.900

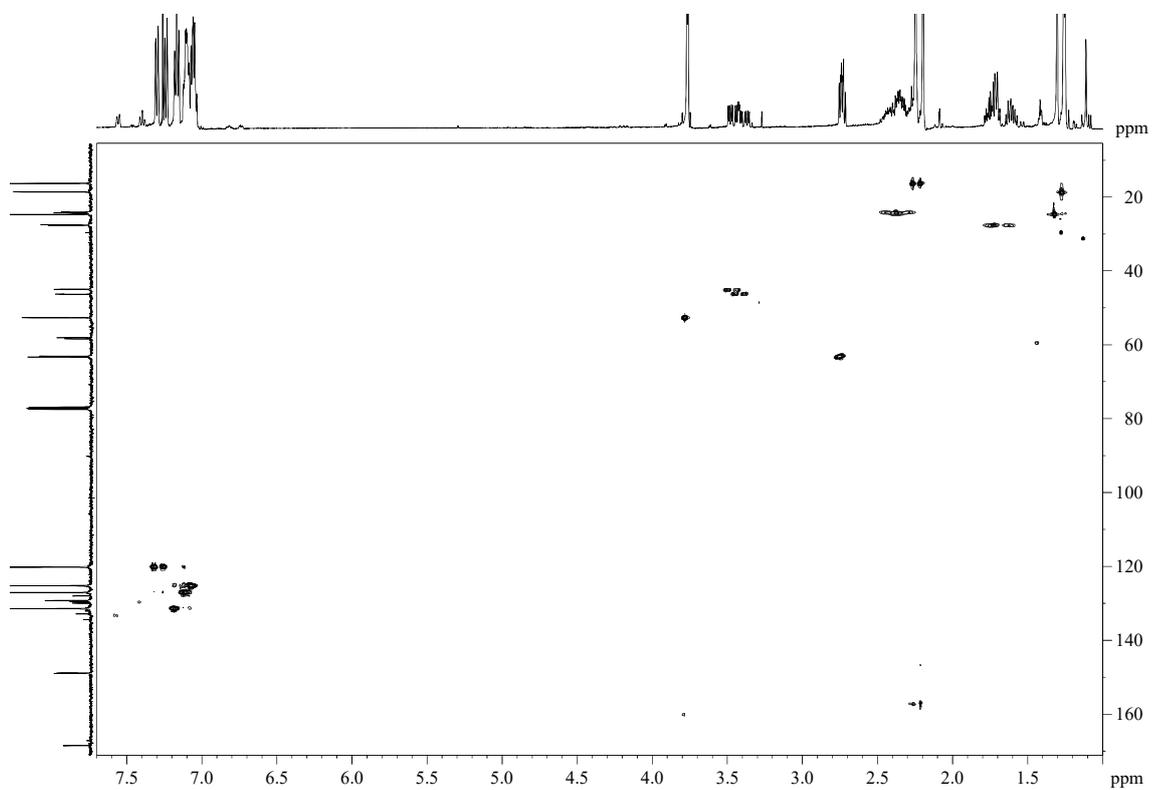




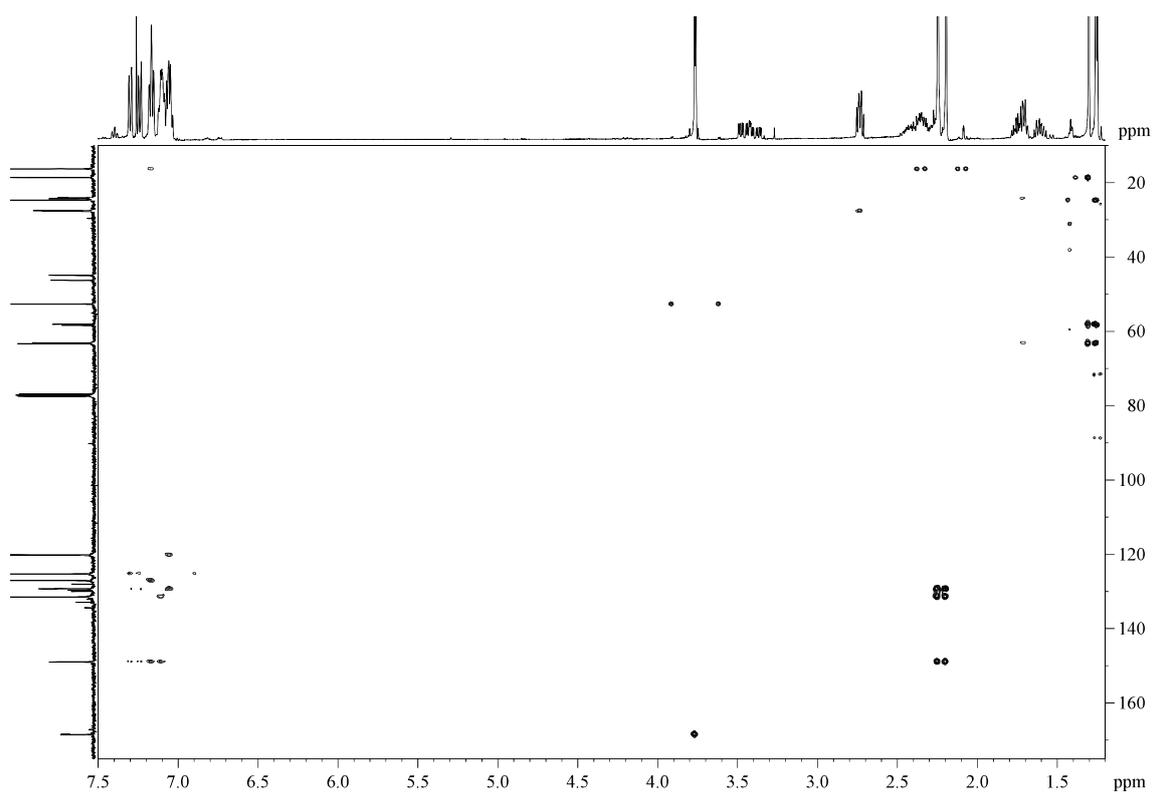
COSY



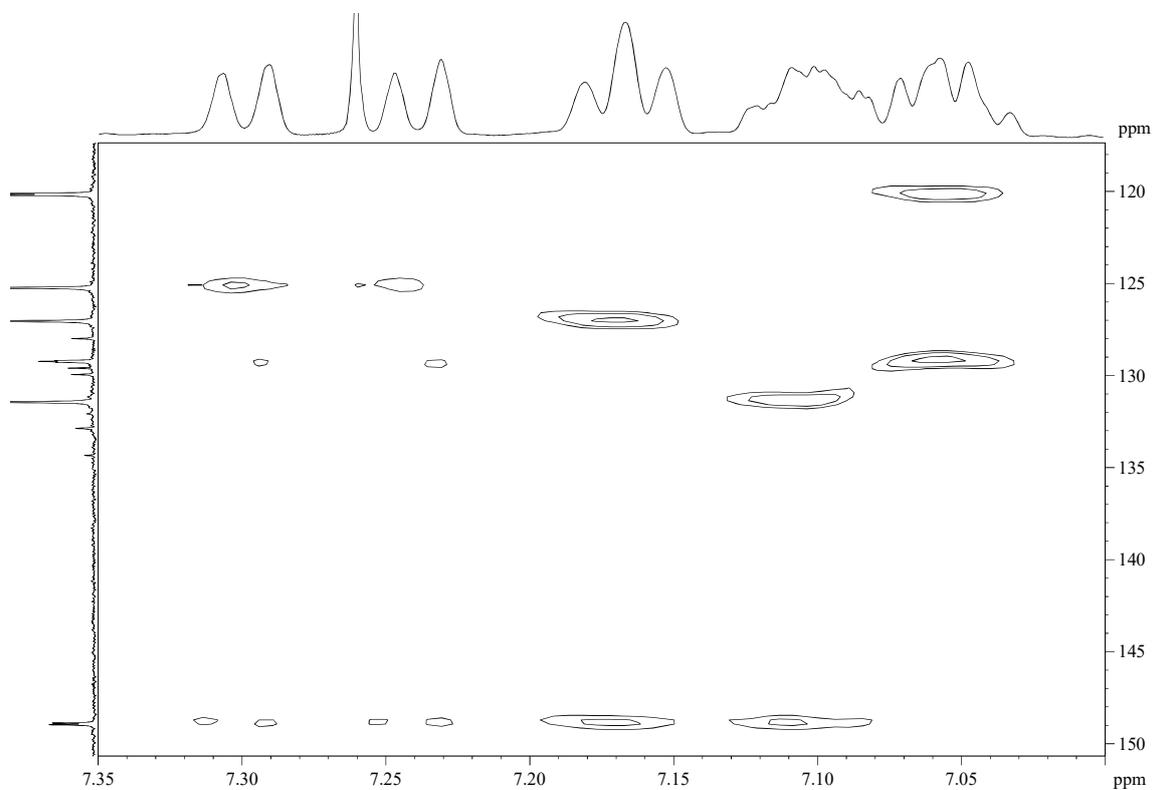
HSQC

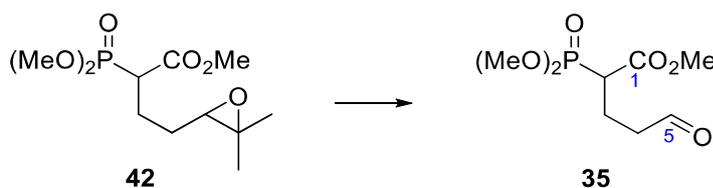


HMBC



HMBC (aromatic region detailed)



5.3.22.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-5-oxopentanoate (**35**)

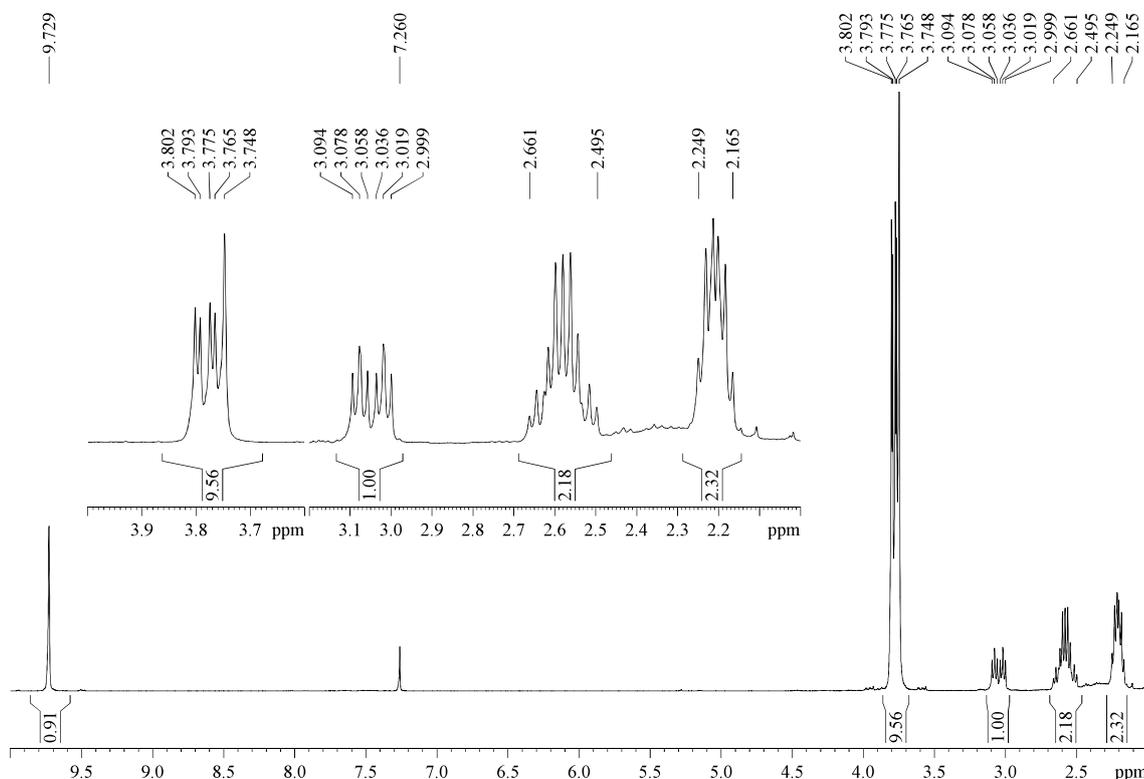
According to the general procedure for oxidative cleavage, epoxide **42** (300 mg, 1.07 mmol) allowed us to obtain the phosphonate-aldehyde **35** (253 mg, 100%) as a yellowish oil. Purity of **35** was checked by NMR analysis and then was immediately submitted to the next reaction. Stored under Ar at rt, **35** is stable at least for one week.

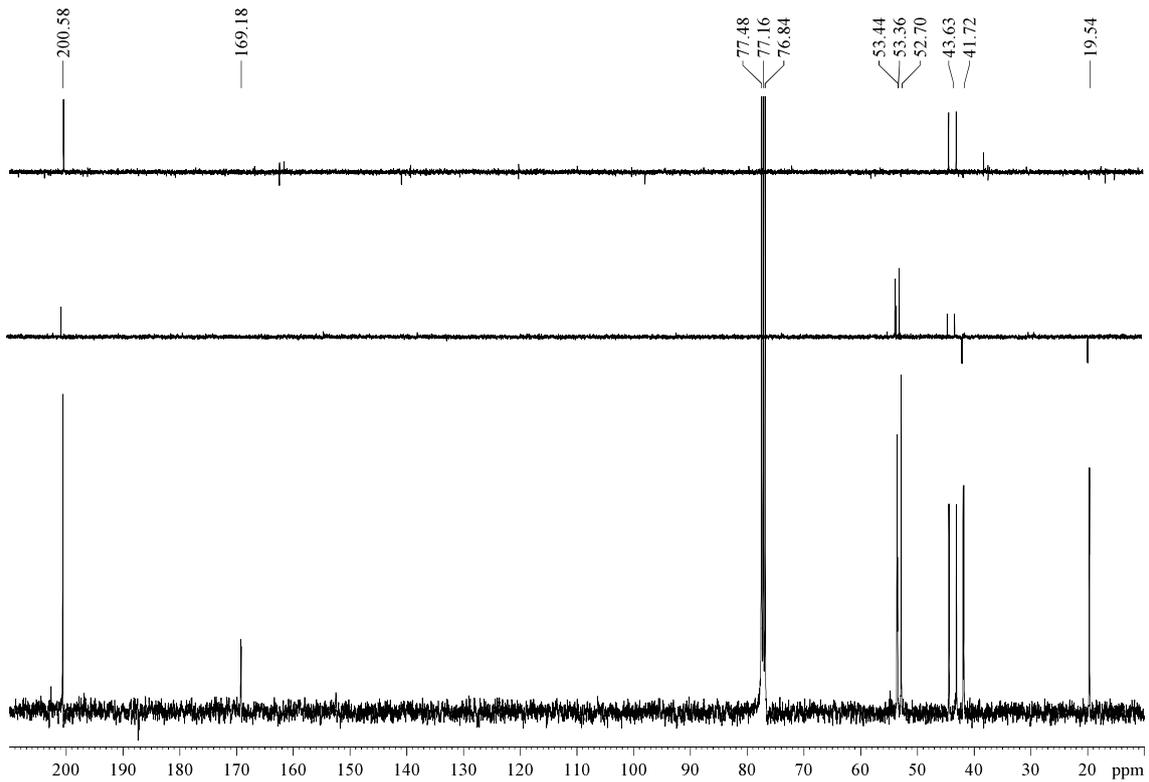
R_F: 0.38 (EtOAc).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 2.17-2.25 (m, 2H, H₄), 2.50-2.66 (m, 2H, H₃), 3.40 (dt, $J = 23.2, 7.3$ Hz, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H, MeOP), 3.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H, MeOP), 9.73 (s, 1H, H₅).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 19.5 (t, d, $J_{C-P} = 4.3$ Hz, C₃), 41.7 (t, d, $J_{C-P} = 12.5$ Hz, C₄), 43.6 (d, d, $J_{C-P} = 132.0$ Hz, C₂), 52.6 (q, CO₂Me), 53.36 (q, d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz, MeOP), 53.44 (q, $J_{C-P} = 6.6$ Hz, MeOP), 169.2 (s, d, $J_{C-P} = 4.9$ Hz, C₁), 200.4 (d, C₅).

HRMS: calcd for C₈H₁₅O₆NaP [(M + Na)⁺]: 261.0504, found 261.0509.





Multiple Mass Analysis: 2 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

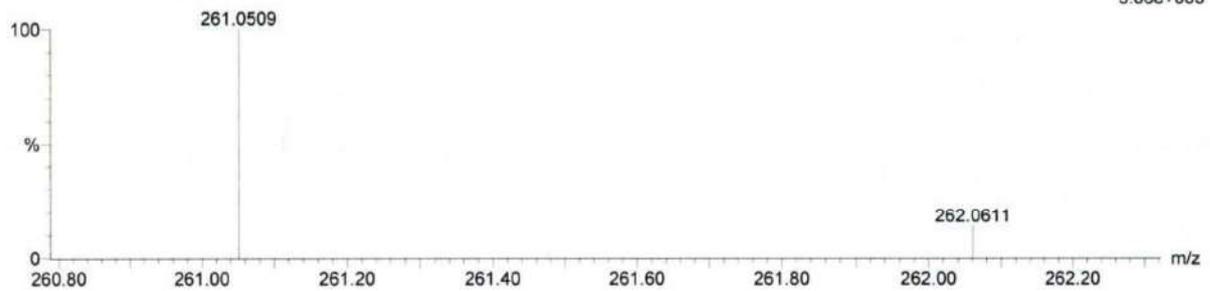
753 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-60 H: 0-120 N: 0-1 O: 0-11 Na: 0-1 P: 0-1

ESI- 245 Sergio (SAM 693) 81 (3.536)

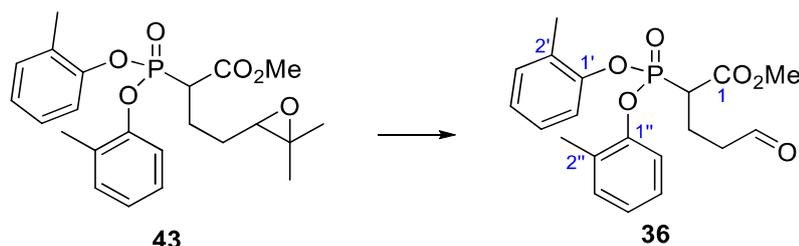
1: TOF MS ES+
5.86e+003



Minimum: 5.00
Maximum: 100.00

100.0 5.0 -10.0
1000.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
261.0509	100.00	261.0504	0.5	1.9	1.5	46.8	<u>C8</u> <u>H15</u> <u>O6</u> <u>Na</u> <u>P</u>
262.0611	14.15	262.0609	0.2	0.8	5.5	n/a	<u>C11</u> <u>H14</u> <u>N</u> <u>O3</u> <u>Na</u> <u>P</u>

5.3.23.- Methyl 2-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-5-oxopentanoate (**36**)

According to the general procedure for oxidative cleavage, epoxide **43** (563 mg, 1.30 mmol) allowed us to obtain the phosphonate-aldehyde **36** (433 mg, 85%) as a yellowish oil. Purity of **36** was checked by NMR analysis, and was employed in subsequent reactions without further purification. Stored under Ar and at $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$, **36** was stable for at least two years.

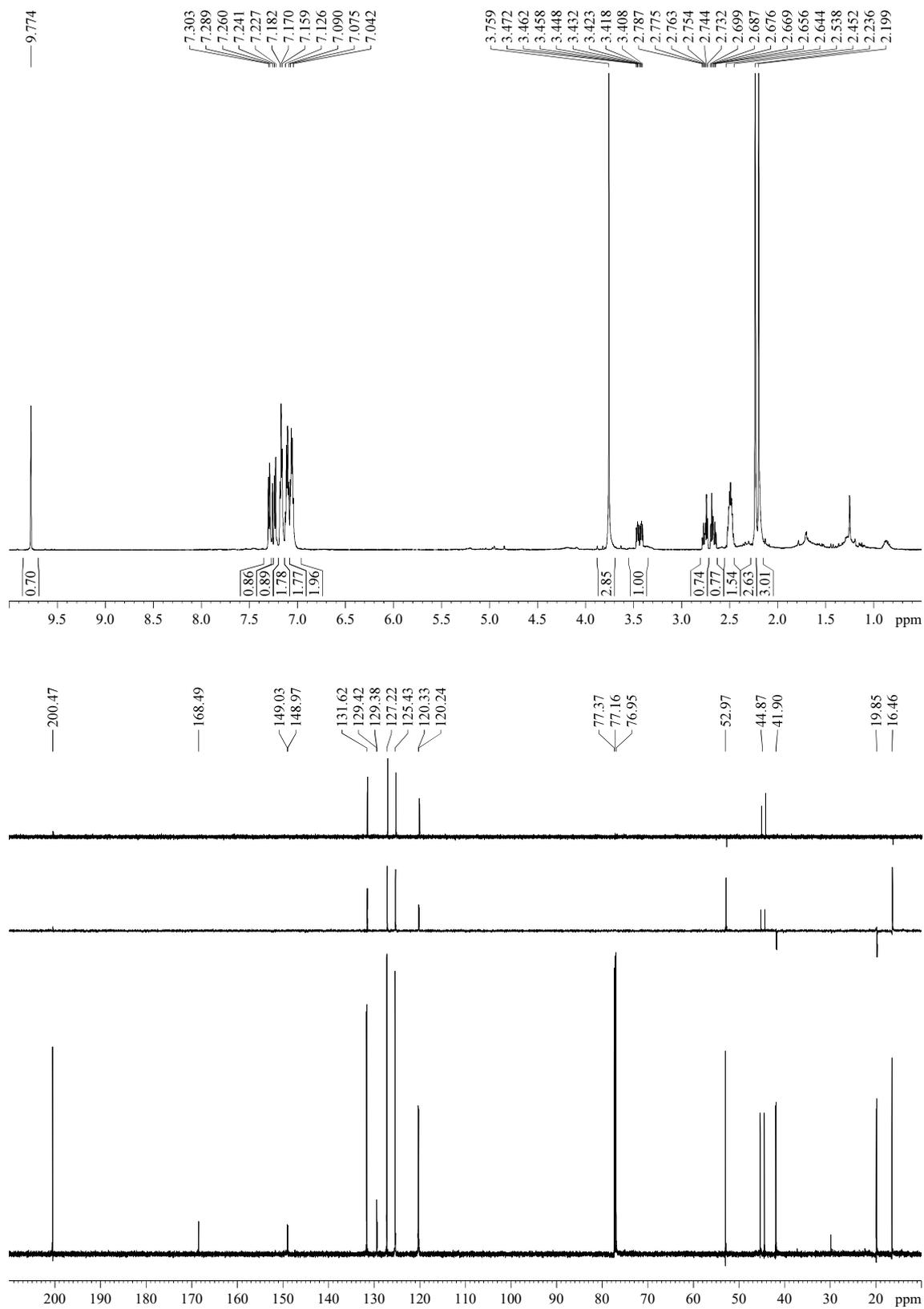
Appearance: yellow oil.

R_F: 0.15 (*n*-hexane/EtOAc 90/10 two times).

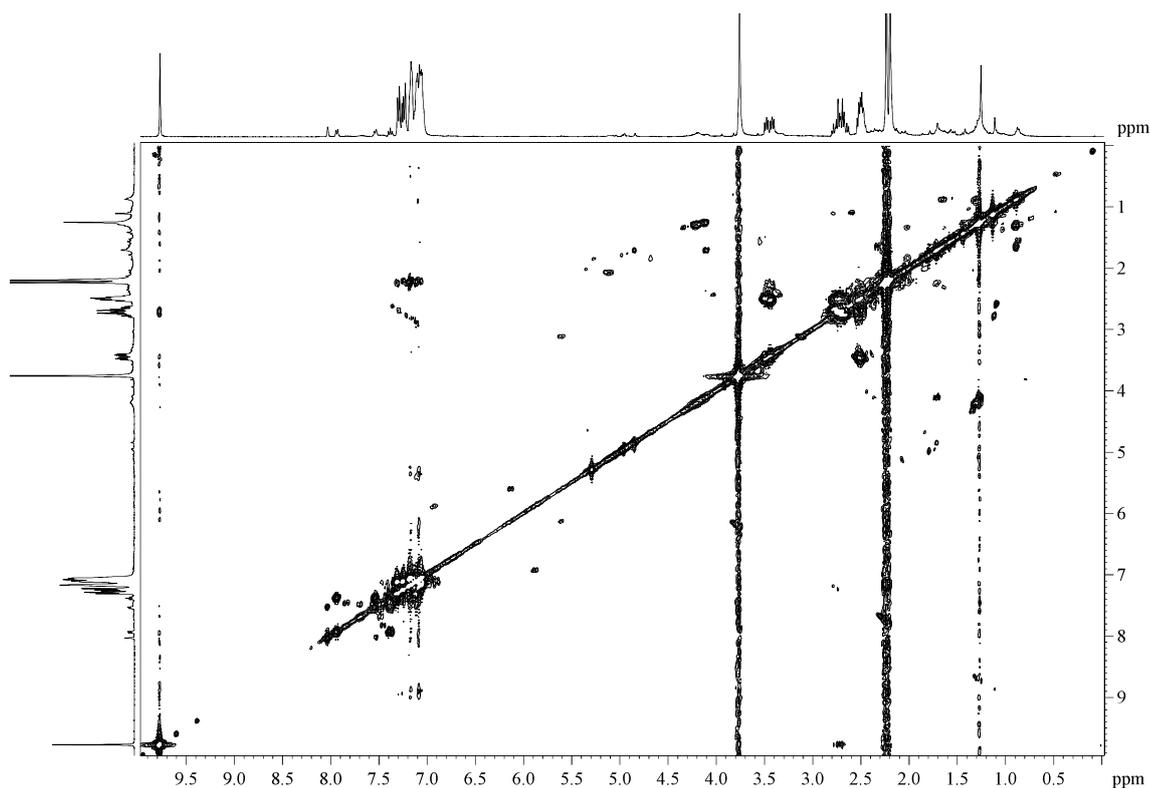
¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 2.20 (s, 3H, MeAr), 2.24 (s, 3H, MeAr), 2.45-2.54 (m, 2H, H₃), 2.67 (dt, $J = 19.0, 7.1$ Hz, 1H, H₄), 2.76 (dt, $J = 19.0, 7.0$ Hz, 1H, H₄), 3.44 (ddd, $J = 23.9, 8.3, 6.4$ Hz, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 7.04-7.08 (m, 2H, H_{4'}, H_{4''}), 7.09-7.13 (m, 2H, H_{5'}, H_{5''}), 7.16-7.18 (m, 2H, H_{3'}, H_{3''}), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{6'} or H_{6''}), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{6'} or H_{6''}), 9.77 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 16.5 (q, 2C, 2xMeAr), 19.9 (t, d, $J_{C-P} = 4.2$ Hz, C₃), 41.9 (t, d, $J_{C-P} = 13.4$ Hz, C₄), 44.9 (d, d, $J_{C-P} = 134.9$ Hz, C₂), 52.9 (q, CO₂Me), 120.2 (d, d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, C_{6'}), 120.3 (d, d, $J_{C-P} = 2.7$ Hz, C_{6''}), 125.4 (d, 2C, C_{4'}, C_{4''}), 127.2 (d, 2C, C_{5'}, C_{5''}), 129.3 (s, d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz, C_{2'}), 129.4 (s, d, $J_{C-P} = 2.8$ Hz, C_{2''}), 131.6 (d, 2C, C_{3'}, C_{3''}), 148.97 (s, d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz, C_{1'}), 149.03 (s, d, $J_{C-P} = 1.7$ Hz, C_{1''}), 168.5 (s, d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz, C₁), 200.5 (d, C₅).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₃O₆PNa [(M + Na)⁺]: 413.1130, found 413.1135.



COSY

**Multiple Mass Analysis: 5 mass(es) processed**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

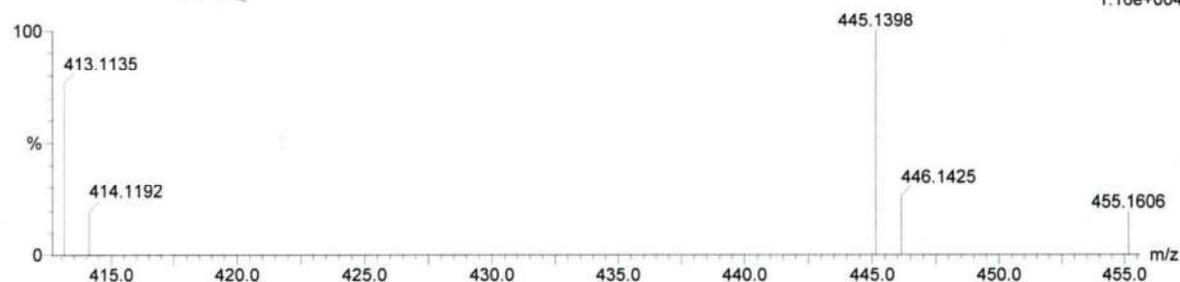
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

2873 formula(e) evaluated with 11 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-60 H: 0-120 N: 0-1 O: 0-11 P: 0-1 Na: 0-1

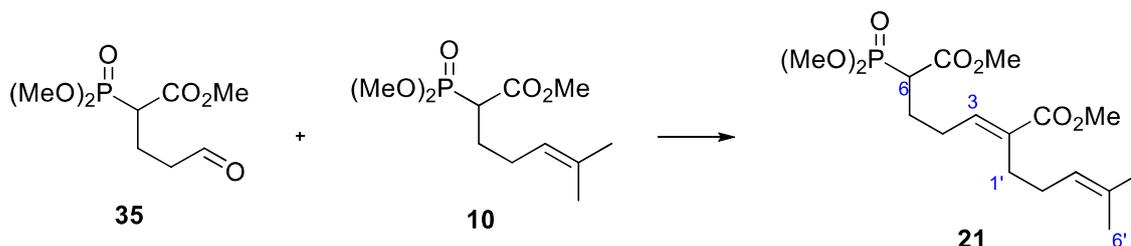
ESI- 256 Sergio (SAM 308D) 87 (3.032)

2: TOF MS ES+
1.16e+004

Minimum: 10.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
413.1135	76.50	413.1130	0.5	1.2	9.5	12.1	C20 H23 O6 P Na
		413.1154	-1.9	-4.6	18.5	29.0	C27 H18 O3 Na
		413.1154	-1.9	-4.6	12.5	1.1	C22 H22 O6 P
414.1192	19.65	414.1189	0.3	0.7	12.5	n/a	C21 H20 N O8
445.1398	100.00	445.1392	0.6	1.3	8.5	8.3	C21 H27 O7 P Na
		445.1416	-1.8	-4.0	17.5	48.8	C28 H22 O4 Na
		445.1416	-1.8	-4.0	11.5	0.8	C23 H26 O7 P
446.1425	26.16	446.1427	-0.2	-0.4	8.5	n/a	C20 H25 N O9 Na
455.1606	19.28	455.1599	0.7	1.5	9.5	n/a	C23 H29 O6 P Na
		455.1623	-1.7	-3.7	18.5	n/a	C30 H24 O3 Na
		455.1624	-1.8	-4.0	12.5	n/a	C25 H28 O6 P

5.3.24.- Dimethyl (*E*)-6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**21**)



Phosphonate **10** (27 mg, 0.10 mmol) and phosphonate-aldehyde **36** (26 mg, 0.11 mmol) were submitted to the general procedure A for the HWE reactions, with the following modifications: addition of the reagents was performed at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the temperature was allowed to warm to rt; after 2 h, the reaction was refluxed for 20 h. After the work-up, the $^1\text{H-NMR}$ analysis revealed a 4/1 mixture of phosphonates **21** and **32**, together with a remaining amount of the phosphonate **10**. It was estimated a yield of 20%, and the mixture was employed in the next reaction without further purification.

R_f : 0.54 (EtOAc).

HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{NaP}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$: 399.1549, found 399.1559.

Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

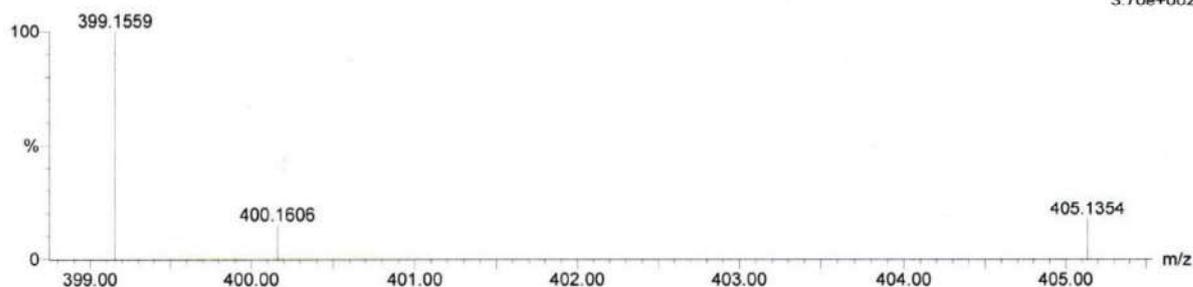
1611 formula(e) evaluated with 6 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

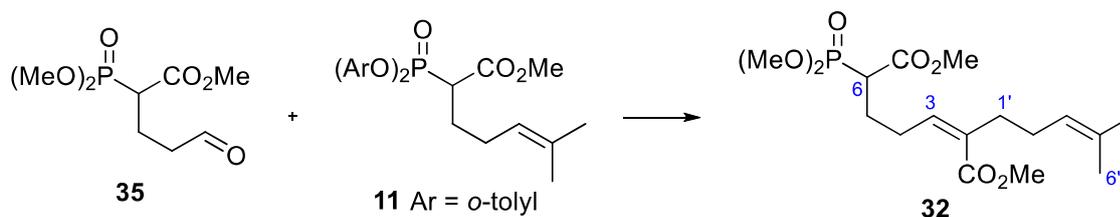
C: 0-60 H: 0-120 N: 0-1 O: 0-11 Na: 0-1 P: 0-1

ESI- 257 Sergio (SAM 695) 53 (1.846)

2: TOF MS ES+
3.70e+002



Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
399.1559	100.00	399.1549	1.0	2.5	3.5	2.1	C ₁₇ H ₂₉ O ₇ Na P
		399.1572	-1.3	-3.3	12.5	12.2	C ₂₄ H ₂₄ O ₄ Na
		399.1573	-1.4	-3.5	6.5	4.3	C ₁₉ H ₂₈ O ₇ P
400.1606	15.05	400.1608	-0.2	-0.5	6.5	n/a	C ₁₈ H ₂₆ N O ₉
405.1354	17.77	405.1338	1.6	3.9	14.5	n/a	C ₂₄ H ₂₁ O ₆
		405.1373	-1.9	-4.7	2.5	n/a	C ₁₅ H ₂₆ O ₁₁ Na

5.3.25.- (Z)-Dimethyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**32**)

Phosphonate **11** (38.5 mg, 0.09 mmol) and phosphonate-aldehyde **35** (22 mg, 0.09 mmol) were submitted to the general procedure B for the HWE reactions, with the following modifications: addition of the reagents was performed at rt and then the reaction was refluxed for 1 h. After purification by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 20/80), phosphonates **32** and **21** were obtained, in a proportion 1.6/1, as an inseparable mixture (11.5 mg, 33%) with the appearance of a yellow oil. Description of the major product is given.

R_F: 0.35 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.57 (s, 3H, H_{6'}), 1.67 (s, 3H, H_{5'}), 2.04-2.10 (m, 2H, H_{2'}), 2.22-2.40 (m, 4H, H_{1'}, H₅), 2.43-2.57 (m, 2H, H₄), 2.96-3.05 (m, 1H, H₆), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, MeOP), 3.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, MeOP), 5.04-5.13 (m, 1H, H_{3'}), 5.75-5.88 (m, 1H, H₃).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.7 (t, d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, C₅), 27.8 (t, C_{2'}), 28.3 (t, d, *J*_{C-P} = 15.6 Hz, C₄), 34.9 (t, C_{1'}), 44.6 (d, d, *J*_{C-P} = 132.6 Hz, C₆), 51.4 (q, C₁(O)OMe), 52.7 (q, C₇(O)OMe), 53.5 (q, d, *J*_{C-P} = 6.5 Hz, MeOP), 53.6 (q, d, *J*_{C-P} = 6.5 Hz, MeOP), 123.4 (d, C_{3'}), 132.5 (s, C₂ or C_{4'}), 133.5 (s, C₂ or C_{4'}), 139.5 (d, C₃), 168.3 (s, C₁), 169.5 (s, d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, C₇).

Elemental analysis: calcd for C₁₇H₂₉O₇PNa C 54.25, H 7.77, found C 54.19, H 8.12.

HRMS: calcd for C₁₇H₂₉O₇PNa [(M + Na)⁺]: 399.1549, found 399.1556.

Servicio de Análisis Elemental IPNA-CSIC

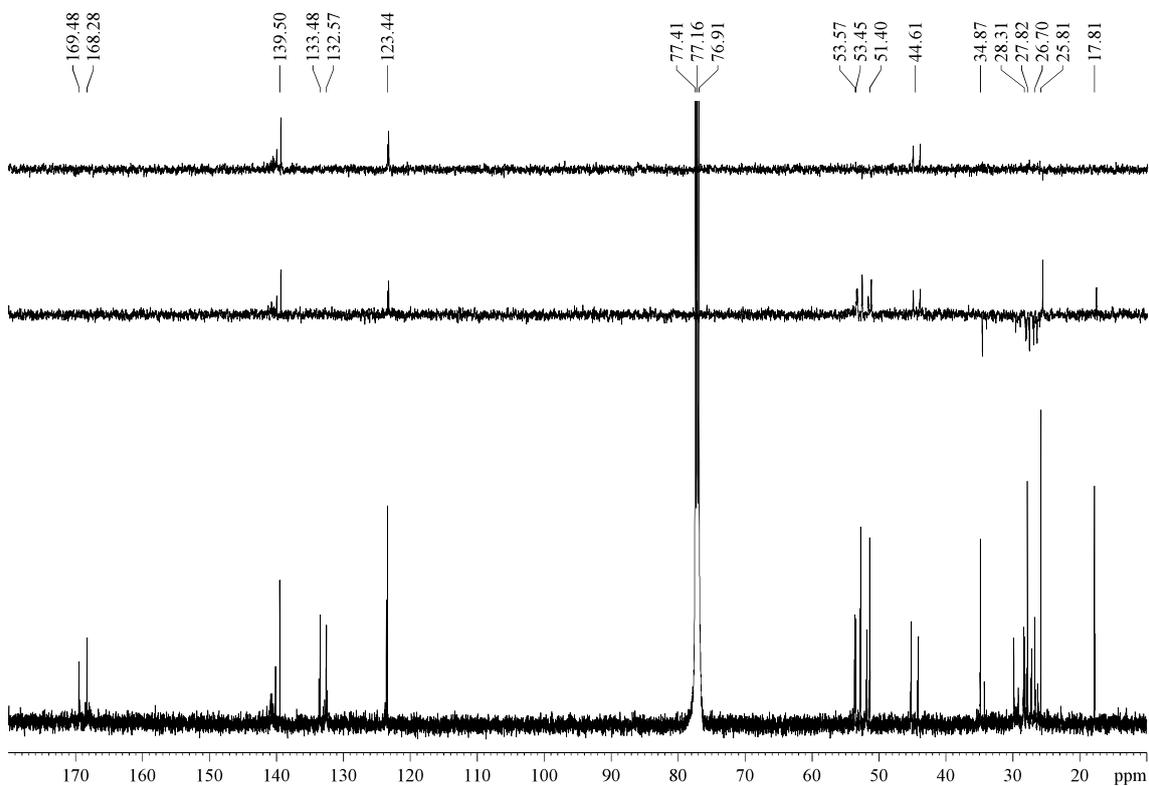
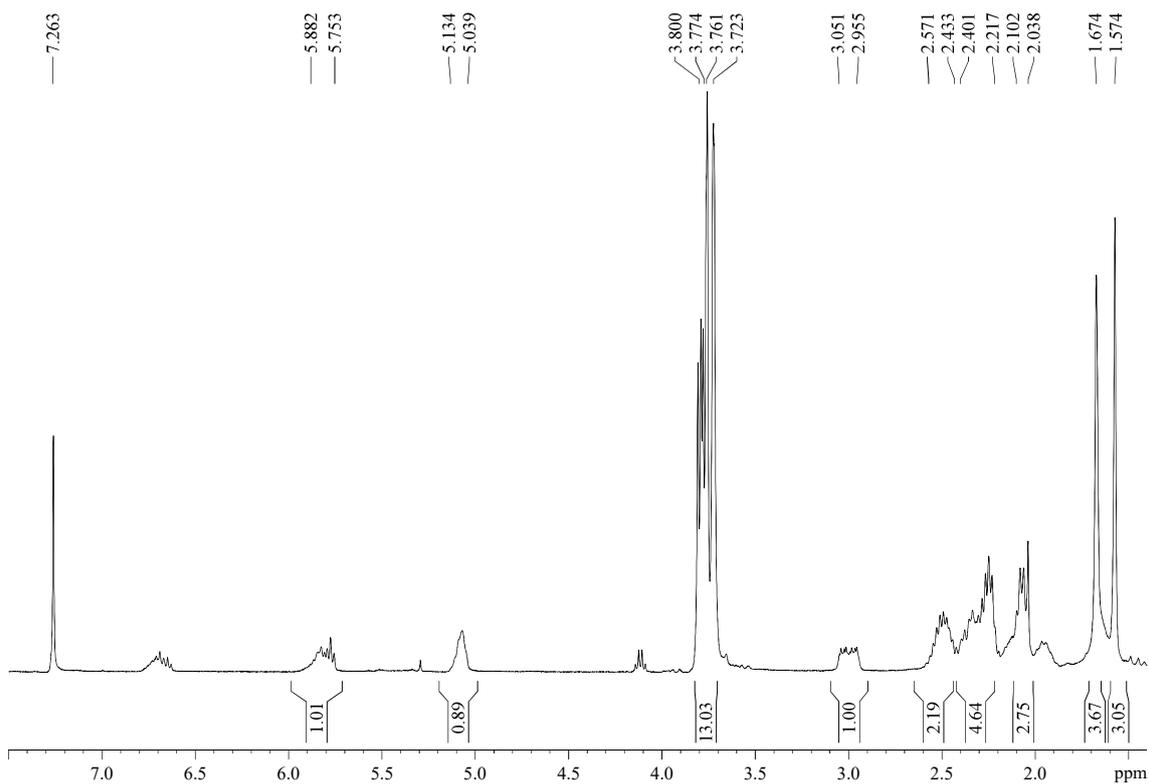
Masa	Ubicación	Masa mg	Nombre	Método
0.0018	17	1.7720	Sergio (SAM 331C)	CHNS 10/09/09

Carbono %
54.10

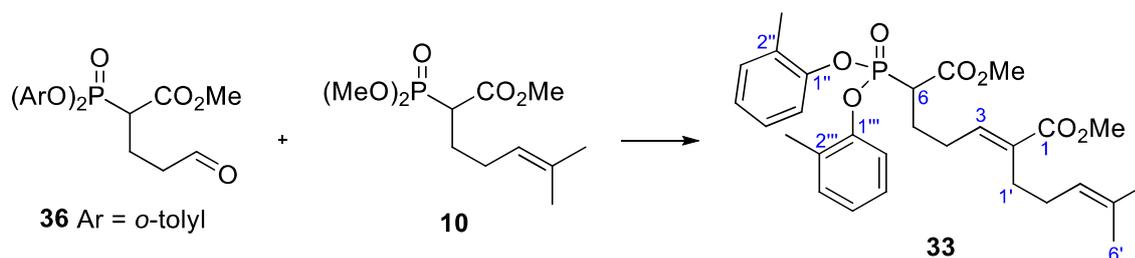


Hidrógeno %
8.101





5.3.26.- Dimethyl (*E*)-6-(bis(*o*-tolyl)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**33**)



Phosphonate **10** (58.8 mg, 0.22 mmol) and phosphonate-aldehyde **36** (86.8 mg, 0.22 mmol) were submitted to the general procedure A for the HWE reactions, with the following modifications: addition of the reagents was performed at rt and then the reaction was refluxed for 4 h. After purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), phosphonates **33** and **34** were obtained, in a 1.5/1 proportion, as an inseparable mixture (12.9 mg, 11%) with the appearance of a yellow oil. Description of the major product is given.

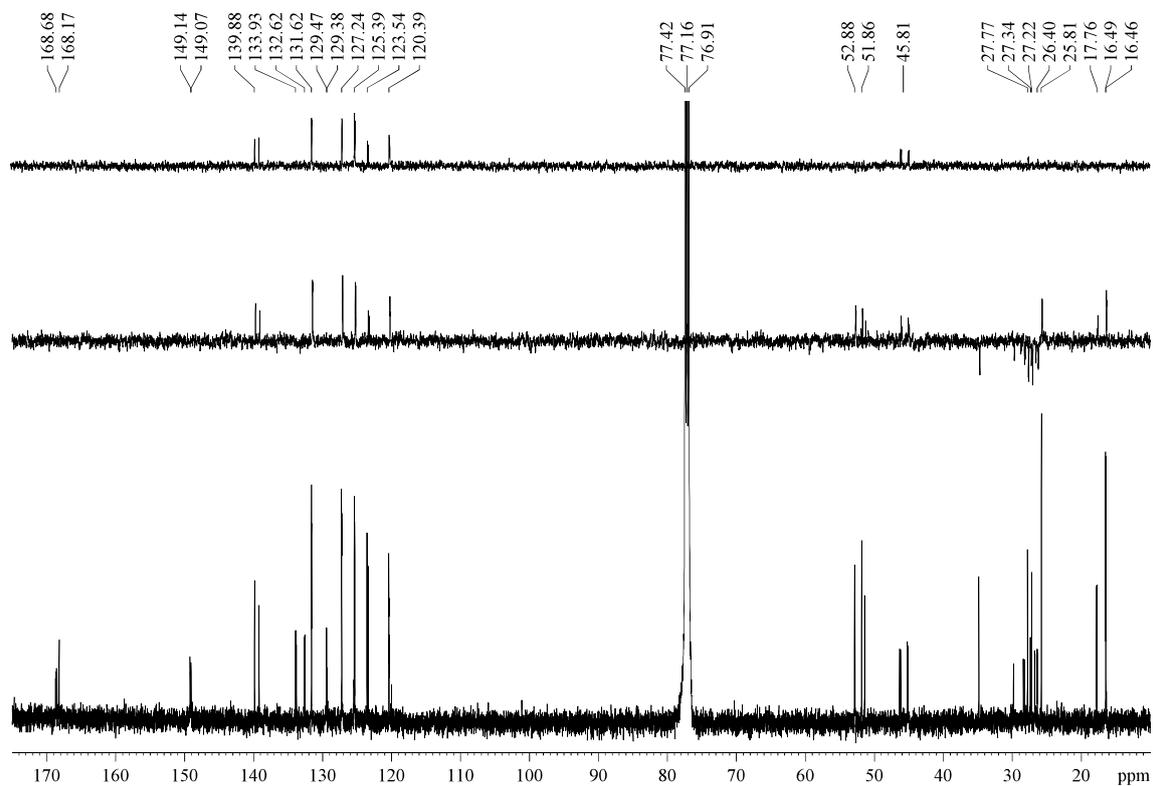
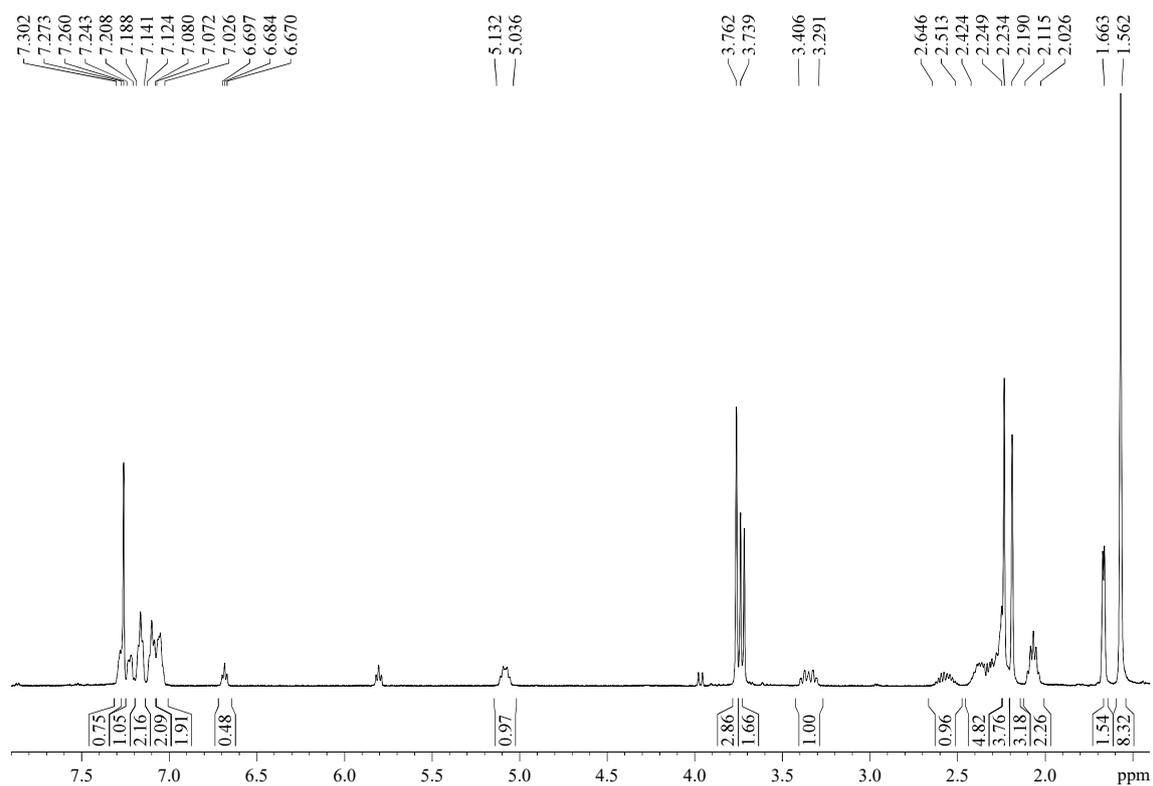
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃):⁶³ 1.56 (s, 3H, H_{6'}), 1.66 (s, 3H, H_{5'}), 2.03-2.12 (m, 2H, H_{2'}), 2.19 (s, 3H, MeAr), 2.23 (s, 3H, MeAr), 2.25-2.42 (m, 5H, H_{1'}, 1xH₄, H₅), 2.51-2.65 (m, 1H, H₄), 3.29-3.41 (m, 1H, H₆), 3.74 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.76 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.04-5.13 (m, 1H, H_{3'}), 6.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{3'}), 7.03-7.07 (m, 2H, H_{4''}, H_{4'''}), 7.08-7.12 (m, 2H, H_{5''}, H_{5'''}), 7.14-7.19 (m, 2H, H_{3''}, H_{3'''}), 7.21-7.24 (m, 1H, H_{6''}), 7.27-7.30 (m, 1H, H_{6'''}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 16.46 (q, MeAr), 16.49 (q, MeAr), 17.8 (q, C_{6'}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.4 (t, d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, C₅), 27.2 (t, C_{1'}), 27.3 (t, d, *J*_{C-P} = 15.5 Hz, C₄), 27.8 (t, C_{2'}), 45.8 (d, d, *J*_{C-P} = 134.9 Hz, C₆), 51.9 (q, C₁(O)OMe), 52.9 (q, C₇(O)OMe), 120.4 (d, d, *J*_{C-P} = 2.1 Hz, 2C, C_{6''}, C_{6'''}), 123.5 (d, C_{3'}), 125.4 (d, 2C, C_{4''}, C_{4'''}), 127.2 (d, 2C, C_{5''}, C_{5'''}), 129.4 (s, d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz, C_{2''} or C_{2'''}), 129.5 (s, d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz, C_{2''} or C_{2'''}), 131.6 (d, 2C, C_{3''}, C_{3'''}), 132.6 (s, C_{4'}), 133.9 (s, C₂), 139.9 (d, C₃), 149.07 (s, C_{1''} or C_{1'''}), 149.14 (s, C_{1''} or C_{1'''}), 168.2 (s, C₁), 168.7 (s, d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz, C₇).

HRMS: calcd for C₂₉H₃₇O₇PNa [(M + Na)⁺]: 551.2170, found 551.2163.

⁶³ A 1/1 relation of isomers *E/Z* (50:50 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(Z)} (5.80 (t, *J* = 7.5 Hz)).



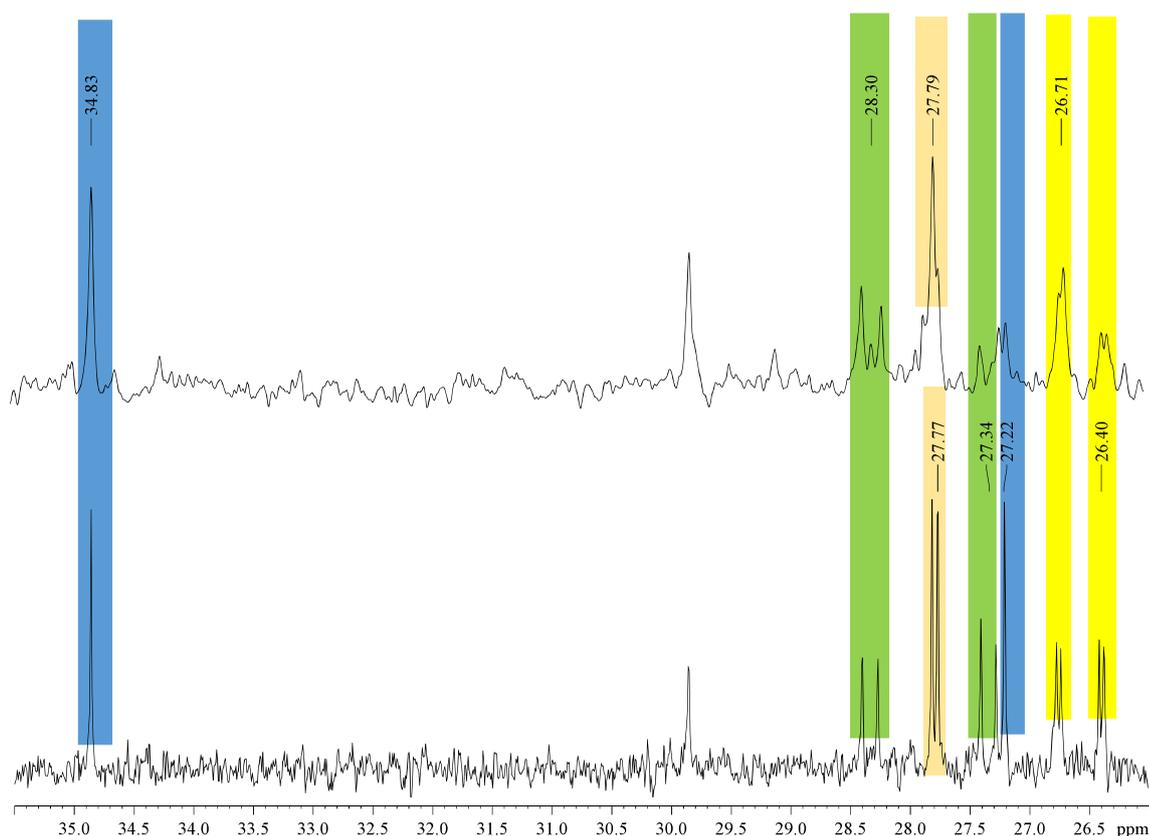
Detailed ^{13}C -NMR spectrum: region between $\delta = 23$ -36 ppm

For the title compound, in this region appears the signals more sensitive to the changes in the geometry of the double bond in the position 2: C_4 , C_5 , $\text{C}_{1'}$ and $\text{C}_{2'}$.⁶⁴ All the reaction directed to the synthesis of the title compound and its 2-isomer yielded mixtures of the *E/Z* isomers in the position 2. This discussion helped us to assign the signals of one and the other isomer.

The lower spectrum is from **sam-313R-B** and it shows a 1/1 mixture of the 2*E*/2*Z* isomers of the title compound. Only signals of the 2*E*-isomer has been labeled: 26.4 (yellow, C_5), 27.2 (blue, $\text{C}_{1'}$), 27.3 (green, C_4) and 27.8 (orange, $\text{C}_{2'}$).

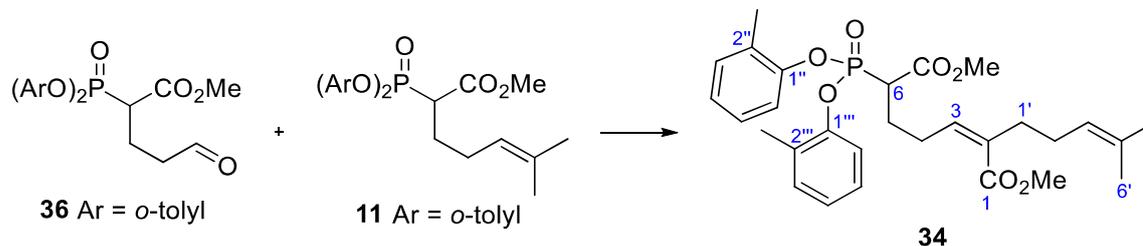
The upper spectrum is from **sam314C** and it shows a 2.5/1 mixture of the 2*Z*/2*E* isomers of the title compound. Only signals of the 2*Z*-isomer has been labeled: 26.7 (yellow, C_5), 27.8 (orange, $\text{C}_{2'}$), 28.3 (green, C_4), 34.8 (blue, $\text{C}_{1'}$),

The colour bars highlight the differences between the shifts of the above mentioned signals. It should be pointed out that the difference is higher for $\text{C}_{1'}$ (blue bar).



⁶⁴ In addition to the more evident C_3 .

5.3.27.- (Z)-Dimethyl 6-(bis(*o*-tolyl)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**34**)



Phosphonate **11** (104 mg, 0.25 mmol) and phosphonate-aldehyde **36** (97 mg, 0.25 mmol) were submitted to the general procedure B for the HWE reactions, with the following modifications: addition of the reagents was performed at rt and then the reaction was refluxed for 4 h. After purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), phosphonates **21** and **20** were obtained, in a proportion 2.5/1, as an inseparable mixture (46 mg, 35%) with the appearance of a yellow oil. Description of the major product is given.

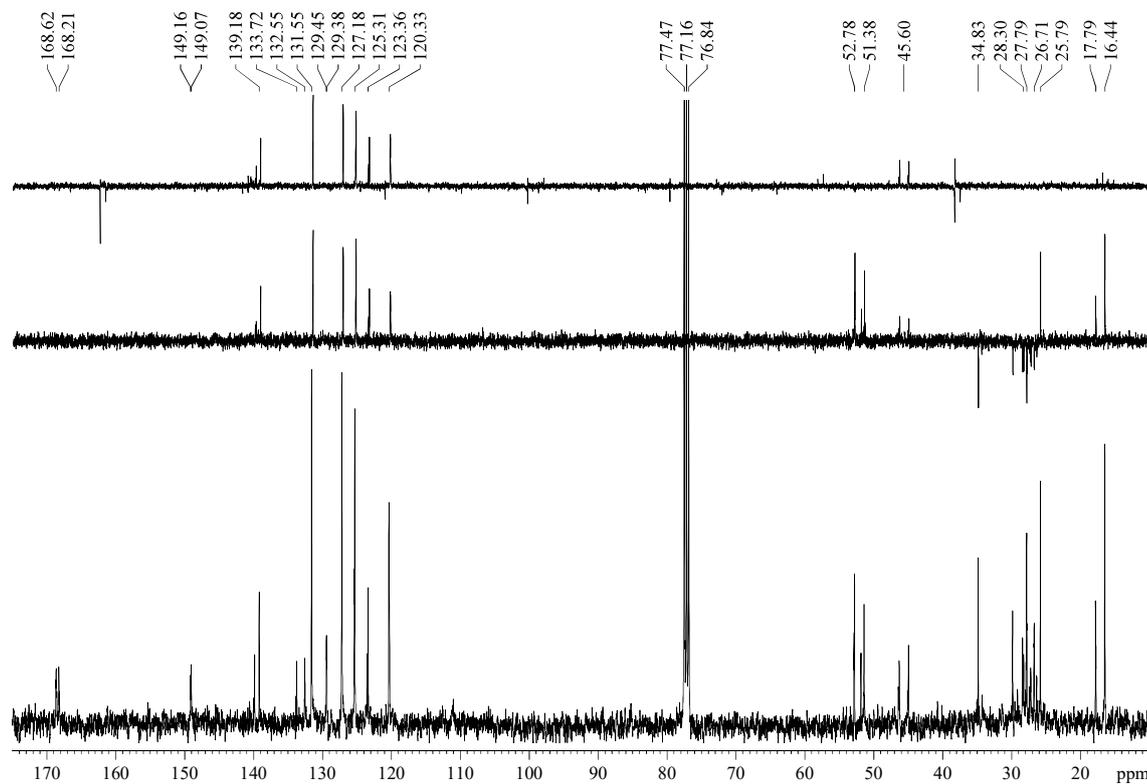
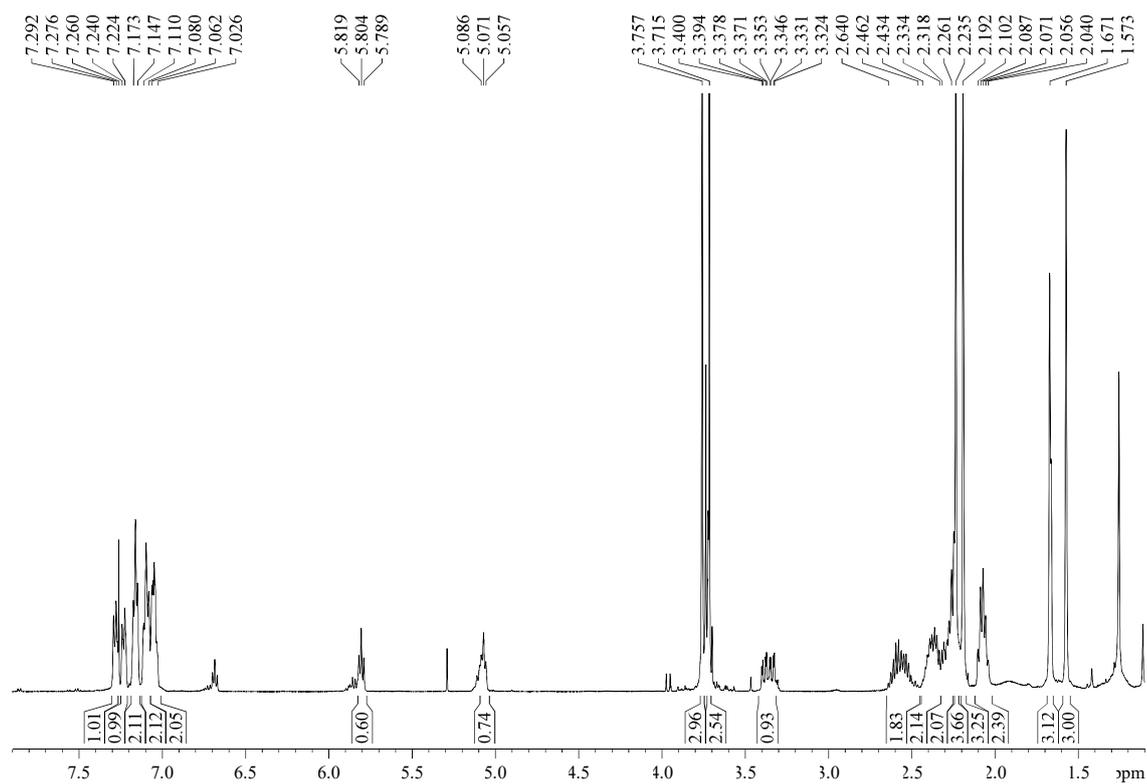
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃):⁶⁵ 1.57 (s, 3H, H_{6'}), 1.67 (s, 3H, H_{5'}), 2.07 (dt, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 2H, H_{2'}), 2.19 (s, 3H, MeAr), 2.24 (s, 3H, MeAr), 2.26-2.32 (m, 2H, H_{1'}), 2.33-2.43 (m, 2H, H₅), 2.46-2.64 (m, 2H, H₄), 3.36 (ddd, $J = 23.6, 11.1, 3.1$ Hz, 1H, H₆), 3.72 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.76 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{3'}), 5.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₃), 7.03-7.06 (m, 2H, H_{4''}, H_{4'''}), 7.08-7.11 (m, 2H, H_{5''}, H_{5'''}), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{3''}, H_{3'''}), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{6''}), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{6'''}).

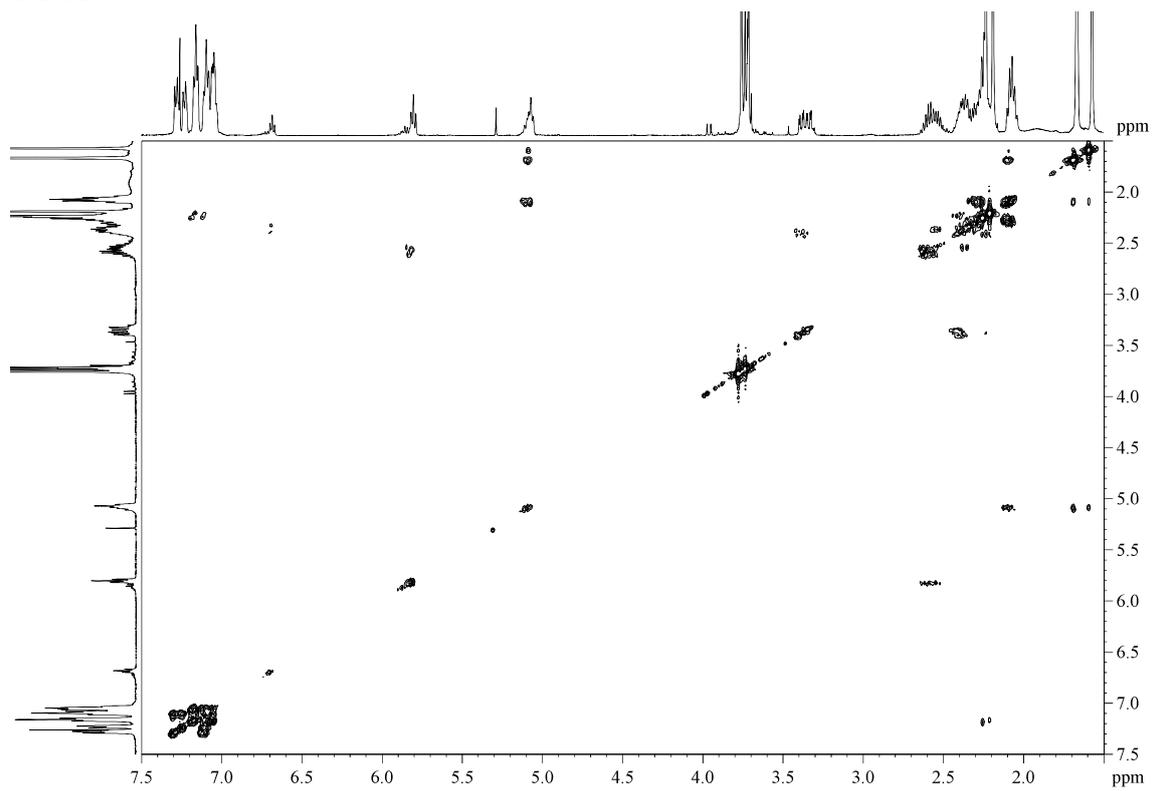
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 16.4 (q, 2C, 2xMeAr), 17.8 (q, C_{6'}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.7 (t, d, $J_{C-P} = 4.1$ Hz, C₅), 27.8 (t, C_{2'}), 28.3 (t, d, $J_{C-P} = 16.8$ Hz, C₄), 34.8 (t, C_{1'}), 45.6 (d, d, $J_{C-P} = 133.9$ Hz, C₆), 51.4 (q, C₁(O)OMe), 52.7 (q, C₇(O)OMe), 120.3 (d, 2C, C_{6''}, C_{6'''}), 123.4 (d, C_{3'}), 125.3 (d, 2C, C_{4''}, C_{4'''}), 127.2 (d, 2C, C_{5''}, C_{5'''}), 129.4 (s, d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz, C_{2''} or C_{2'''}), 129.5 (s, d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz, C_{2''} or C_{2'''}), 131.6 (d, 2C, C_{3''}, C_{3'''}), 132.6 (s, C_{4'}), 133.7 (s, C₂), 139.2 (d, C₃), 149.1 (s, C_{1''} or C_{1'''}), 149.2 (s, C_{1''} or C_{1'''}), 168.2 (s, C₁), 168.6 (s, d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz, C₇).

HRMS: calcd for C₂₉H₃₇O₇PNa [(M + Na)⁺]: 551.2170, found 551.2175.

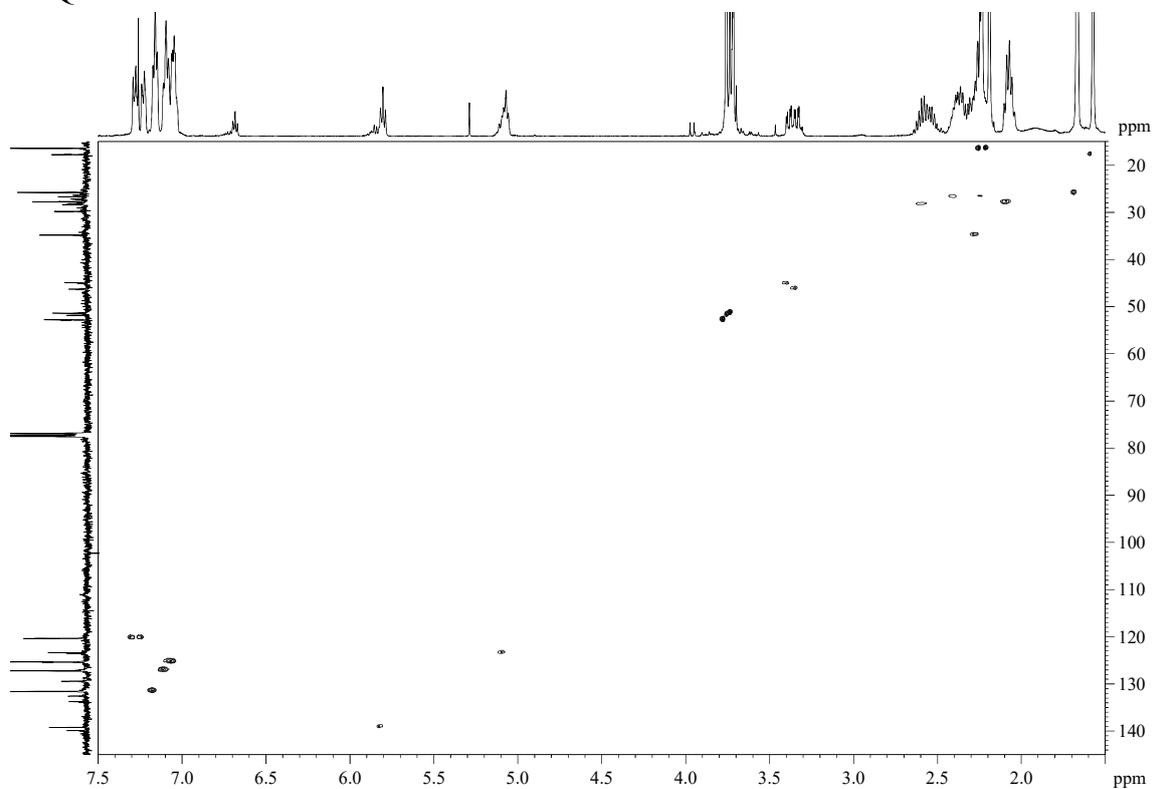
⁶⁵ A 2.5/1 relation of isomers *E/Z* (71:29) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(Z)} (6.71 (t, $J = 6.8$ Hz)).



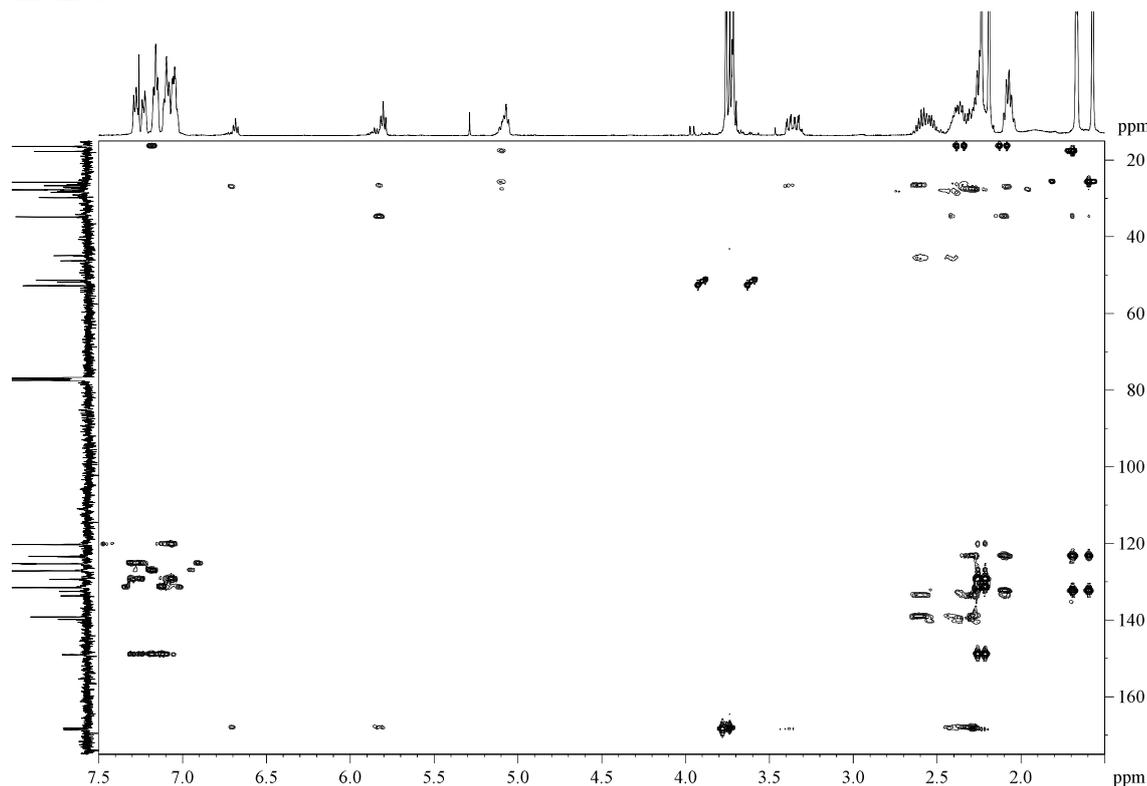
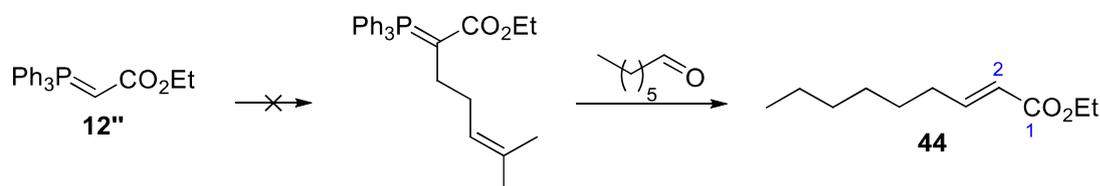
COSY



HSQC



HMBC

5.3.28.- Ethyl (*E*)-non-2-enoate (**44**)

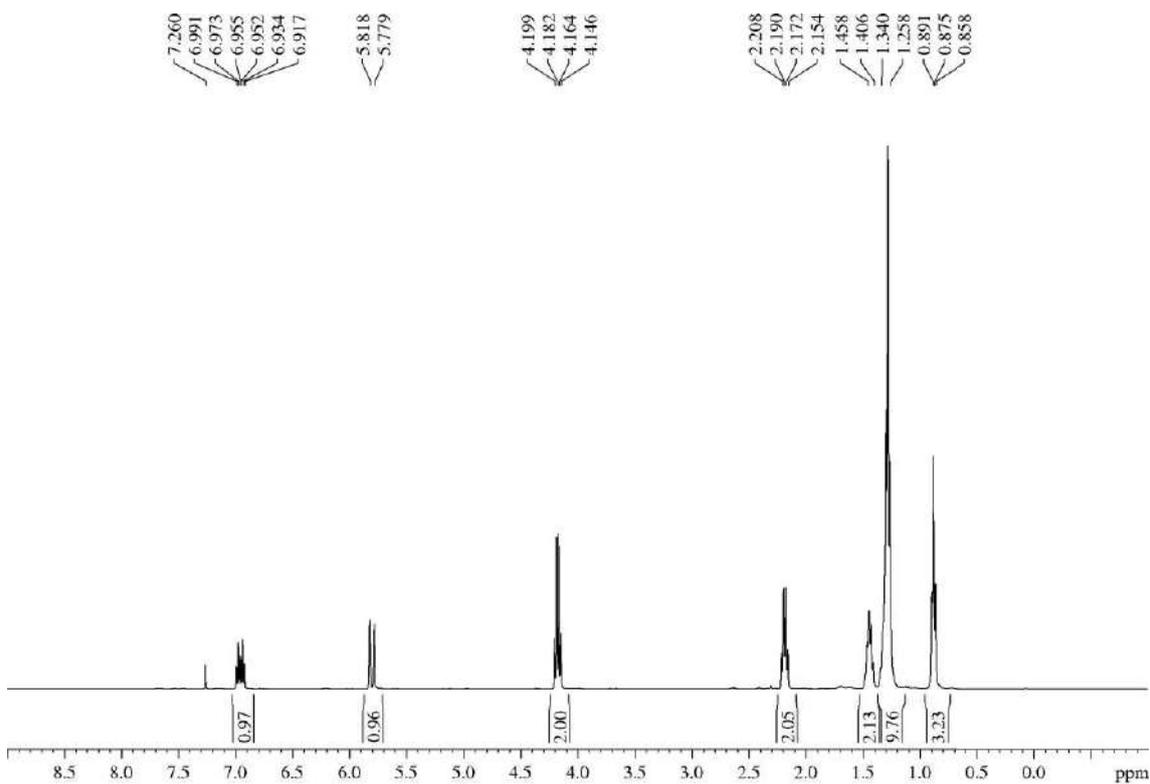
An ice-cooled solution of phosphorene **12''** (260 mg, 0.73 mmol) in CHCl_3 (2 mL, 0.4 M) was unsuccessfully submitted to an α -alkylation reaction by adding 5-bromo-2-methylpent-2-ene (0.1 mL, 0.73 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 17 h was refluxed for 23 h. After that, the solvent was removed and the crude was re-dissolved in DCM (5 mL) and washed with a 10% w/v Na_2CO_3 aqueous solution (5 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with H_2O (15 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting crude was immediately dissolved in a 3/1 mixture of benzene/toluene (7.3 mL, 0.1 M), treated with *n*-heptanal (0.1 mL, 0.73 mmol, 1 equiv) and heated at 90 °C for 19 h. Then, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1) to yield undesired α,β -unsaturated ester **44** (94 mg, 70% after two steps) as a yellowish oil, instead of the desired product **45**. All data was consistent with that previously reported.⁶⁶

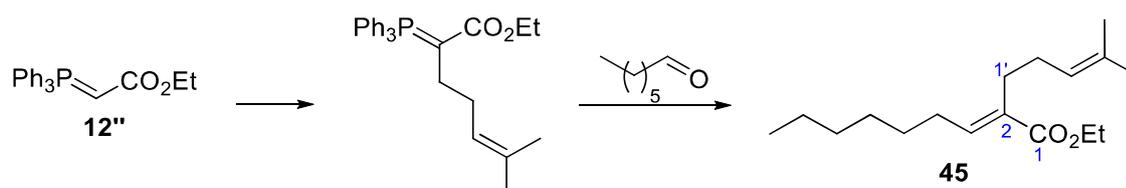
⁶⁶ Commercial product with CAS 17463-01-3. For a detailed description, see: Katzenellenbogen, J. A.; Utawanit, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6153-6158.

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.26-1.34 (m, 6H H₆, H₇, H₈), 1.41-1.46 (m, 2H, H₅), 2.18 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H, H₄), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₂), 6.95 (dt, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H, H₃).



5.3.29.- Ethyl (*E*)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)non-2-enoate (**45**)

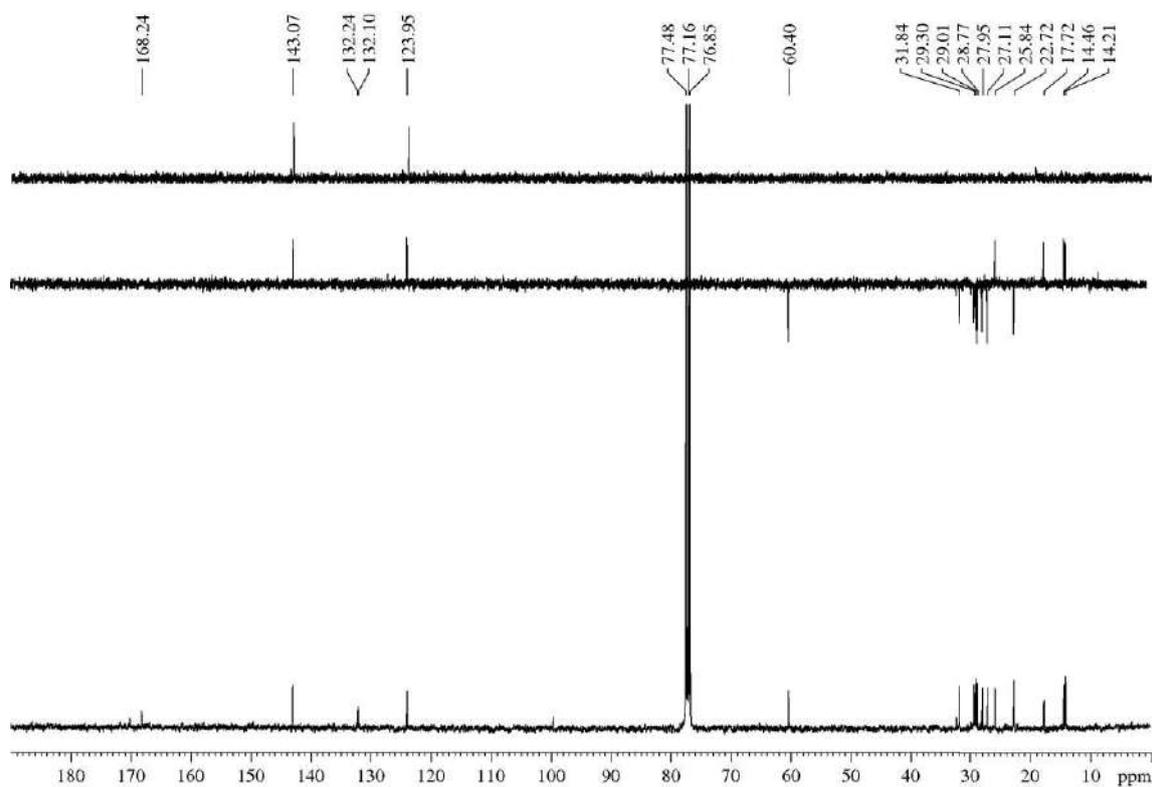
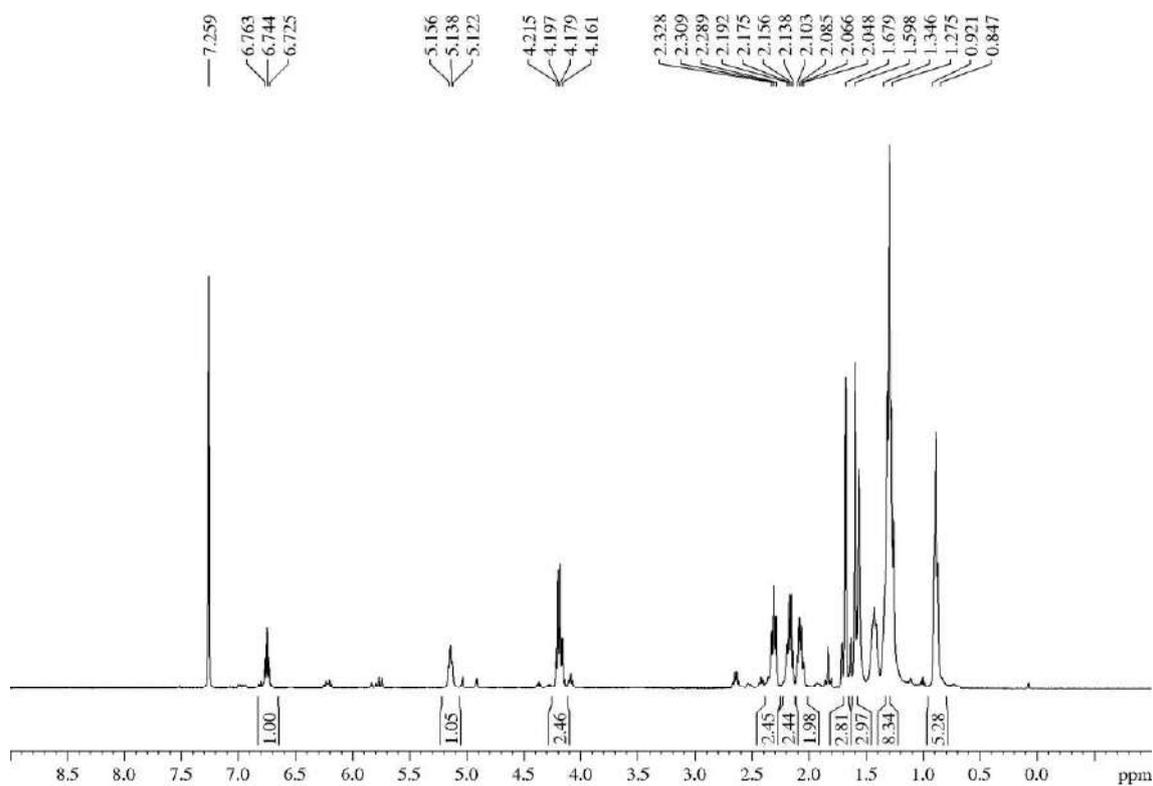
A solution of phosphorene **12''** (86 mg, 0.24 mmol) and 5-bromo-2-methylpent-2-ene (0.07 mL, 0.48 mmol, 2 equiv) in DCM (0.6 mL, 0.4 M) was refluxed for 21 h. After that, the solvent was removed, the crude was re-dissolved in toluene (2 mL) and a 0.4 M NaOH aqueous solution (2 mL) was added. The mixture was stirred for 1.5 h, and then the layers were separated and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude was re-dissolved in a 3/1 mixture of benzene/toluene (2.4 mL, 0.1 M), treated with *n*-heptanal (0.02 mL, 0.14 mmol, 0.6 equiv) and heated at 90 °C for 19 h. Then, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1) to yield ester **45** (yellowish oil, 10 mg, 27% after two steps) and above described undesired compound **44** (10 mg, 38%).

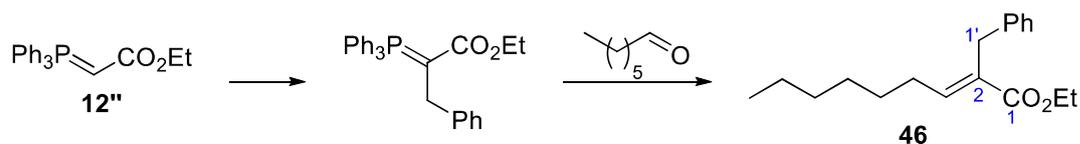
R_F: 0.58 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁷ 0.85-0.92 (m, 6H), 1.28-1.35 (m, 8H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.08 (dt, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 2.17 (dt, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{1'}), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{3'}), 6.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁷ 14.2 (q), 14.5 (q), 17.7 (q), 22.7 (t), 25.8 (q), 27.1 (t), 28.0 (t), 28.8 (t), 29.0 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 60.4 (t, CH₂CH₃), 124.0 (d, C_{3'}), 132.1 (s), 132.2 (s), 143.1 (d, C₃), 168.2 (s, C₁).

⁶⁷ Only the most relevant signals were assigned.



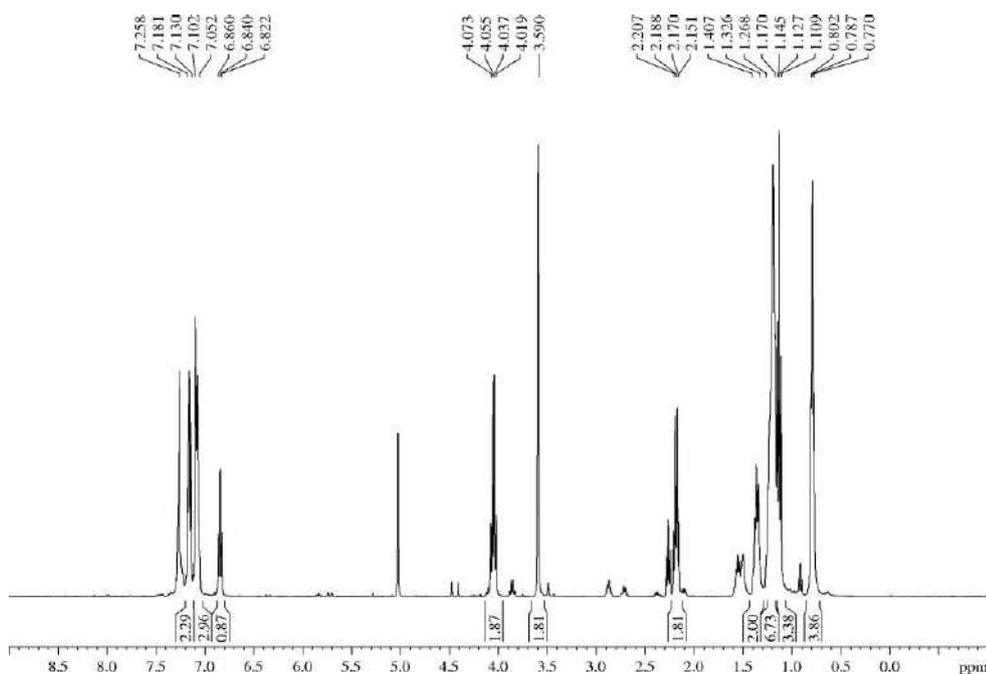
5.3.30.- Ethyl (*E*)-2-benzylnon-2-enoate (**46**)

An ice-cooled solution of phosphorene **12''** (87 mg, 0.24 mmol) and (bromomethyl)benzene (0.05 mL, 0.42 mmol, 1.7 equiv) in DCM (0.7 mL, 0.4 M) was allowed to warm to rt for 19 h. After that, the solvent was removed, the crude was re-dissolved in toluene (1 mL) and a 0.4 M NaOH aqueous solution (1 mL) was added. The mixture was stirred for 2 h, then the layers were separated and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The consequential crude was immediately dissolved in a 3/1 mixture of benzene/toluene (2 mL, 0.1 M), treated with *n*-heptanal (0.02 mL, 0.14 mmol, 0.6 equiv) and heated at 90 °C for 19 h. Then, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1) to yield ester **46** (18 mg, 27% after two steps) as a yellowish oil.

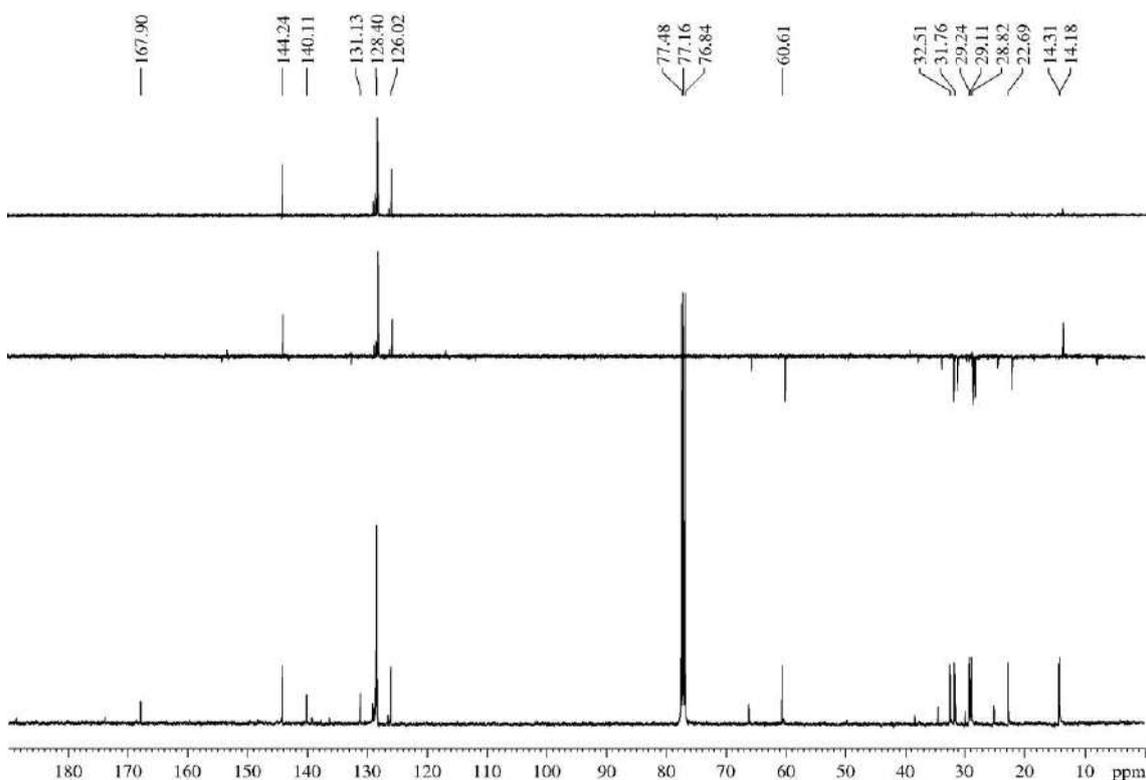
RF: 0.58 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁸ 0.79 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₉), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.17-1.27 (m, 6H), 1.33-1.41 (m, 2H), 2.18 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H₄), 3.59 (s, 2H, H_{1'}), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 7.05-7.10 (m, 3H, Ph), 7.13-7.18 (m, 2H, Ph).

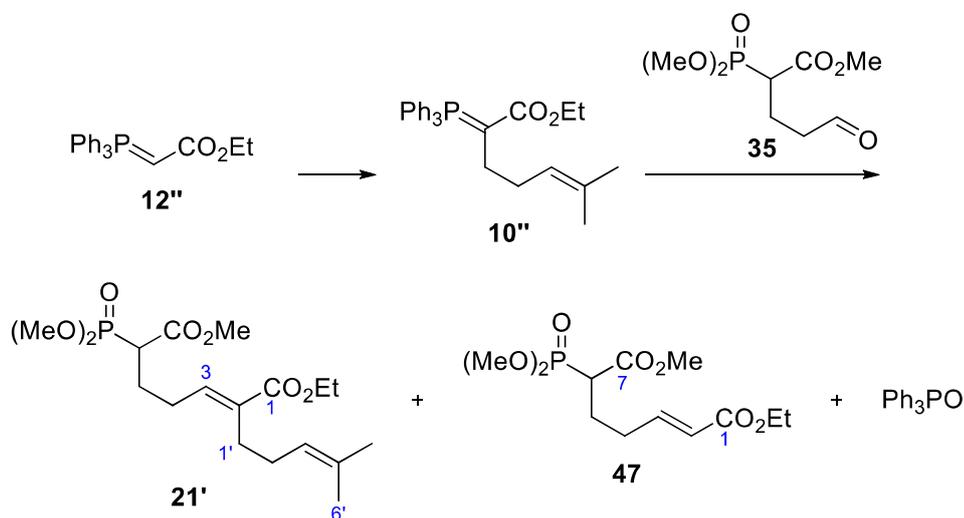
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁸ 14.2 (q), 14.3 (q), 22.7 (t), 28.8 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.8 (t), 32.5 (t), 60.6 (t, CH₂CH₃), 126.0 (d, Ph), 128.4 (d, 4C, Ph), 131.1 (s, C₂), 140.1 (s, Ph), 144.2 (d, C₃), 167.9 (s, C₁).



⁶⁸ Only the most relevant signals were assigned.



5.3.31.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**21'**)



To a solution of phosphorene **12''** (130 mg, 0.37 mmol) in CHCl_3 (0.4 mL, 1 M) was added 5-bromo-2-methylpent-2-ene (0.1 mL, 0.73 mmol, 2 equiv) and the mixture was heated at 50 °C for 60 h. After that, the solvent was removed, the crude was re-dissolved in toluene (1 mL) and a 0.4 M NaOH aqueous solution (1 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h, then the layers were separated and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The consequential crude was immediately dissolved in a 3/1 mixture of benzene/toluene (1 mL, 0.4 M), treated with the phosphonate-aldehyde **35** (55 mg, 0.14 mmol, 0.4 equiv) and heated at 111 °C for 20 h. Then, the solvent was removed and the crude was

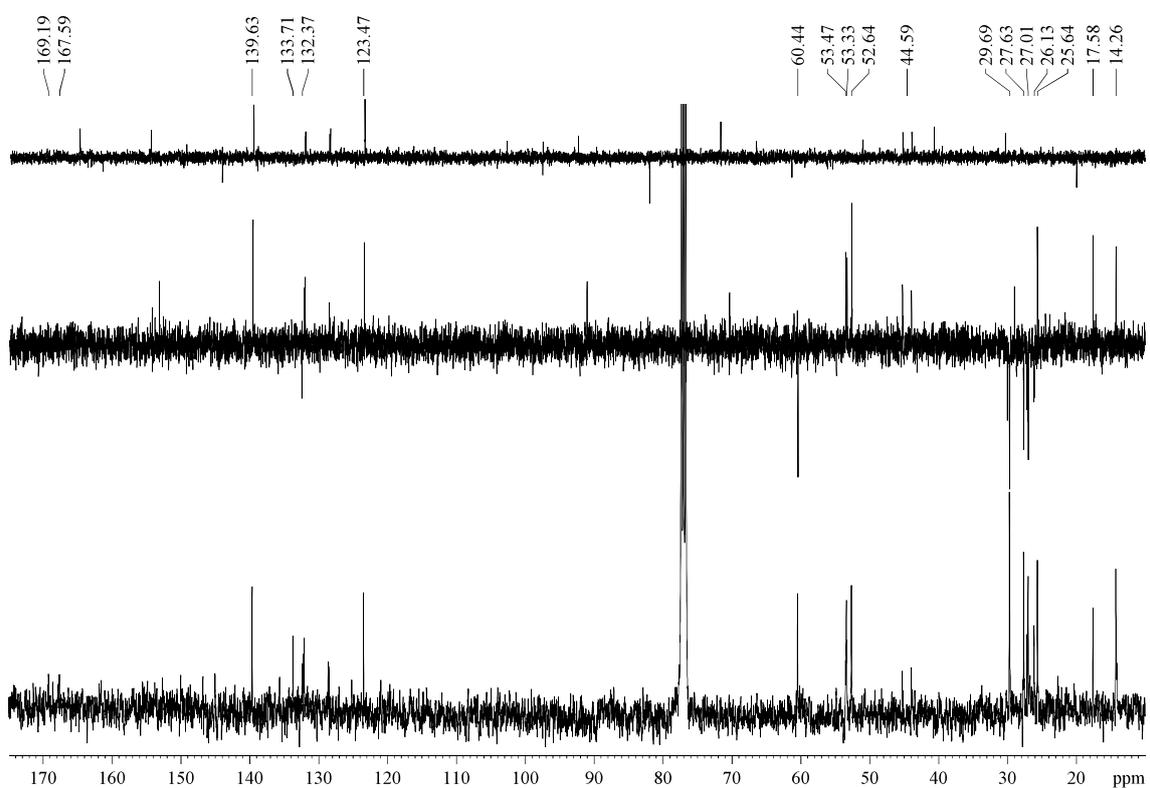
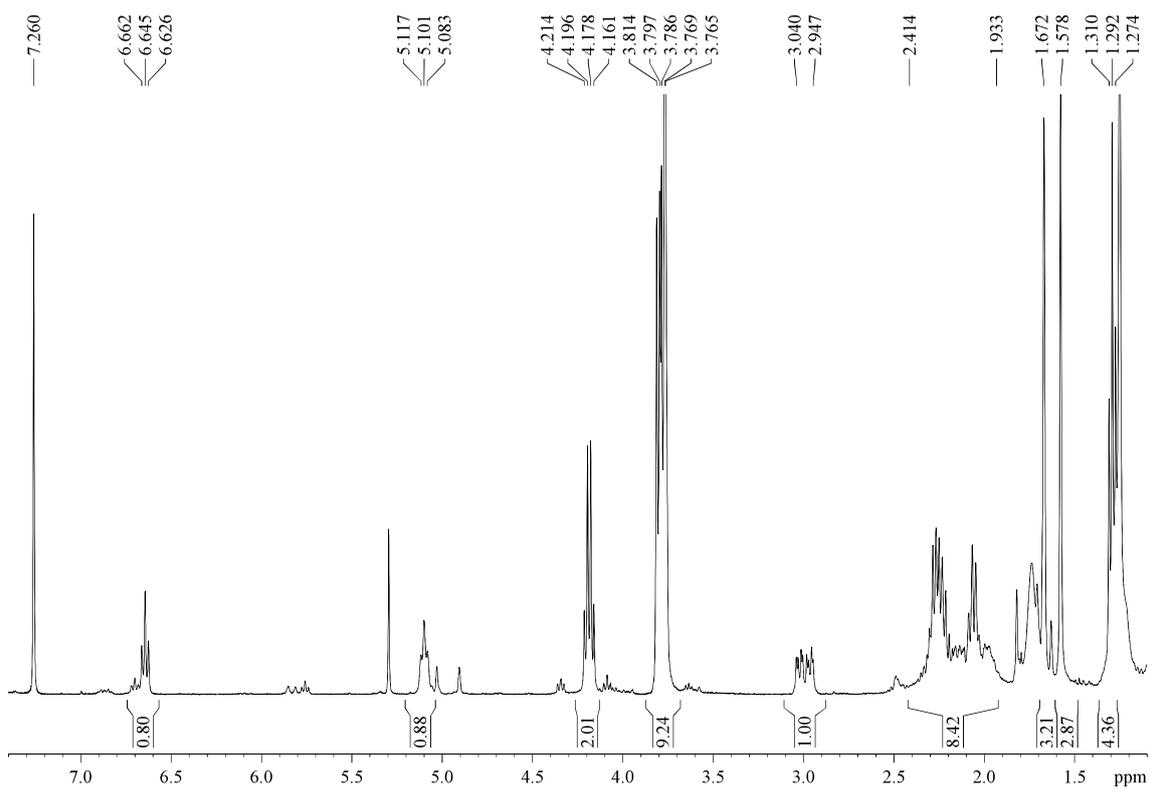
purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 40/60). That purification allowed the isolation of an inseparable 55/5/1 mixture of the compounds Ph₃PO/**21'**/**47**. To remove the undesired Ph₃PO (typical co-product of the Wittig reaction), to the mixture of the phosphonates and the Ph₃PO was added a small amount of *n*-hexane to achieve the precipitation of the insoluble Ph₃PO. The liquid organic layer was carefully taken with a Pasteur pipette and filtered through another Pasteur pipette provided with a filter of cotton. To the remaining solid was added another small amount of *n*-hexane to extract traces of the desired product retained in the solid, and that new liquid organic layer was also filtered through the same cotton employed before. The combined organic layers were concentrated and the whole process was repeated five times, until no solid rests were found in the final product. Thus, a 7/1 mixture of the *E/Z* isomers of phosphonate **21'** (6 mg, 10%) was isolated as a yellow oil, whereas minority phosphonate **47** could not be isolated.

R_F: 0.62 (EtOAc).

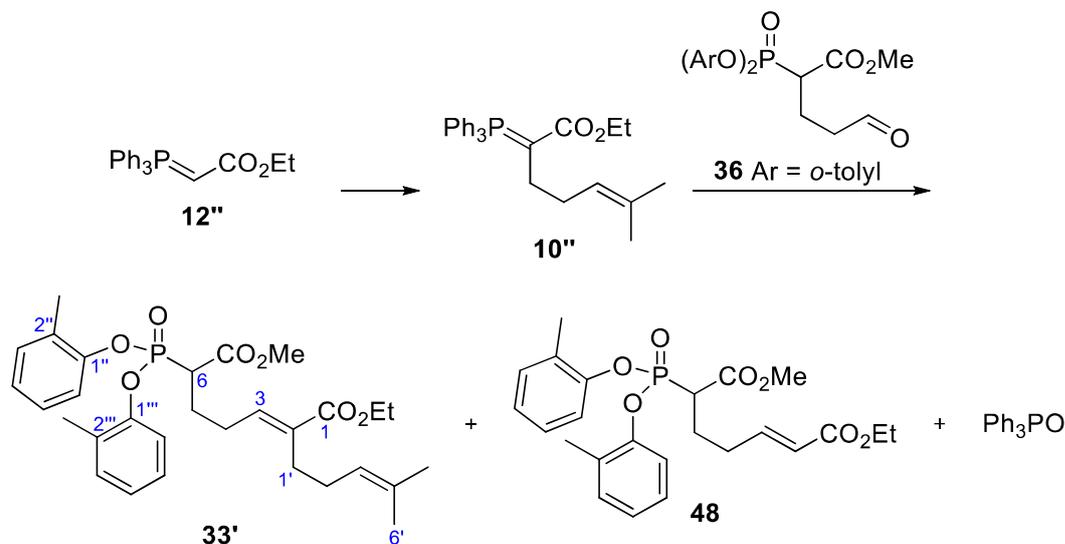
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁶⁹ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.58 (s, 3H, H₆'), 1.67 (s, 3H, H₅'), 1.93-2.41 (m, 8H, H₄, H₅, H₁', H₂'), 2.95-3.04 (m, 1H, H₆), 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 3.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, MeOP), 3.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, MeOP), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 5.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₃'), 6.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.3 (q, CO₂CH₂CH₃), 17.6 (q, C₆''), 25.6 (q, C₅'), 26.1 (t, d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, C₄), 27.0 (t, d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz, C₅), 27.6 (t, C₁'), 29.7 (t, C₂'), 44.6 (d, d, *J*_{C-P} = 131.0 Hz, C₆), 52.6 (q, CO₂Me), 53.3 (q, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, MeOP), 53.5 (q, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, MeOP), 60.4 (t, CO₂CH₂CH₃), 123.5 (d, C₃'), 132.4 (s, C₄'), 133.7 (s, C₂'), 139.6 (d, C₃'), 167.6 (s, C₁'), 169.2 (s, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, C₇).

⁶⁹ A 7/1 relation of isomers *E/Z* (88:12 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(Z)} (5.76 (t, *J* = 7.3 Hz)).



5.3.32.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(bis(*o*-tolyl)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**33'**)



To a solution of phosphorene **12''** (330 mg, 0.93 mmol) in CHCl_3 (1 mL, 1 M) was added 5-bromo-2-methylpent-2-ene (0.25 mL, 1.86 mmol, 2 equiv) and the mixture was first heated at 50 °C for 40 h, and later at reflux for 20 h. After that, the solvent was removed, the crude was re-dissolved in DCM (2 mL) and washed with a 1.3 M NaOH aqueous solution (1.5 mL). Then the layers were separated and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The consequential crude was immediately dissolved in a 3/1 mixture of benzene/toluene (5.4 mL, 0.2 M), treated with the phosphonate-aldehyde **36** (211 mg, 0.54 mmol, 0.6 equiv) and heated at 111 °C for 20 h. Then, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to yield phosphonates **33'** (155 mg, 53%, isomers *E/Z* in an 8.7/1 proportion) and **48** (12%).⁷⁰

Appearance: yellow oil.

R_F: 0.77 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl_3):⁷¹ 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (s, 3H, H_6), 1.66 (s, 3H, H_5), 2.06 (dt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, H_2), 2.18 (s, 3H, MeAr), 2.23 (s, 3H, MeAr), 2.25-2.43 (m, 6H, 2x H_4 , 2x H_5 , 2x H_1), 3.30-3.41 (m, 1H, H_6), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_3), 6.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_3), 7.04 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H, H_4'' , H_4'''), 7.09 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, H_5'' , H_5'''), 7.14-7.17 (m, 2H, H_3'' , H_3'''), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6''), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_6''').

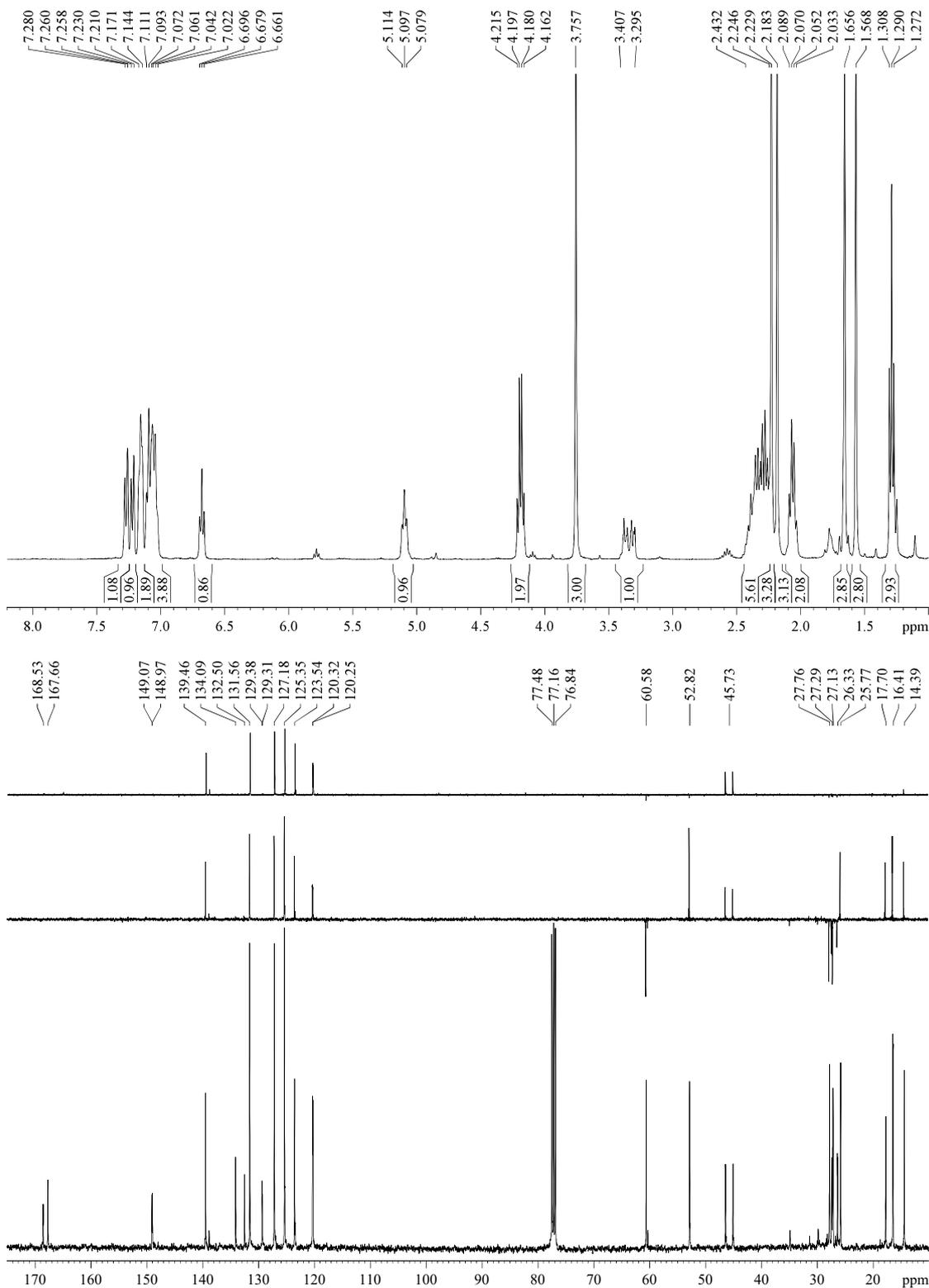
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl_3): 14.4 (q, C_6), 16.4 (q, 2C, 2x MeAr), 17.7 (q, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.8 (q, C_5), 26.3 (t, d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz, C_4), 27.1 (t, C_1), 27.3 (t, d, $J_{\text{C-P}} = 15.9$ Hz, C_5), 27.8

⁷⁰ By contrast with the results observed during the synthesis of **21'** (section "5.3.31.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**21'**)"), in this case Ph_3PO could be successfully removed through the purification by column.

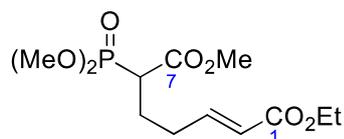
⁷¹ A 8.7/1 relation of isomers *E/Z* (90:10 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H_1 and $\text{H}_{1(Z)}$ (5.78 (t, $J = 7.4$ Hz)).

(t, C₂'), 45.7 (d, d, $J_{C-P} = 134.4$ Hz, C₆), 52.8 (q, CO₂Me), 60.6 (t, CO₂CH₂CH₃), 120.2 (d, d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, C₆''), 120.3 (d, d, $J_{C-P} = 2.6$ Hz, C₆'''), 123.5 (d, C₃'), 125.3 (d, 2C, C₄'', C₄'''), 127.2 (d, 2C, C₅'', C₅'''), 129.3 (s, d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, C₂'''), 129.4 (s, d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, C₂''), 131.6 (d, 2C, C₃'', C₃'''), 132.5 (s, C₄'), 134.1 (s, C₂), 139.5 (d, C₃), 149.0 (s, C₁'''), 149.1 (s, C₁''), 167.7 (s, C₁), 168.5 (s, d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz, C₇).

HRMS: calcd for C₃₀H₃₉O₇PNa [(M + Na)⁺]: 565.2336, found 565.2331.

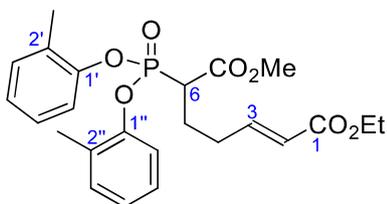


5.3.33.- 1-Ethyl 7-methyl (*E*)-6-(dimethoxyphosphoryl)hept-2-enedioate (47)



See discussion in the experimental procedure directed to the synthesis of **21'** in section "5.3.31.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(dimethoxyphosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**21'**)". Though this product was not isolated, the following characteristic signals were identified in the ¹H-NMR spectrum performed in CDCl₃: δ = 5.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₂), 6.84 (dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H, H₃).

5.3.34.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)hept-2-enedioate (48)



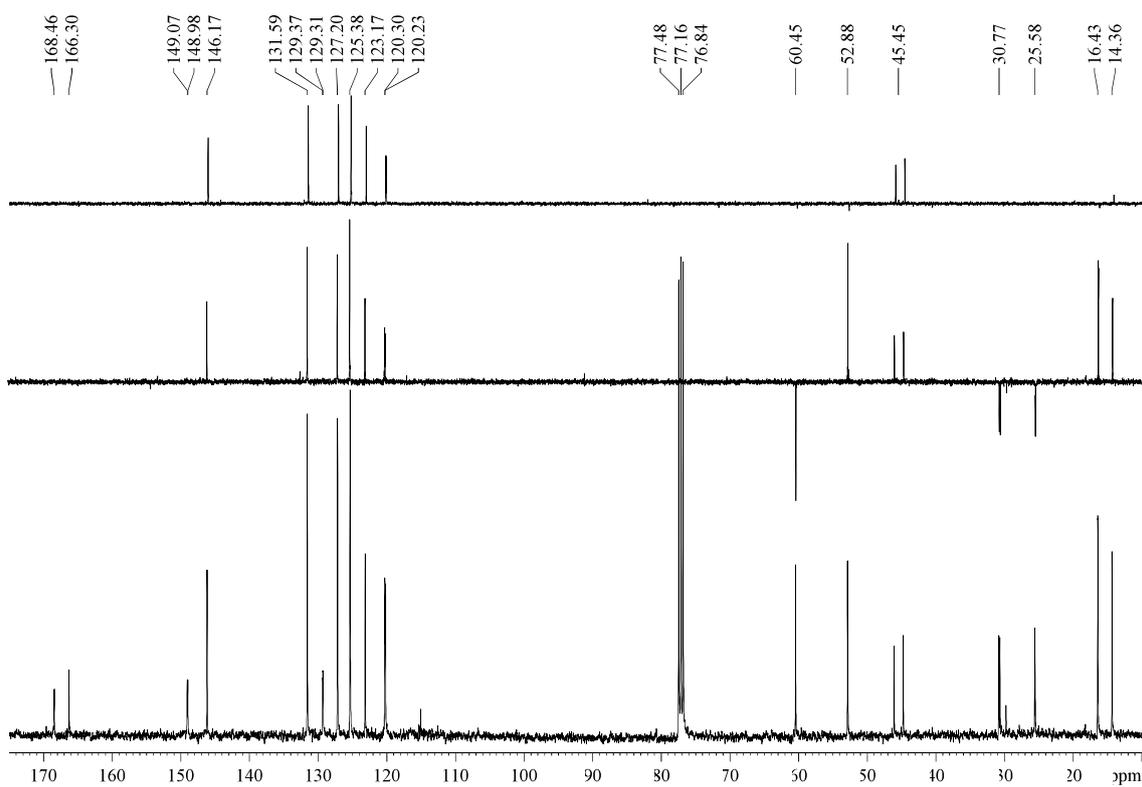
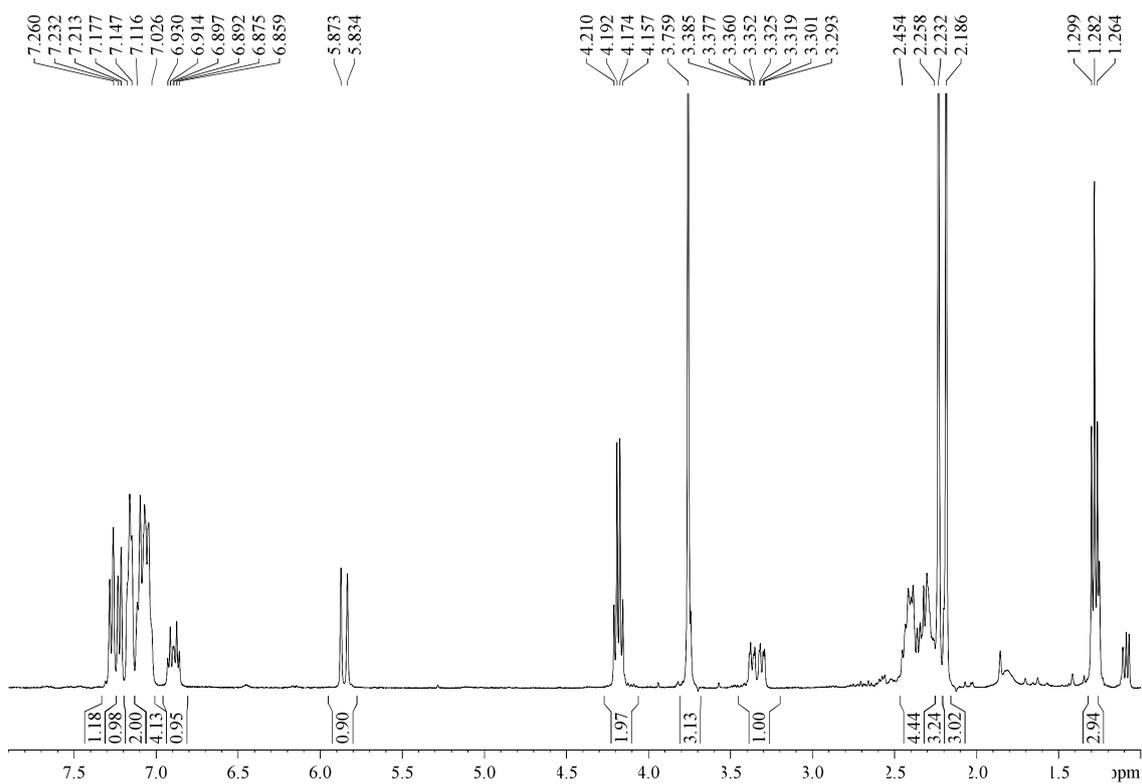
By-product obtained during the synthesis of **33'**. See procedure in section "5.3.32.- (*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(bis(*o*-tolylloxy)phosphoryl)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**33'**)".

Appearance: yellow oil.

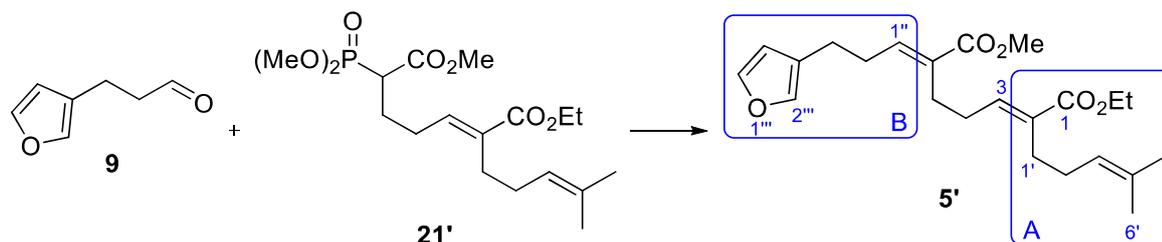
R_F: 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2.19 (s, 3H, MeAr), 2.23 (s, 3H, MeAr), 2.26-2.45 (m, 4H, 2xH₄, 2xH₅), 3.34 (ddd, *J* = 23.8, 10.1, 3.0 Hz, 1H, H₆), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₂), 6.89 (dt, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H, H₃), 7.03-7.12 (m, 4H, H_{4'}, H_{4''}, H_{5'}, H_{5''}), 7.15-7.18 (m, 2H, H_{3'}, H_{3''}), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{6'}), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{6''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.4 (q, CO₂CH₂CH₃), 16.4 (q, 2C, 2xMeAr), 25.6 (t, d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, C₄), 30.8 (t, d, *J*_{C-P} = 15.6 Hz, C₅), 45.5 (d, d, *J*_{C-P} = 135.0 Hz, C₆), 52.9 (q, CO₂Me), 60.5 (t, CO₂CH₂CH₃), 120.2 (d, C_{6'} or C_{6''}), 120.3 (d, C_{6'} or C_{6''}), 123.2 (d, C₃), 125.4 (d, 2C, C_{4'}, C_{4''}), 127.2 (d, 2C, C_{5'}, C_{5''}), 129.3 (s, d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz, C_{2''}), 129.4 (s, d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz, C_{2'}), 131.6 (d, 2C, C_{3'}, C_{3''}), 146.2 (d, C₂), 149.0 (s, C_{1''}), 149.1 (s, C_{1'}), 166.3 (s, C₁), 168.5 (s, d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz, C₇).



5.3.35.- (2*E*,6*E*)-1-Ethyl 7-methyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**5'**)



According to the general procedure A for HWE reactions, phosphonate **21'** (14 mg, 35 μmol)⁷² and aldehyde **9** (13 mg, 104 μmol , 3 equiv) yielded, after flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), a 3.4/1 mixture of the 6*E*/6*Z* isomers of the diester **5'** (8 mg, 60%) as a colourless oil.

R_F: 0.80 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃):⁷³ 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.58 (s, 3H, H_{6'}), 1.66 (s, 3H, H_{5'}), 2.03-2.10 (m, 2H, H_{2'}), 2.22-2.32 (m, 4H, H₄, H_{1'}), 2.35-2.49 (m, 4H, H₅, H_{2''}), 2.57 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, H_{3''}), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{3'}), 6.26 (s, 1H, H_{4'''}), 6.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₃), 6.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{1''}), 7.23 (s, 1H, H_{2'''}), 7.35 (s, 1H, H_{5'''}).

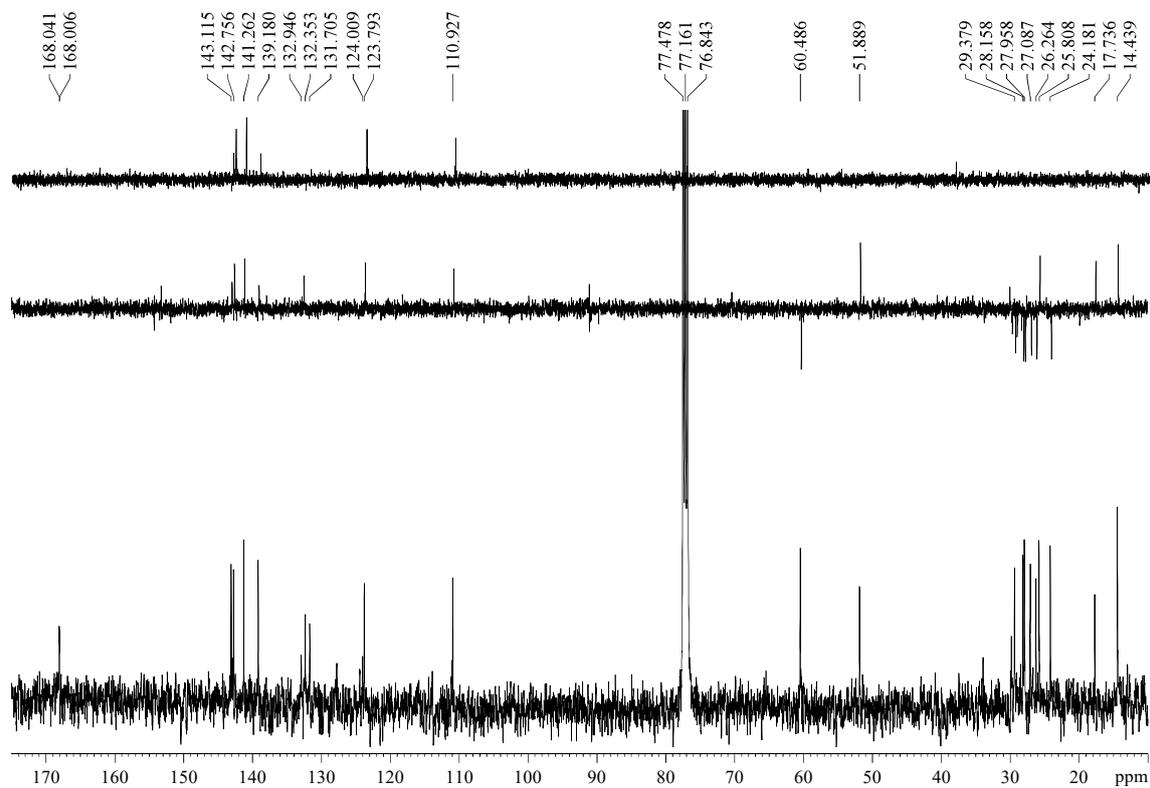
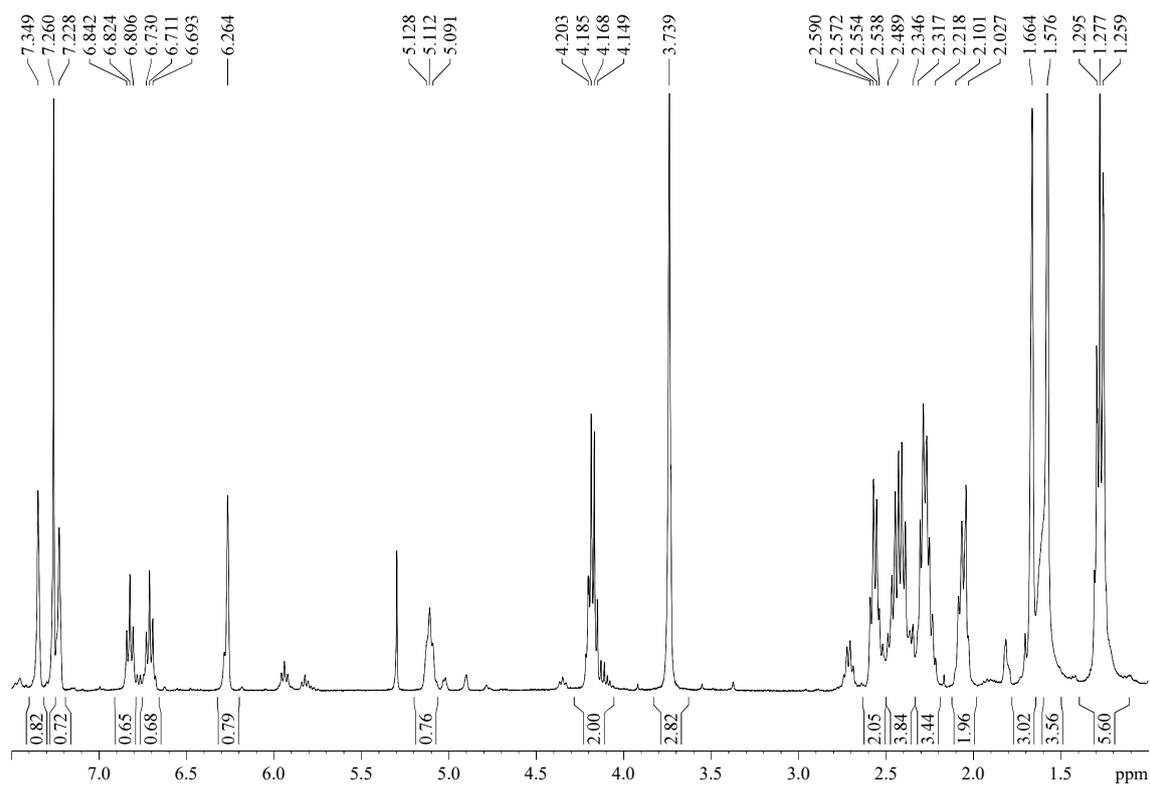
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 14.4 (q, CO₂CH₂CH₃), 17.7 (q, C_{6'}), 24.2 (t, C_{3''}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.3 (t, C₅), 27.1 (t, C_{1'}), 28.0 (t, C_{2'}), 28.2 (t, C₄), 29.4 (t, C_{2''}), 51.9 (q, CO₂Me), 60.5 (t, CO₂CH₂CH₃), 110.9 (d, C_{4'''}), 123.8 (d, C_{3'}), 124.0 (s, C_{3'''}), 131.7 (s, C₆), 132.4 (s, C₄), 133.0 (s, C₂), 139.2 (d, C_{2'''}), 141.3 (d, C₃), 142.8 (d, C_{1''}), 143.1 (d, C_{5'''}), 168.01 (s, C₁ or C₇), 168.04 (s, C₁ or C₇).

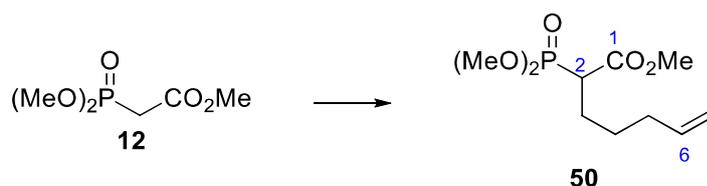
MS (EI) m/z (relative intensity): 265 (M – B – Me)⁺ (13), 233 (M – A – H)⁺ (12), 182 (100), 124 (29).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₁O₄ [(M – B – Me)⁺]: 265.1440, found 265.1453.

⁷² Collected from different reactions.

⁷³ A 3.4/1 relation of isomers 6*E*/6*Z* (77:23 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of *E*-H_{1''} and *Z*-H_{1''} (5.94 (t, $J = 7.3$ Hz)). Additionally, a 7.7/1 relation of isomers 2*E*/2*Z* was calculated according to the relation of the integrals of the signals of *E*-H₃ and *Z*-H₃ (5.82 (t, $J = 7.3$ Hz)); the 2*Z*-isomer comes from traces of *Z*-**21'**.



5.3.36.- Methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)hept-6-enoate (**50**)

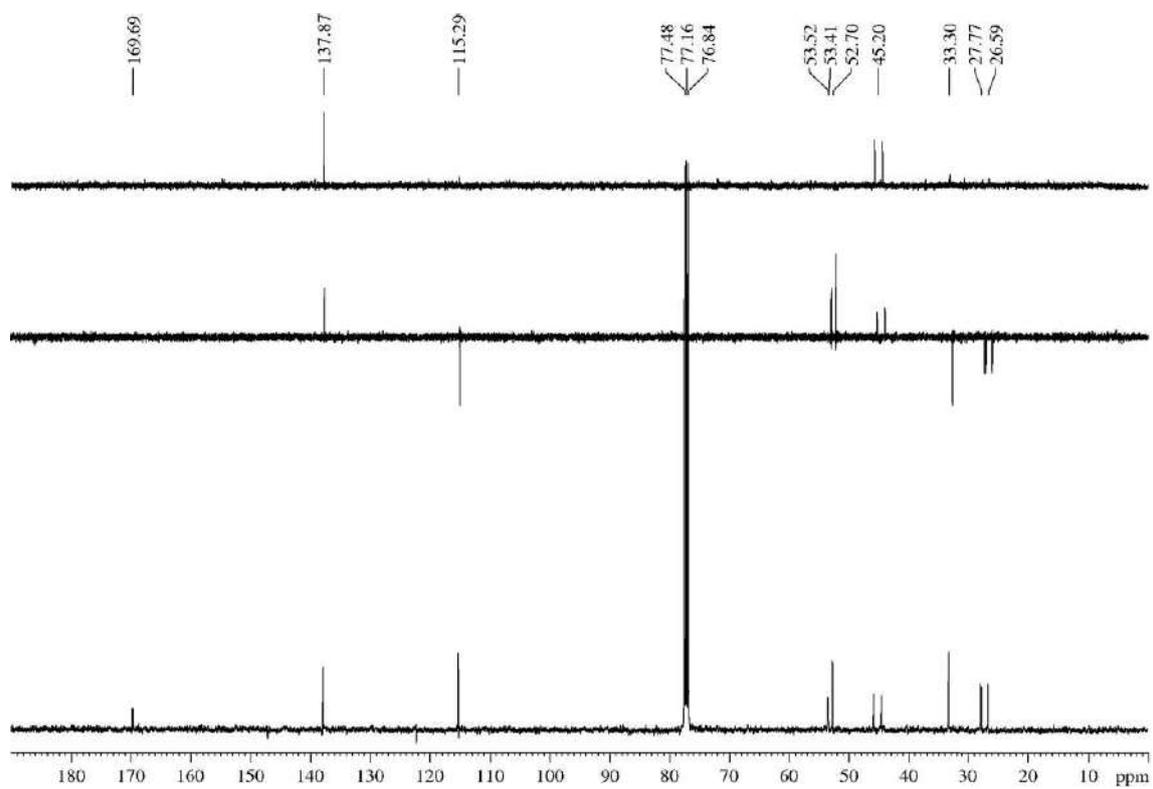
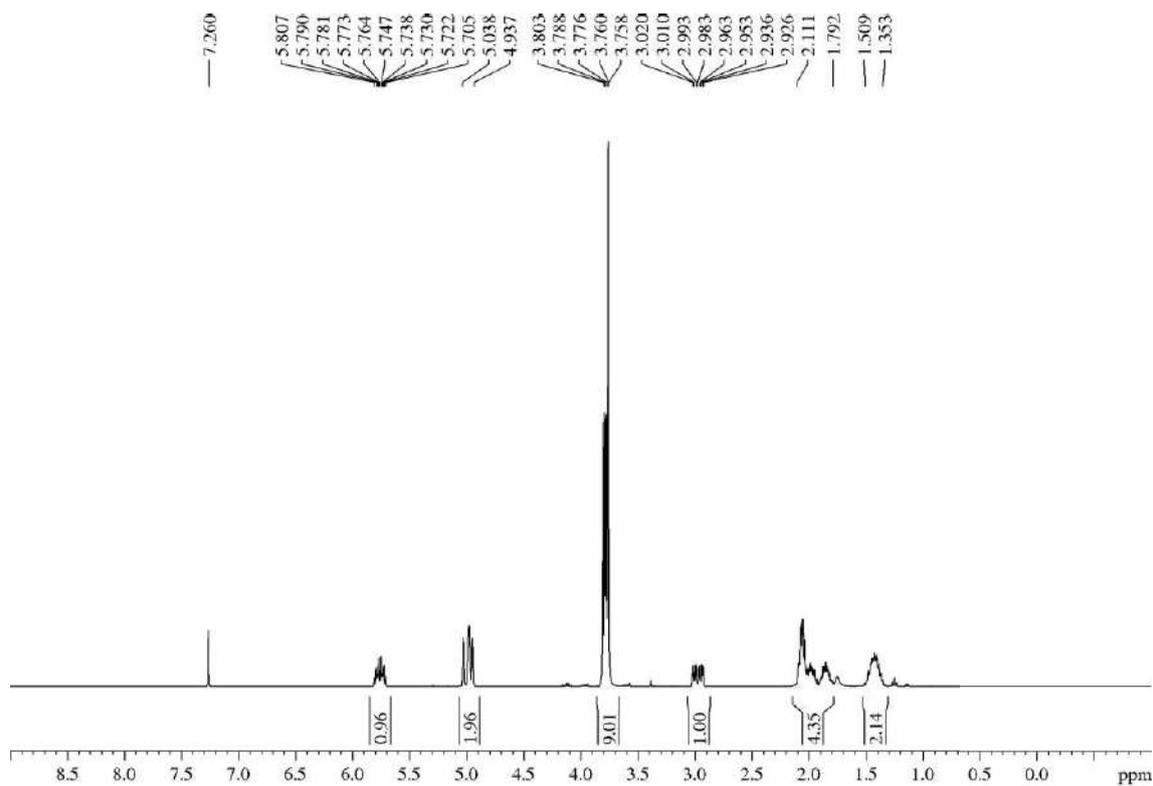
t-BuOK (8.28 g, 74 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (**12**, 10.8 mL, 65 mmol, 1.3 equiv) in dry DMF (29 mL, 1.7 M) at 0 °C and under Ar atmosphere. The mixture was stirred for 10 min, then 5-bromo-1-pentene (6 mL, 49 mmol) was added slowly and the reaction was allowed to warm to rt. At 19 h, the reaction was quenched with 1 M HCl (50 mL), Et₂O (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40) yielded **50** (yellowish oil, 9.59 g, 78%).

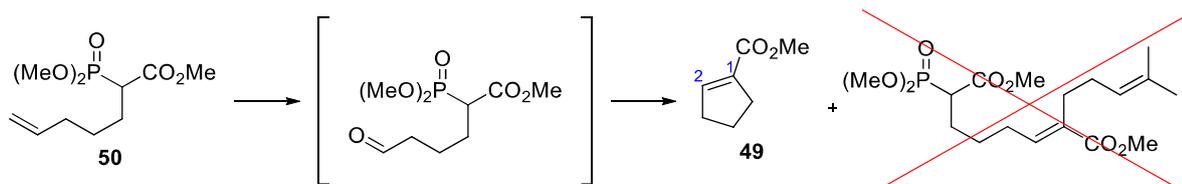
RF: 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.35-1.51 (m, 2H, H₄), 1.79-2.11 (m, 4H, H₃, H₅), 2.97 (ddd, *J* = 22.6, 10.9, 3.7 Hz, 1H, H₂), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, MeOP), 3.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₅), 4.94-5.04 (m, 2H, H₇), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1H, H₆).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 26.6 (t, d, *J*_{C-P} = 4.7 Hz, C₄), 27.8 (t, d, *J*_{C-P} = 14.8 Hz, C₃), 33.3 (t, C₅), 45.2 (d, d, *J*_{C-P} = 131.9 Hz, C₂), 52.7 (q, CO₂Me), 53.4 (q, d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz, MeOP), 53.5 (q, d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz, MeOP), 115.3 (t, C₇), 137.9 (d, C₆), 169.7 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₉O₅PNa [(M + Na)⁺]: 273.0868, found 273.0865.

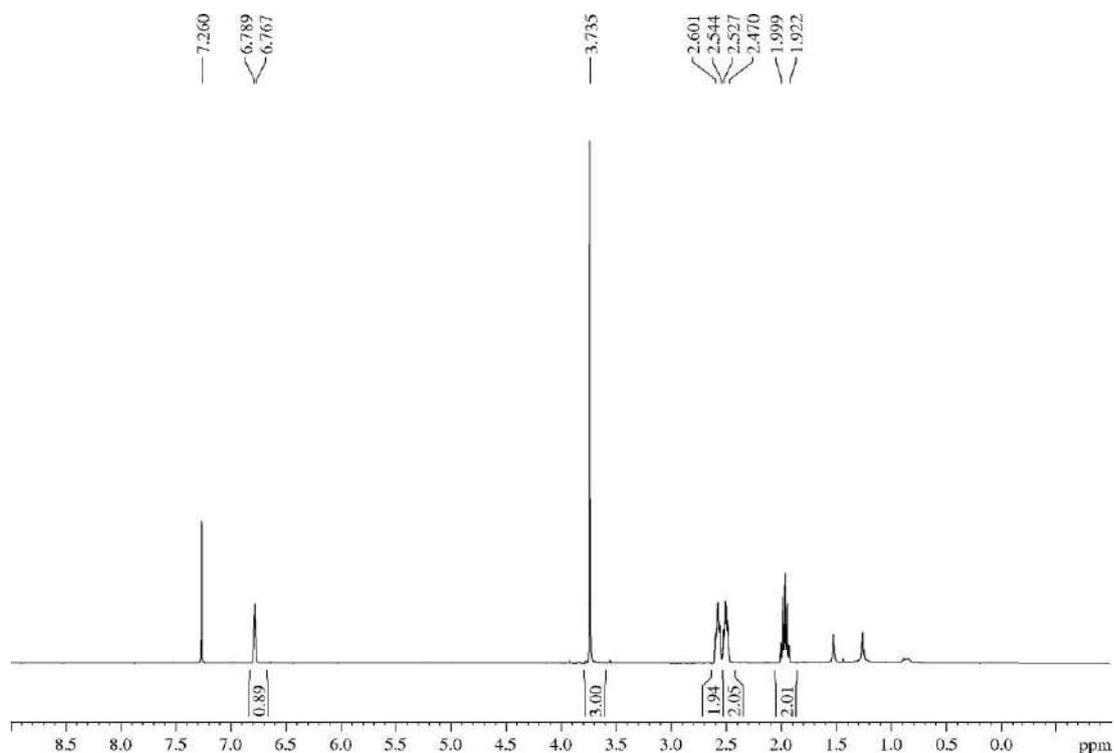


5.3.37.- Methyl cyclopent-1-ene-1-carboxylate (**49**)

A solution of phosphonate **50** (291 mg, 1.16 mmol) in MeOH (12 mL, 0.1 M) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and O_3 (with a flux of 5 L/min) was bubbled for 10 min, until the mixture acquired a dark blue/violet tone. After that, O_2 (with a flux of 5 L/min) was bubbled for 3 min. Then, Ph_3P (339 mg, 1.28 mmol, 1.1 equiv) was added in one portion and the mixture was allowed to warm to rt. After 18 h, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to isolate the product with R_F 0.35 (*n*-hexane/EtOAc 20/80), isolated as a colourless oil. This compound was combined with phosphonate **10** (146 mg, 0.59 mmol, 0.7 equiv) and submitted to the general procedure A for HWE reactions. After purification by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), title ester **49** (36 mg, 25% after two steps) was obtained as a yellowish oil, instead of the expected phosphonate. All data was consistent with that previously reported.⁷⁴

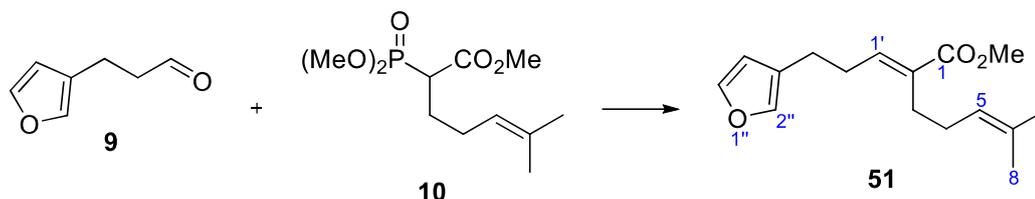
R_F : 0.50 (*n*-hexane/EtOAc 98/2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.92-2.00 (m, 2H, H_4), 2.47-2.53 (m, 2H, H_3 or H_5), 2.54-2.60 (m, 2H, H_3 or H_5), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 6.77-6.79 (m, 1H, H_2).



⁷⁴ Commercial product with CAS 25662-28-6. For a detailed description, see: Rhoads, S. J.; Chattopadhyay, J. K.; Waali, E. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3352-3358.

5.3.38.- (*E*)-Methyl 2-(3-(furan-3-yl)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (**51**)



According to the general procedure A for HWE reactions, phosphonate **10** (1.1 g, 4.17 mmol) yielded a mixture of alkenes **51** and **52** in a 5.3/1 ratio. After flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), the alkene **51** (688 mg, 63%) was obtained as a colourless oil.

R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 95/5), 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

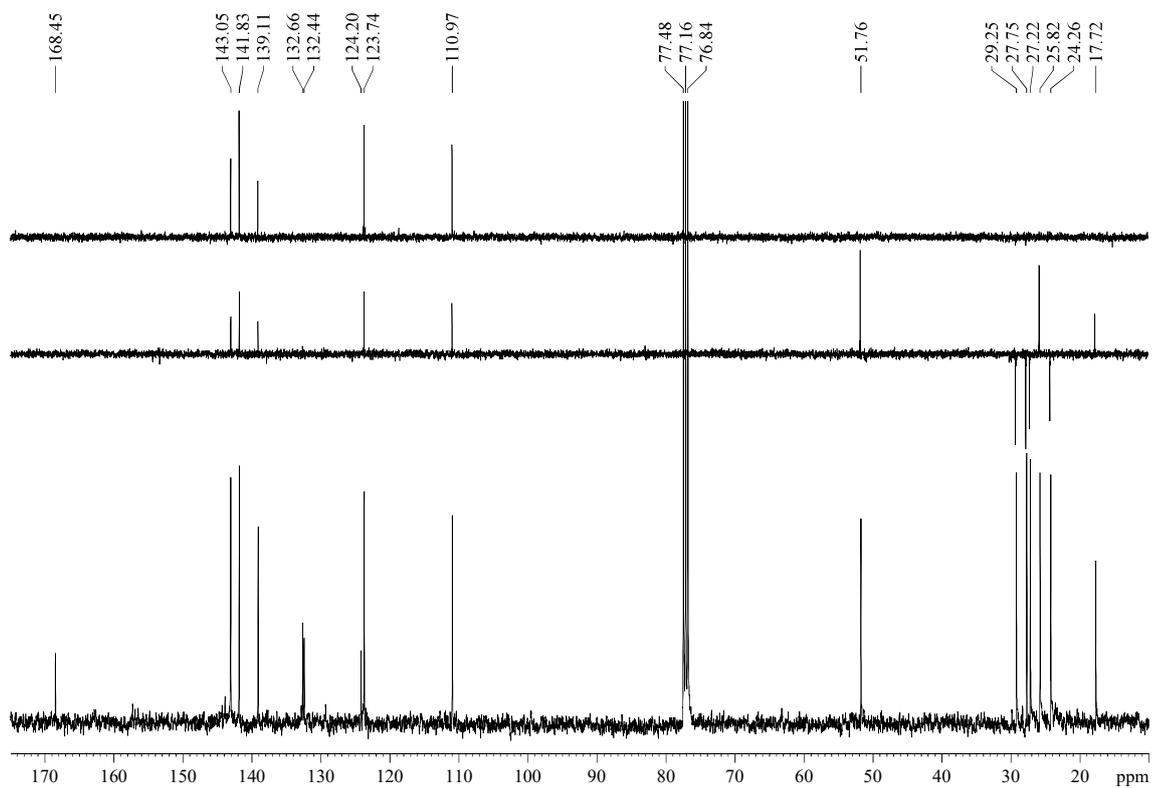
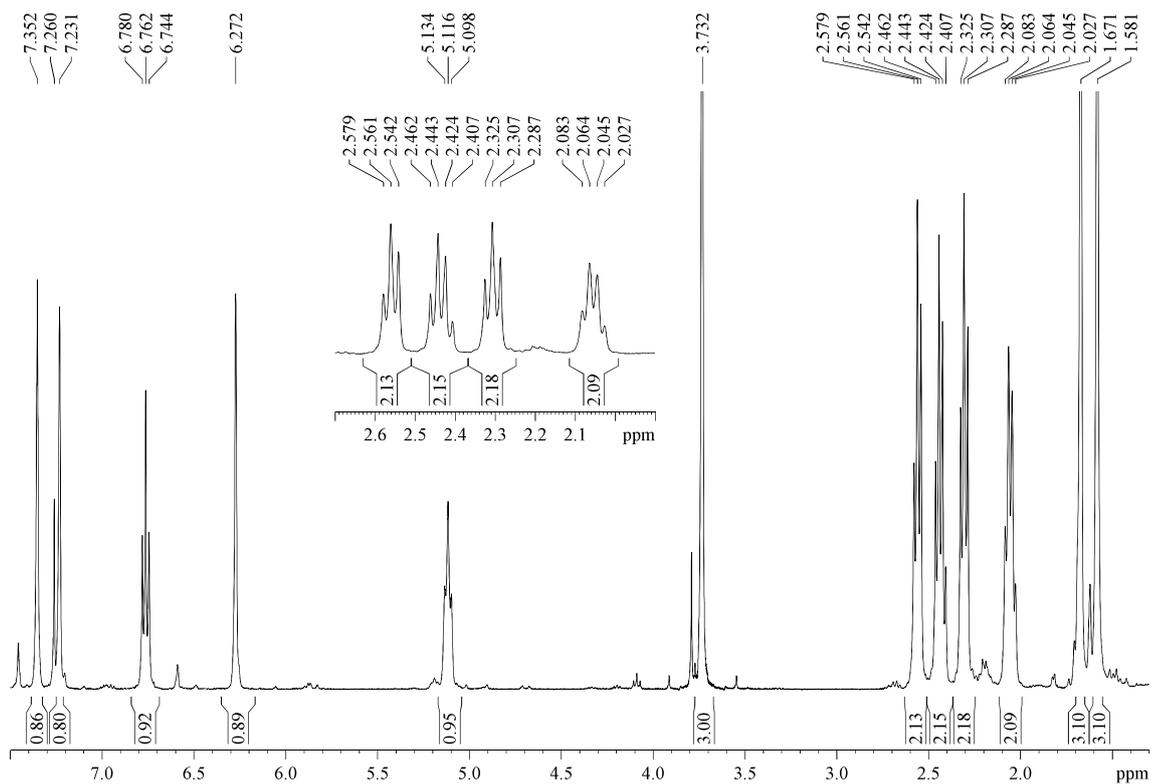
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 1.58 (s, 3H, H₈), 1.67 (s, 3H, H₇), 2.05 (dt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H, H₄), 2.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₃), 2.43 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H, H₂'), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₃'), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 5.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₅), 6.27 (br, 1H, H₄''), 6.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₁''), 7.23 (br, 1H, H₂''), 7.35 (br, 1H, H₅'').

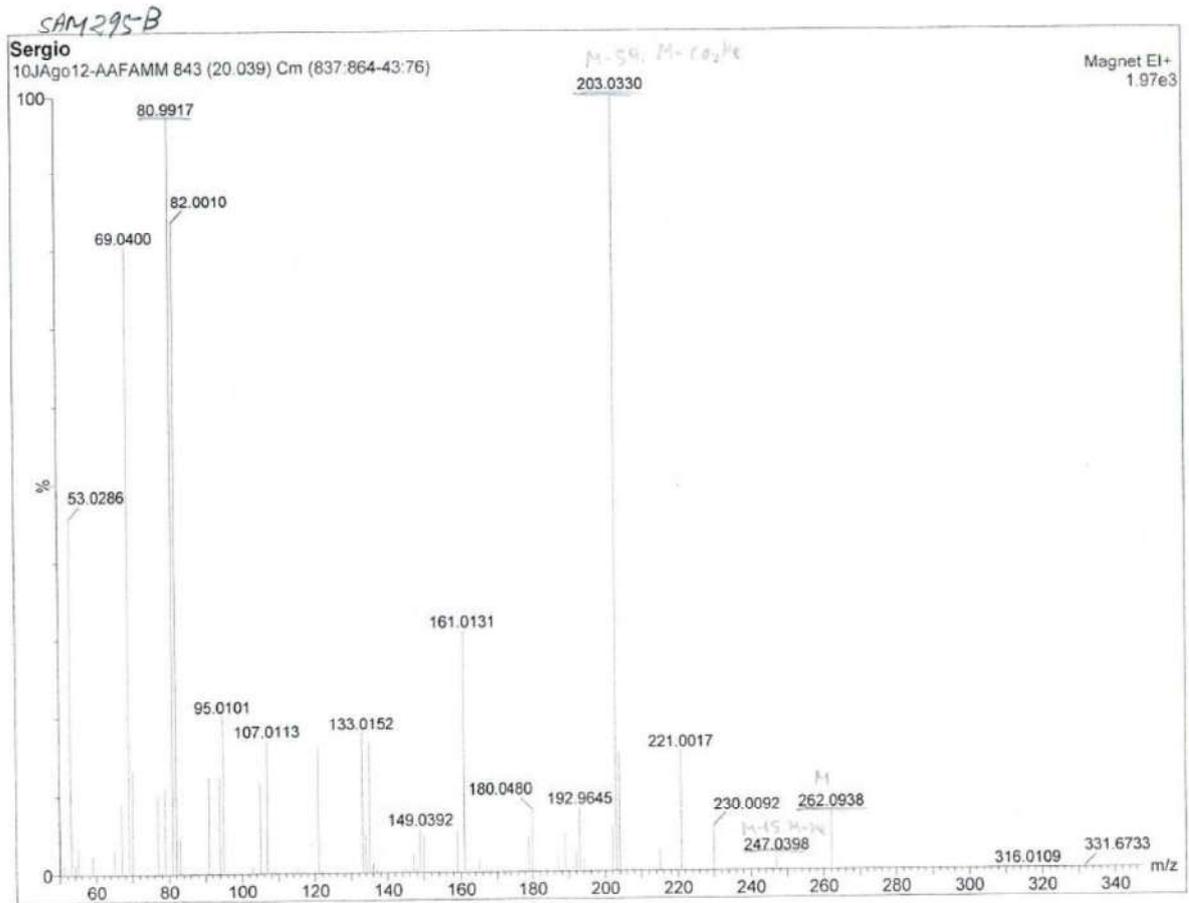
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.7 (q, C₈), 24.3 (t, C₃''), 25.8 (q, C₇), 27.2 (t, C₃), 27.7 (t, C₄), 29.2 (t, C₂''), 51.8 (q, CO₂Me), 111.0 (d, C₄''), 123.7 (d, C₅), 124.2 (s, C₃''), 132.4 (s, C₆), 132.7 (s, C₂), 139.1 (d, C₂''), 141.8 (d, C₁''), 143.1 (d, C₅''), 168.4 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2925, 2859, 1712, 1437, 1272, 1161, 630.

MS (EI) m/z (relative intensity): 262 (M)⁺ (8), 247 (M – Me)⁺ (2), 203 (M – CO₂Me) (100), 81 (97).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂O₃ [(M)⁺]: 262.1569, found 262.1557.





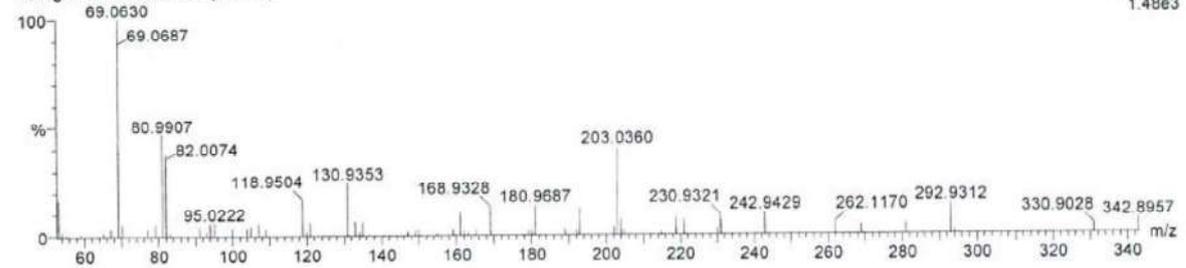
Multiple Mass Analysis: 188 mass(es) processed - displaying only valid results
 Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0
 Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
 991 formula(e) evaluated with 50 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
 Elements Used:

C: 5-16 H: 2-22 O: 0-3

Sergio
10JAgo12-AAFAMM 860 (20.443)

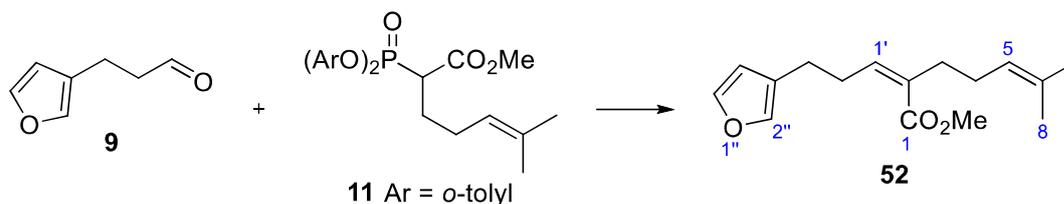
Magnet EI+
1.48e3



Minimum: 0.10
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
262.1557	1.21	262.1569	-1.2	-4.6	6.0	5546027.0	C16 H22 O3
231.1052	4.79	231.1021	3.1	13.4	7.5	5546044.0	C14 H15 O3
230.1046	1.65	230.0943	10.3	44.8	8.0	2773044.3	C14 H14 O3

5.3.39.- (Z)-Methyl 2-(3-(furan-3-yl)propylidene)-6-methylhept-5-enoate (**52**)



According to the general procedure B for HWE reactions, phosphonate **11** (1.00 g, 2.41 mmol) yielded a mixture of alkenes **52** and **51** in a 4/1 ratio. After flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), the alkene **52** (378 mg, 60%) was obtained as a colourless oil.

R_F: 0.46 (*n*-hexane/EtOAc 95/5), 0.69 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

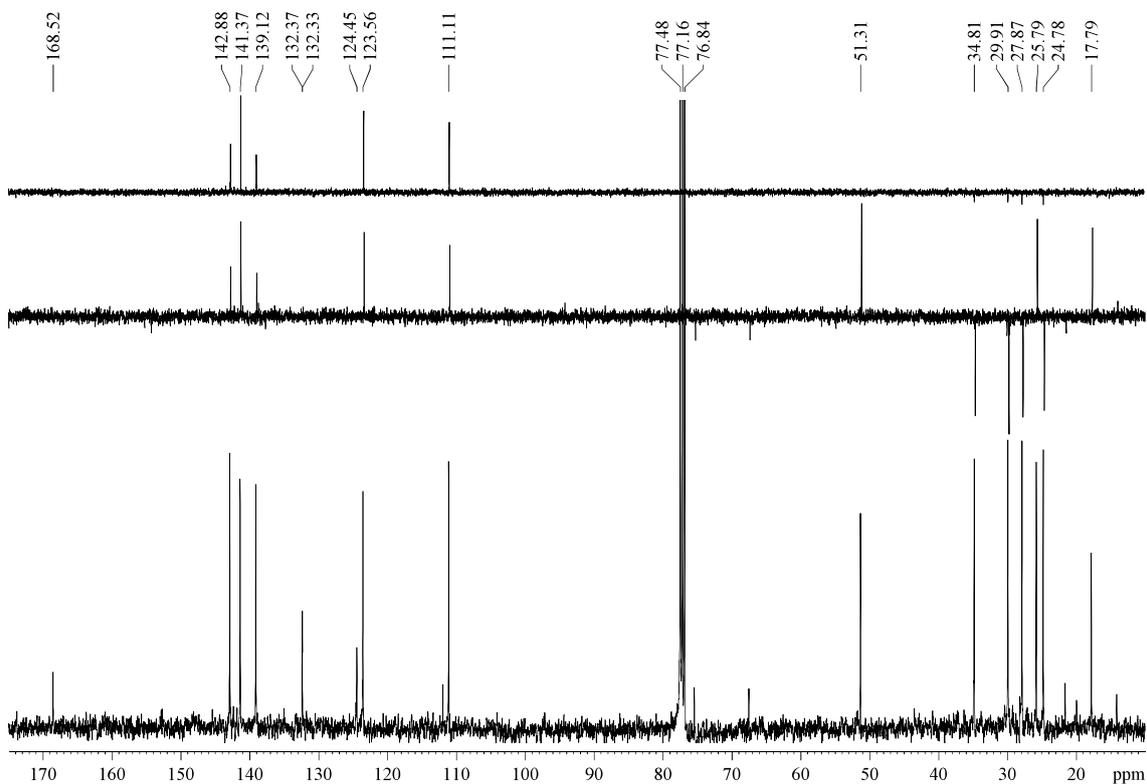
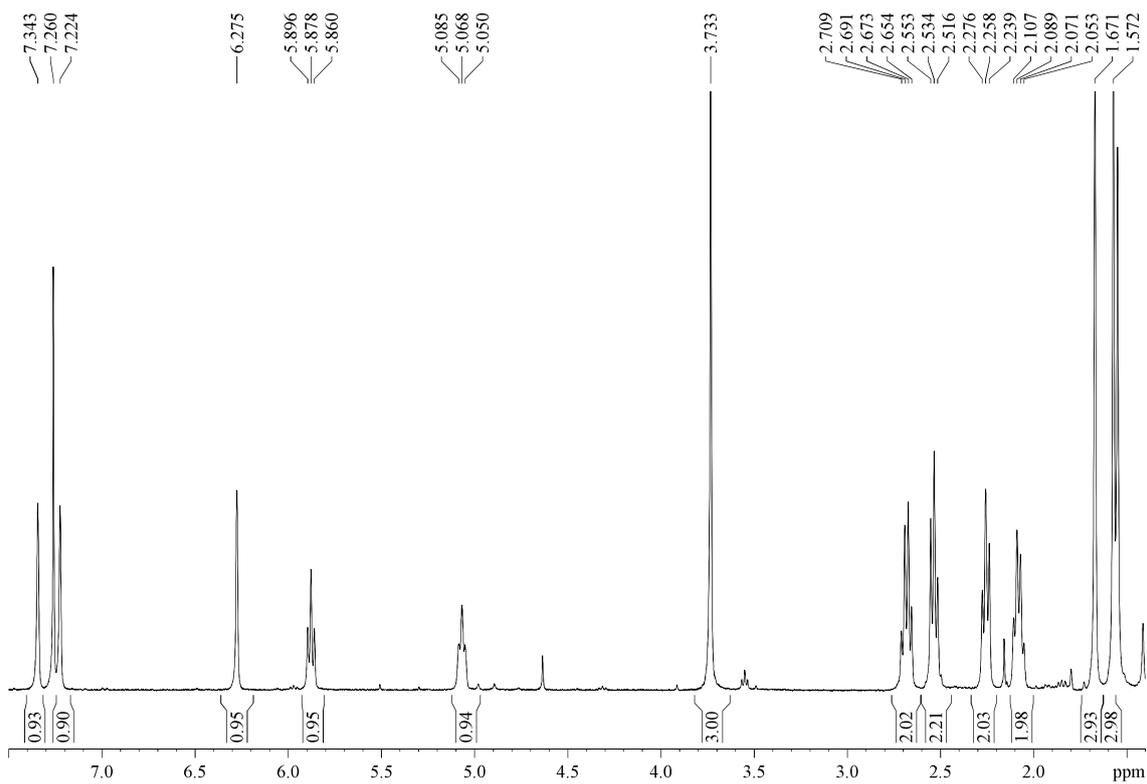
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.57 (s, 3H, H₈), 1.68 (s, 3H, H₇), 2.08 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H₄), 2.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₃), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{3'}), 2.68 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H_{2'}), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 5.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₅), 5.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{1'}), 6.28 (s, 1H, H_{4''}), 7.22 (s, 1H, H_{2''}), 7.34 (s, 1H, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C₈), 24.8 (t, C_{3'}), 25.8 (q, C₇), 27.9 (t, C₄), 29.9 (t, C_{2'}), 34.8 (t, C₃), 51.3 (q, CO₂Me), 111.1 (d, C_{4''}), 123.6 (d, C₅), 124.4 (s, C_{3''}), 132.3 (s, C₂ or C₆), 132.4 (s, C₂ or C₆), 139.1 (d, C_{2''}), 141.4 (d, C_{1'}), 142.9 (d, C_{5''}), 168.5 (s, C₁).

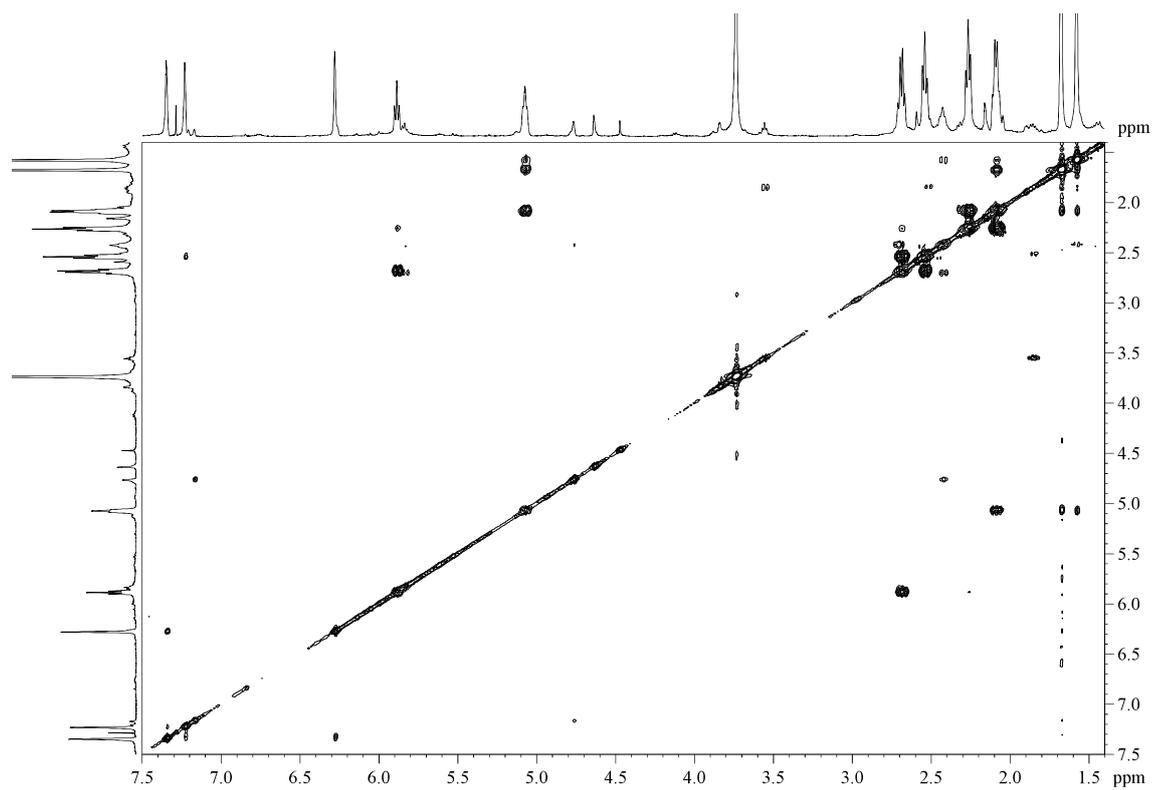
ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2924, 2858, 1713, 1439, 1202, 1160, 630.

MS (EI) m/z (relative intensity): 262 (M)⁺ (8), 247 (M – Me)⁺ (5), 203 (M – CO₂Me)⁺ (48), 81 (100).

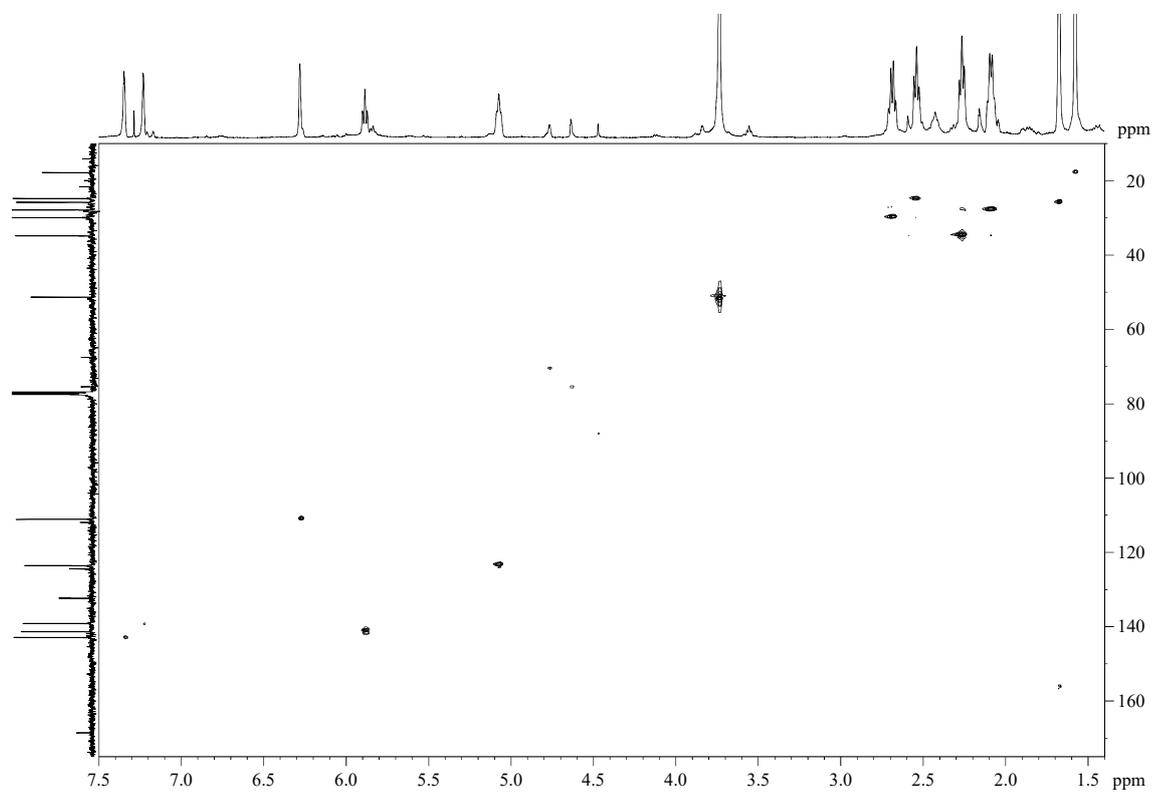
HRMS: calcd for C₁₆H₂₂O₃ [(M)⁺]: 262.1569, found 262.1564.

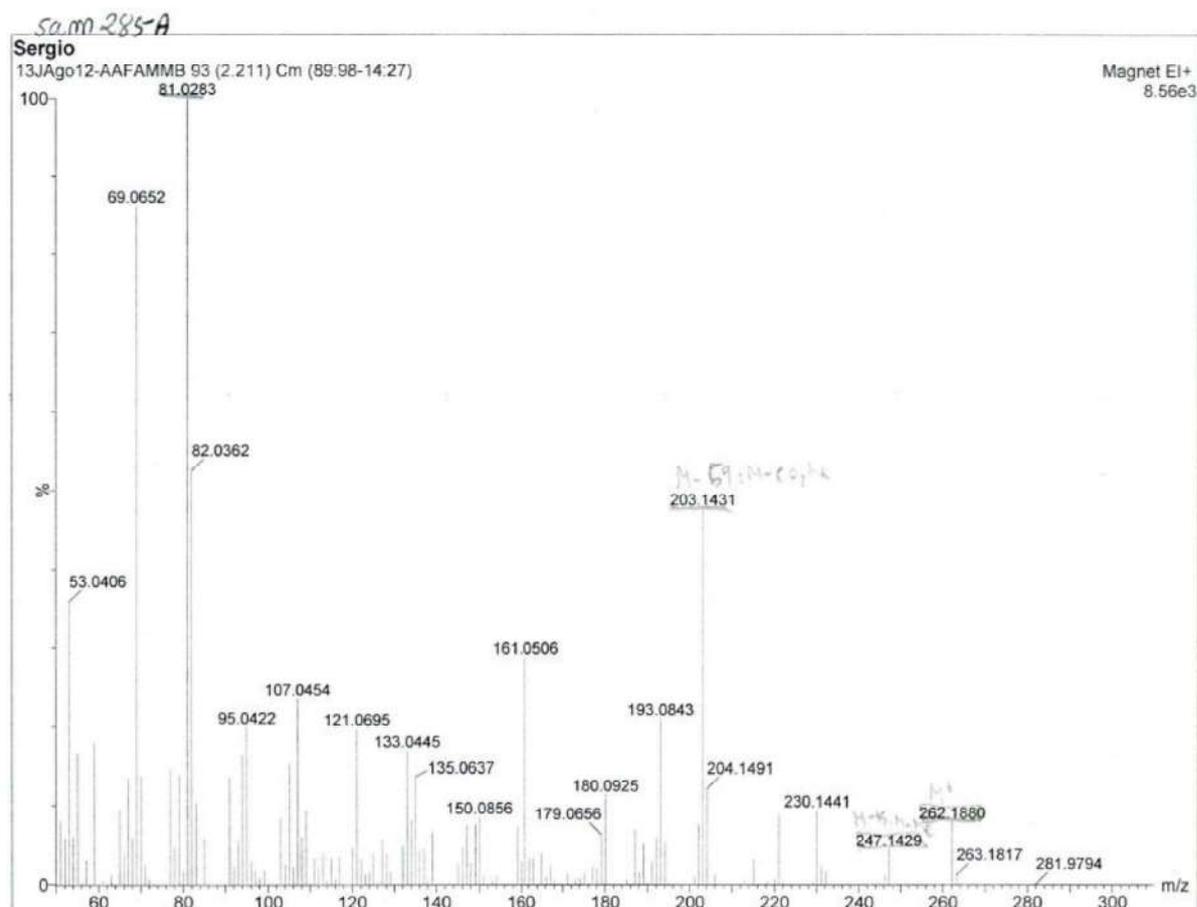


COSY



HSQC





Multiple Mass Analysis: 88 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

351 formula(e) evaluated with 33 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

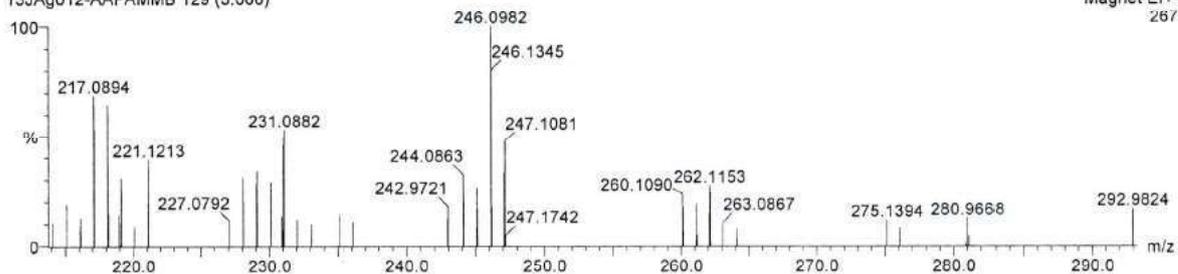
Elements Used:

C: 5-16 H: 2-22 O: 0-3

Sergio

13JAgo12-AAFAMMB 129 (3.066)

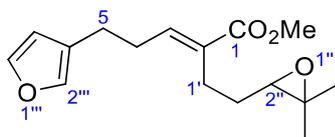
Magnet EI+
267



Minimum: 0.10
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
→ 262.1564	24.28	262.1569	-0.5	-1.9	6.0	12.9	C16 H22 O3
260.1354	17.75	260.1412	-5.8	-22.3	7.0	49.0	C16 H20 O3

5.3.40.- (*E*)-Methyl 2-(2-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-5-(furan-3-yl)pent-2-enoate (**53**)



According to the general procedure for epoxidations, alkene **51** (682 mg, 2.60 mmol) yielded, after flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), the epoxide **53** (579 mg, 80%) as a colourless oil.

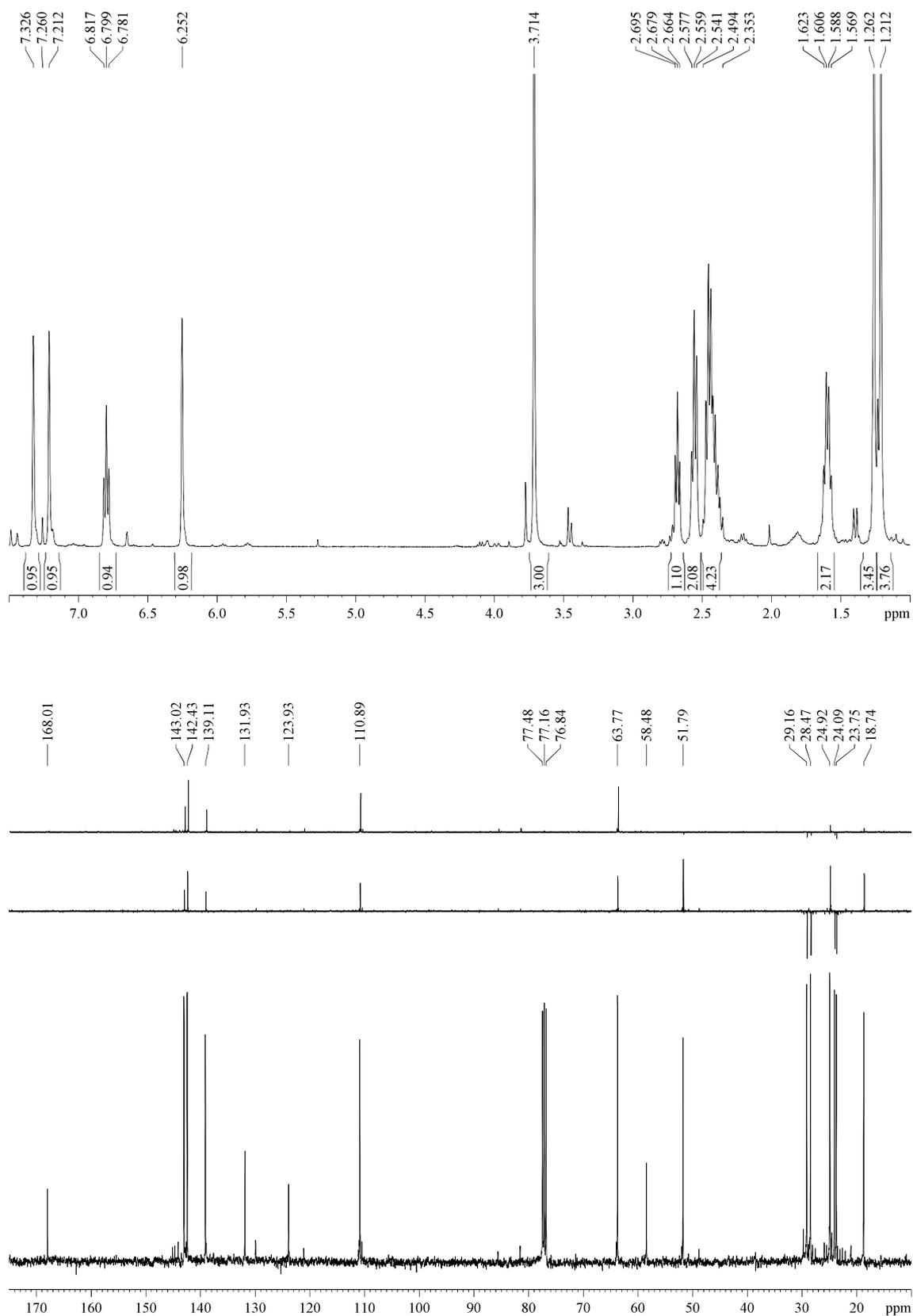
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.21 (s, 3H, H₇ or H₈), 1.26 (s, 3H, H₇ or H₈), 1.59 (dt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H₂), 2.35-2.49 (m, 4H, 2xH₁, 2xH₄), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₂'), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 6.25 (s, 1H, H₄'''), 6.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.21 (s, 1H, H₂'''), 7.33 (s, 1H, H₅''').

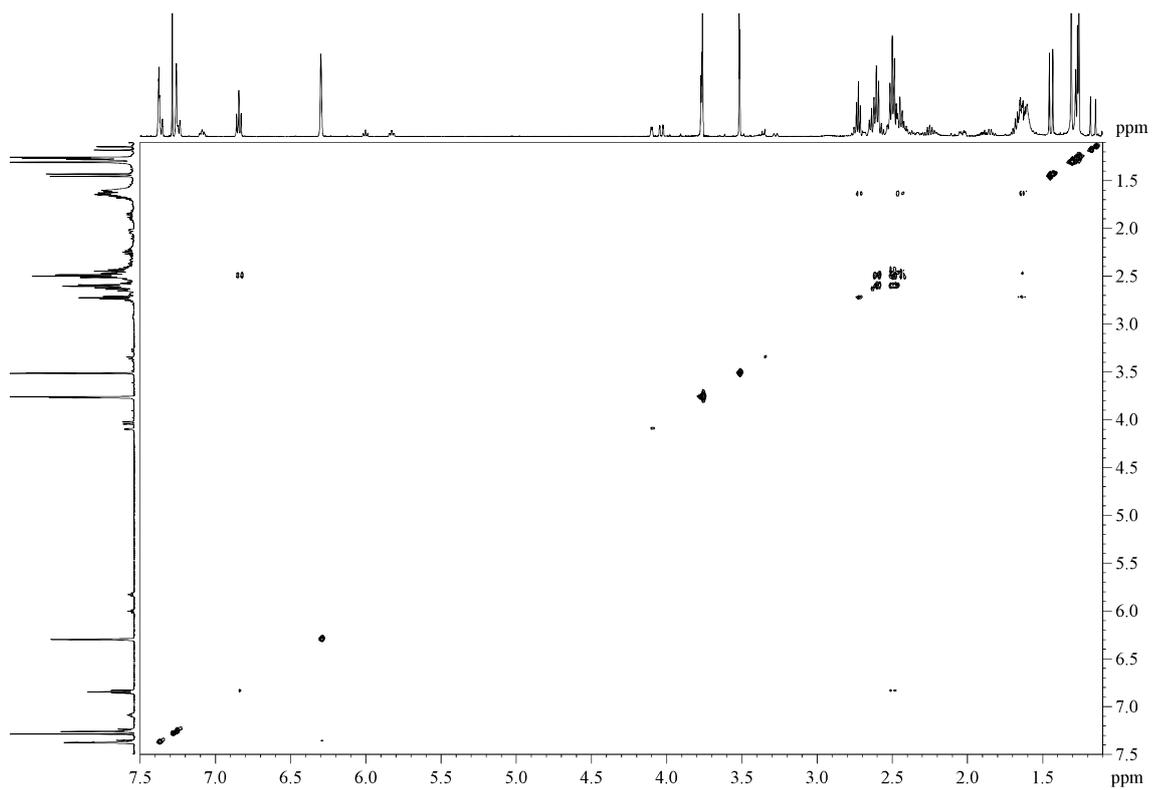
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 18.7 (q, Me), 23.8 (t, C₁'), 24.1 (t, C₅), 24.9 (q, Me), 28.5 (t, C₂'), 29.2 (t, C₄), 51.8 (q, CO₂Me), 58.5 (s, C₃'''), 63.7 (d, C₂'''), 110.9 (d, C₄'''), 123.9 (s, C₃'''), 131.9 (s, C₂), 139.1 (d, C₂'''), 142.4 (d, C₃), 143.0 (d, C₅'''), 168.0 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 278 (M)⁺ (1), 264 (M + 1 – Me)⁺ (44), 218 (M + 1 – CO₂Me)⁺ (10), 81 (100).

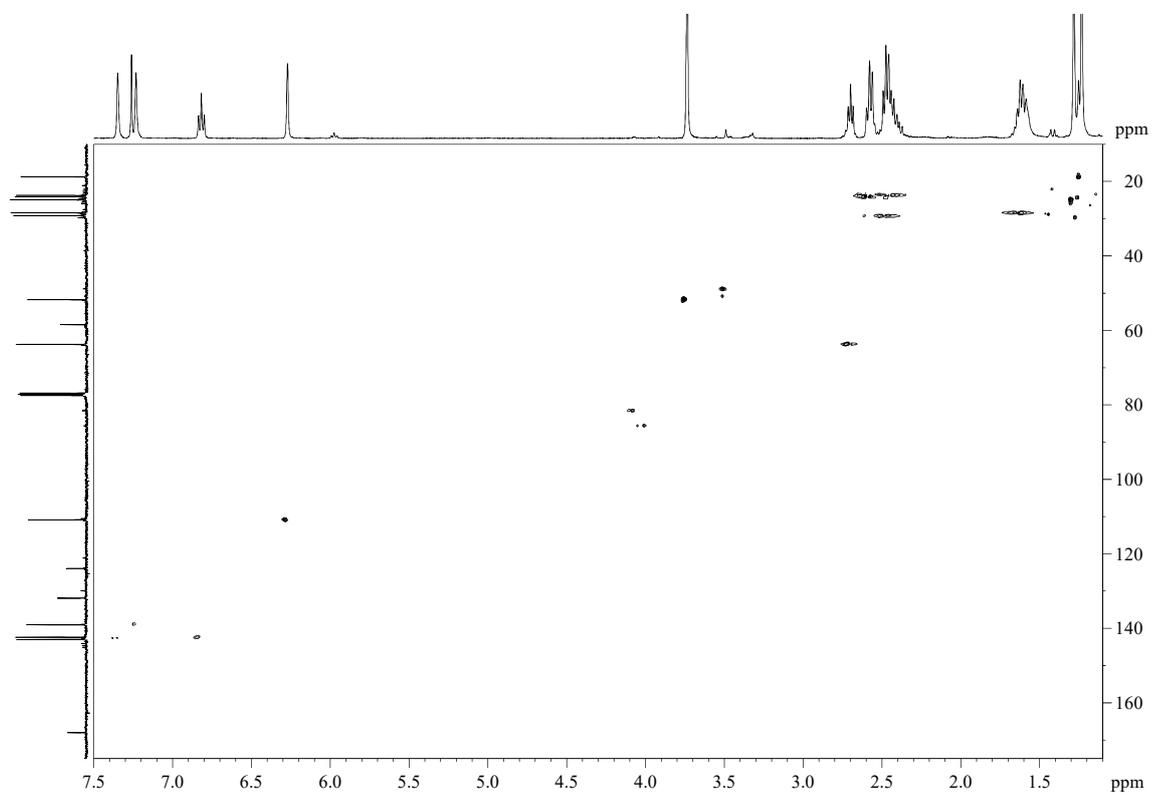
HRMS: calcd for C₁₆H₂₂O₄ [(M)⁺]: 278.1518, found 278.1527.

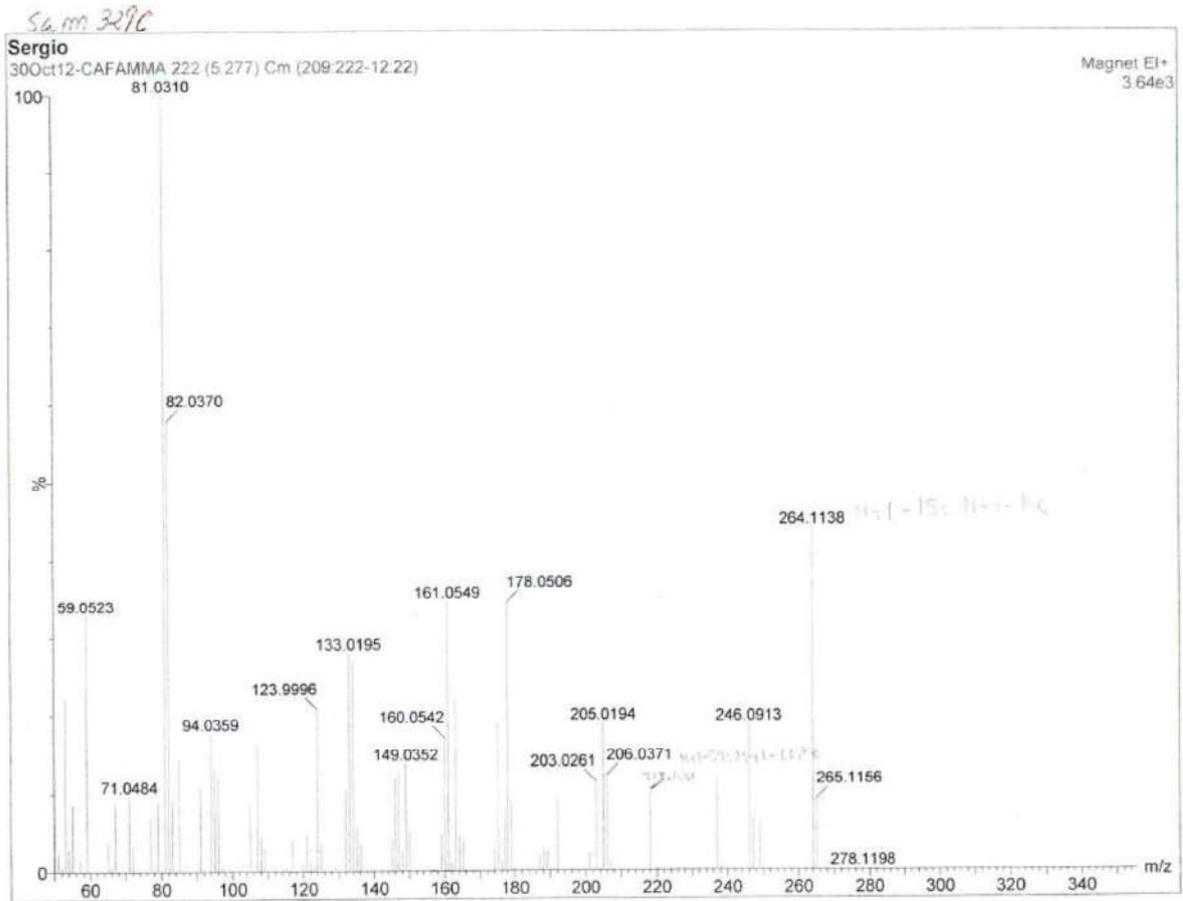


COSY



HSQC





Multiple Mass Analysis: 161 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

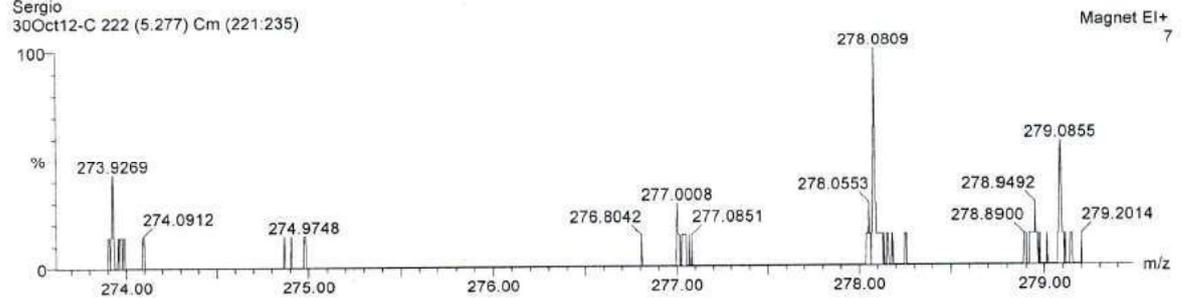
596 formula(e) evaluated with 4 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 5-16 H: 2-22 O: 0-4

Sergio

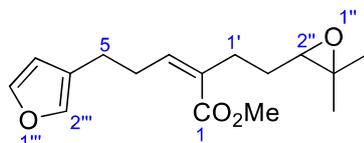
30Oct12-C 222 (5.277) Cm (221.235)



Minimum:	1.00				-1.5
Maximum:	100.00	5.0	50.0	50.0	50.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
278.1579	14.29	278.1518	6.1	21.9	6.0	C16 H22 O4
278.1553	14.29	278.1518	3.5	12.6	6.0	C16 H22 O4
→ 278.1527	14.29	278.1518	0.9	3.2	6.0	C16 H22 O4
278.1502	14.29	278.1518	-1.6	-5.8	6.0	C16 H22 O4

5.3.41.- (Z)-Methyl 2-(2-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-5-(furan-3-yl)pent-2-enoate (**54**)



According to the general procedure for epoxidations, alkene **52** (351 mg, 1.34 mmol) yielded, after flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), the epoxide **54** (299 mg, 80%) as a colourless oil.

R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁷⁵ 1.22 (s, 3H, H₇ or H₈), 1.27 (s, 3H, H₇ or H₈), 1.64 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H_{2'}), 2.31-2.47 (m, 2H, H_{1'}), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 2.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_{2''}), 2.71 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H₄), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 5.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃), 6.26 (s, 1H, H_{4'}), 7.21 (s, 1H, H_{2''}), 7.33 (s, 1H, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 18.8 (q, Me), 24.7 (t, C₅), 24.9 (q, Me), 28.7 (t, C_{2'}), 29.9 (t, C₄), 31.6 (t, C_{1'}), 51.4 (q, CO₂Me), 58.5 (s, C_{3''}), 63.7 (d, C_{2''}), 111.0 (d, C_{4'''}), 124.3 (s, C_{3'''}), 131.6 (s, C₂), 139.1 (d, C_{2'''}), 142.5 (d, C₃), 142.9 (d, C_{5'''}), 168.1 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2922, 2853, 1712, 1195, 1120, 630.

Elemental analysis: calcd for C₁₆H₂₂O₄ C 69.04, H 7.97, found C 68.73, H 7.99.

MS (EI) m/z (relative intensity): 278 (M)⁺ (1), 246 (23), 218 (M + 1 – CO₂Me)⁺ (11), 81 (100).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂O₄ [(M)⁺]: 278.1518, found 278.1530.

Servicio de Análisis Elemental IPNA-CSIC

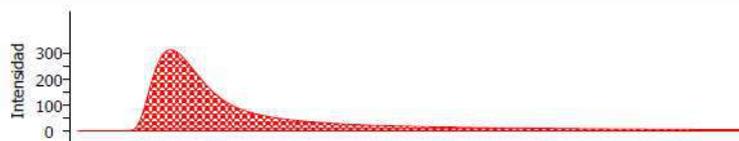
Sergio (SAM 896-1)

Masa	Ubicación	Masa mg	Nombre	Método
0.0010	13	1.0460	Sergio (SAM 896-1)	CHNS 10/09/09

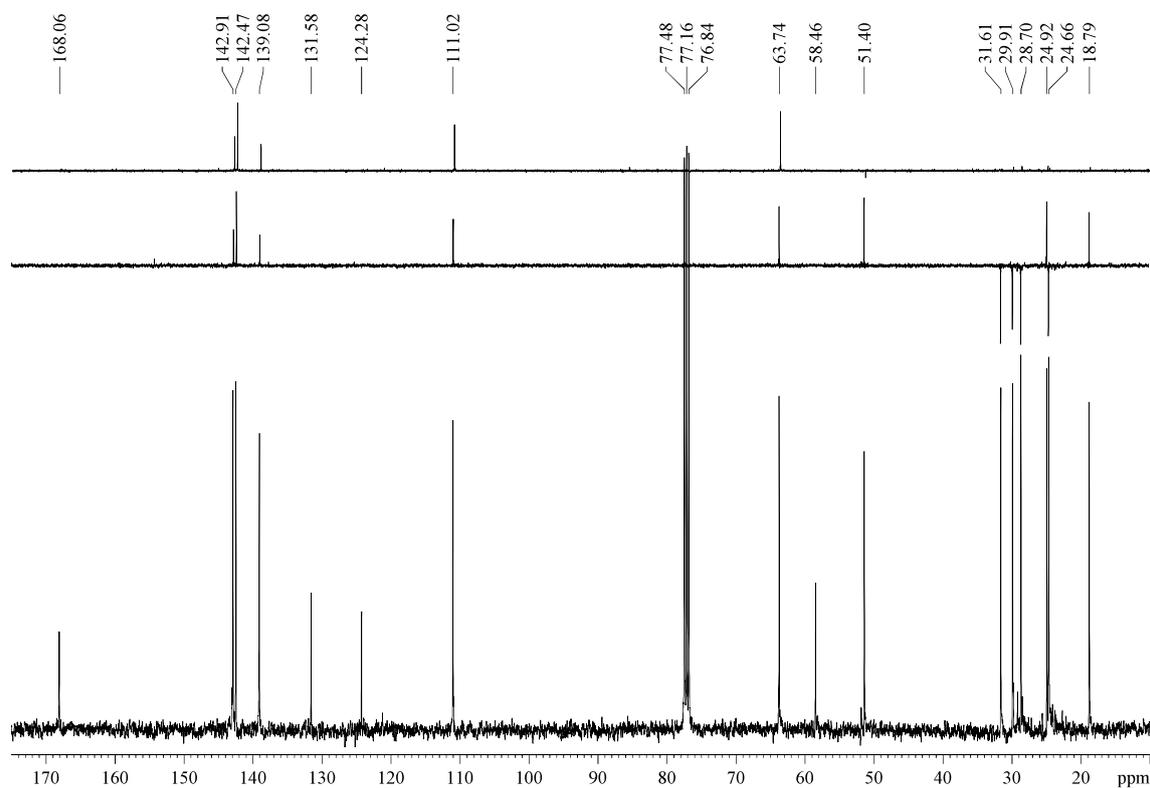
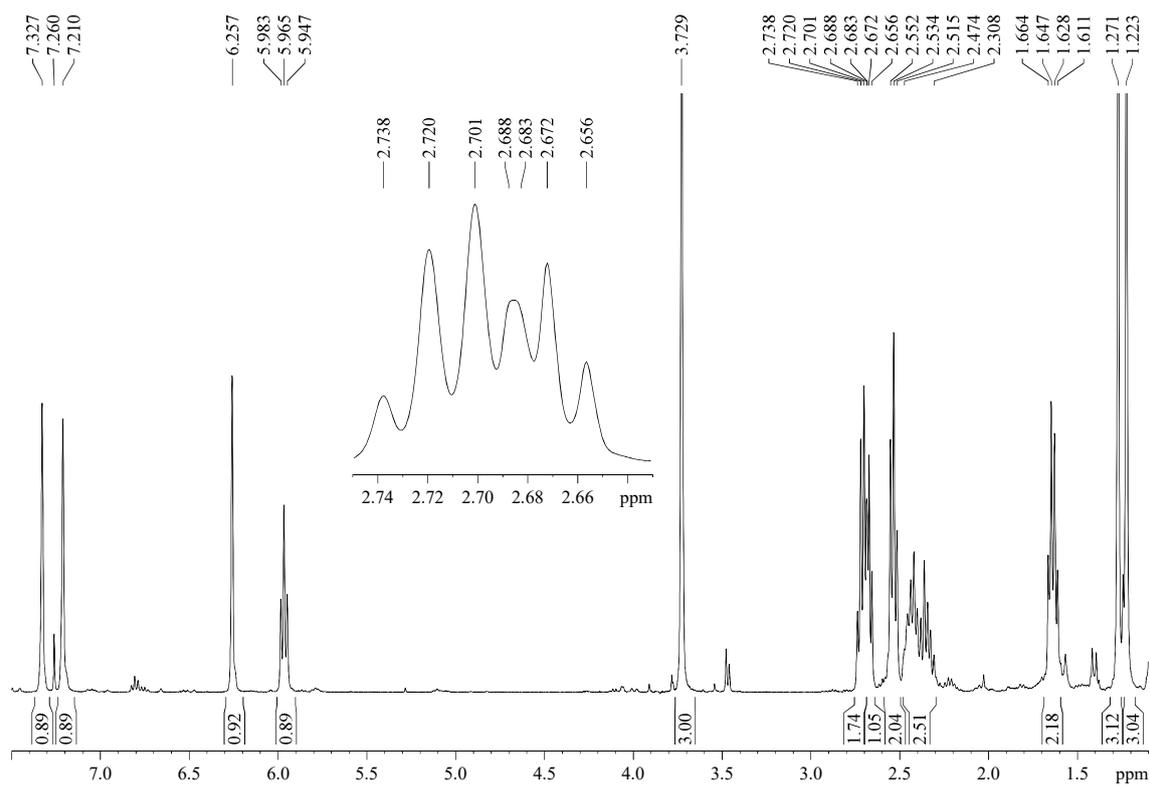
Carbono %
69.06



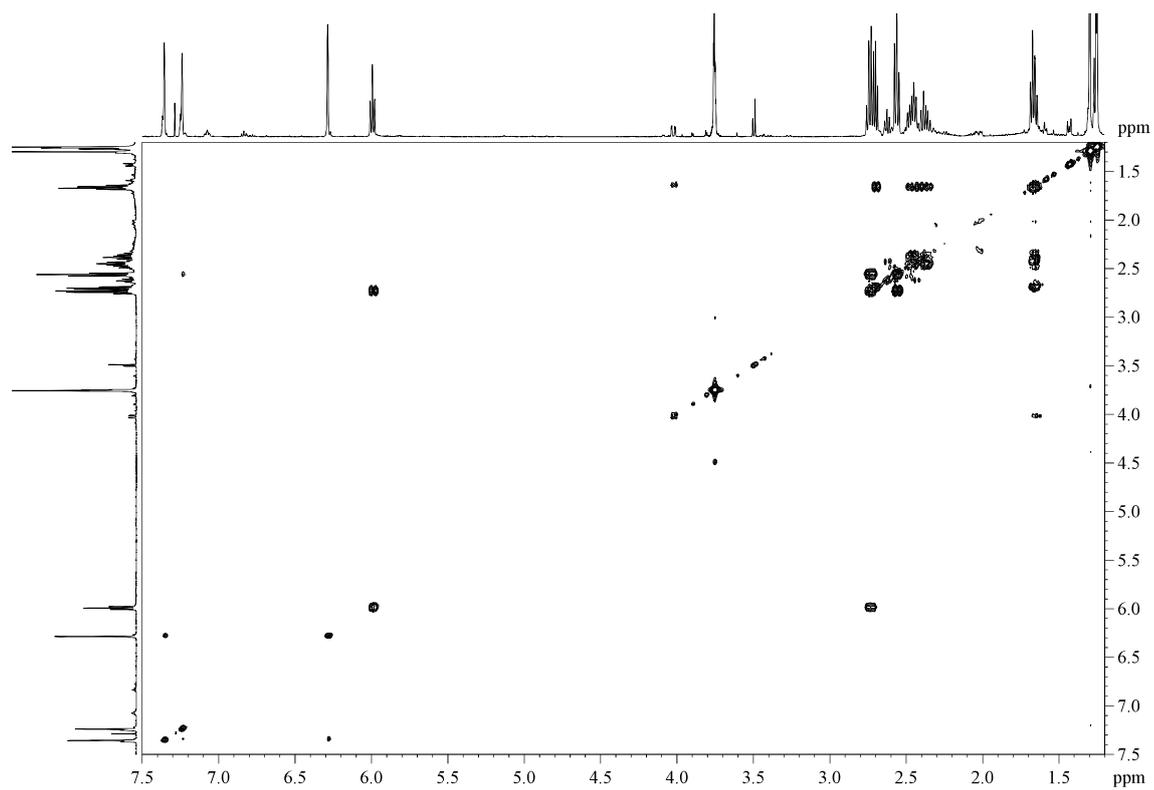
Hidrógeno %
8.025



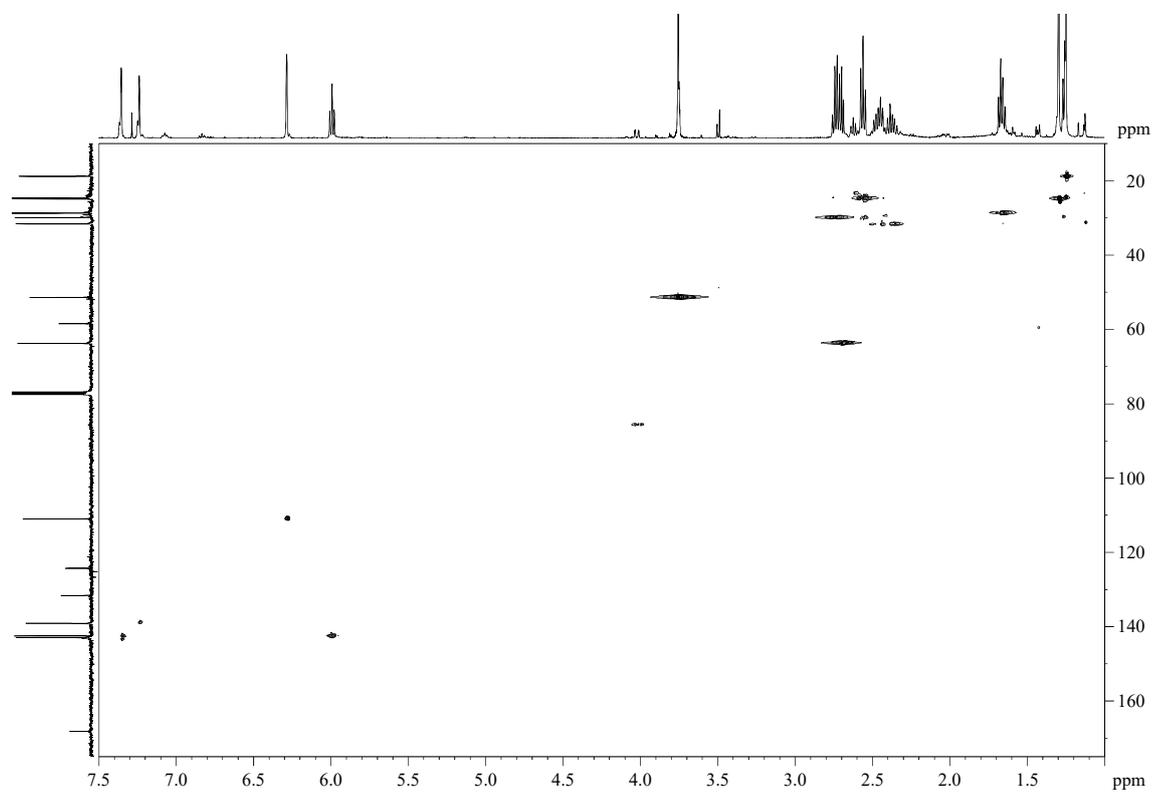
⁷⁵ A 5.5/1 relation of isomers *E/Z* (91:9 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(Z)} (6.81 (t, *J* = 7.4 Hz)).

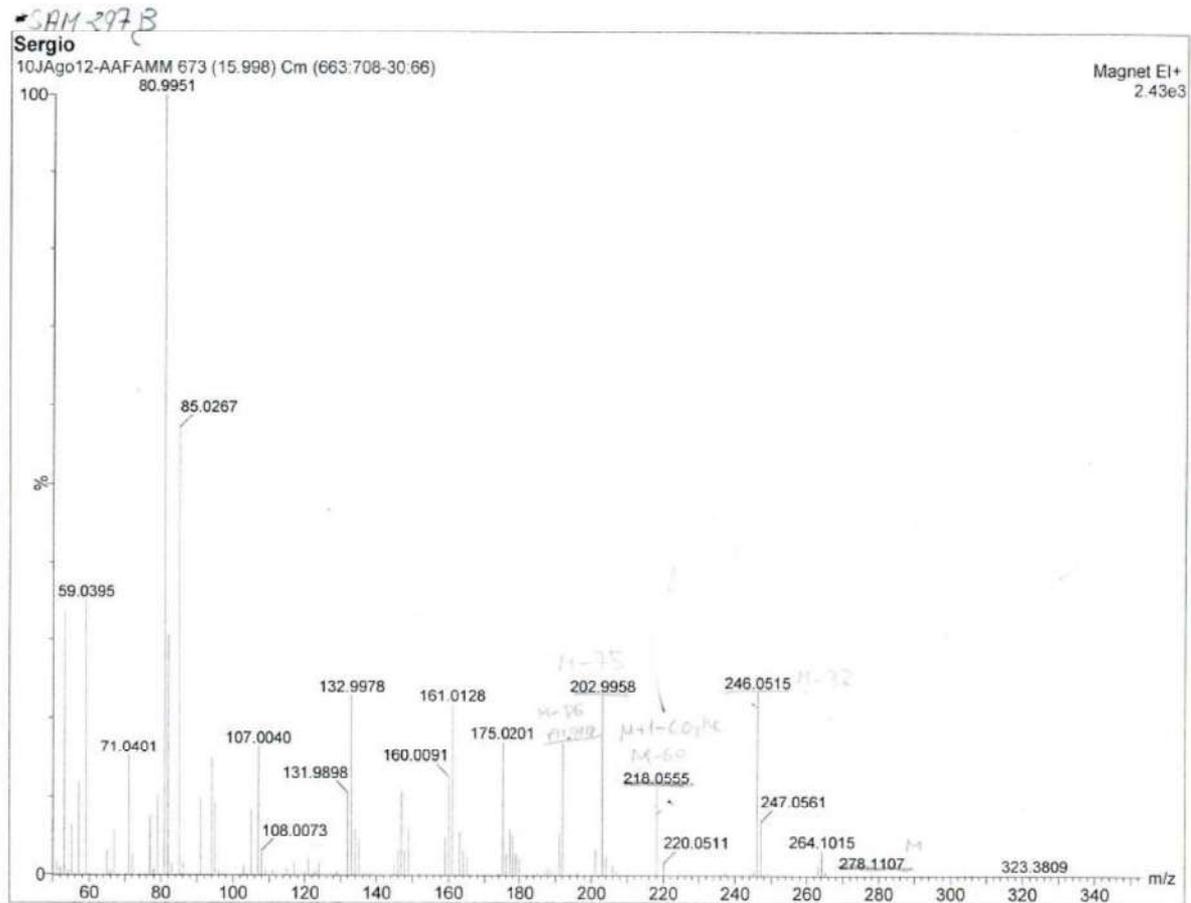


COSY



HSQC





Multiple Mass Analysis: 343 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

2262 formula(e) evaluated with 167 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

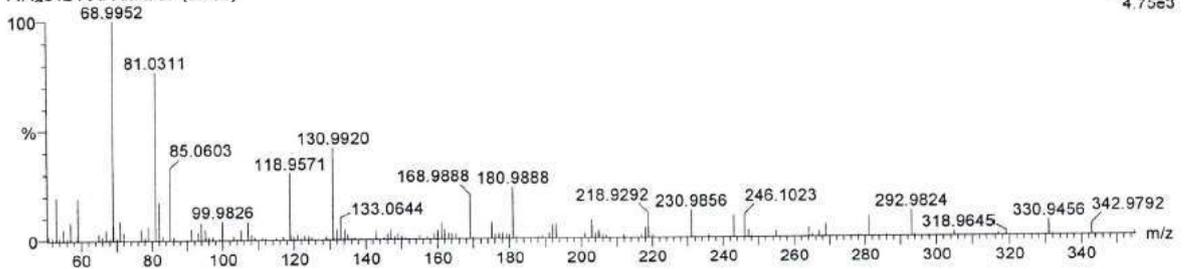
Elements Used:

C: 5-16 H: 2-22 O: 0-4

Sergio

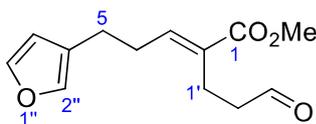
14Ago12-AAFAMM 87 (2.068)

Magnet EI+
4.75e3



Minimum: 0.10
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
278.1530	0.35	278.1518	1.2	4.3	6.0	2773029.8	C16 H22 O4 ✓
265.1346	0.33	265.1440	-9.4	-35.5	5.5	2773067.8	C15 H21 O4

5.3.42.- (*E*)-Methyl 5-(furan-3-yl)-2-(3-oxopropyl)pent-2-enoate (**55**)

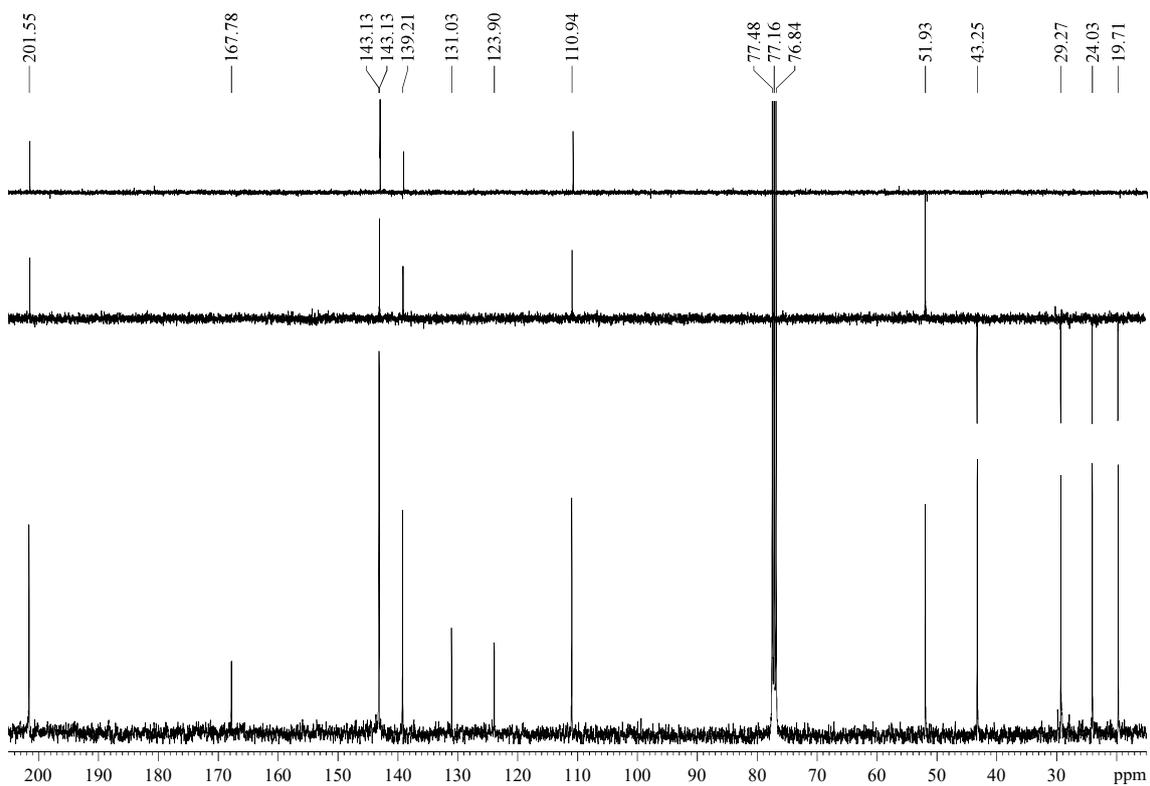
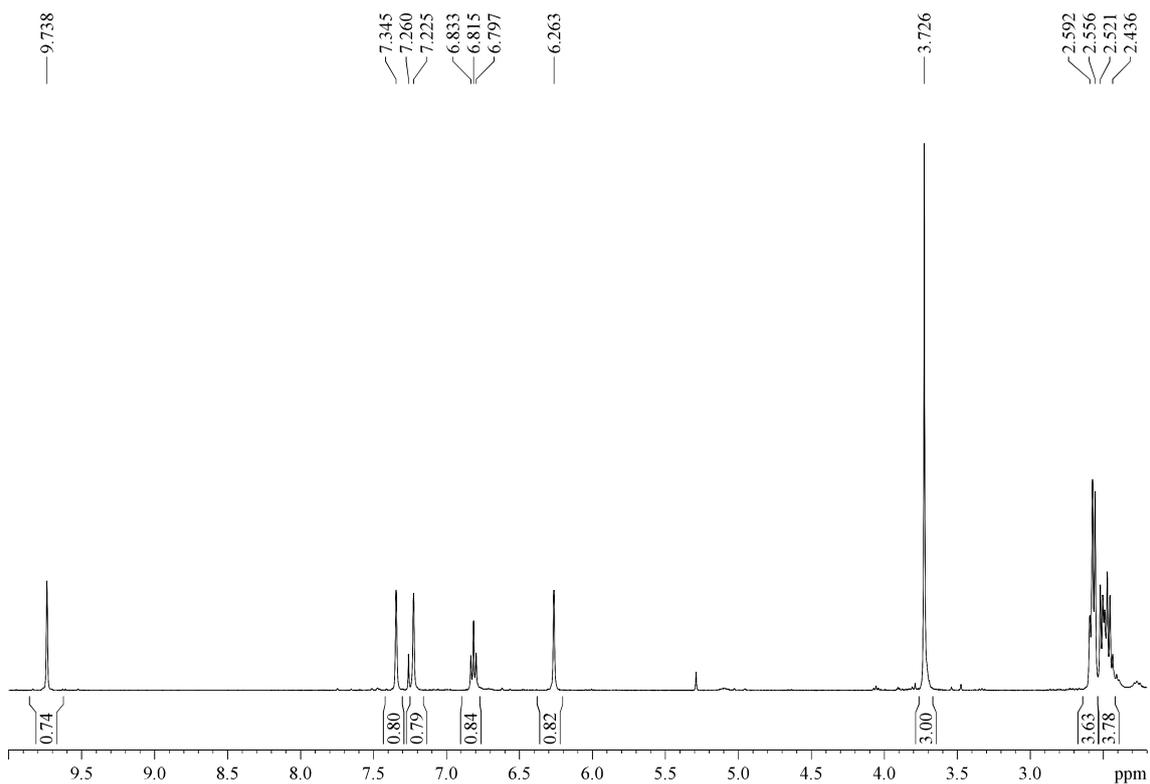
According to the general procedure for oxidative cleavage, epoxide **53** (320 mg, 1.15 mmol) allowed us to obtain the aldehyde **55** (192 mg, 70%) as a yellowish oil. Purity of **55** was checked by NMR analysis and then was immediately submitted to the next reaction.

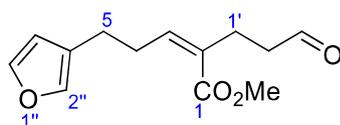
R_F: 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 2.44-2.52 (m, 4H, 2xH₄, 2xH₂'), 2.56-2.59 (m, 4H, 2xH₅, 2xH₁'), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 6.26 (s, 1H, H₄''), 6.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.23 (s, 1H, H₂''), 7.35 (s, 1H, H₅''), 9.74 (s, 1H, H₃').

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 19.7 (t, C₂''), 24.0 (t, C₅), 29.3 (t, C₄), 43.3 (t, C₁''), 51.9 (q, CO₂Me), 110.9 (d, C₄''), 123.9 (s, C₃''), 131.0 (s, C₂), 139.2 (d, C₂''), 143.1 (d, C₃ or C₅''), 143.1 (d, C₃ or C₅''), 167.8 (s, C₁), 201.5 (d, C₃').

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆O₄Na [(M + Na)⁺]: 259.0946, found 259.0949.



5.3.43.- (Z)-Methyl 5-(furan-3-yl)-2-(3-oxopropyl)pent-2-enoate (**56**)

According to the general procedure for oxidative cleavage, epoxide **54** (281 mg, 1.01 mmol) allowed us to obtain the aldehyde **56** (214 mg, 90%) as a yellowish oil. Purity of **56** was checked by NMR analysis and then was immediately submitted to the next reaction.

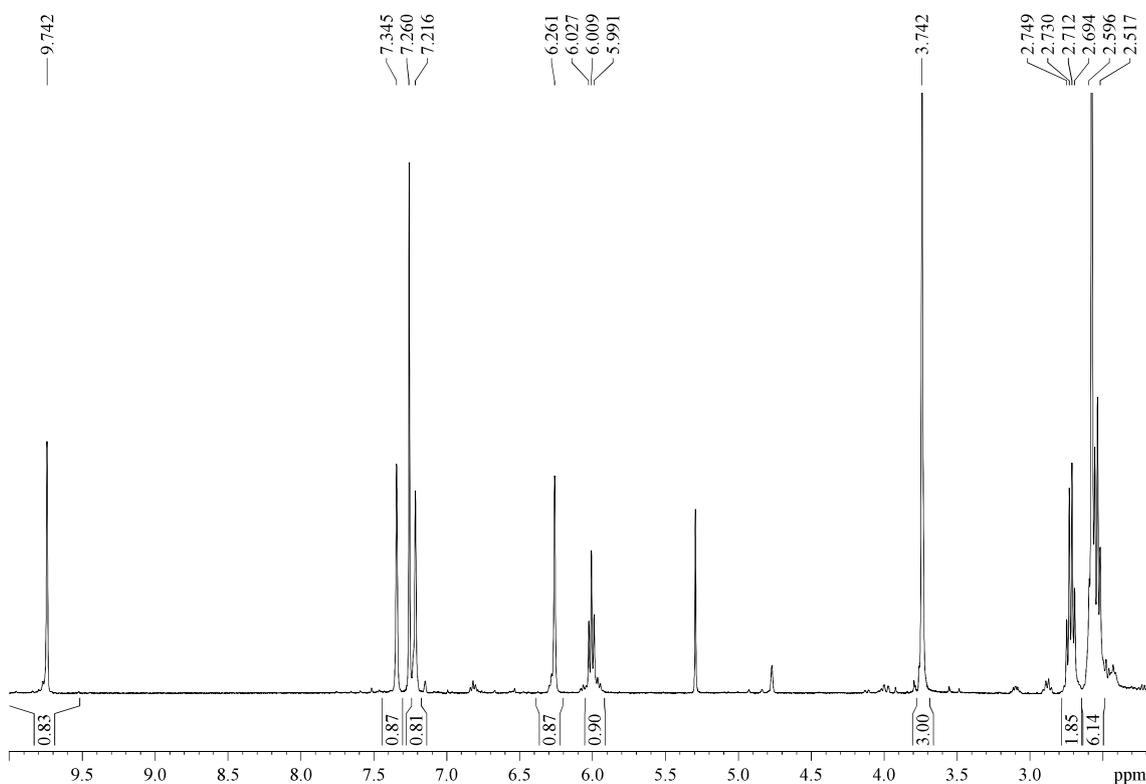
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

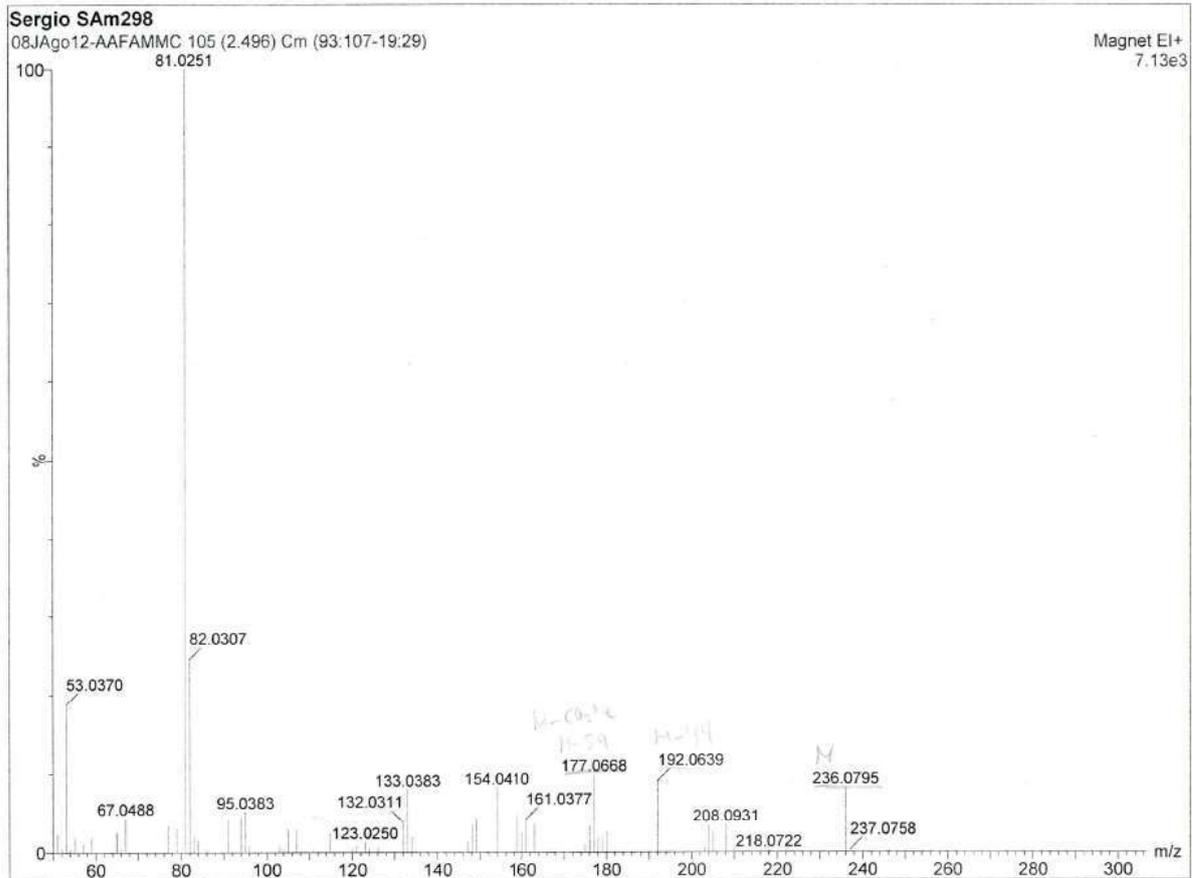
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 2.52-2.60 (m, 6H, 2xH₅, 2xH_{1'}, 2xH_{2'}), 2.72 (dt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H, H₄), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 6.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₃), 6.26 (s, 1H, H_{4''}), 7.22 (s, 1H, H_{2''}), 7.35 (s, 1H, H_{5''}), 9.74 (s, 1H, H_{3'}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): the product decomposed in the NMR tube before we could obtain a well-resolved ¹³C-NMR spectra.

MS (EI) m/z (relative intensity): 236 (M)⁺ (8), 192 (M - CH₂CHO - H)⁺ (9), 177 (M - CO₂Me) (10), 81 (100).

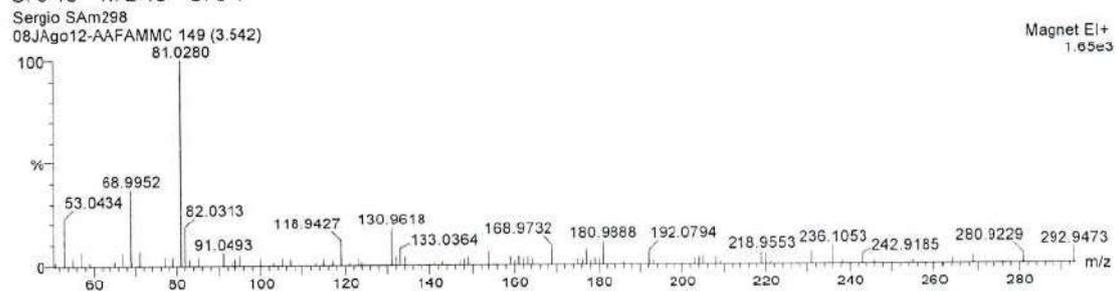
HRMS: calcd for C₁₃H₁₆O₄ [(M)⁺]: 236.1049, found 236.1053.





Multiple Mass Analysis: 237 mass(es) processed - displaying only valid results
Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0
Selected filters: None

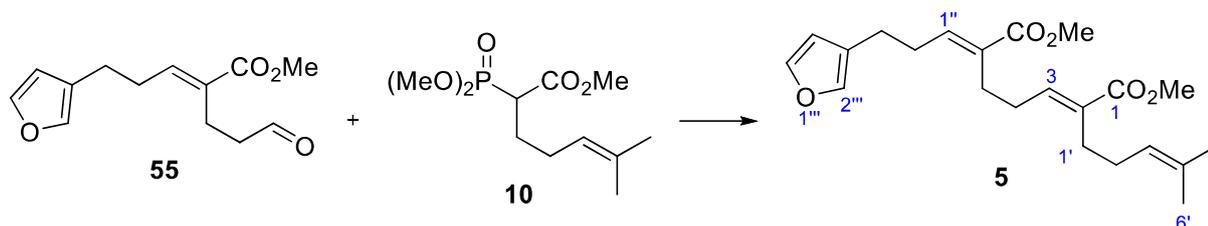
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
1152 formula(e) evaluated with 79 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:
C: 5-13 H: 2-16 O: 0-4



Minimum: 0.10
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
236.1053	8.36	236.1049	0.4	1.7	6.0	2773083.0	C13 H16 O4
220.1027	0.89	220.1099	-7.2	-32.7	6.0	2773022.5	C13 H16 O3

5.3.44.- (2*E*,6*E*)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**5**)



According to the general procedure A for HWE reactions, phosphonate **10** (76 mg, 0.29 mmol) and aldehyde **55** (68 mg, 0.29 mmol) yielded a mixture of diesters **5** and **6** in a 3.8/1 ratio. After flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), the diester **5** (51 mg, 48%) was obtained as a colourless oil.

R_F: 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

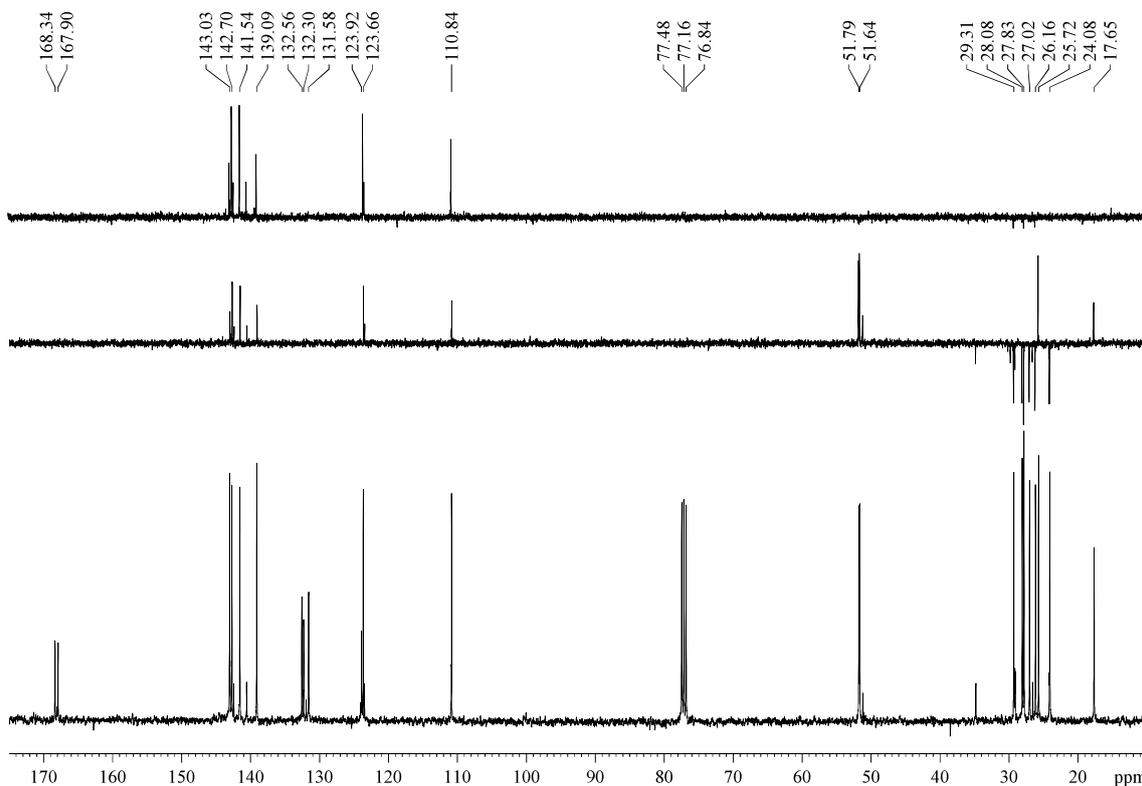
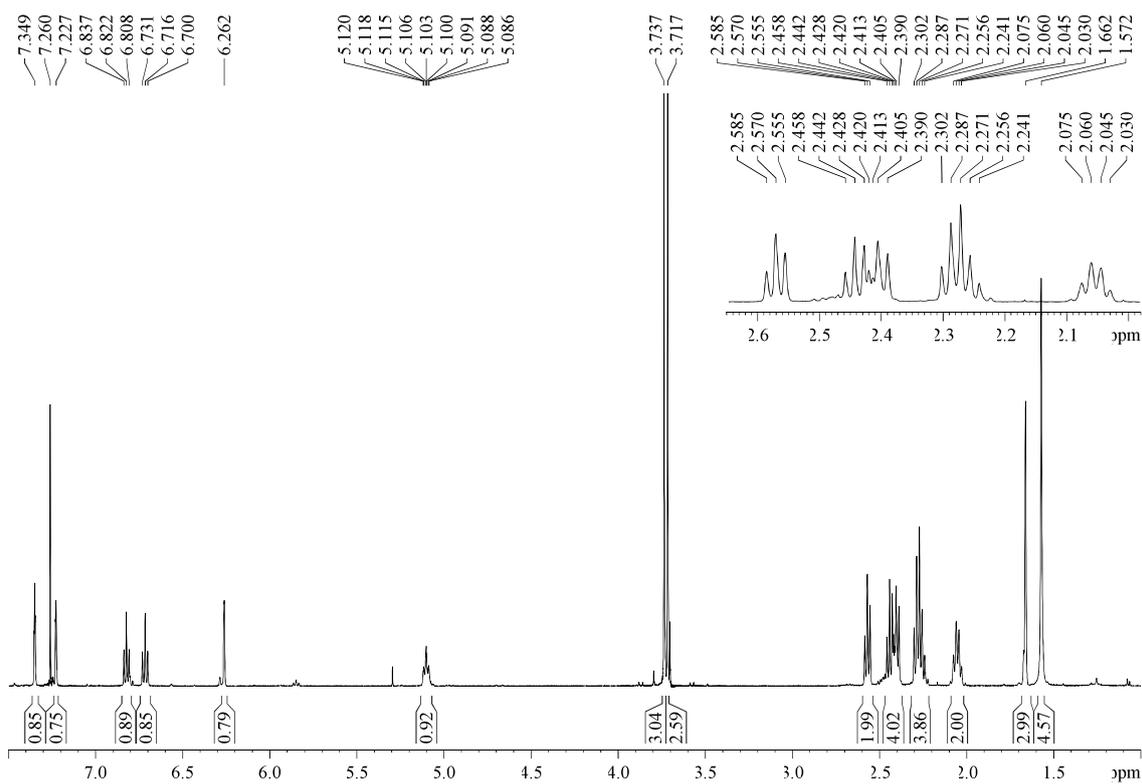
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.57 (s, 3H, H_{6'}), 1.66 (s, 3H, H_{5'}), 2.05 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_{2'}), 2.26 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H_{4'}), 2.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{1'}), 2.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{5'}), 2.44 (dt, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, H_{2''}), 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{3''}), 3.72 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.74 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.10 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H_{3'}), 6.26 (s, 1H, H_{4''}), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 6.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{1''}), 7.23 (s, 1H, H_{2''}), 7.35 (s, 1H, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C_{6'}), 24.1 (t, C_{3''}), 25.7 (q, C_{5'}), 26.2 (t, C₅), 27.0 (t, C_{1'}), 27.8 (t, C_{2'}), 28.1 (t, C₄), 29.3 (t, C_{2''}), 51.6 (q, C₁(O)OMe), 51.8 (q, C₇(O)OMe), 110.8 (d, C_{4''}), 123.7 (d, C_{3'}), 123.9 (s, C_{3''}), 131.6 (s, C₆), 132.3 (s, C_{4'}), 132.6 (s, C₂), 139.1 (d, C_{2''}), 141.5 (d, C₃), 142.7 (d, C_{1''}), 143.0 (d, C_{5''}), 167.9 (s, C₇), 168.3 (s, C₁).

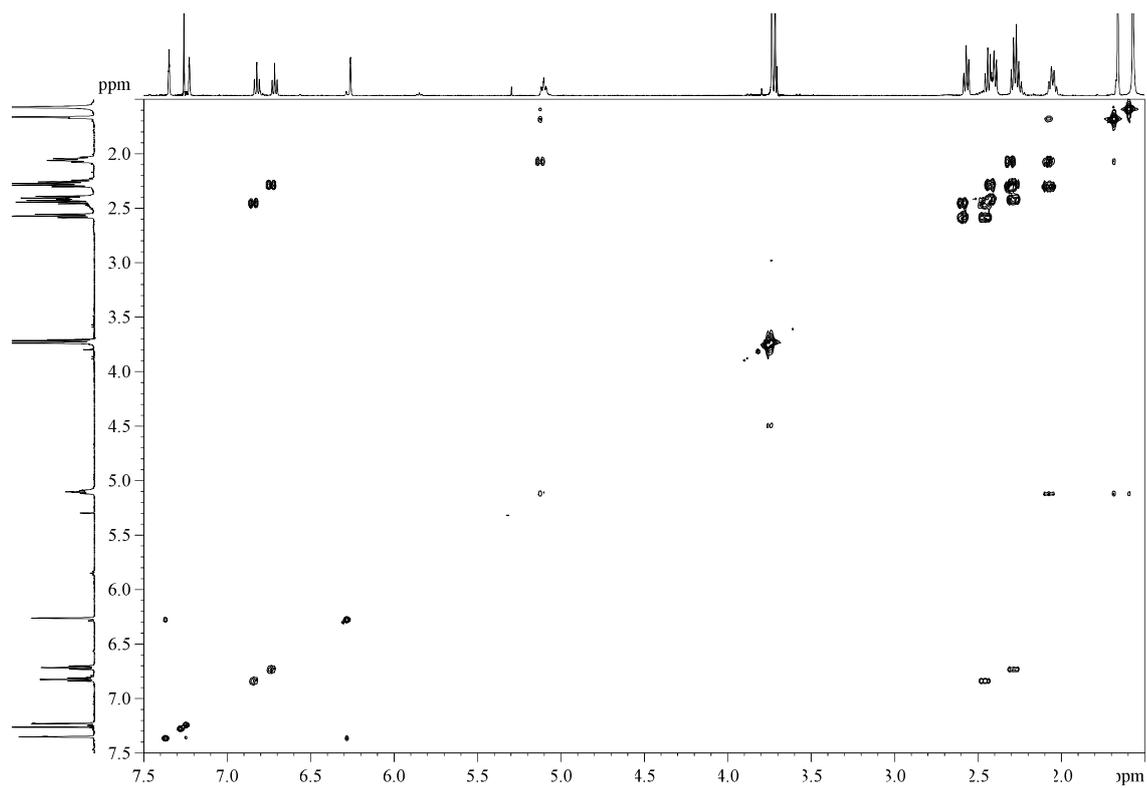
ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2863, 1714, 1440, 1271, 1199, 634.

MS (EI) m/z (relative intensity): 374 (M)⁺ (1), 342 (18), 315 (M – CO₂Me)⁺ (3), 81 (100).

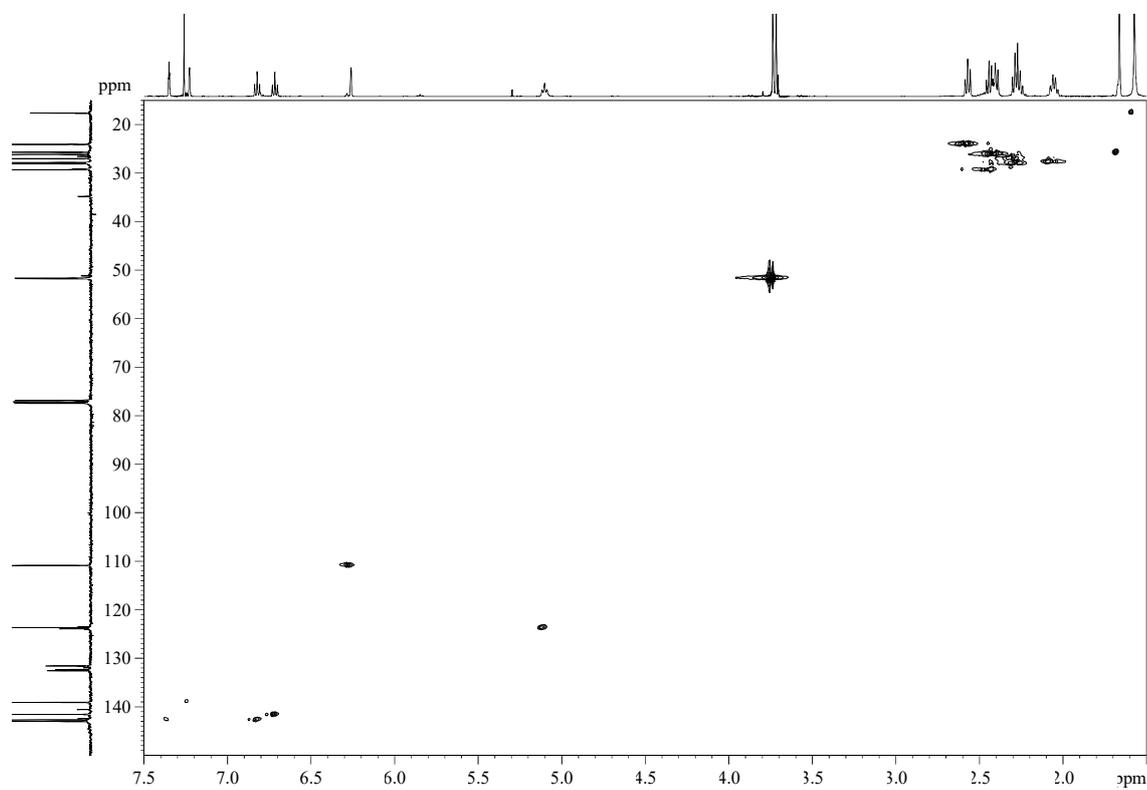
HRMS: calcd for C₂₂H₃₀O₅ [(M)⁺]: 374.2093, found 374.2101.



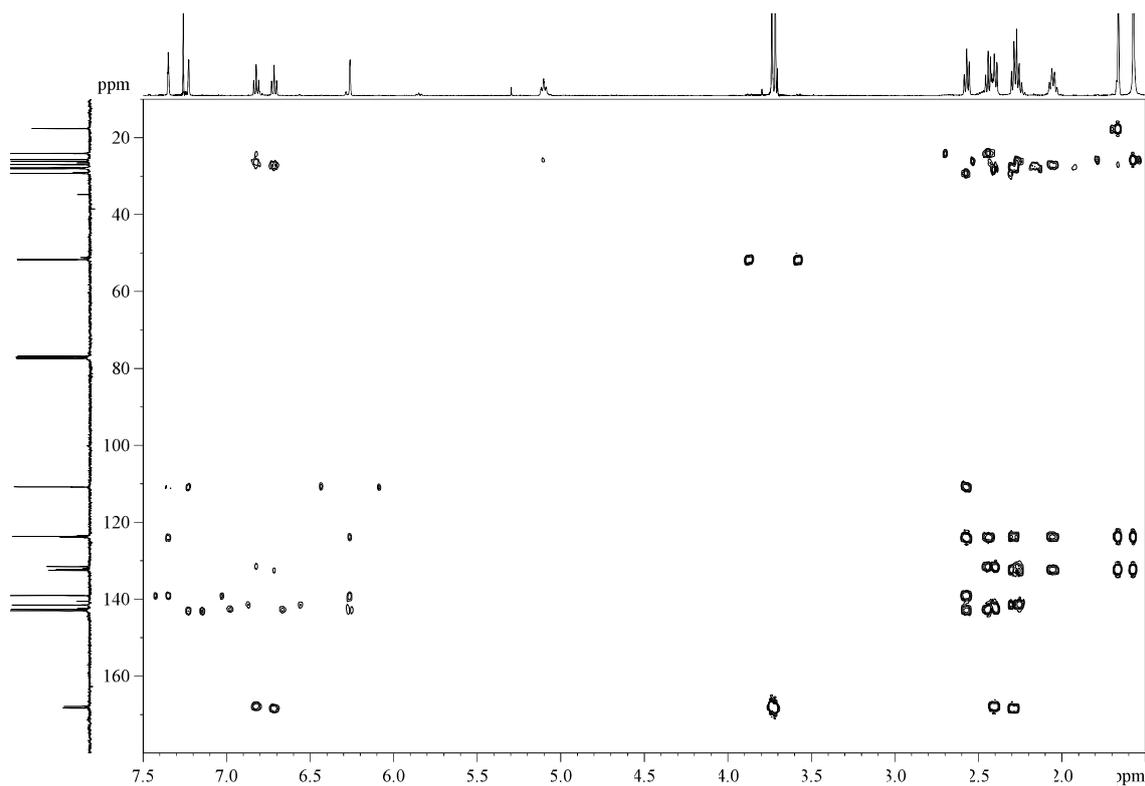
COSY



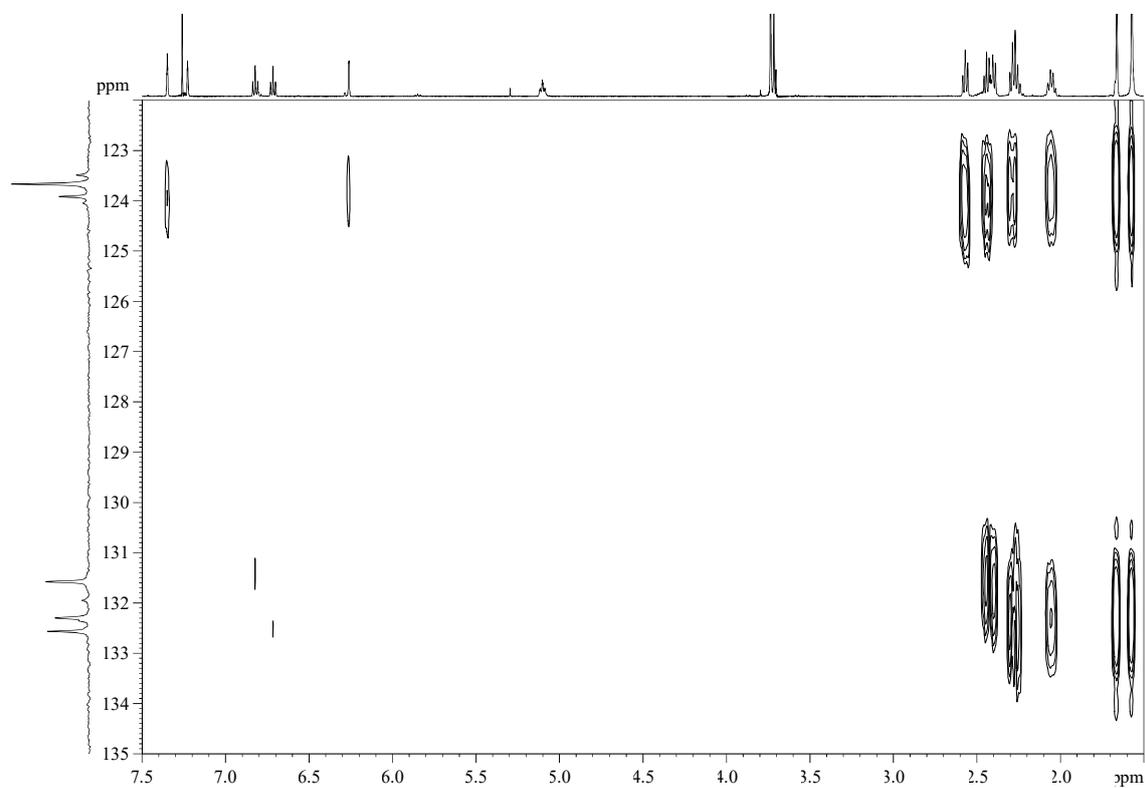
HSQC



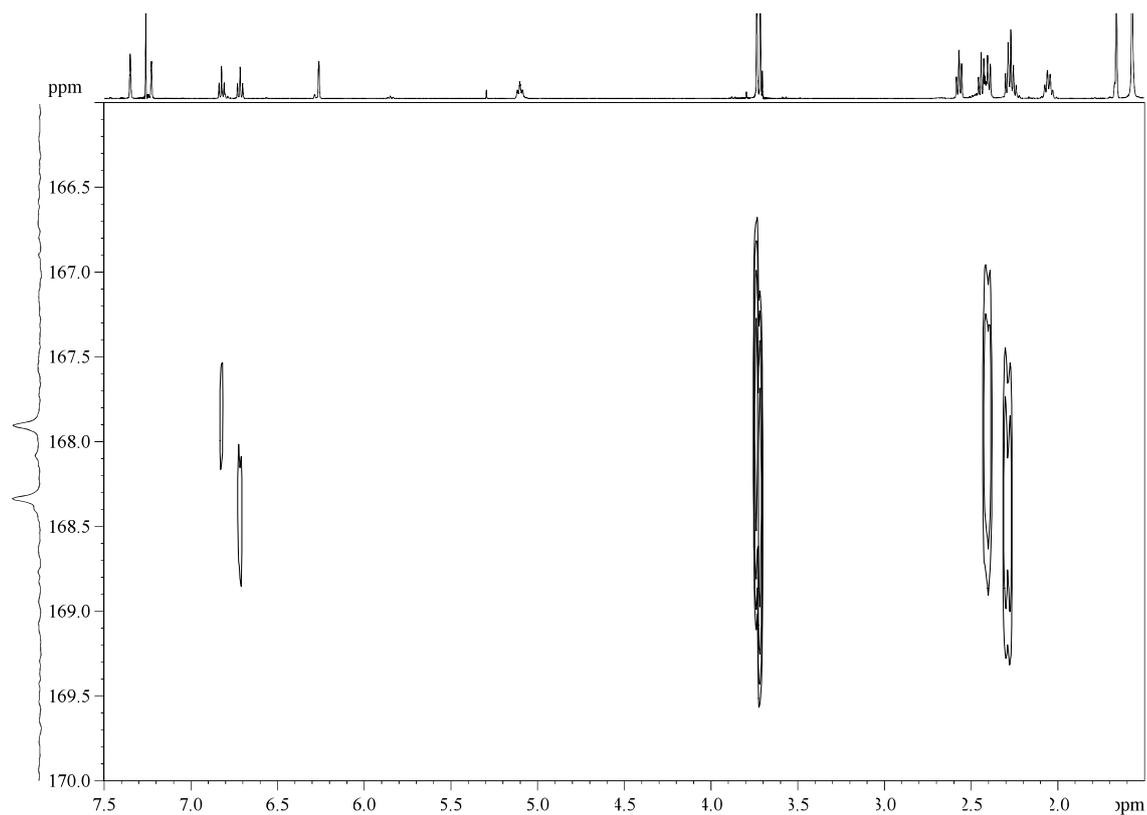
HMBC



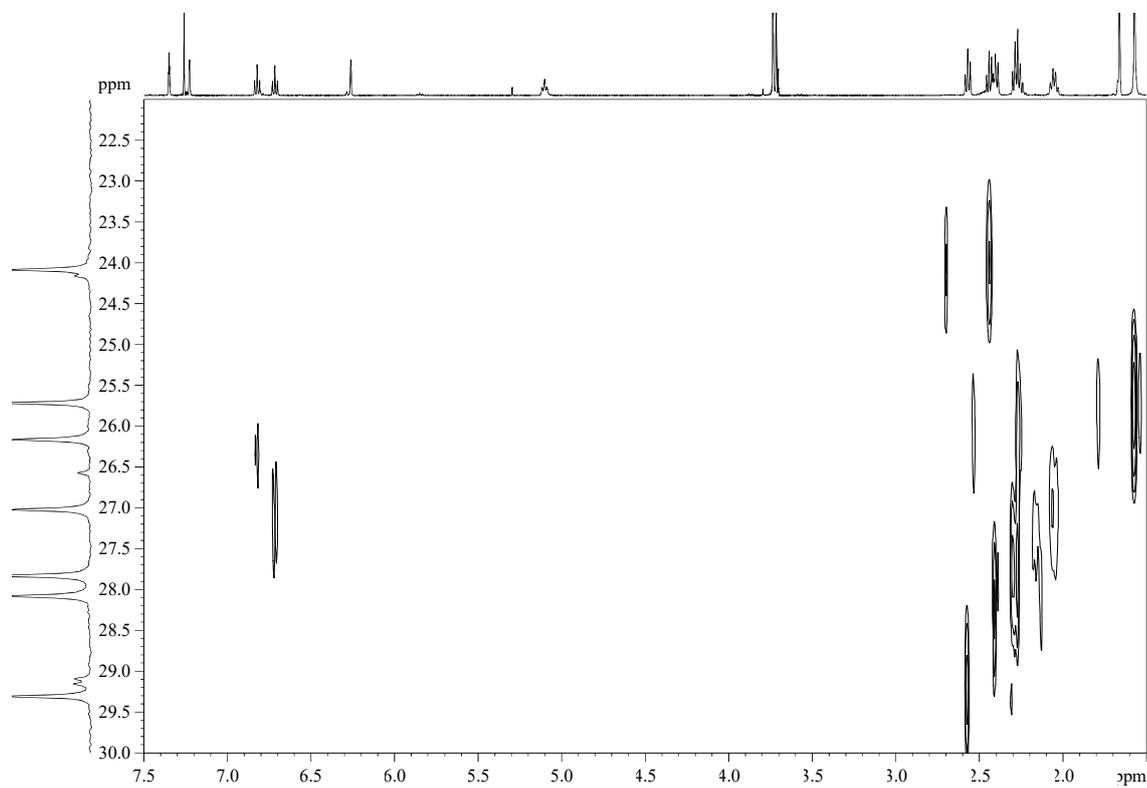
HMBC (region between 122-135 ppm to study quaternary carbons)

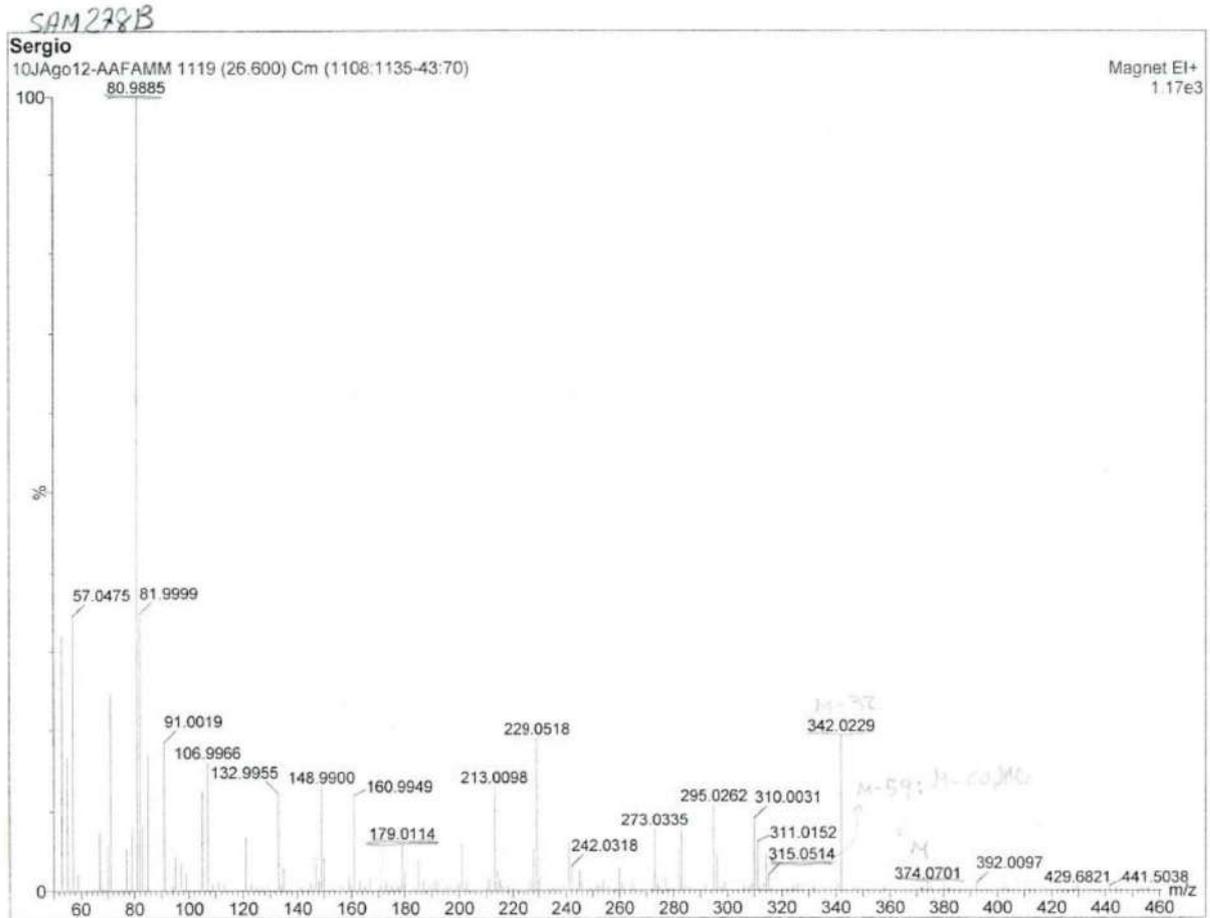


HMBC (region between 166-170 ppm to study quaternary carbons from carboxylates)



HMBC (region between 22-30 ppm to study methylenes)





Multiple Mass Analysis: 223 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

1573 formula(e) evaluated with 133 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

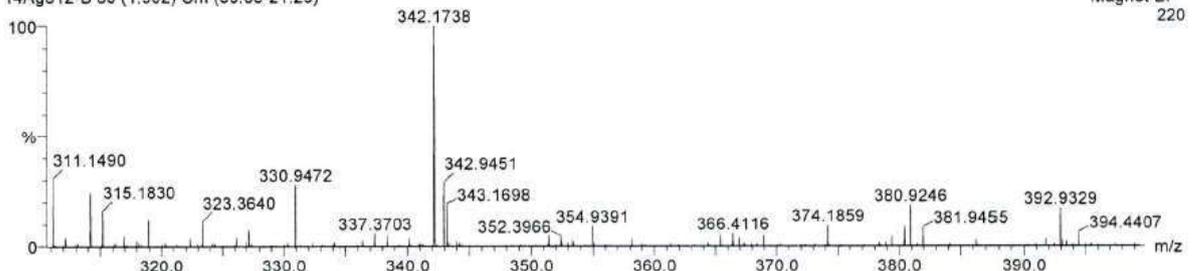
Elements Used:

C: 5-22 H: 2-30 O: 0-5

Sergio

14Ag012-B 80 (1.902) Cm (80:88-21:25)

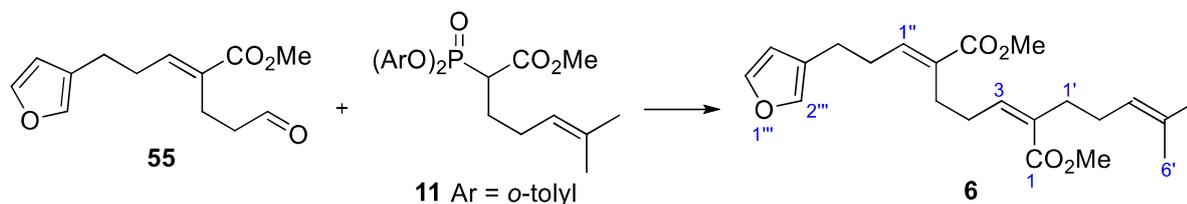
Magnet EI+
220



Minimum: 5.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
374.2136	5.91	374.2093	4.3	11.5	8.0	C22 H30 O5
374.2101	5.45	374.2093	0.8	2.1	8.0	C22 H30 O5
374.2066	5.00	374.2093	-2.7	-7.2	8.0	C22 H30 O5
374.2032	5.00	374.2093	-6.1	-16.3	8.0	C22 H30 O5
374.1997	5.45	374.2093	-9.6	-25.7	8.0	C22 H30 O5
374.1963	6.36	374.2093	-13.0	-34.7	8.0	C22 H30 O5
374.1928	8.64	374.2093	-16.5	-44.1	8.0	C22 H30 O5

5.3.45.- (2*Z*,6*E*)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**6**)



According to the general procedure B for HWE reactions, phosphonate **11** (120 mg, 0.29 mmol) and aldehyde **55** (68 mg, 0.29 mmol) gave a mixture of diesters **6** and **5** in a 2/1 ratio. After flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), the diester **6** (49 mg, 45%) was obtained as a yellowish oil.

R_F: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

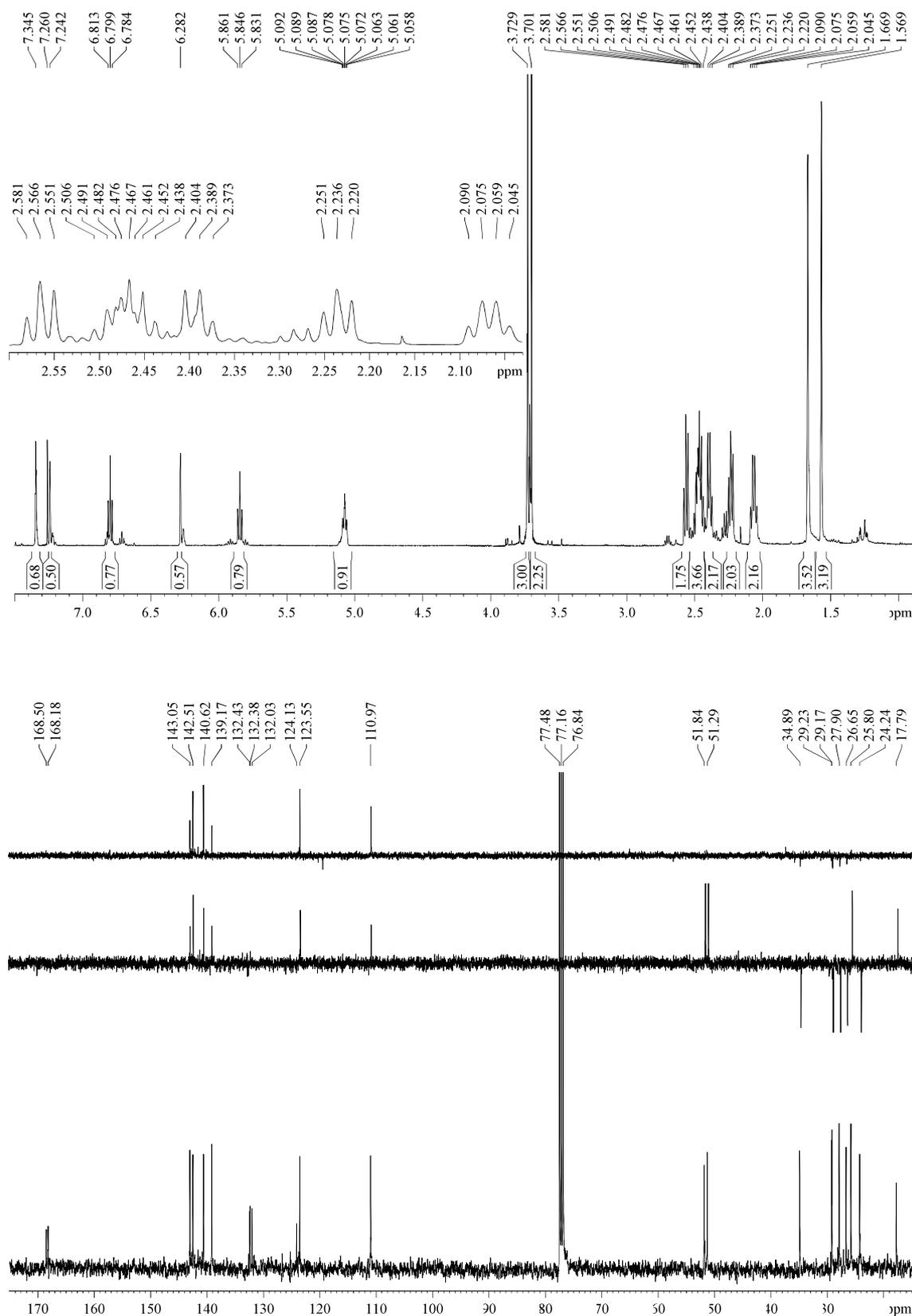
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃):⁷⁶ 1.57 (s, 3H, H_{6'}), 1.67 (s, 3H, H_{5'}), 2.07 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_{2'}), 2.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{1'}), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 2.46 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H_{2''}), 2.48 (dt, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, H₄), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{3''}), 3.70 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.73 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.08 (tt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H_{3'}), 5.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 6.28 (br, 1H, H_{4''}), 6.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{1''}), 7.24 (br, 1H, H_{2''}), 7.35 (br, 1H, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 24.2 (t, C_{3''}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.7 (t, C₅), 27.9 (t, C_{2'}), 29.17 (t, C₄ or C_{2''}), 29.23 (t, C₄ or C_{2''}), 34.9 (t, C_{1'}), 51.3 (q, C₁(O)OMe), 51.8 (q, C₇(O)OMe), 111.0 (d, C_{4''}), 123.6 (d, C_{3'}), 124.1 (s, C_{3''}), 132.0 (s, C₆), 132.38 (s, C₂ or C_{4'}), 132.43 (s, C₂ or C_{4'}), 139.2 (d, C_{2''}), 140.6 (d, C₃), 142.5 (d, C_{1''}), 143.1 (d, C_{5''}), 168.2 (s, C₇), 168.5 (s, C₁).

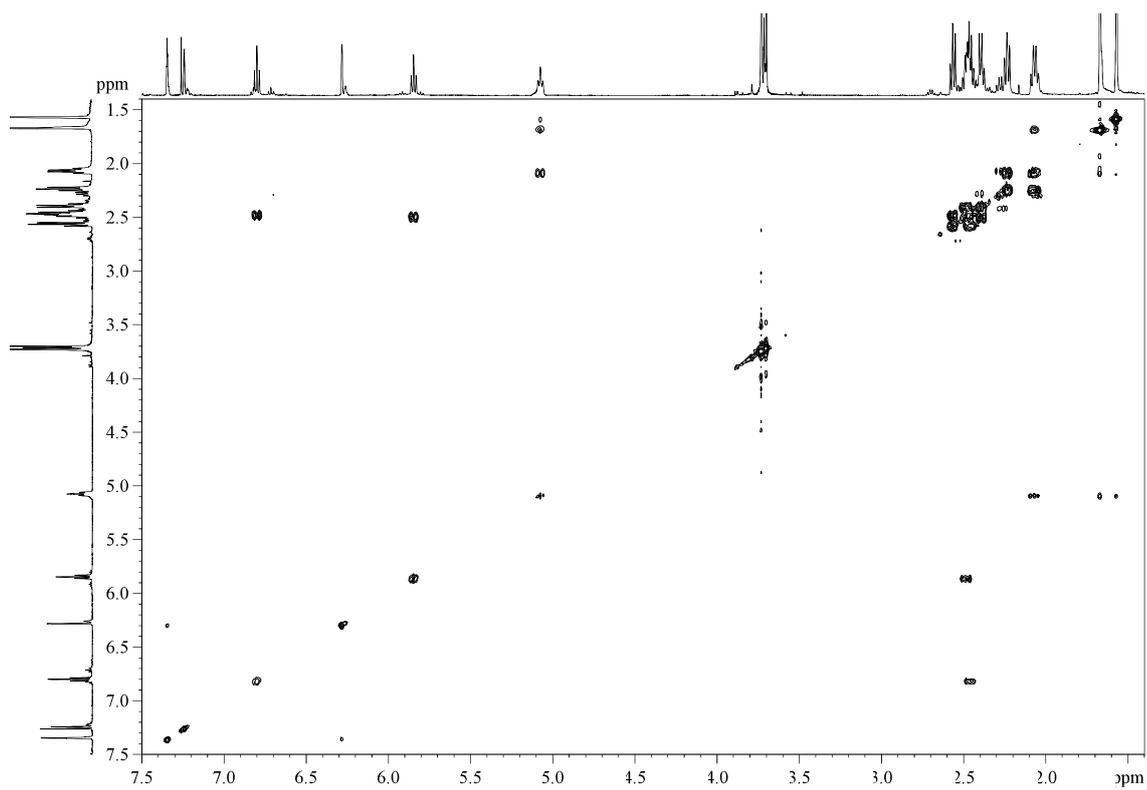
ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2922, 2854, 1713, 1437, 1196, 1158, 631.

HRMS: calcd for C₂₂H₃₀O₅Na [(M + Na)⁺]: 397.1991, found 397.1993.

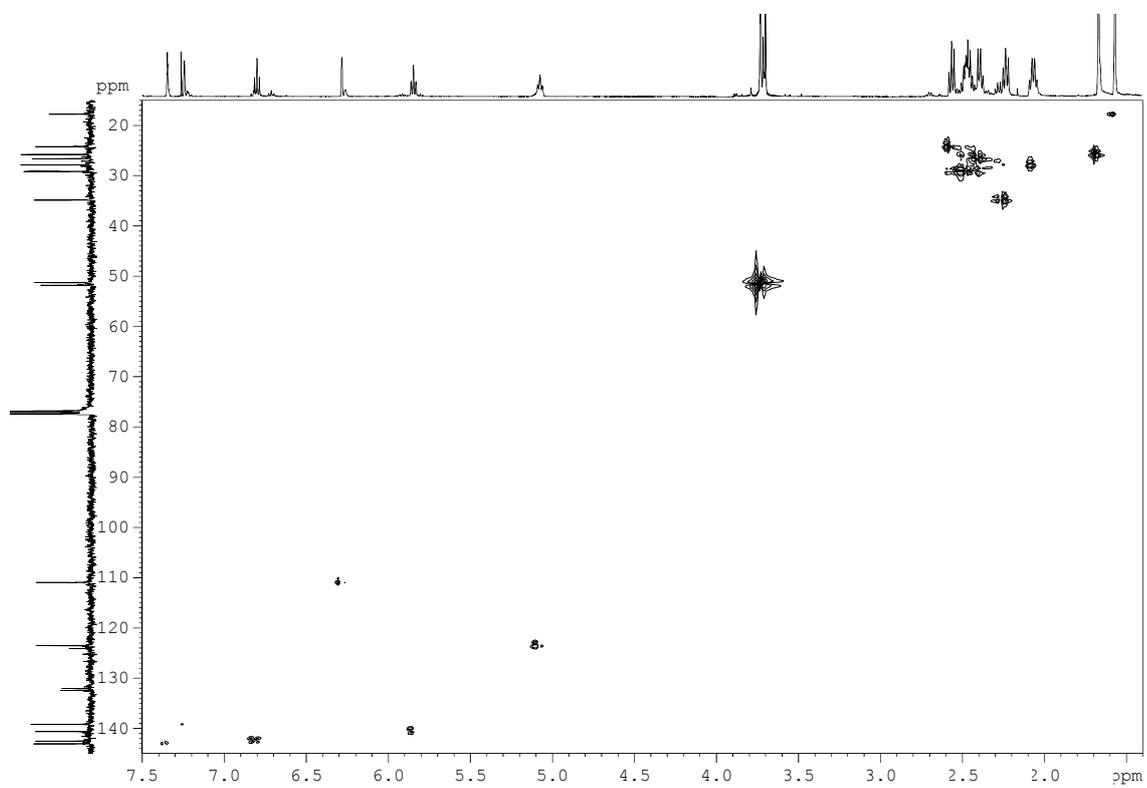
⁷⁶ A 5.8/1 relation of isomers 10*Z*/10*E* (85:15 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(e)} (6.72 (t, *J* = 7.2 Hz)).



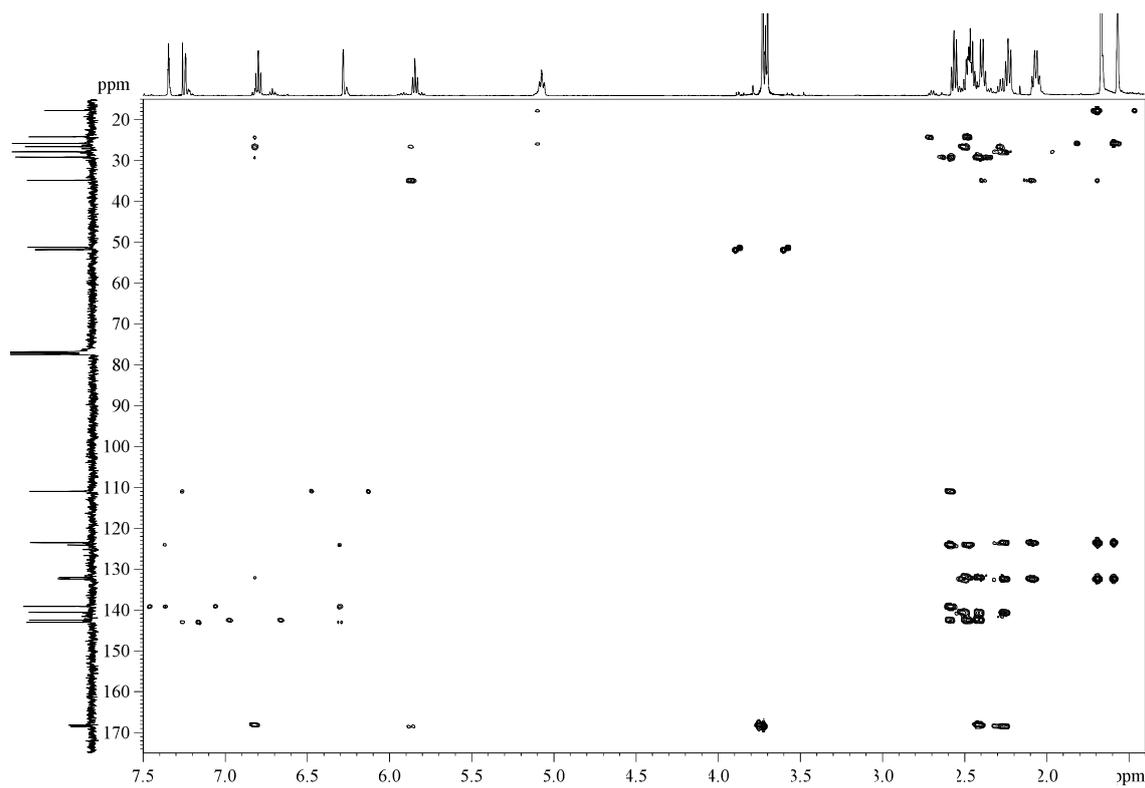
COSY



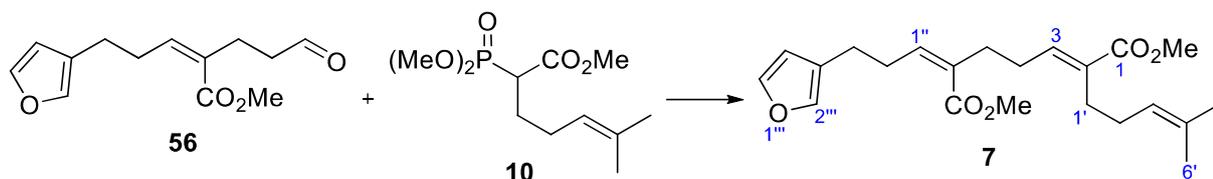
HSQC



HMBC



5.3.46.- (2*E*,6*Z*)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**7**)



According to the general procedure A for HWE reactions, phosphonate **10** (99 mg, 0.38 mmol) and aldehyde **56** (89 mg, 0.38 mmol) were combined. After flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), an inseparable mixture of diesters **7** and **8** (92 mg, 65%, 4/1 respectively) was obtained. Description of the title compound (major product) is given.

Appearance: reddish oil.

R_F: 0.66 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁷⁷ 1.56 (s, 3H, H_{6'}), 1.65 (s, 3H, H_{5'}), 2.04 (dt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H_{2'}), 2.21-2.31 (m, 4H, 2xH₄, 2xH_{1'}), 2.33-2.37 (m, 2H, H₅), 2.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{3''}), 2.70 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H_{2''}), 3.71 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.72 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{3'}), 5.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{1''}), 6.25 (s, 1H, H_{4''}), 6.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₃), 7.20 (s, 1H, H_{2''}), 7.32 (s, 1H, H_{5''}).

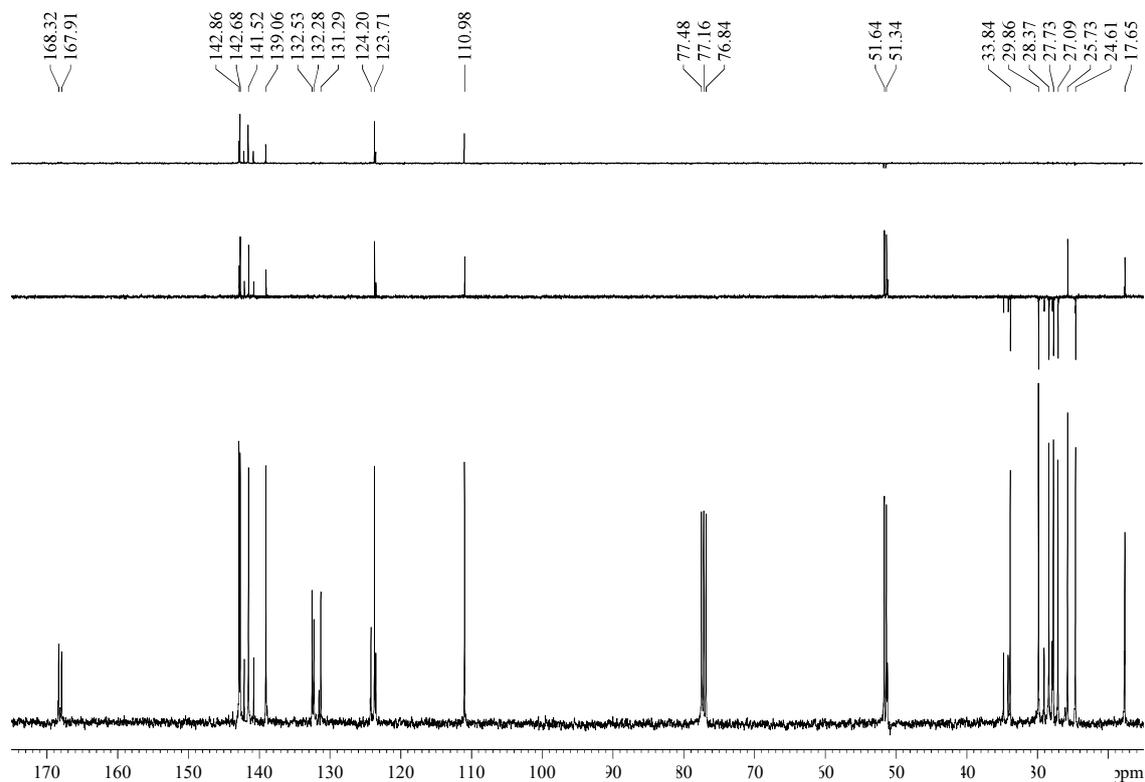
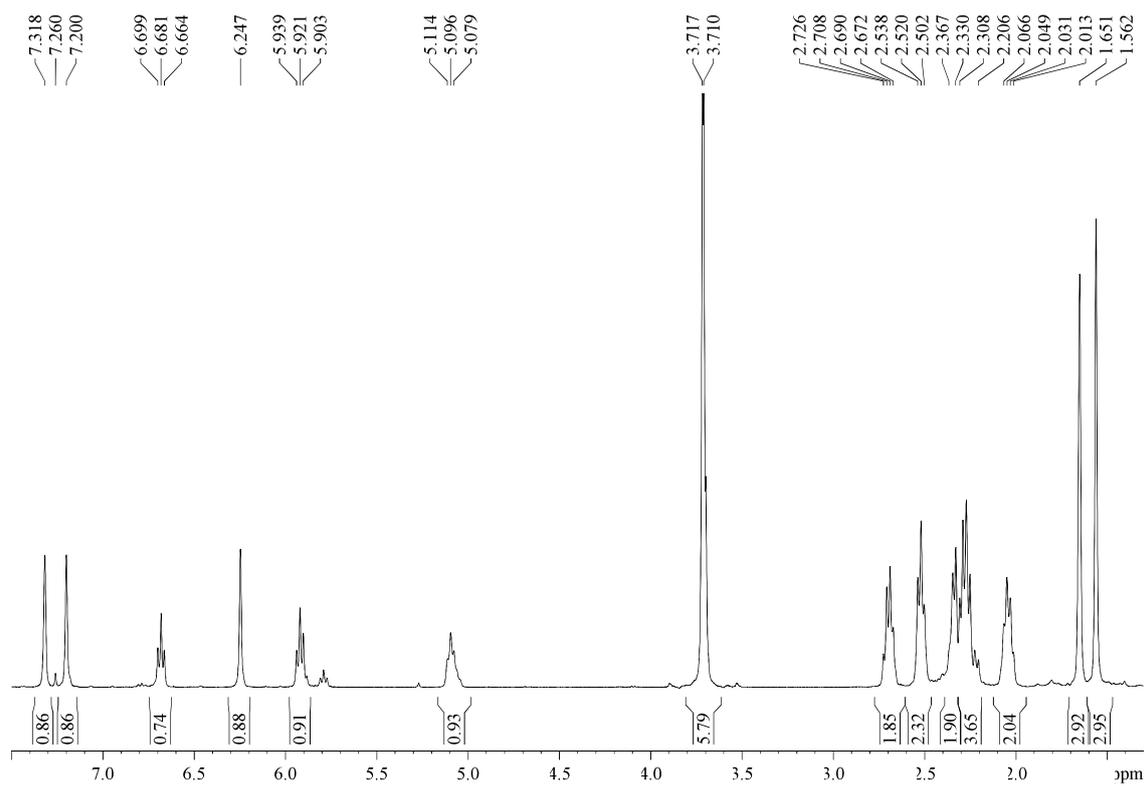
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C_{6'}), 24.6 (t, C_{3''}), 25.7 (q, C_{5'}), 27.1 (t, C_{1'}), 27.7 (t, C_{2'}), 28.4 (t, C₄), 29.9 (t, C_{2''}), 33.8 (t, C₅), 51.3 (q, CO₂Me), 51.6 (q, CO₂Me), 111.0 (d, C_{4''}), 123.7 (d, C_{3'}), 124.2 (s, C_{3''}), 131.3 (s, C₆), 132.3 (s, C_{4'}), 132.5 (s, C₂), 139.1 (d, C_{2''}), 141.5 (d, C₃), 142.7 (d, C_{5''}), 142.9 (d, C_{1''}), 167.9 (s, C₇), 168.3 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2919, 2851, 1712, 1269, 1199, 1123, 630.

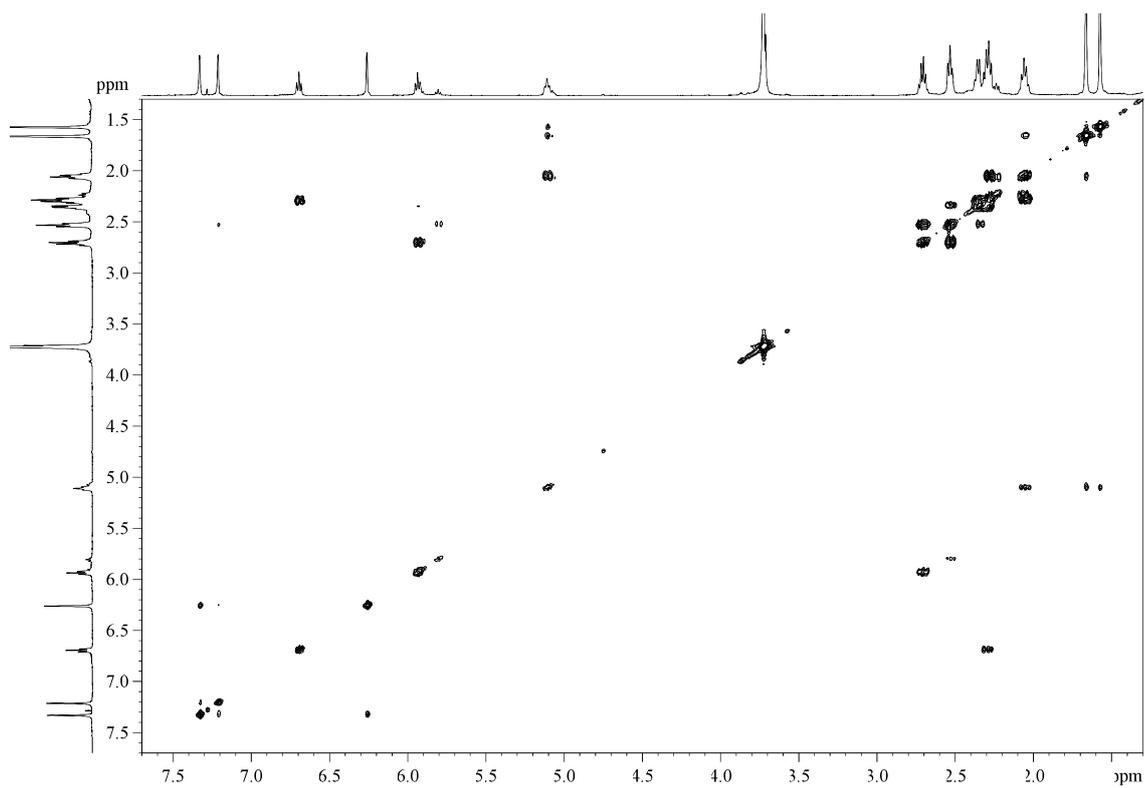
MS (EI) m/z (relative intensity): 374 (M)⁺ (3), 342 (31), 315 (M - CO₂Me)⁺ (8), 81 (100).

HRMS: calcd for C₂₂H₃₀O₅ [(M)⁺]: 374.2093, found 374.2086.

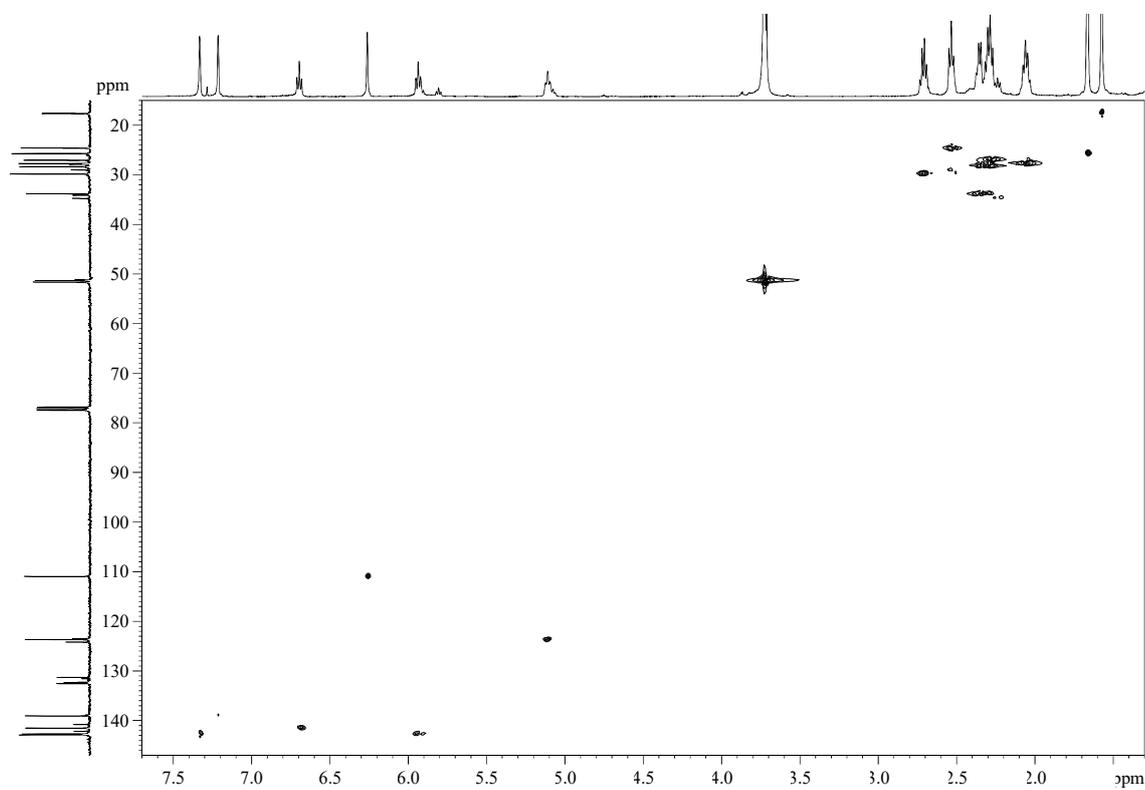
⁷⁷ A 3.5/1 relation of isomers *E/Z* (78:22) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(*Z*)} (5.79 (t, *J* = 7.4 Hz)).



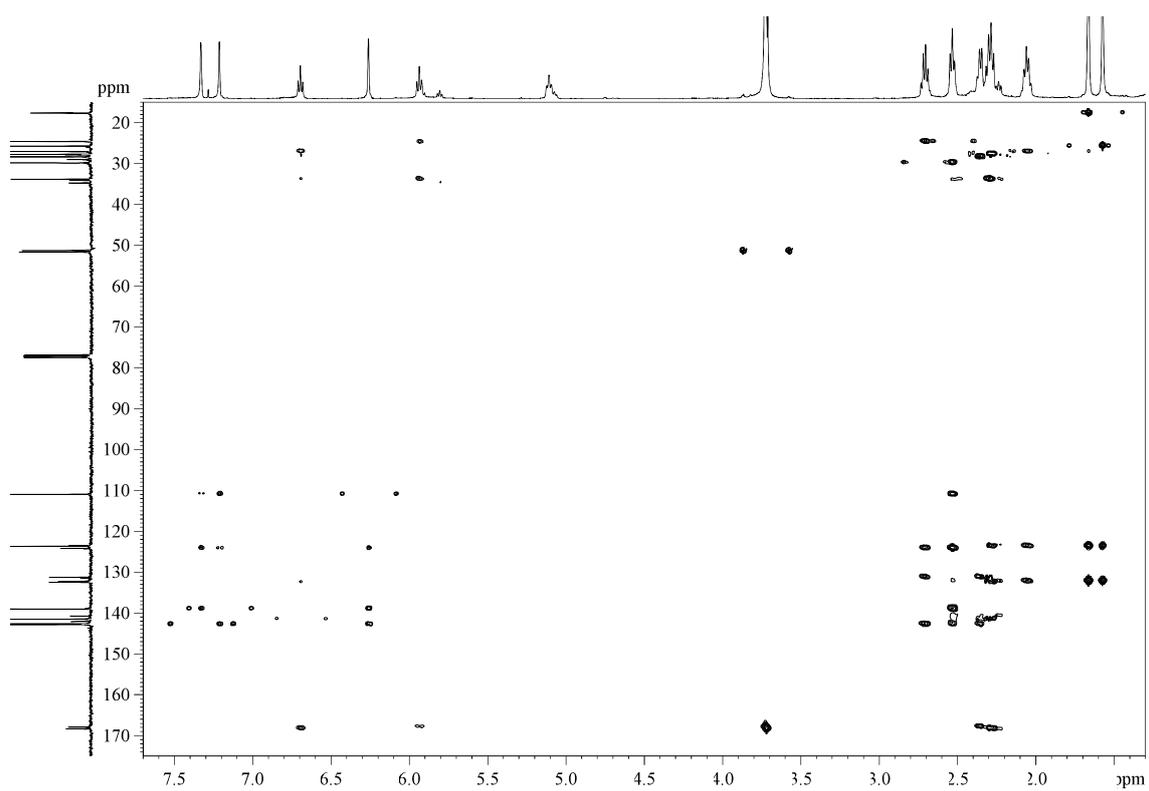
COSY



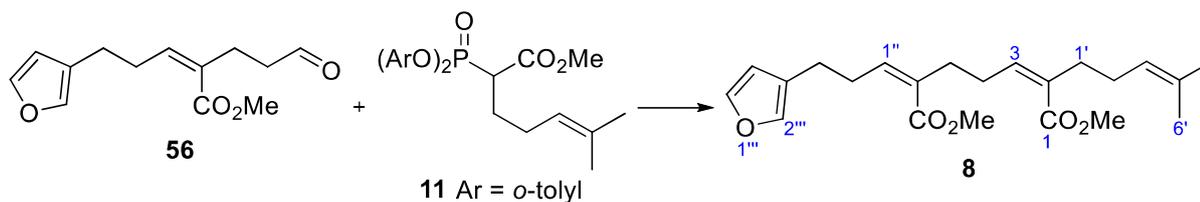
HSQC



HMBC



5.3.47.- (2Z,6Z)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**8**)



The general procedure B for HWE reactions was applied to phosphonate **11** (156 mg, 0.38 mmol) and aldehyde **56** (89 mg, 0.38 mmol). After flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), an inseparable colourless mixture of diesters **8** and **7** (113 mg, 80%, 2.3/1 respectively) was obtained. Description of the title compound (major product) is given.

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 85/15).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁷⁸ 1.55 (s, 3H, H_{6'}), 1.64 (s, 3H, H_{5'}), 2.05 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H_{2'}), 2.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{1'}), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₅), 2.48-2.54 (m, 4H, 2xH₄, 2xH_{3''}), 2.68 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H_{2''}), 3.68 (s, 3H, C₁(O)OMe), 3.70 (s, 3H, C₇(O)OMe), 5.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{3'}), 5.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 5.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{1''}), 6.23 (s, 1H, H_{4''}), 7.19 (s, 1H, H_{2''}), 7.30 (s, 1H, H_{5''}).

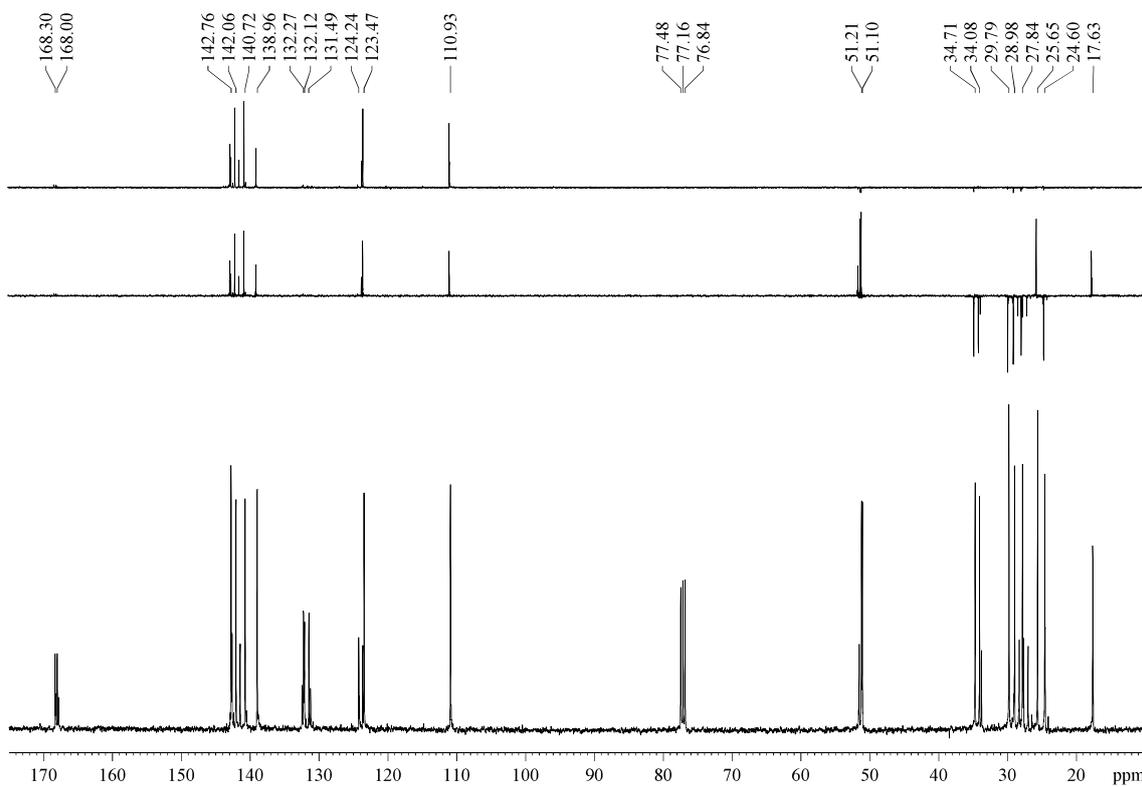
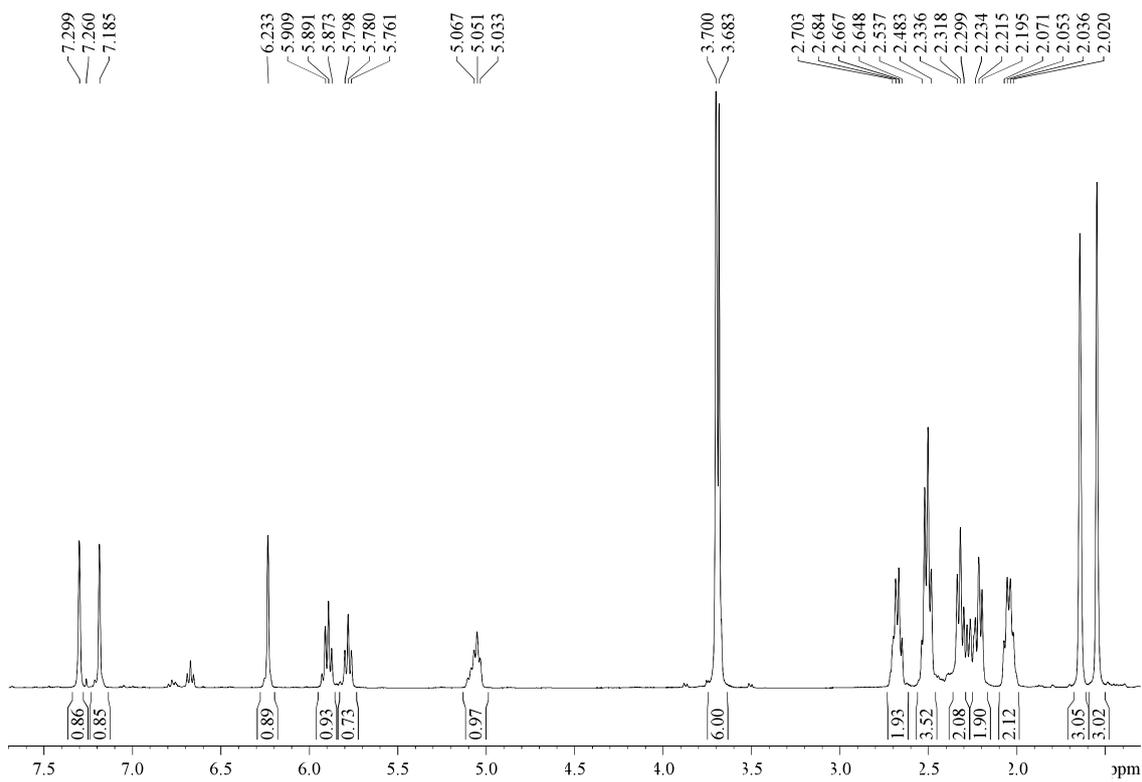
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.6 (q, C_{6'}), 24.6 (t, C₄), 25.7 (q, C_{5'}), 27.8 (t, C_{2'}), 29.0 (t, C_{3''}), 29.8 (t, C_{2''}), 34.1 (t, C₅), 34.7 (t, C_{1'}), 51.1 (q, CO₂Me), 51.2 (q, CO₂Me), 110.9 (d, C_{4''}), 123.5 (d, C_{3'}), 124.2 (s, C_{3''}), 131.5 (s, C₆), 132.1 (s, C_{4'}), 132.3 (s, C₂), 139.0 (d, C_{2''}), 140.7 (d, C₃), 142.1 (d, C_{1''}), 142.8 (d, C_{5''}), 168.0 (s, C₇), 168.3 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2923, 2857, 1714, 1438, 1199, 1124, 1024.

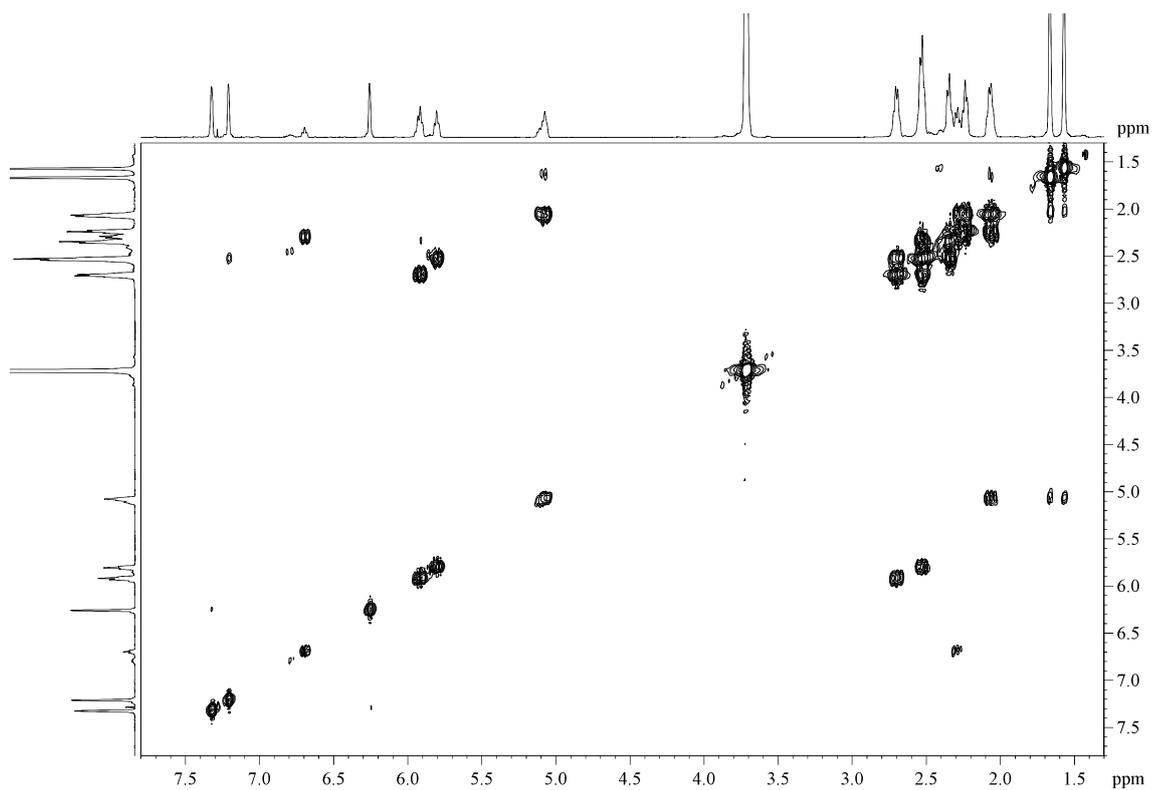
MS (EI) m/z (relative intensity): 374 (M)⁺ (3), 315 (M – CO₂Me)⁺ (11), 246 (27), 81 (100).

HRMS: calcd for C₂₂H₃₀O₅ [(M)⁺]: 374.2093, found 374.2094.

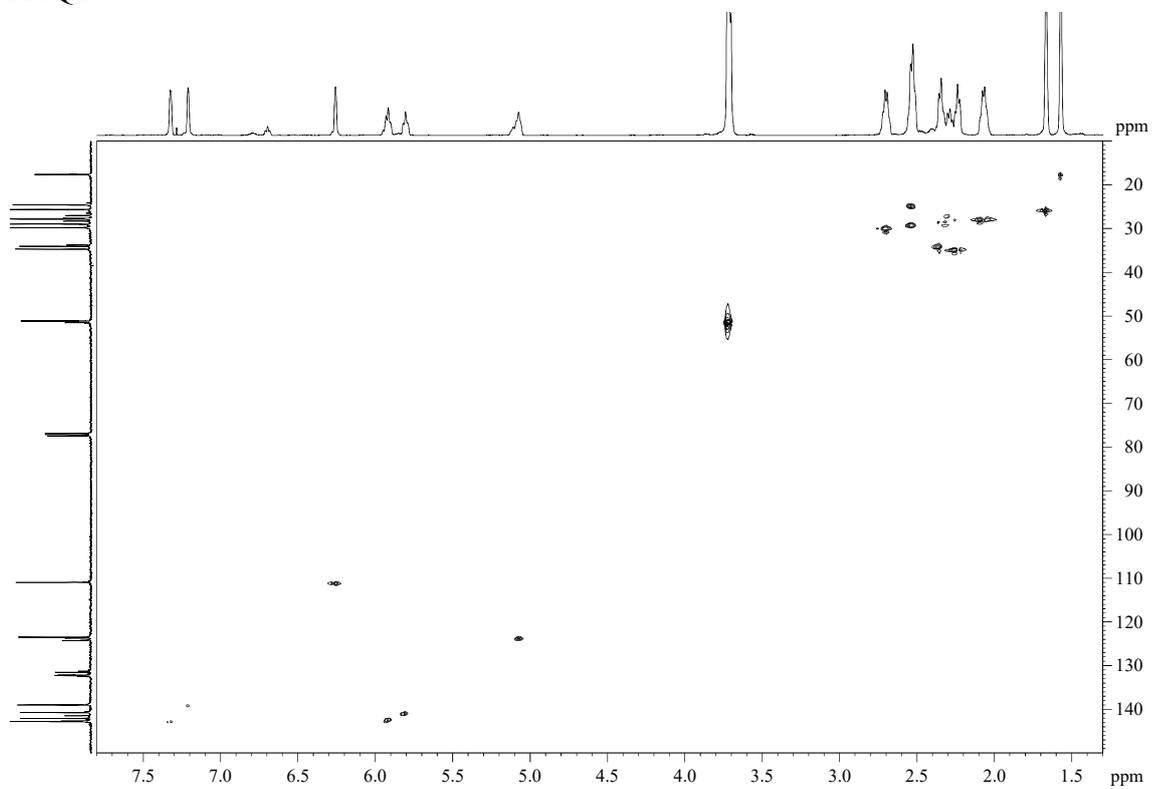
⁷⁸ A 3/1 relation of isomers *E/Z* (75:25) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(e)} (6.67 (t, *J* = 7.2 Hz)).



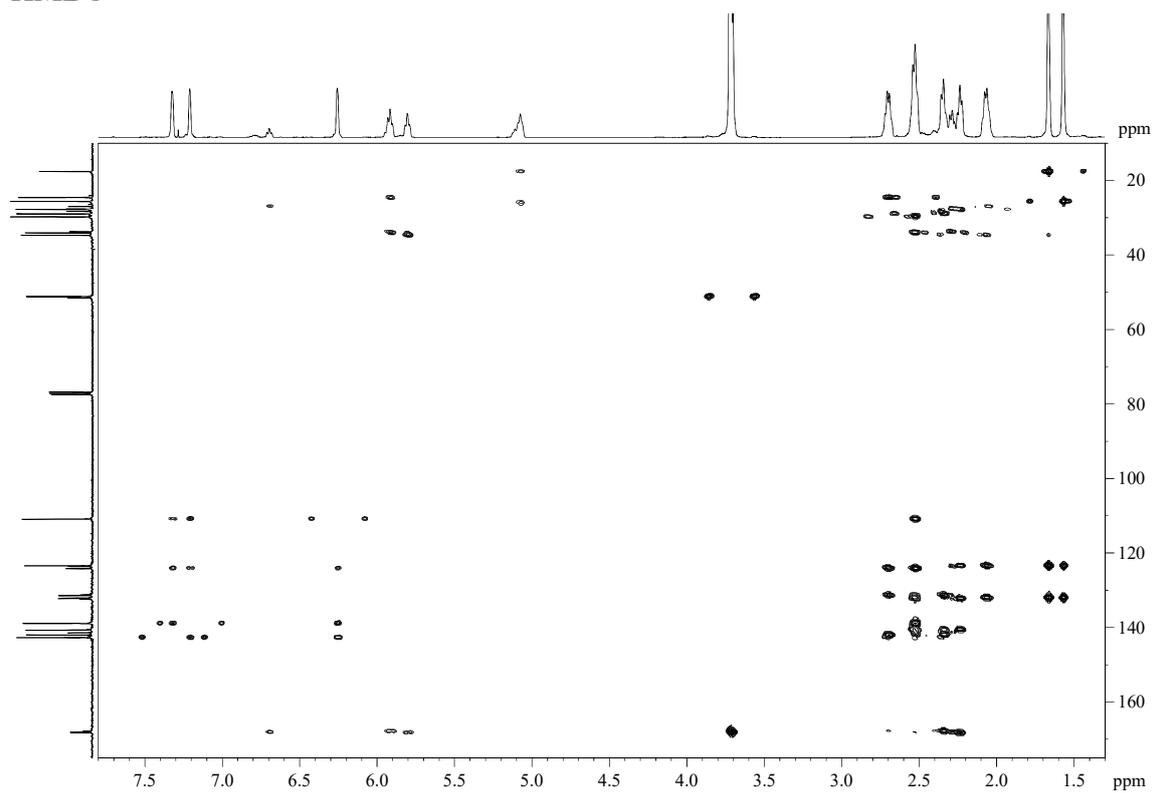
COSY



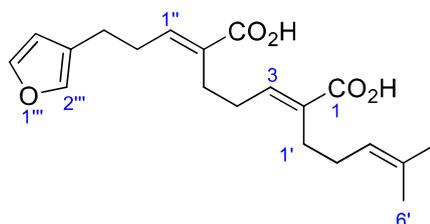
HSQC



HMBC



5.3.48.- (2*E*,6*E*)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**1**)



Diester **5** (32 mg, 0.09 mmol) was subjected to the general procedure for hydrolysis. After flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), the diacid **1** (20 mg, 68%) was obtained as a yellowish oil.

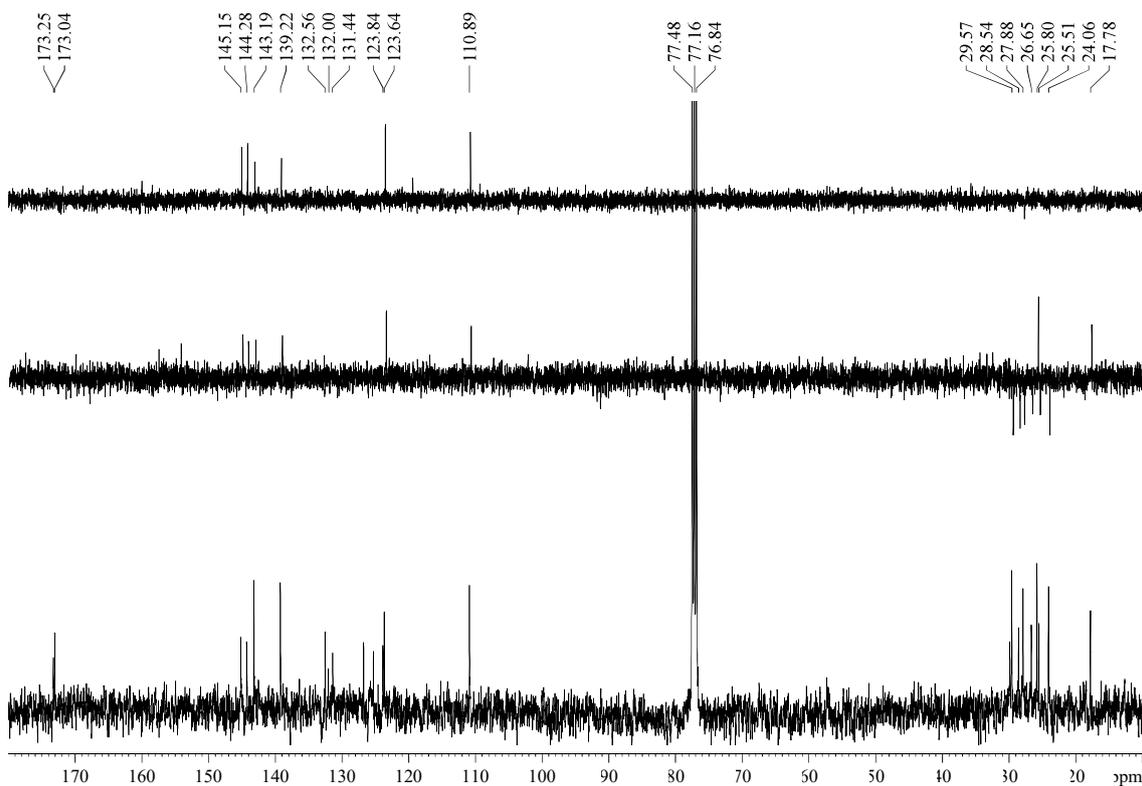
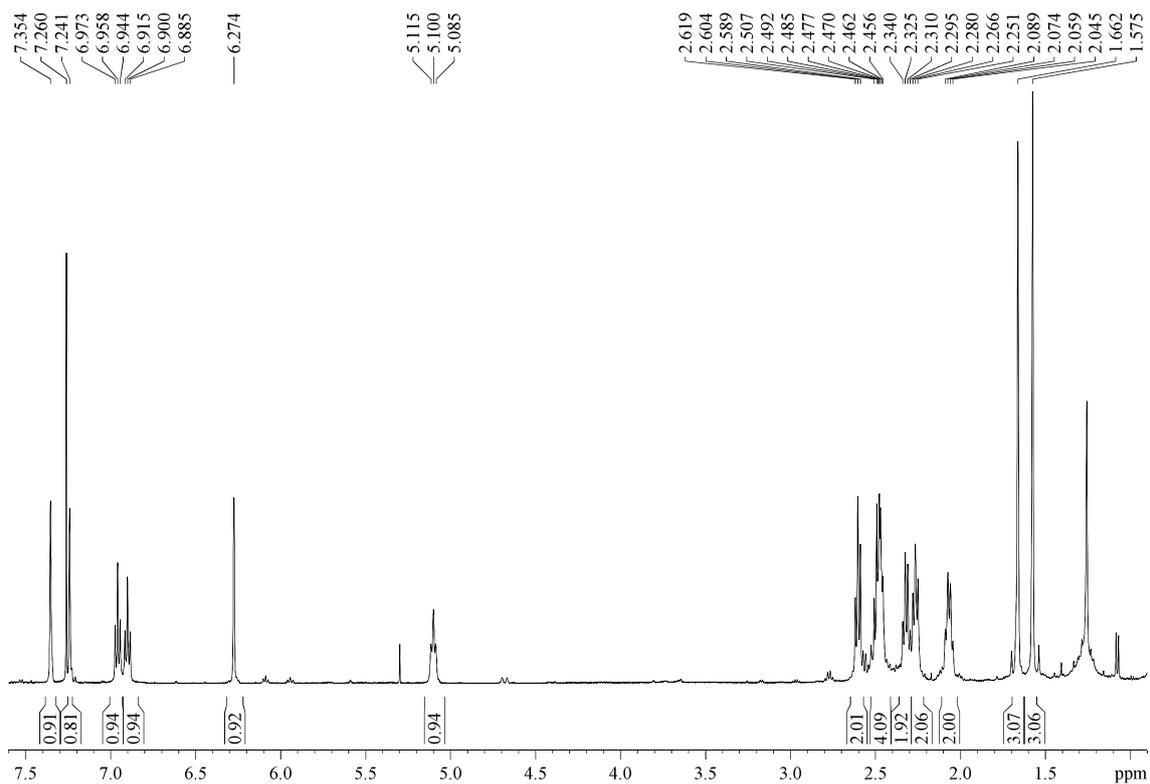
R_F: 0.70 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.58 (s, 3H, H_{6'}), 1.66 (s, 3H, H_{5'}), 2.07 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H, H_{2'}), 2.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{1'}), 2.32 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H₄), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₅), 2.49 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_{2''}), 2.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{3''}), 5.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{3'}), 6.27 (br, 1H, H_{4'''}), 6.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{1''}), 7.24 (br, 1H, H_{2'''}), 7.35 (br, 1H, H_{5'''}).

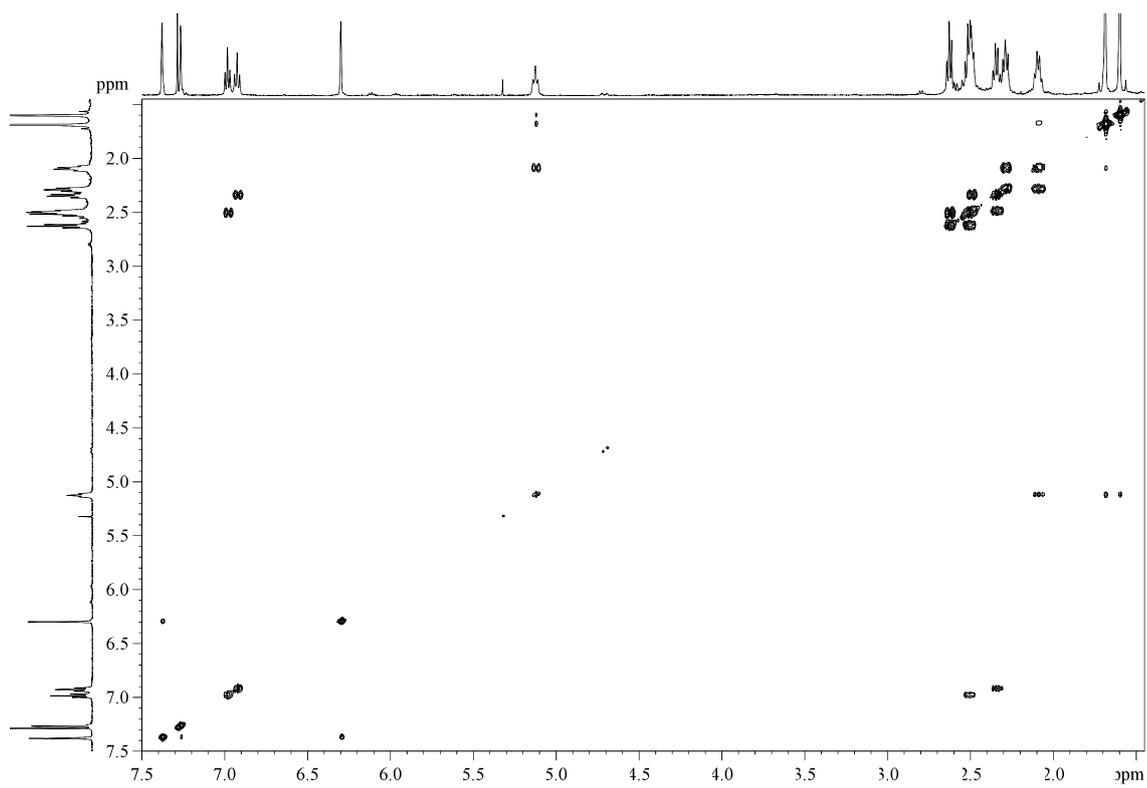
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 24.1 (t, C_{3''}), 25.5 (t, C₅), 25.8 (q, C_{5'}), 26.7 (t, C_{1'}), 27.9 (t, C_{2'}), 28.5 (t, C₄), 29.6 (t, C_{2''}), 110.9 (d, C_{4'''}), 123.6 (d, C_{3'}), 123.8 (s, C_{3'''}), 131.4 (s, C₆), 132.0 (s, C₂), 132.6 (s, C_{4'}), 139.2 (d, C_{2'''}), 143.2 (d, C_{5'''}), 144.3 (d, C₃), 145.2 (d, C_{1''}), 173.0 (s, C₇), 173.3 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2923, 2856, 2559, 1678, 1422, 1275, 874.

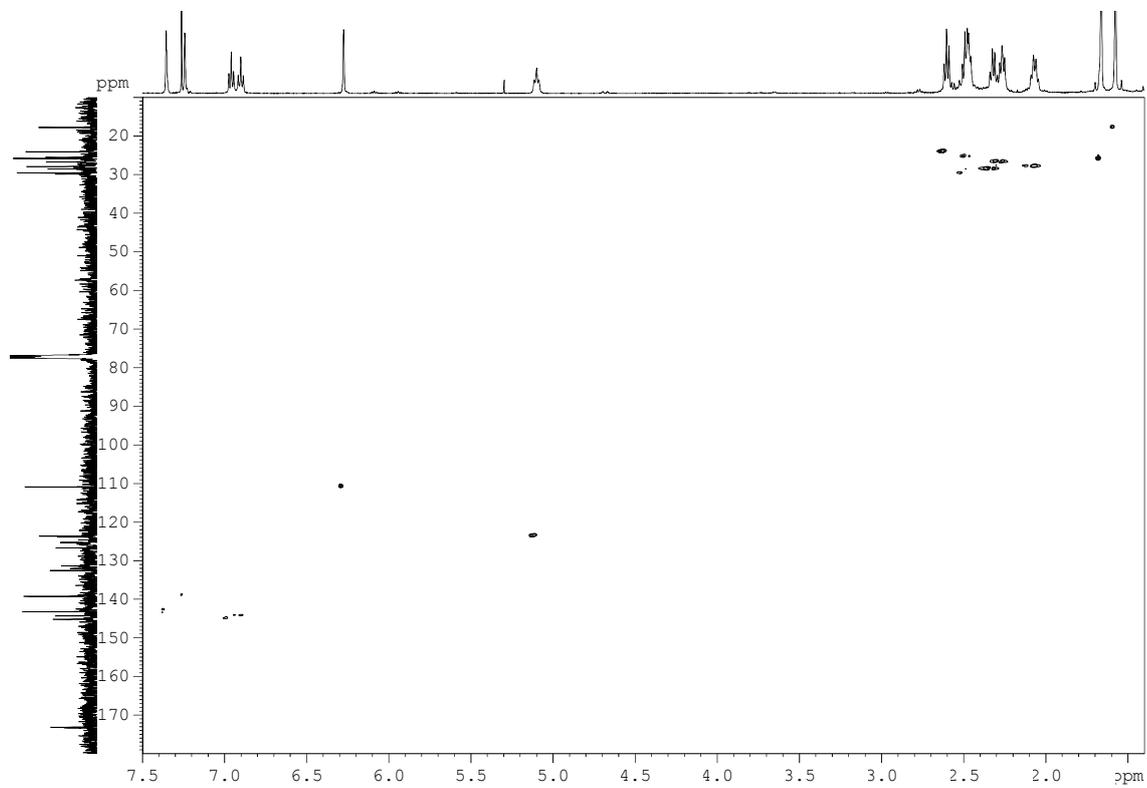
HRMS: calcd for C₂₀H₂₆O₅Na [(M + Na)⁺]: 369.1678, found 369.1679.



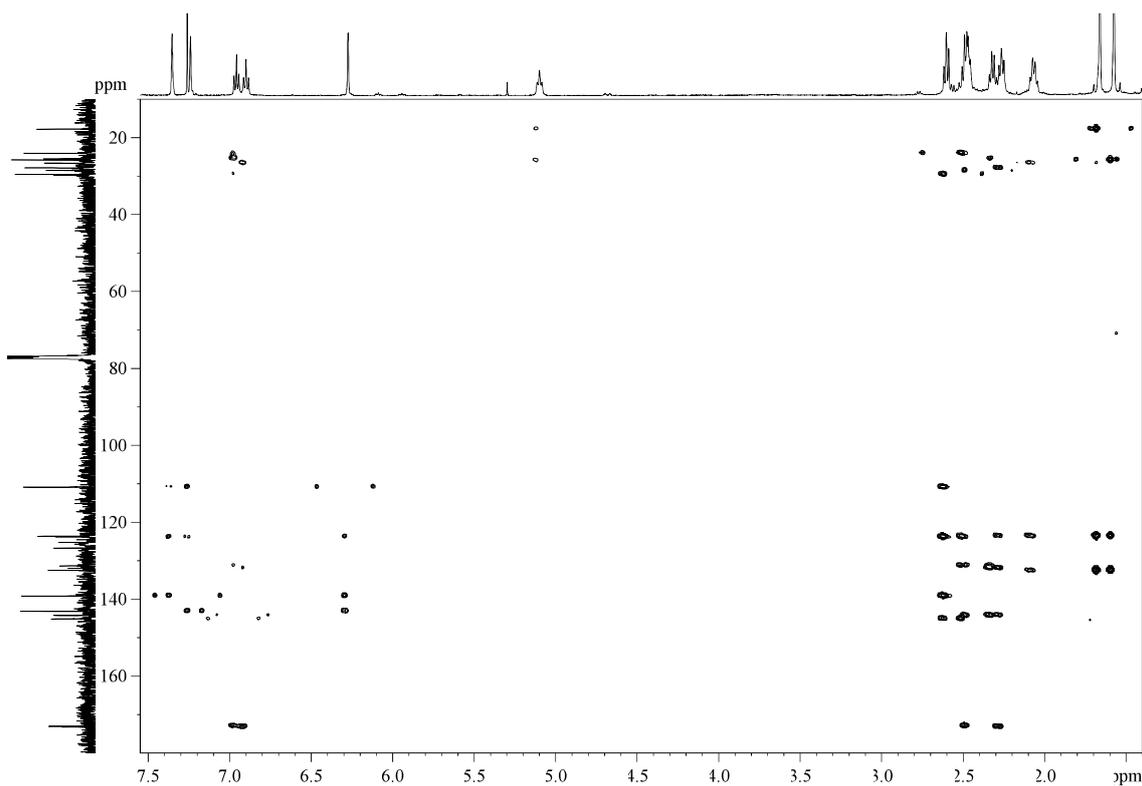
COSY



HSQC



HMBC

**Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -20.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

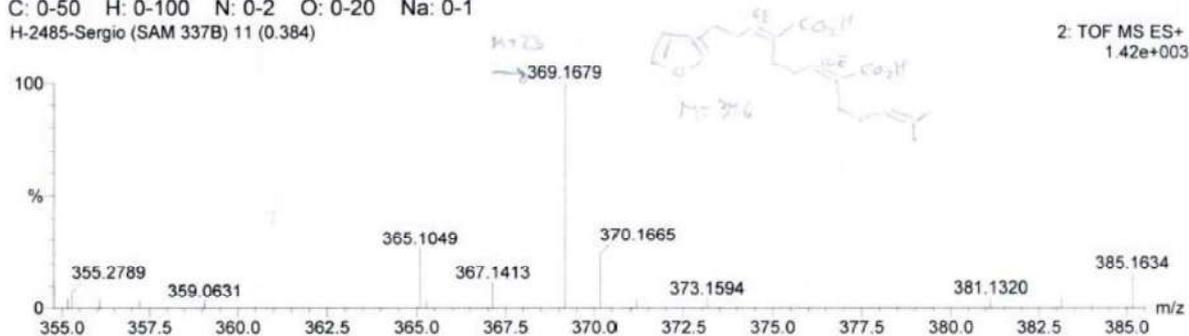
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

2170 formula(e) evaluated with 8 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 0-50 H: 0-100 N: 0-2 O: 0-20 Na: 0-1

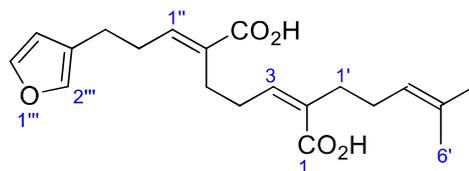
H-2485-Sergio (SAM 337B) 11 (0.384)

2: TOF MS ES+
1.42e+003

Minimum: 20.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
365.1049	26.28	365.1044	0.5	1.4	0.5	n/a	C9 H21 N2 O13
		365.1055	-0.6	-1.6	19.5	n/a	C25 H14 N2 Na
		365.1060	-1.1	-3.0	1.5	n/a	C12 H22 O11 Na
369.1679	100.00	369.1678	0.1	0.3	7.5	0.3	C20 H26 O5 Na
		369.1667	1.2	3.3	-11.5	95.2	C4 H33 O18
		369.1662	1.7	4.6	6.5	2.8	C17 H25 N2 O7
		369.1696	-1.7	-4.6	-5.5	48.7	C8 H30 N2 O12 Na
370.1665	23.52	370.1654	1.1	3.0	10.5	6.7	C21 H24 N O5

5.3.49.- (2*Z*,6*E*)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**2**)



The general procedure for hydrolysis was applied to diester **6** (14 mg, 0.04 mmol). After flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), the diacid **2** (6.9 mg, 53%) was obtained as a yellowish oil.

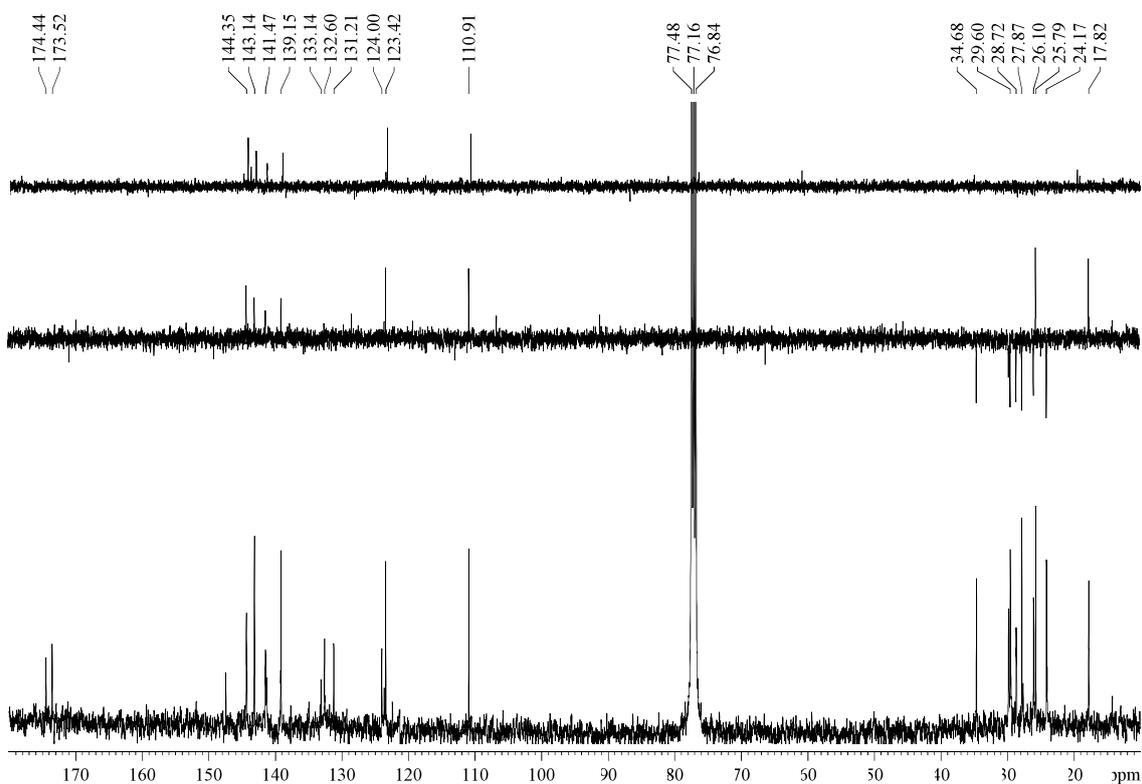
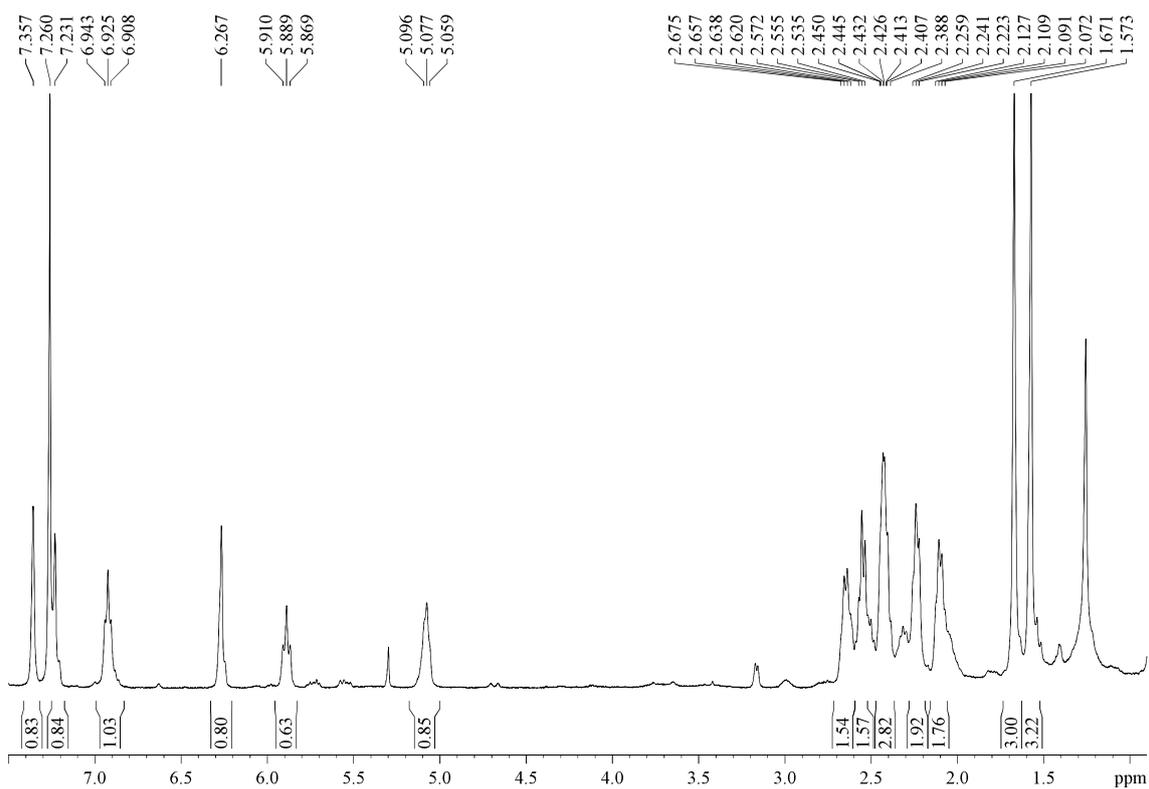
R_F: 0.59 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.57 (s, 3H, H_{6'}), 1.67 (s, 3H, H_{5'}), 2.10 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, H_{2'}), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{1'}), 2.42 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_{2''}), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{3''}), 2.64 (dt, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, H₄), 5.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{3'}), 5.90 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 6.27 (br, 1H, H_{4'''}), 6.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{1''}), 7.23 (br, 1H, H_{2'''}), 7.35 (br, 1H, H_{5'''}).

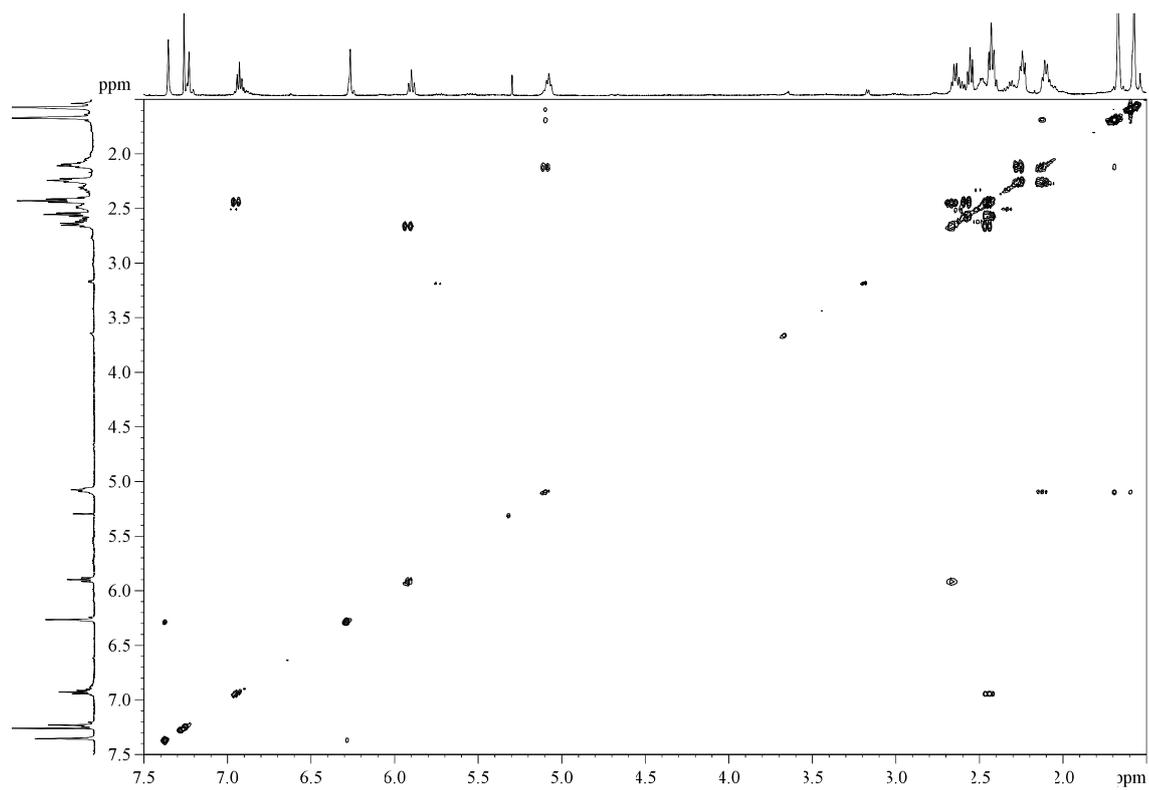
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 24.2 (t, C_{3''}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.1 (t, C₅), 27.9 (t, C_{2'}), 28.7 (t, C₄), 29.6 (t, C_{2''}), 34.7 (t, C_{1'}), 110.9 (d, C_{4'''}), 123.4 (d, C_{3'}), 124.0 (s, C_{3'''}), 131.2 (s, C₆), 132.6 (s, C_{4'}), 133.1 (s, C₂), 139.2 (d, C_{2'''}), 141.5 (d, C₃), 143.1 (d, C_{5'''}), 144.3 (d, C_{1''}), 173.5 (s, C₇), 174.4 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2922, 2854, 2653, 1684, 1441, 1274, 874.

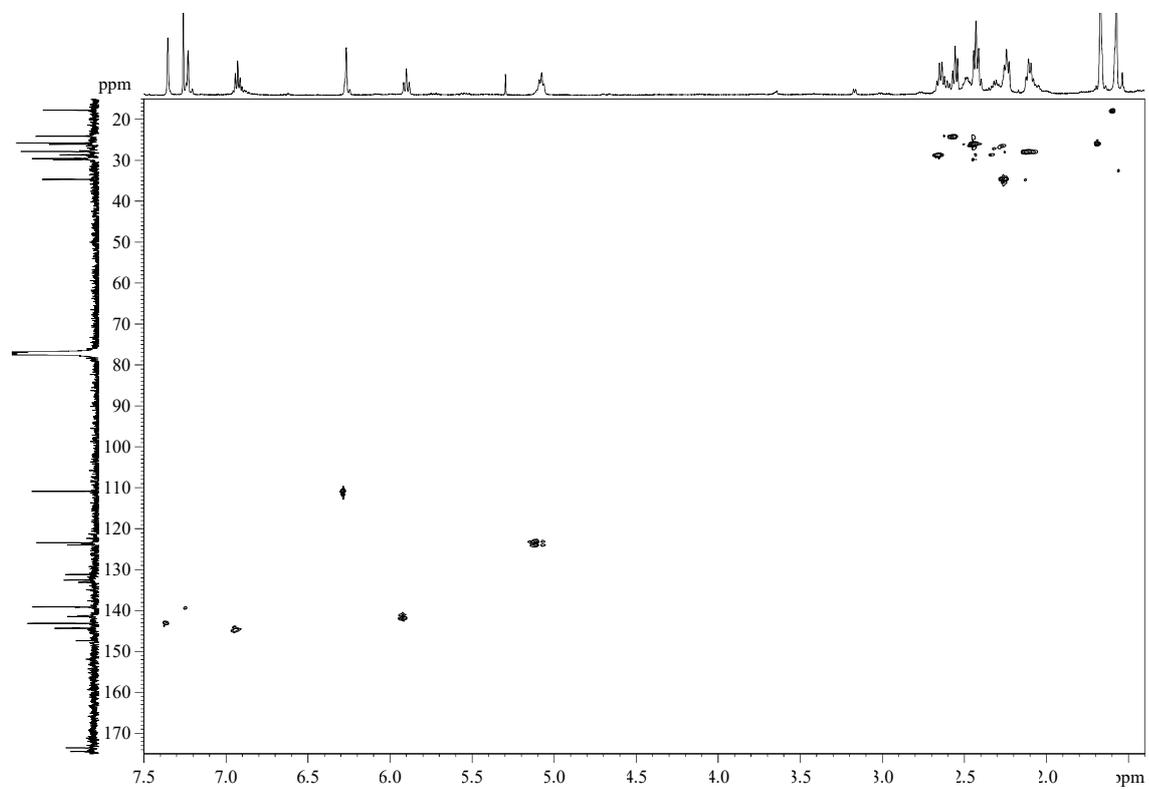
HRMS: calcd for C₂₀H₂₆O₅Na [(M + Na)⁺]: 369.1673, found 369.1678.



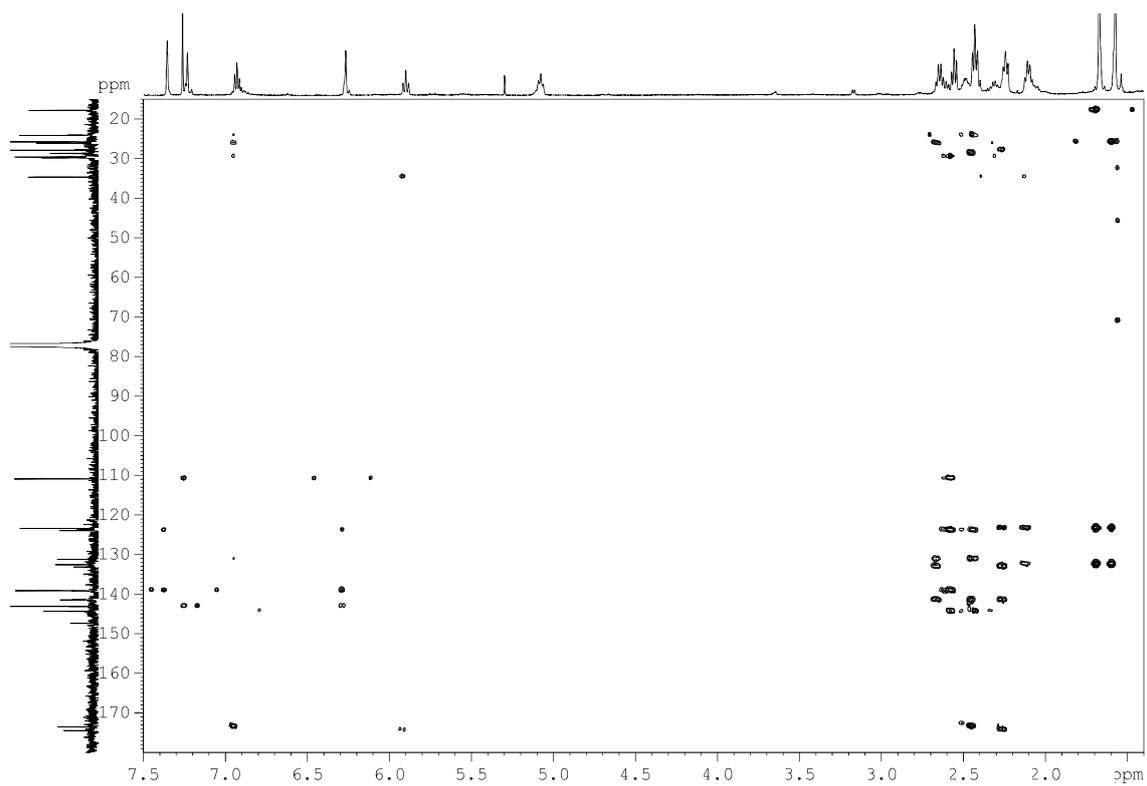
COSY



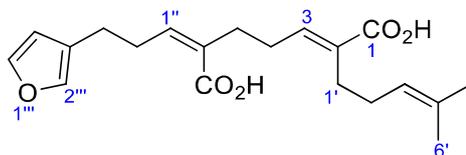
HSQC



HMBC



5.3.50.- (2*E*,6*Z*)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**3**)



A mixture of diesters **7/8** (13.0 mg, 0.04 mmol, 4/1) was subjected to the general procedure for hydrolysis. After flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), the minority diacid **4** was retained in the column, and the diacid **3** (6.6 mg, 69%) was obtained as a colourless oil.

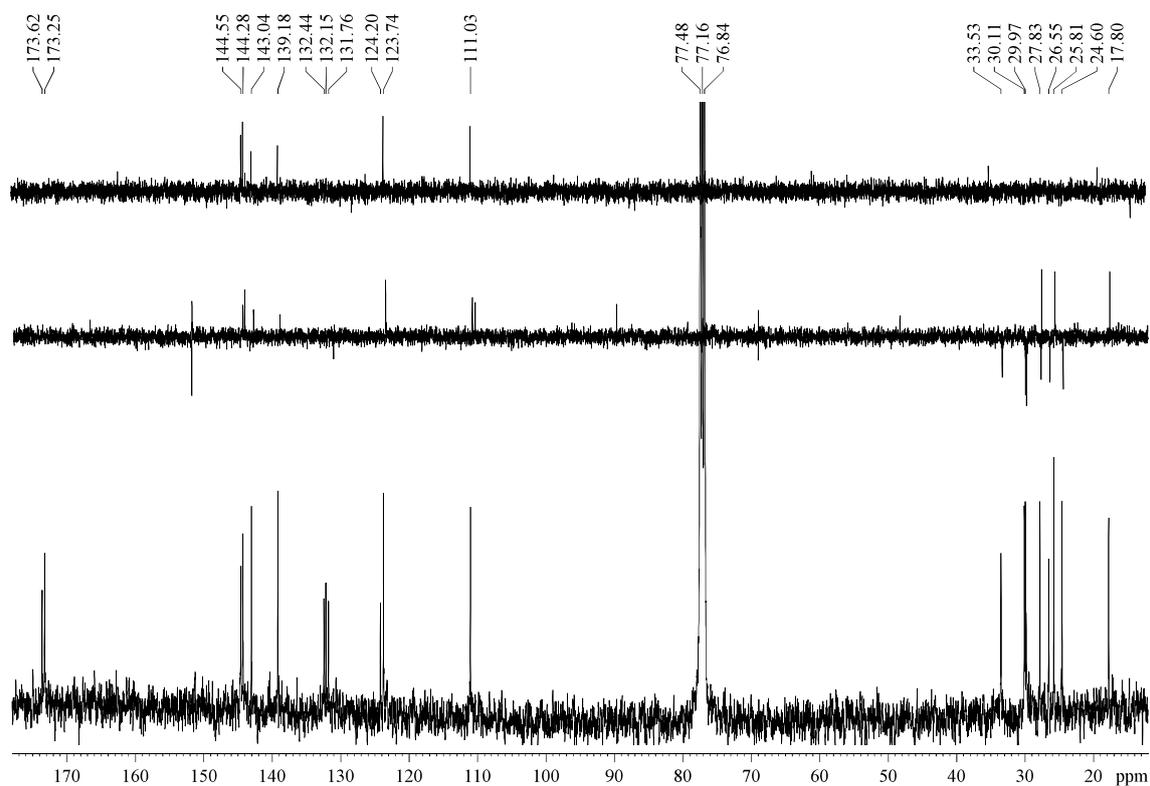
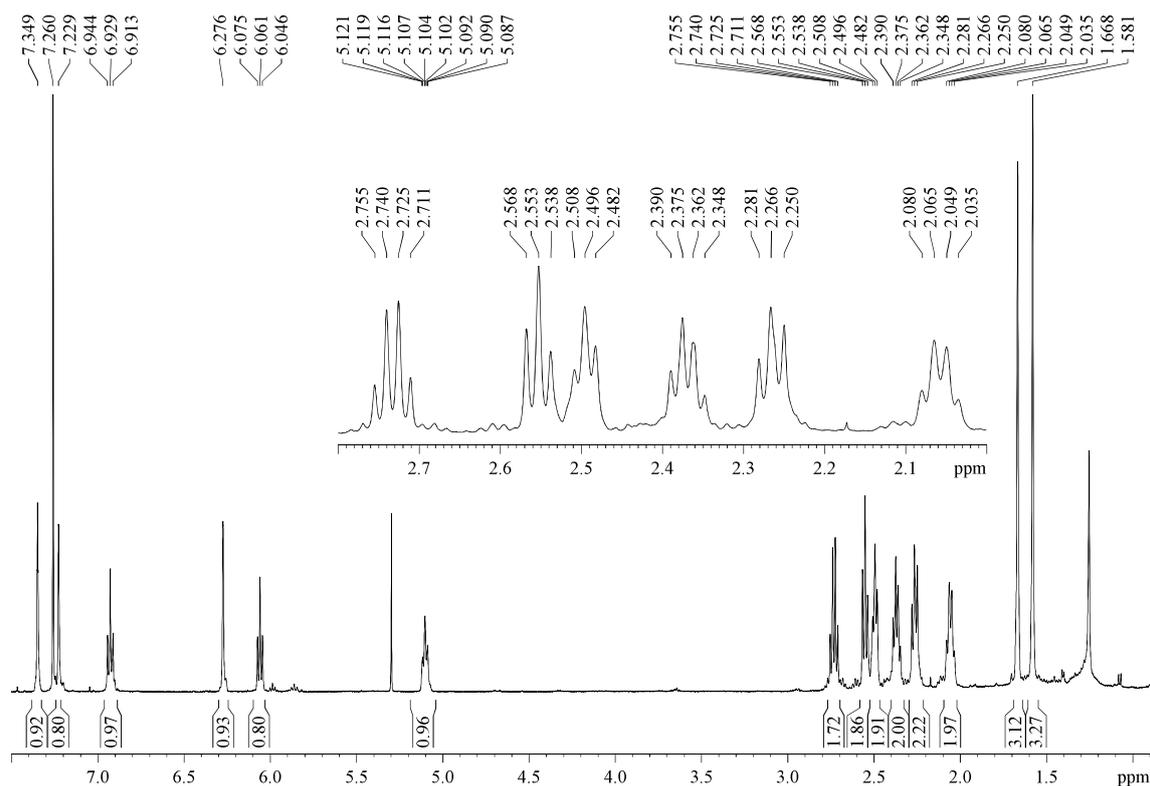
R_F: 0.23 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.58 (s, 3H, H_{6'}), 1.67 (s, 3H, H_{5'}), 2.06 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_{2'}), 2.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{1'}), 2.37 (dt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H_{4'}), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{5'}), 2.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{3''}), 2.73 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H_{2''}), 5.10 (tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H_{3'}), 6.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{1''}), 6.28 (br, 1H, H_{4'''}), 6.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₃), 7.23 (br, 1H, H_{2'''}), 7.35 (br, 1H, H_{5'''}).

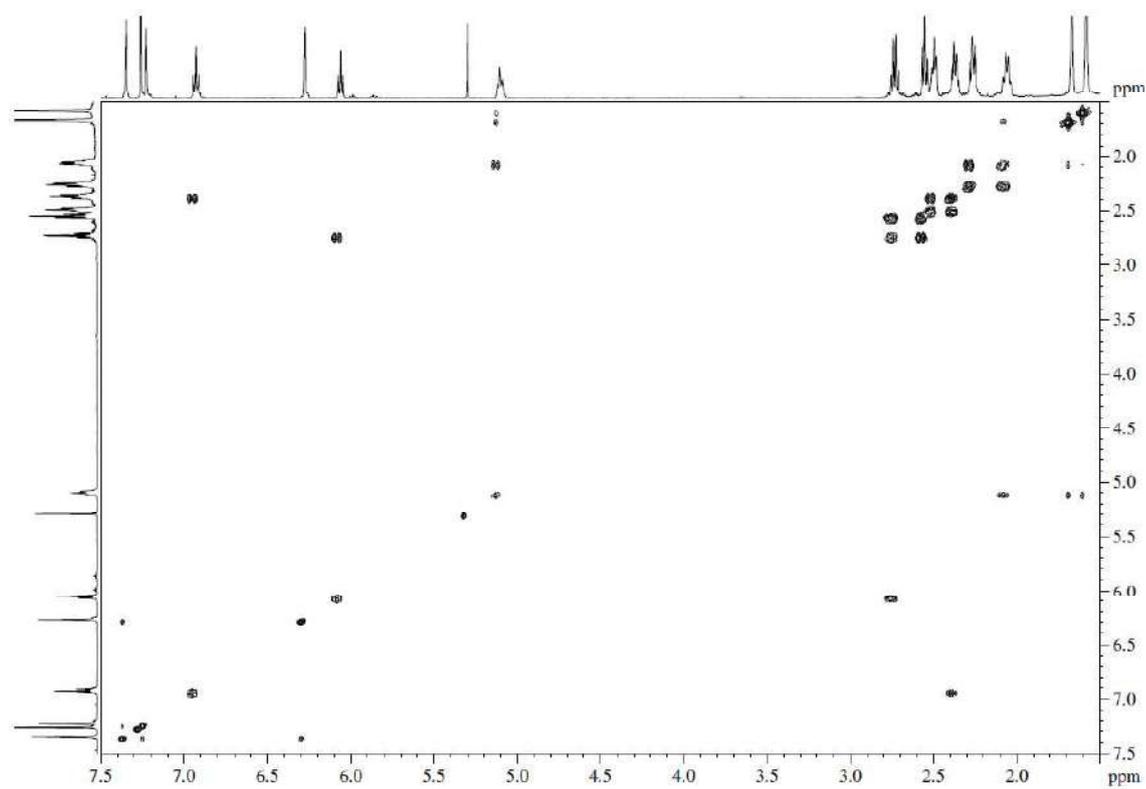
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 24.6 (t, C_{3''}), 25.8 (q, C_{5'}), 26.6 (t, C_{1'}), 27.8 (t, C_{2'}), 30.0 (t, C_{2''}), 30.1 (t, C₄), 33.5 (t, C₅), 111.0 (d, C_{4'''}), 123.7 (d, C_{3'}), 124.2 (s, C_{3'''}), 131.8 (s, C₆), 132.2 (s, C₂), 132.4 (s, C_{4'}), 139.2 (d, C_{2'''}), 143.0 (d, C_{5'''}), 144.3 (d, C₃), 144.6 (d, C_{1''}), 173.3 (s, C₁), 173.6 (s, C₇).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2921, 2852, 1686, 1448, 1276, 1103, 630.

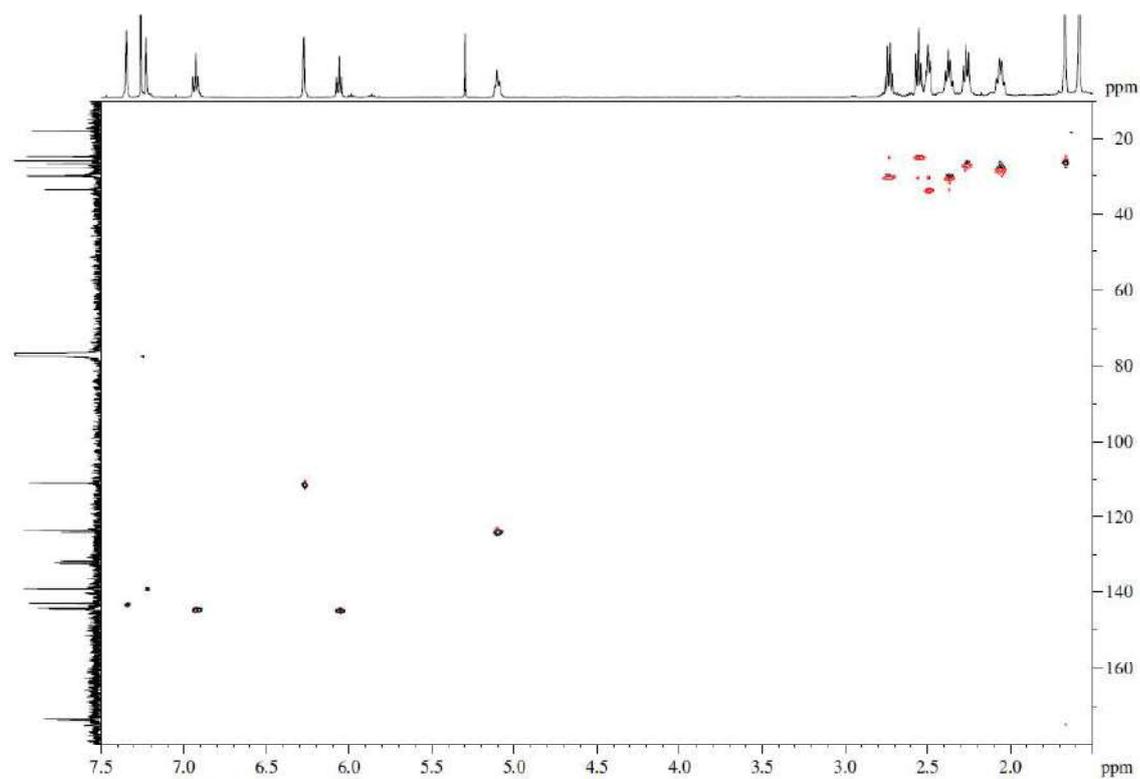
HRMS: calcd for C₂₀H₂₆O₅Na [(M + Na)⁺]: 369.1678, found 369.1679.



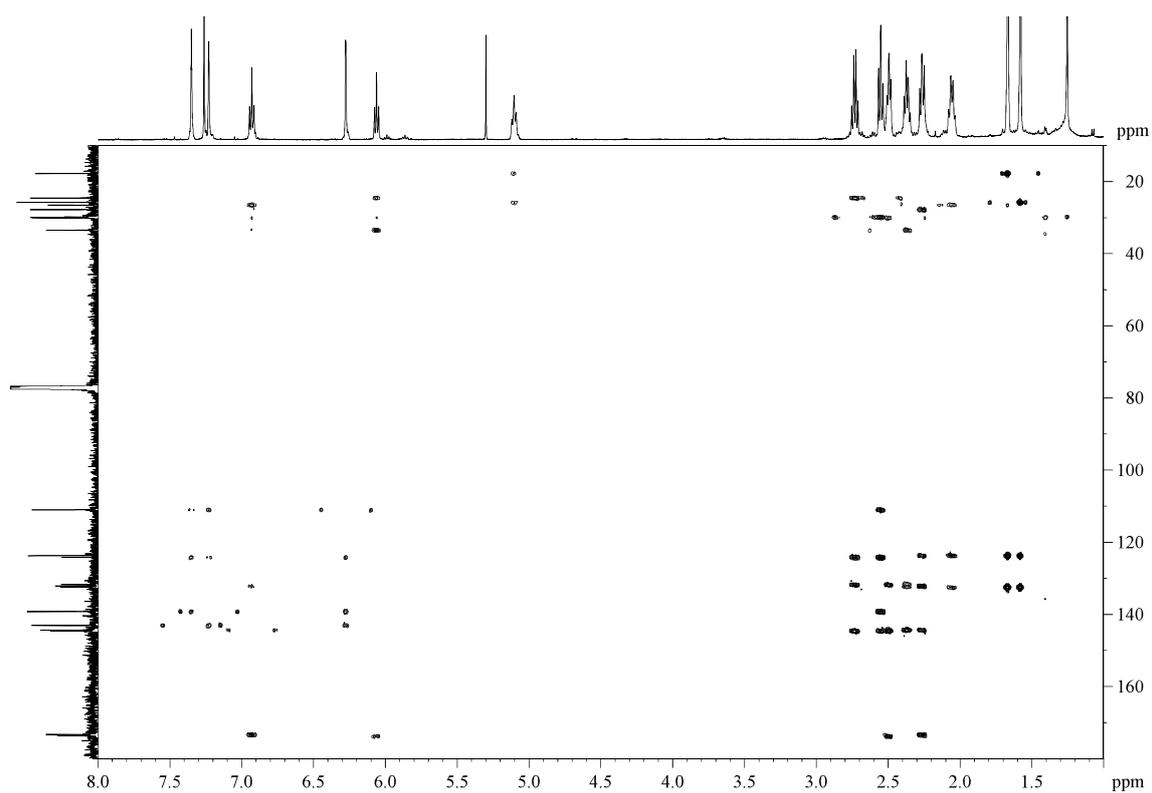
COSY



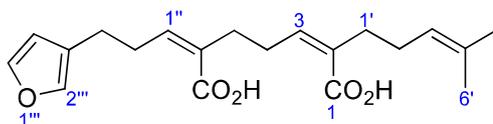
HSQCed



HMBC



5.3.51.- (2Z,6Z)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**4**)



A mixture of diesters **8/7** (21.8 mg, 0.06 mmol, 2.3/1) was submitted to the general procedure for hydrolysis, but the saturation with NaCl in the work-up was suppressed. Once concentrated, the crude was purified by flash chromatography (1 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20) to yield a 2.3/1 mixture of **4** and **3** (14 mg, 70%). The ¹H-NMR spectrum showed all the signals of **4** as broad signals, probably due to **4** acts as a chelating agent with the metal cation from the hydroxide employed in the hydrolysis. To achieve a ¹H-NMR spectrum with well-defined signals, the previously purified mixture of the diacids was redissolved in Et₂O (2 mL), washed with an EDTA saturated aqueous solution (2 x 1 mL) and then with H₂O (2 x 2 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated.⁷⁹ Description of the title compound (major product) is given.

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.23 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃):⁸⁰ 1.59 (s, 3H, H_{6'}), 1.68 (s, 3H, H_{5'}), 2.10 (dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H, H_{2'}), 2.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{1'}), 2.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{3''}), 2.69 (dt, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H, H₄), 2.77 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, H_{2''}), 5.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{3'}), 5.87 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₃), 5.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{1''}), 6.27 (br, 1H, H_{4'''}), 7.22 (br, 1H, H_{2'''}), 7.34 (br, 1H, H_{5'''}).

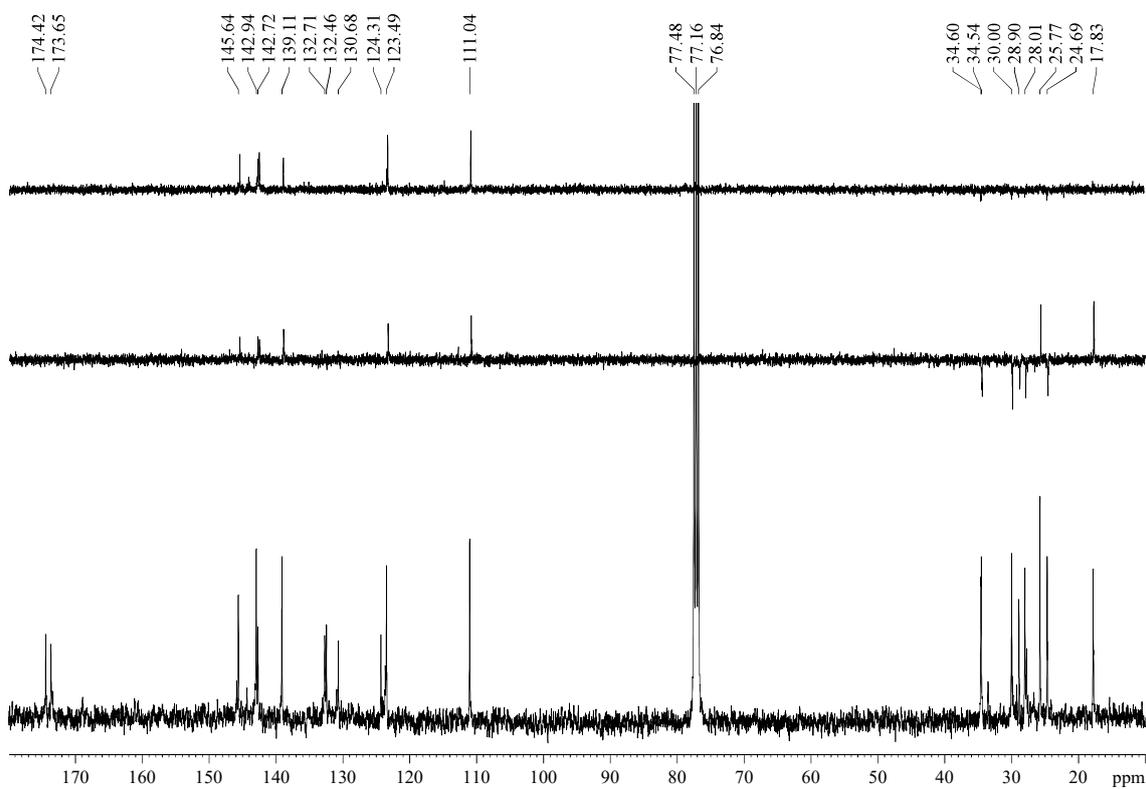
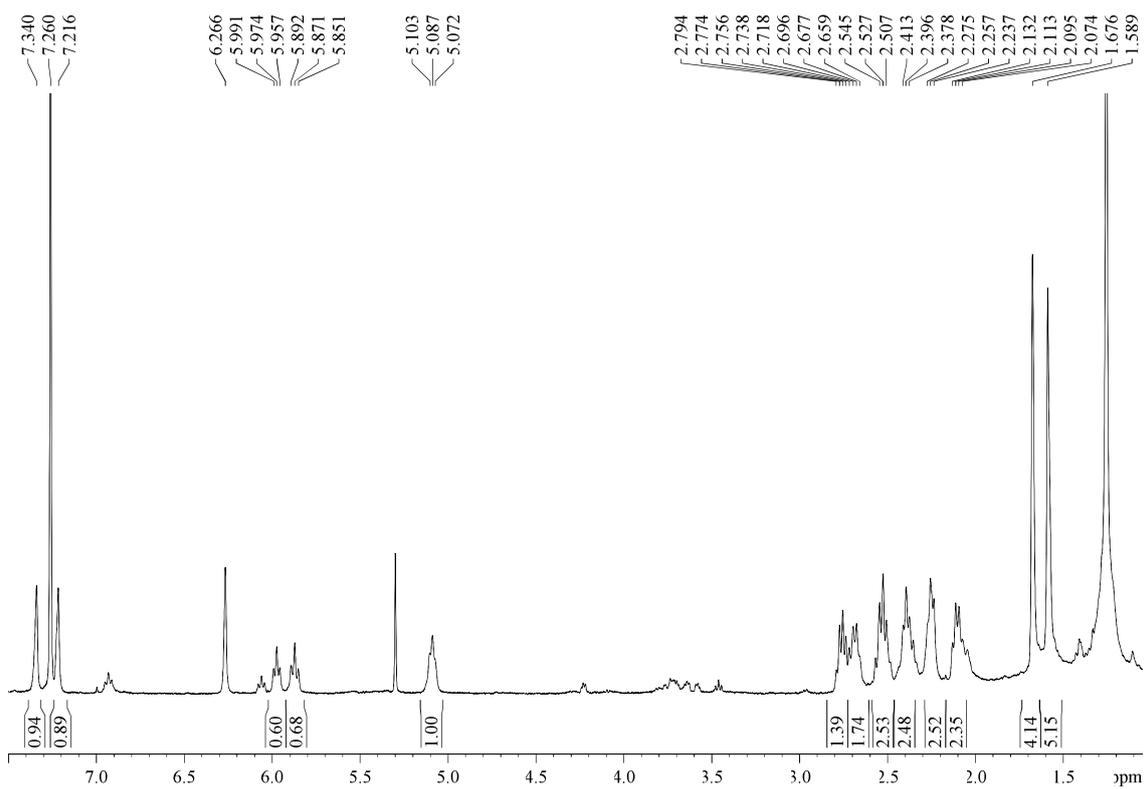
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 17.8 (q, C_{6'}), 24.7 (t, C_{3''}), 25.8 (q, C_{5'}), 28.0 (t, C_{2'}), 28.9 (t, C₄), 30.0 (t, C_{2''}), 34.5 (t, C_{1'}), 34.6 (t, C₅), 111.0 (d, C_{4'''}), 123.5 (d, C_{3'}), 124.3 (s, C_{3'''}), 130.7 (s, C₆), 132.5 (s, C_{4'}), 132.7 (s, C₂), 139.1 (d, C_{2'''}), 142.7 (d, C₃), 142.9 (d, C_{5'''}), 145.6 (d, C_{1''}), 173.7 (s, C₇), 174.4 (s, C₁).

ATR-FTIR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2920, 2853, 2579, 1680, 1533, 1439, 1260.

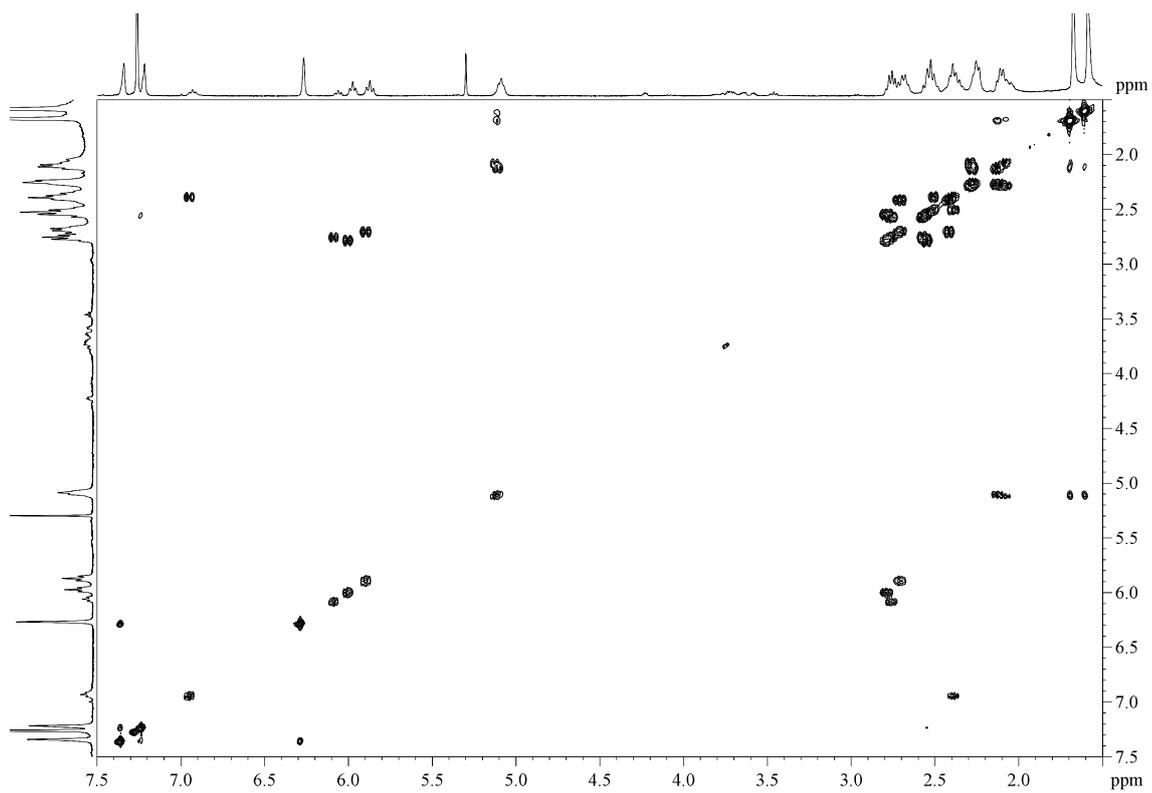
HRMS: calcd for C₂₀H₂₆O₅Na [(M + Na)⁺]: 369.1678, found 369.1677.

⁷⁹ Regretfully, in our publication we committed a mistake when the order of this process was transcribed: if the purification by chromatography is carried out after the washing procedure, the product suffered decomposition even with the low amount of silica gel employed. To avoid this decomposition, the diacid **4** has to be introduced in the column in its chelated form.

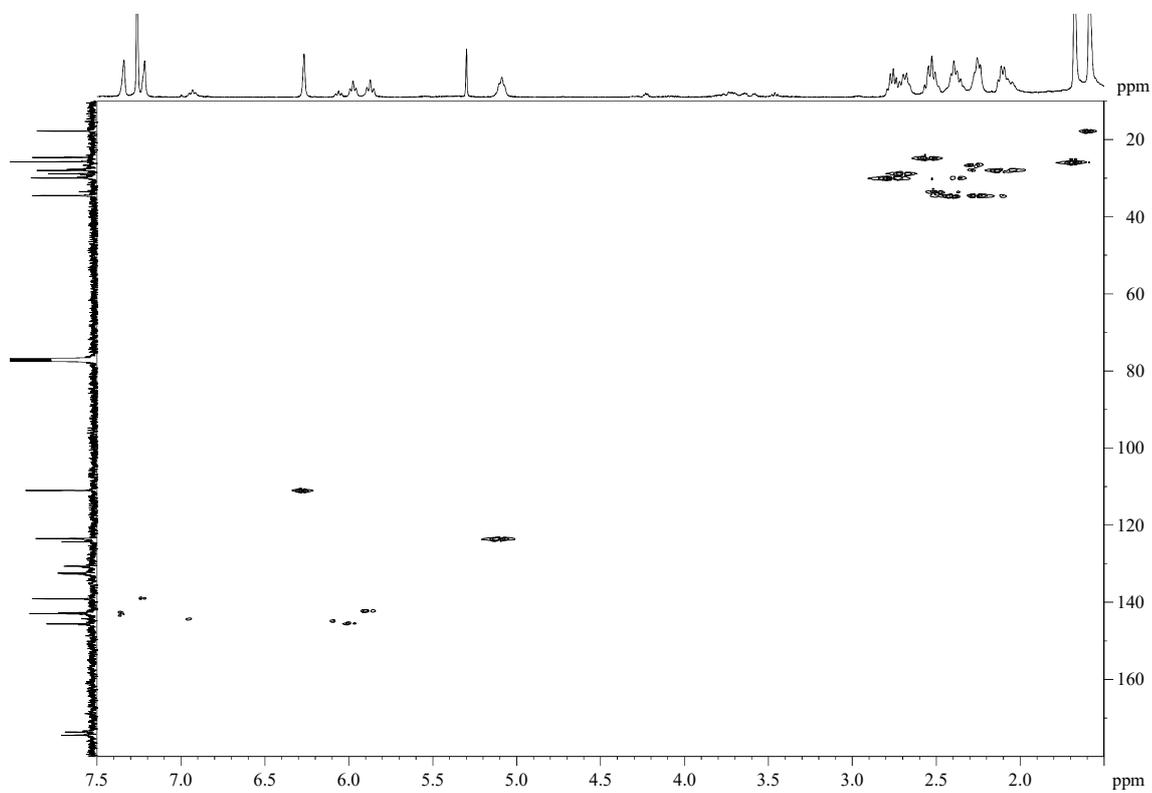
⁸⁰ A 2.3/1 relation of isomers 10Z/10E (70:30 ir) was calculated according to the relation of the integrals of the signals of H₃ and H_{3(Z)} (6.93 (t, *J* = 7.9 Hz)).



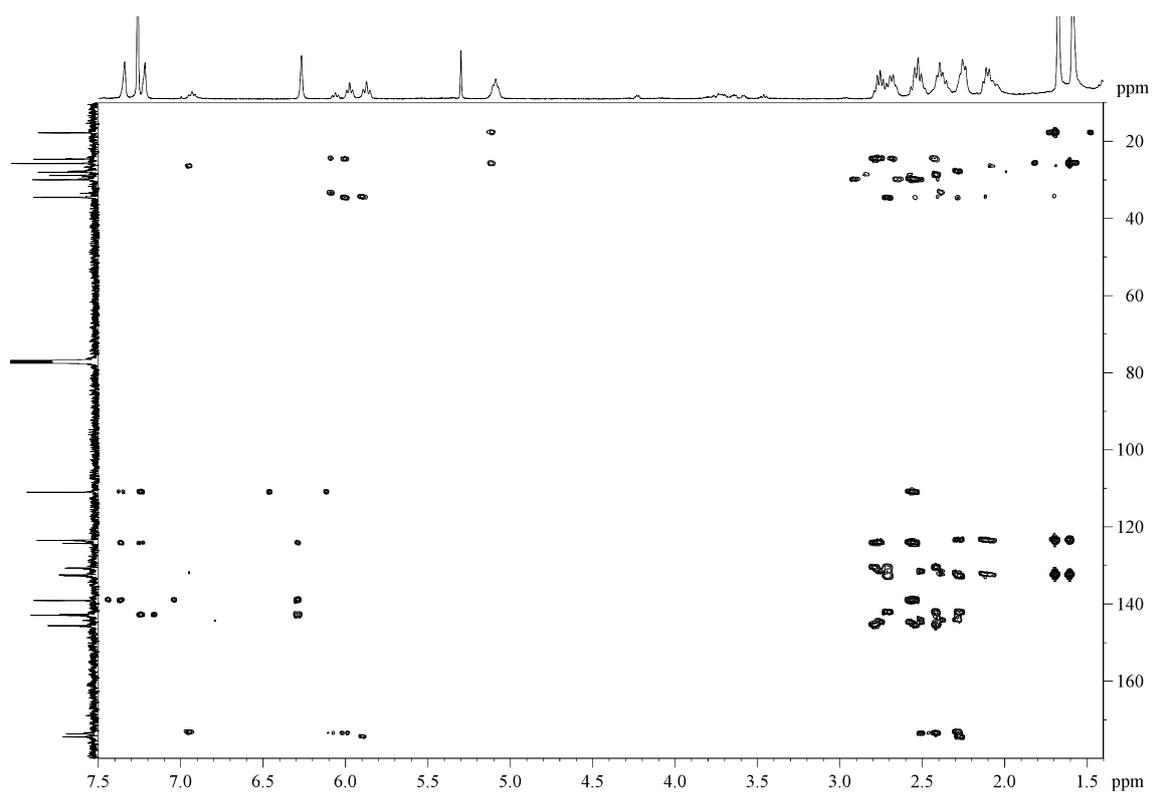
COSY



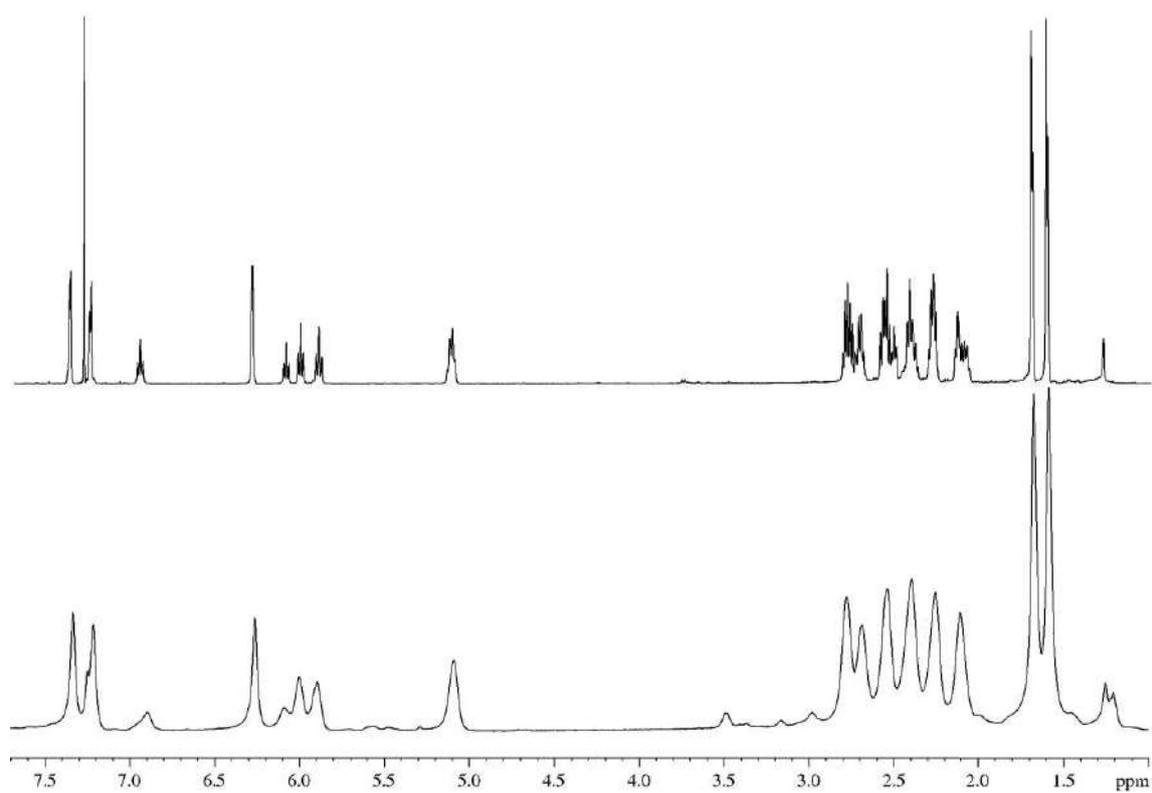
HSQC



HMBC



A ^1H -NMR comparison between the chelated spectrum of **4** (down) and the same sample after treatment with EDTA (up)



5.4.- A comparison between different assignments of the signals of previously reported products **1**, **2**, **5** and **6**

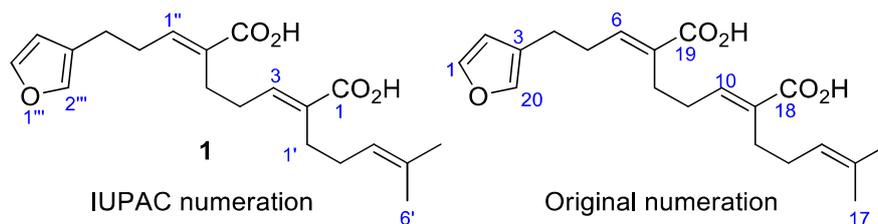
Characterization of compounds **1**, **2**, **5** and **6** can be found in the literature in the works published by Juan Hikawczuk *et al.* in 2008¹⁵ and Galal *et al.* in 1998.¹⁶ For those compounds, the publications include a full assignment of the H and C signals based on 400 MHz ¹H-NMR and 100 MHz ¹³C-NMR spectra, respectively. However, we developed our own characterization of those products¹ and we found that there were differences in the assignment of several signals with very closely chemical shifts. In this study, the ¹H-NMR spectra of **1** and **2** were recorded in a 400 MHz NMR spectrometer, whereas the ¹H-NMR spectra of **5** and **6** were recorded in a 500 MHz NMR spectrometer. ¹³C-NMR spectra for all these compounds were recorded employing a frequency of 100 MHz. Through 2D NMR techniques, we also assigned the H and C signals for these products, and here we detail a comparison between our assignment and those previously reported for compounds **1**, **2**, **5** and **6**.

For each compound there is a table that shows the assignment of the H and the C. In each table, the first column shows the H-chemical shifts that appears in this work. In the second column, named 2016, it is given the corresponding signal for each shift according to this work. In the third and fourth columns appears, respectively, the assignment given by Juan Hikawczuk *et al.* in 2008 and Galal *et al.* in 1998, only when it differs from the given by us, or the value of the shift when it is significantly different from the shift that we found (>0.1 ppm in ¹H and >3 ppm in ¹³C). The columns 5 to 8 follows the same pattern with the C-chemical shifts.

5.5.1.- (2*E*,6*E*)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**1**)

In this work, it has been adopted the IUPAC numeration for the 2,6-(*E,E*)-thymifodioic acid, although in the previous works it had been named 6,10-(*E,E*)-thymifodioic acid and 6,10-(*E,E*)-incanic acid.

Table 1. Comparison between different assignments of the signals of diacid **1**

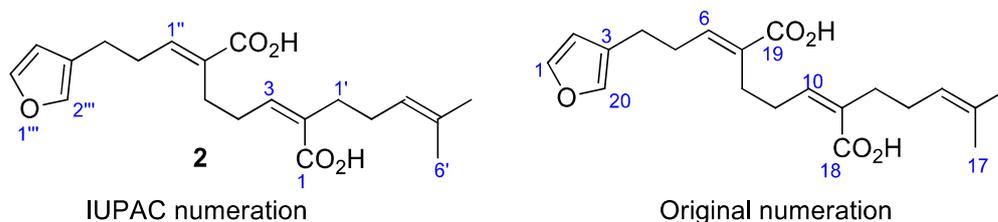


¹ H δ (ppm)	2016	2008	1998	¹³ C δ (ppm)	2016	2008	1998
1.58	H _{6'}			17.8	C _{6'}	14.1	
1.66	H _{5'}			24.1	C _{3''}		
2.07	H _{2'}			25.5	C ₅	C _{5'}	C ₅ and C _{5'}
2.27	H _{1'}	H ₄ or H _{1'}	H ₄	25.8	C _{5'}	C ₅	C ₅ and C _{5'}
2.32	H ₄	H ₄ or H _{1'}	H _{1'}	26.7	C _{1'}	C ₄	C ₄
2.47	H ₅	H ₅ or H _{2''}		27.9	C _{2'}		
2.49	H _{2''}	H ₅ or H _{2''}		28.5	C ₄	C _{1'}	C _{1'}
2.60	H _{3''}	H _{3'}		29.6	C _{2''}		
5.1	H _{3'}			110.9	C _{4'''}		
6.27	H _{4'''}			123.6	C _{3'}		C _{3'''}
6.9	H ₃	6.7		123.8	C _{3'''}		C _{3'}
6.96	H _{1''}	6.81		131.4	C ₆	C _{4'}	C ₂
7.24	H _{2'''}			132.0	C ₂	C ₆	C ₆
7.35	H _{5'''}			132.6	C _{4'}	C ₂	
				139.2	C _{2'''}		
				143.2	C _{5'''}	C ₃	
				144.3	C ₃	C _{1''}	
				145.2	C _{1''}	C _{5'''}	
				173.0	C ₇	167.8	
				173.3	C ₁	168.2	

5.5.2.- (2*Z*,6*E*)-6-(3-(Furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioic acid (**2**)

In this work, it has been adopted the IUPAC numeration for the 2,6-(*Z,E*)-thymifodioic acid, although in the previous works it had been named 6,10-(*E,Z*)-thymifodioic acid and 6,10-(*E,Z*)-incanic acid.

Table 2. Comparison between different assignments of the signals of diacid **2**

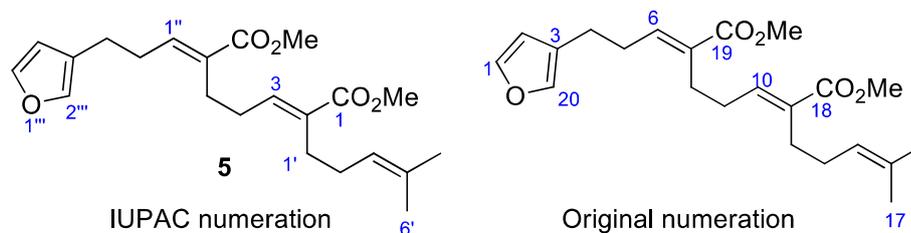


¹ H δ (ppm)	2016	2008	1998	¹³ C δ (ppm)	2016	2008	1998
1.57	H _{6''}			17.8	C _{6'}		
1.67	H _{5''}			24.2	C _{3''}	C _{2''}	
2.10	H _{2''}			25.8	C _{5'}		
2.24	H _{1''}			26.1	C ₅	C ₄	
2.42	H _{2''}	H ₄ or H ₅		27.9	C _{2'}		
2.43	H ₅	H ₄ or H ₅		28.7	C ₄	C ₅	
2.56	H _{3''}	H _{2''} or H _{3''}		29.6	C _{2''}	C _{3''}	
2.64	H ₄	H _{2''} or H _{3''}		34.7	C _{1'}		
5.08	H _{3'}			110.9	C _{4'''}		
5.9	H ₃			123.4	C _{3'}		
6.27	H _{4'''}			124.0	C _{3'''}		
6.93	H _{1''}	6.78		131.2	C ₆		
7.23	H _{2'''}			132.6	C _{4'}	C ₂	
7.35	H _{5'''}			133.1	C ₂	C _{4'}	
				139.2	C _{2'''}		
				141.5	C ₃		
				143.1	C _{5'''}	C _{1''}	
				144.3	C _{1''}	C _{5'''}	
				173.5	C ₇	167.9	
				174.4	C ₁	168.2	

5.5.3.- (2*E*,6*E*)-Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**5**)

In this work, it has been adopted the IUPAC numeration for the 2,6-(*E,E*)-thymifodioic acid dimethyl diester, although in the previous works it had been named 6,10-(*E,E*)-thymifodioic acid dimethyl diester and 6,10-(*E,E*)-incanic acid dimethyl diester.

Table 3. Comparison between different assignments of the signals of diester **5**

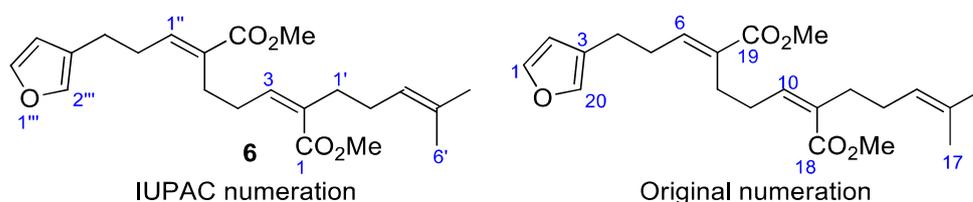


¹ H δ (ppm)	IUPAC numeration			¹³ C δ (ppm)	Original numeration		
	2016	2008	1998		2016	2008	1998
1.57	H _{6'}			17.7	C _{6'}	14.1	
1.66	H _{5'}			24.1	C _{3''}		
2.05	H _{2'}			25.7	C _{5'}		
2.26	H ₄	H ₄ or H _{1'}		26.2	C ₅		
2.29	H _{1'}	H ₄ or H _{1'}		27.0	C _{1'}	C ₄	C ₄
2.41	H ₅	H ₅ or H _{2''}		27.8	C _{2'}		
2.44	H _{2''}	H ₅ or H _{2''}		28.1	C ₄	C _{1'}	C _{1'}
2.57	H _{3''}			29.3	C _{2''}		
3.72	C ₁ (O)OMe	OMe	OMe	51.6	C ₁ (O)OMe	OMe	OMe
3.74	C ₇ (O)OMe	OMe	OMe	51.8	C ₇ (O)OMe	OMe	OMe
5.10	H _{3'}			110.8	C _{4'''}		
6.26	H _{4'''}			123.7	C _{3'}		
6.72	H ₃			123.9	C _{3'''}		
6.82	H _{1''}			131.6	C ₆	C _{4'}	
7.23	H _{2'''}			132.3	C _{4'}	C ₆	
7.35	H _{5'''}			132.6	C ₂		
				139.1	C _{2'''}		
				141.5	C ₃		
				142.7	C _{1''}		
				143.0	C _{5'''}		
				167.9	C ₇		
				168.3	C ₁		

5.5.4.- Dimethyl 6-(3-(furan-3-yl)propylidene)-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)hept-2-enedioate (**6**)

In this work, it has been adopted the IUPAC numeration for the 2,6-(*Z,E*)-thymifodioic acid dimethyl diester, although in the previous works it had been named 6,10-(*E,Z*)-thymifodioic acid dimethyl diester and 6,10-(*E,Z*)-incanic acid dimethyl diester.

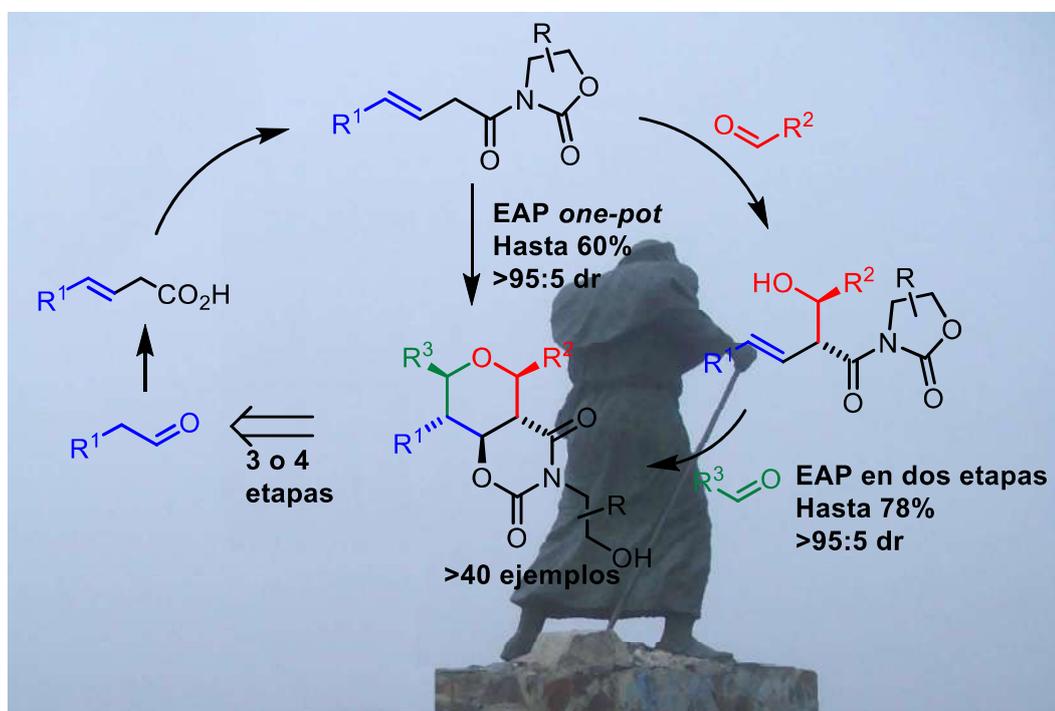
Table 4. Comparison between different assignments of the signals of diester **6**



¹ H δ (ppm)	IUPAC numeration			¹³ C δ (ppm)	Original numeration		
	2016	2008	1998		2016	2008	1998
1.57	H _{6'}			17.8	C _{6'}		
1.67	H _{5'}			24.2	C _{3''}	C _{2''}	C ₅
2.07	H _{2'}			25.8	C _{5'}		
2.24	H _{1'}			26.7	C ₅	C ₄	C _{3''}
2.39	H ₅	H ₄	H _{3''}	27.9	C _{2'}		
2.46	H _{2''}	H ₅		29.17	C ₄ or C _{2''}	C ₅	C _{2''}
2.48	H ₄	H _{2''} or H _{3''}		29.23	C ₄ or C _{2''}	C _{3''}	C ₄
2.57	H _{3''}	H _{2''} or H _{3''}	H ₅	34.9	C _{1'}		
3.70	C _{1(O)OMe}	OMe	OMe	51.3	C _{1(O)OMe}	OMe	OMe
3.73	C _{7(O)OMe}	OMe	OMe	51.8	C _{7(O)OMe}	OMe	OMe
5.08	H _{3'}			111.0	C _{4'''}		
5.85	H ₃			123.6	C _{3'}		
6.28	H _{4'''}			124.1	C _{3'''}		
6.80	H _{1''}			132.0	C ₆		
7.24	H _{2'''}			132.38	C ₂ or C _{4'}	C ₂	C ₂ or C _{4'}
7.35	H _{5'''}			132.43	C ₂ or C _{4'}	C _{4'}	C ₂ or C _{4'}
				139.2	C _{2'''}		
				140.6	C ₃		
				142.5	C _{1''}		
				143.1	C _{5'''}		42.93
				168.2	C ₇		
				168.5	C ₁		

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE TETRAHIDROPIRANOS 2,3,4,5,6-PENTASUSTITUIDOS



“Monumento al peregrino, Alto de San Roque”

Fotografía: S.J.A.-M.

“Si no te equivocas
de vez en cuando,
es que no lo intentas”
Woody Allen

“Y recordar cada derrota es crecer:
es el camino el que nos hace aprender,
y hay mucho en la vida”
Sólo se vive una vez, Tierra Santa

“Llegar a la meta no es
vencer: lo importante es el
camino y en él, caer,
levantarse, insistir, aprender”
La posada de los muertos,
Mágo de Oz

Índice

Índice.....	451
1.- Objetivos.....	459
2.- Introducción.....	460
2.1.- La ciclación de Prins como herramienta para la síntesis de tetrahidropiranos polisustituidos.....	460
2.1.1.- Aspectos generales.....	460
2.1.2.- Un paseo histórico por la ciclación de Prins.....	463
2.1.3.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos.....	473
2.1.3.1.- Síntesis de la lonomycina A por Evans.....	474
2.1.3.2.- Las contribuciones de Rychnovsky.....	475
2.1.3.3.- La aproximación de Li.....	479
2.1.3.4.- La aproximación de nuestro grupo de investigación.....	480
2.1.3.5.- La aproximación de Elliott.....	481
2.1.3.6.- La aproximación de Feng.....	482
2.1.3.7.- La aproximación de van de Weghe.....	484
2.2.- El tetrahidropirano en los productos naturales. Aplicaciones sintéticas de la ciclación de Prins.....	485
2.2.1.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos fusionados a tetrahidropiranos.....	486
2.2.1.1.- Poliéteres cíclicos marinos.....	486
2.2.1.2.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos fusionados a tetrahidropiranos.....	487
2.2.1.3.- Aplicación de la ciclación de Prins en la síntesis de la blepharocalyxina D.....	488
2.2.2.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos fusionados a sistemas aromáticos.....	490
2.2.2.1.- Aislamiento y elucidación de metabolitos secundarios de la familia de las calyxinas.....	490
2.2.2.2.- Revisión estructural de la calyxina L.....	491
2.2.2.3.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos fusionados a anillos aromáticos.....	492
2.2.3.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos portadores de acetales o hemiacetales ..	493
2.2.3.1.- Clavosinas.....	493
2.2.3.2.- Phorbasidas.....	494
2.2.4.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos no fusionados, sin hemiacetales ni acetales.....	495
2.2.4.1.- Polycavernosidas.....	495
2.2.4.2.- Lasonolidas.....	496
2.2.4.3.- Ratjadona A.....	497
2.2.4.4.- Phorboxazoles.....	498
2.2.4.5.- Blepharocalyxinas.....	500
2.2.4.6.- Cymbimicina B.....	501

2.2.4.7.- Morinoles	501
2.2.4.8.- Kendomycina	502
2.2.4.9.- TMC-69	503
2.2.4.10.- Clavosolidas	505
3.- Resultados y discusión	507
3.1.- Preparación de los materiales de partida.....	508
3.1.1.- Síntesis de los ácidos carboxílicos β,γ -insaturados 4	508
3.1.2.- Síntesis de las <i>N</i> -acil oxazolidin-2-onas 3	514
3.1.3.- Síntesis de los aldoles 2	517
3.2.- Resultados preliminares de la ciclación de Prins	525
3.2.1.- Obtención de un tetrahidropirano-1,3-oxazinano-2,4-diona	525
3.2.2.- Bioactividad de las 1,3-oxazinano-2,4-dionas: precedentes bibliográficos.....	528
3.3.- Optimización de la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituídos	531
3.3.1.- Optimización de la síntesis de los bicíclo tetrahidropirano-1,3-oxazinano-2,4-dionas .	531
3.3.2.- Aproximación a la síntesis de tetrahidropiranos halogenados 2,3,4,5,6-pentasustituídos	534
3.4.- Influencia de la naturaleza de los sustituyentes en la ciclación de Prins	538
3.4.1.- Predicción de la obtención de THPs minoritarios debido al reagrupamiento oxonia-Cope	538
3.4.2.- Eficacia frente a diferentes aldehídos	540
3.4.3.- Obtención de tetrahidrofuranos 2,3,4,5-tetrasustituídos como subproductos de la ciclación de Prins	543
3.4.4.- Combinación de distintos aldoles y aldehídos para sintetizar THPs diferentemente sustituidos	544
3.5.- Influencia de la estereoquímica del sustrato en la ciclación de Prins	548
3.6.- El protocolo Evans Aldol-Prins <i>one-pot</i> : síntesis diastereoselectiva de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituídos partiendo de <i>N</i> -acil oxazolidin-2-onas	551
3.6.1.- Mezclando varios componentes en un reactor: definiciones básicas.....	552
3.6.2.- El protocolo Evans Aldol-Prins <i>one-pot</i>	556
3.7.- Diastereoselección en la ciclación de Prins	560
3.8.- Influencia de la naturaleza del C ₃ -carbonilo en la ciclación de Prins	566
3.8.1.- Síntesis de alcoholes β,γ -insaturados portadores de ésteres en α a partir de ésteres β,γ -insaturados.....	567
3.8.2.- Esterificación de <i>N</i> -acil oxazolidin-2-onas β,γ -insaturadas.....	569
3.8.3.- Ciclación de Prins de alcoholes β,γ -insaturados portadores de ésteres en α	576
3.9.- Derivatización del anillo 1,3-oxazinano-2,4-diona como herramienta para el acceso de distintos grupos funcionales en el C ₃ del tetrahidropirano	583
3.10.- Más allá del límite de la ciclación “Evans Aldol-Prins”: exploración de nuevos sustratos..	587
3.10.1.- Utilización de alcoholes homopropargílicos como material de partida.....	587
3.10.2.- Aproximación a la síntesis de oxepanos.....	589
3.10.3.- Aproximación a la síntesis de THPs enantioenriquecidos.....	592
3.11.- Mecanismo de la conversión de las <i>N</i> -acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas	602

3.11.1.- Precedentes bibliográficos.....	602
3.11.2.- Propuesta mecanística de la ciclación de Prins conducente a 1,3-oxazinano-2,4-dionas	610
4.- Conclusions.....	620
5.- Experimental section.....	621
5.1.- General experimental methods	621
5.2.- General experimental procedures	621
5.2.1.- General procedure for the Parikh-Doering oxidation.....	621
5.2.2.- General procedure for the PCC-oxidation.....	621
5.2.3.- General procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids 4	622
5.2.4.- General procedure for the synthesis of the <i>N</i> -acyl oxazolidin-2-ones 3	622
5.2.5.- General procedure for the synthesis of the <i>syn</i> -aldols 2	623
5.2.6.- General procedure for the Fe(acac) ₃ /TMSCl-based Prins cyclization.....	624
5.2.7.- General procedure for the Prins cyclization	624
5.2.8.- General procedure for the one-pot Evans Aldol-Prins (<i>one-pot</i> EAP) cyclization	625
5.2.9.- General procedure for the FeCl ₃ -based transesterification.....	625
5.2.10.- General procedure for the LDA-based aldol additions.	626
5.3.- Procedure and characterization of each product.....	626
5.3.1.- Description of the β,γ -unsaturated carboxylic acids 4	626
5.3.1.1.- (<i>E</i>)-5-Phenylpent-3-enoic acid (4d).....	626
5.3.1.2.- (<i>E</i>)-Non-3-enoic acid (4e).....	628
5.3.1.3.- (<i>E</i>)-6-(Benzyloxy)hex-3-enoic acid SDH-015 (4f).....	629
5.3.1.4.- (<i>E</i>)-Oct-3-en-7-ynoic acid (4g)	632
5.3.1.5.- (<i>E</i>)-Hept-3-en-6-ynoic acid (4h).....	633
5.3.1.6.- (<i>E</i>)-6-Chlorohex-3-enoic acid (4i)	635
5.3.1.7.- (<i>E</i>)-5-Methylhex-3-enoic acid (4j).....	637
5.3.1.8.- (<i>E</i>)-4-Phenylbut-3-enoic acid (4k).....	639
5.3.1.9.- (<i>E</i>)-9,9-Dimethoxynon-3-enoic acid (4l) and 7,7-dimethoxyheptanoic acid (4l')....	642
5.3.1.10.- (<i>E</i>)-6-((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)hept-3-enoic acid (4m)	647
5.3.1.11.- (<i>E</i>)-5-((4-Methylphenyl)sulfonamido)pent-3-enoic acid (4n)	651
5.3.1.12.- 1-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (4n').....	654
5.3.2.- Description of the <i>N</i> -acyl oxazolidin-2-ones 3	655
5.3.2.1.- (<i>E</i>)-3-(Hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3a)	656
5.3.2.2.- 3-(But-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3b)	657
5.3.2.3.- (<i>Z</i>)-3-(Pent-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3c)	659
5.3.2.4.- (<i>E</i>)-3-(5-Phenylpent-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3d)	662
5.3.2.5.- (<i>E</i>)-3-(Non-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3e)	664
5.3.2.6.- (<i>E</i>)-3-(6-(Benzyloxy)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3f)	666
5.3.2.7.- (<i>E</i>)-3-(6-Chlorohex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3g).....	668
5.3.2.8.- (<i>E</i>)-3-(5-Methylhex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3h).....	669

5.3.2.9.- (<i>E</i>)-3-(4-Phenylbut-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3i)	671
5.3.2.10.- (<i>E</i>)-3-(9,9-Dimethoxynon-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3j)	673
5.3.2.11.- (<i>R,E</i>)-4-Benzyl-3-(hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3k).....	675
5.3.2.12.- (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-((<i>E</i>)-Hex-3-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (3l).....	677
5.3.2.13.- (<i>S,E</i>)-3-(Hex-3-enoyl)-4-isopropyloxazolidin-2-one (3m)	679
5.3.3.- Description of the aldols 2	681
5.3.3.1.- 3-((<i>R</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>S</i> [*])-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2a)	682
5.3.3.2.- 3-((<i>R</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>S</i> [*])-1-Hydroxyethyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2b)	683
5.3.3.3.- 3-((2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-2-((<i>E</i>)-But-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2c).....	685
5.3.3.4.- 3-((<i>R</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>R</i> [*])-Hydroxy(phenyl)methyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2d)	687
5.3.3.5.- 3-((<i>R</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>S</i> [*])-1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2e)..	689
5.3.3.6.- 3-((<i>R</i> [*])-2-((<i>S</i> [*])-1-Hydroxyethyl)but-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2f)	691
5.3.3.7.- 3-((<i>S</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>S</i> [*])-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2g).....	693
5.3.3.8.- 3-((2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-Hydroxy-5-methyl-2-((<i>Z</i>)-prop-1-en-1-yl)hexanoyl)oxazolidin-2-one (2h)	695
5.3.3.9.- 3-((<i>R</i> [*] , <i>E</i>)-2-((<i>R</i> [*])-(4-Bromophenyl)(hydroxy)methyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2i)	697
5.3.3.10.- 3-((2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-2-((<i>E</i>)-4-Chlorobut-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2j).....	699
5.3.3.11.- 3-((2 <i>R</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-2-((<i>E</i>)-4-(Benzyloxy)but-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2k)	701
5.3.3.12.- (<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-((<i>E</i>)-but-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2l)	703
5.3.3.13.- (<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((<i>R,E</i>)-2-((<i>S</i>)-1-hydroxyethyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2m)	705
5.3.3.14.- (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-((<i>E</i>)-But-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (2n)	707
5.3.3.15.- (<i>S</i>)-3-((<i>S,E</i>)-2-((<i>R</i>)-1-Hydroxyethyl)hex-3-enoyl)-4-isopropyloxazolidin-2-one (2o)	709
5.3.3.16.- (<i>S</i>)-3-((<i>S,E</i>)-2-((<i>R</i>)-1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoyl)-4-isopropyloxazolidin-2-one (2p)	711
5.3.4.- Description of the bicycles 5	713
5.3.4.1.- (4 <i>aS</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8 <i>aS</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydropyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dione (5a)	714
5.3.4.2.- (4 <i>aS</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8 <i>aS</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5b)	718
5.3.4.3.- (4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-8-Ethyl-3-((<i>R</i>)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydropyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dione (5b-(R)-Bn)	721
5.3.4.4.- (4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-8-Ethyl-3-((<i>S</i>)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5b-(S)-i-Pr)	723
5.3.4.5.- (4 <i>aS</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8 <i>aS</i> [*])-7-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5c).....	728
5.3.4.6.- (4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-7-Butyl-8-ethyl-3-((<i>R</i>)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5c-(R)-Bn)	729

5.3.4.7.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-isobutyl-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5d)	731
5.3.4.8.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-7-(pent-4-yn-1-yl)tetrahydropyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dione (5e)	734
5.3.4.9.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-7-(But-3-yn-1-yl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydropyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dione (5f)	736
5.3.4.10.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-ethyl-7-(hept-1-yn-1-yl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5g)	738
5.3.4.11.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-7-Cyclopropyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5h)	740
5.3.4.12.- (4a' <i>S</i> [*] ,5' <i>S</i> [*] ,8' <i>S</i> [*] ,8a' <i>S</i> [*])-8'-Ethyl-3'-(2-hydroxyethyl)-5'-methyltetrahydro-2' <i>H</i> -spiro[cyclohexane-1,7'-pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine]-2',4'(3' <i>H</i>)-dione (5h')	741
5.3.4.13.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-7-phenyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5i)	743
5.3.4.14.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-7-(3-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5j)	746
5.3.4.15.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-7-(2-chlorophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5k)	748
5.3.4.16.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-7-(4-Bromophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5l)	750
5.3.4.17.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5m)	752
5.3.4.18.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5m')	753
5.3.4.19.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5n)	755
5.3.4.20.- (4a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8a <i>S</i>)-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-((<i>R</i>)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5n-(R)-Bn) and (4a <i>R</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-5,7-dibutyl-8-ethyl-3-((<i>R</i>)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5n-(R)-Bn')	757
5.3.4.21.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-5-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-isobutyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5o)	765
5.3.4.22.- (4a <i>R</i> [*] ,5 <i>R</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-phenyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5p)	768
5.3.4.23.- (4a <i>R</i> [*] ,5 <i>R</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-5-(4-Bromophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5p')	769
5.3.4.24.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-phenethyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5q)	771
5.3.4.25.- (4a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-8-Ethyl-3-((<i>S</i>)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methyl-5-phenethyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5q-(S)-i-Pr)	774
5.3.4.26.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>R</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-3-(2-Hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5r)	776
5.3.4.27.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-3-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-7-phenyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5s)	777
5.3.4.28.- (4a <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*] ,7 <i>S</i> [*] ,8a <i>S</i> [*])-7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>e</i>][1,3]oxazine-2,4(3 <i>H</i>)-dione (5t)	781

5.3.4.29.-	(4aR*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5u)	783
5.3.4.30.-	(4aS*,5S*,7R*,8S*,8aS*)-3-(2-Hydroxyethyl)-5,7-diisobutyl-8-methyltetrahydropyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H,7H)-dione (5v)	785
5.3.4.31.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-tridecyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5w).....	792
5.3.4.32.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-isobutyl-7-methyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5x).....	794
5.3.4.33.-	(4aS*,5S*,7S*,8S*,8aS*)-5-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-phenyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5y).....	795
5.3.4.34.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Benzyl-5,7-dibutyl-3-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5z).....	797
5.3.4.35.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-7-Butyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-8-pentyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5aa).....	799
5.3.4.36.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-5-Butyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-8-pentyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5ab)	801
5.3.4.37.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5ac-Bn) and (4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-3,8-Bis(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5ac)	804
5.3.4.38.-	Benzyl (S)-2-(dibenzylamino)-4-((4aS,5S,7R,8R,8aS)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-2,4-dioxohexahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazin-7-yl)butanoate (5ad).....	808
5.3.5.-	Description of the undesired rearranged by-products 6	810
5.3.5.1.-	3-((4S*,5R*,E)-4-Ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoyl)oxazolidin-2-one (6a)	810
5.3.5.2.-	(E)-3-(5-Hydroxyhex-2-enoyl)oxazolidin-2-one (6b).....	811
5.3.5.3.-	(R)-4-Benzyl-3-((4S,5R,E)-4-ethyl-5-hydroxyhex-2-enoyl)oxazolidin-2-one (6b-(R)-Bn)	813
5.3.5.4.-	(S)-3-((4R,5S,E)-4-Ethyl-5-hydroxyhex-2-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (6b-(S)-i-Pr).....	815
5.3.6.-	Description of the halogenated 2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs 1 and 7	818
5.3.6.1.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-3-(2-Chloroethyl)-8-ethyl-5,7-diisobutyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7a-Cl)	818
5.3.6.2.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-3-(2-Chloroethyl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7b-Cl)	818
5.3.6.3.-	(4aS,5S,7R,8R,8aS)-3-((S)-1-Chloro-3-methylbutan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7b-(S)-i-Pr-Cl).....	823
5.3.6.4.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-3-(2-Bromoethyl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7b-Br) and 3-((2S*,3R*,4S*,5R*,6R*)-4-bromo-5-ethyl-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (1b-Br).....	828
5.3.6.5.-	(4aS,5S,7R,8R,8aS)-3-((R)-1-Bromo-3-phenylpropan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7b-(R)-Bn-Br).....	830
5.3.6.6.-	(4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-iodoethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (7b-I) and 3-((2S*,3R*,4S*,5R*,6R*)-5-ethyl-4-iodo-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (1b-I).....	834
5.3.7.-	Description of the 2,3,4,5-tetrasubstituted THFs 8	837

5.3.7.1.-	3-((2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-2-Methyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8h')	838
5.3.7.2.-	3-((2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-2-Methyl-5-phenyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8i)	839
5.3.7.3.-	3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(3-fluorophenyl)-2-methyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8j)	842
5.3.7.4.-	3-((2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *)-5-(2-Chlorophenyl)-2-methyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8k)	843
5.3.7.5.-	3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8m)	845
5.3.7.6.-	3-((2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *)-5-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-((<i>E</i>)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8m')	849
5.3.8.-	Description of the β,γ -unsaturated esters 12	851
5.3.8.1.-	Methyl (<i>E</i>)-6-(benzyloxy)hex-3-enoate (12c)	852
5.3.9.-	Description of the aldols 11	853
5.3.9.1.-	Ethyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (syn-11a) and ethyl (<i>S</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (anti-11a)	854
5.3.9.2.-	Ethyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (syn-11b) and ethyl (<i>S</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (anti-11b)	858
5.3.9.3.-	Methyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (syn-11c) and methyl (<i>S</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (anti-11c)	863
5.3.9.4.-	Methyl (<i>S</i> *, <i>E</i>)-6-(benzyloxy)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (anti-11d)	868
5.3.9.5.-	Methyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxyethyl)hex-3-enoate (syn-11e)	871
5.3.9.6.-	Methyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoate (syn-11f)	873
5.3.9.10.-	Methyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>R</i> *)-hydroxy(phenyl)methyl)hex-3-enoate (syn-11g)	874
5.3.9.11.-	Isopropyl (<i>R</i> *, <i>E</i>)-2-((<i>S</i> *)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoate (syn-11h)	877
5.3.10.-	Description of the 4-halo-2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs 9	879
5.3.10.1.-	Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylate (9a)	880
5.3.10.2.-	Methyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-6-butyl-4-chloro-5-ethyl-2-methyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylate (9b) and methyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-2,6-dibutyl-4-chloro-5-ethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylate (9c)	881
5.3.10.3.-	Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylate (9d)	887
5.3.11.-	Description of the undesired rearranged by-products 13 and 14	889
5.3.11.1.-	Ethyl (4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *, <i>E</i>)-4-ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoate (13a)	892
5.3.11.2.-	(5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-5-Ethyl-6-isobutyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-one (14)	893
5.3.12.-	Description of the 4-hydroxy-2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs 10	894
5.3.12.1.-	Methyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylate (10b)	896
5.3.13.-	Description of the THPs 16-21 obtained from derivatization of bicycles	897
5.3.13.1.-	(2 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2,6-diisobutyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxamide (16a)	898

5.3.13.2.-	(2 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2,6-dimethyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxamide (16b).....	900
5.3.13.3.-	(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-3-Ethyl-5-(hydroxymethyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ol (17a).....	901
5.3.13.4.-	(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-3-Ethyl-5-(hydroxymethyl)-2,6-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ol (17b).....	903
5.3.13.5.-	(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-3-Ethyl-5-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-ol (18a).....	907
5.3.13.6.-	(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl-4-(((2-hydroxyethyl)carbonyl)oxy)-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylic acid (19a).....	909
5.3.13.7.-	(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxylic acid (20a).....	912
5.3.13.8.-	(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl-4-hydroxy- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carboxamide (21a).....	916
5.3.14.-	Description of the β,γ -unsaturated carboxylic acids 26	917
5.3.14.1.-	But-3-ynoic acid (26a).....	918
5.3.14.2.-	Pent-3-ynoic acid (26b).....	919
5.3.15.-	Description of the γ,δ -unsaturated carbonyl compounds 31	920
5.3.15.1.-	Methyl pent-4-enoate (31a).....	920
5.3.15.2.-	3-(Pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (31b).....	922
5.3.16.-	Description of the aldols 27	924
5.3.16.1.-	Methyl (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-2-allyl-3-hydroxy-5-methylhexanoate (27a).....	924
5.3.16.2.-	3-((2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-2-Allyl-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (27b).....	925
5.3.17.-	Description of oxepanes 28	927
5.3.17.1.-	Methyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,7 <i>R</i> *)-5-chloro-2,7-diisobutyloxepane-3-carboxylate (28a-Cl).....	928
5.3.18.-	Description of the 3-(<i>N</i> -acyl oxazolidin-2-one)-THPs 15	929
5.3.18.1.-	(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (15b-(R)-Bn).....	932
5.3.18.2.-	(<i>S</i>)-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (15b-(S)-i-Pr).....	933
5.3.18.3.-	(<i>R</i>)-4-Benzyl-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dibutyl-5-ethyl-4-hydroxytetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (15n-(R)-Bn).....	938
5.3.18.4.-	(<i>S</i>)-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-Ethyl-4-hydroxy-6-methyl-2-phenethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (15q-(S)-i-Pr).....	942
5.3.18.5.-	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-Dibutyl-5-ethyl-4-hydroxytetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)-4-methyl-5-phenylloxazolidin-2-one (15n-(R,S)-(Bn,Me)).....	944
5.3.18.6.-	3-((2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,6 <i>R</i> *)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (15u).....	947

1.- Objetivos¹

1) Aplicar la ciclación de Prins al desarrollo de una metodología general orientada a la síntesis estereoselectiva de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos (**1**) partiendo de aldehídos R^3CHO y de alcoholes β,γ -insaturados portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas en la posición α (**2**).

2) Transformar los compuestos **1** en otros derivados que contengan el anillo oxigenado.

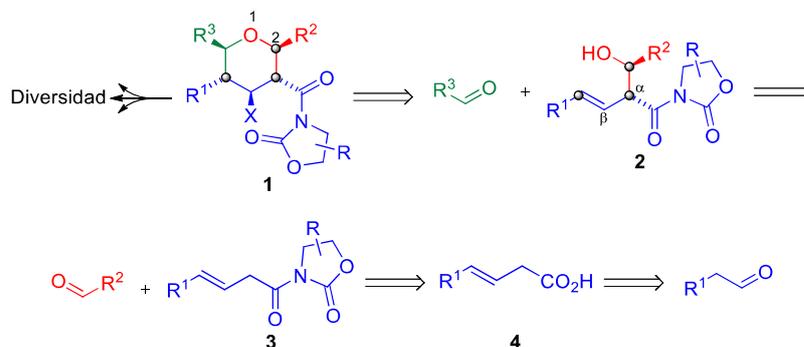
3) Estudiar la influencia, en dicha ciclación de Prins, de la naturaleza de los sustituyentes, tanto de los grupos R^1 , R^2 y R^3 provenientes de los aldehídos como del que se encuentra unido al carbonilo.

4) Modular la geometría de la insaturación y la estereoquímica de los carbonos asimétricos de los aldeoles **2** para ajustar la estereoquímica final de los tetrahidropiranos **1**.

5) Expandir los resultados de esta ciclación de Prins hacia la síntesis de fragmentos estructurales de productos naturales portadores de tetrahidropiranos densamente sustituidos.

6) Sintetizar estereoselectivamente una batería de alcoholes **2** mediante una adición aldólica de Evans partiendo de diversos aldehídos R^2CHO y de *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ -insaturadas.

7) Obtener una familia de los compuestos carbonílicos **3** a partir de aldehídos R^1CH_2CHO , previa transformación de éstos en ácidos β,γ -insaturados **4**.



Esquema 1

¹ Este capítulo recoge y amplía los resultados recientemente publicados: Álvarez-Méndez, S. J.; García, C., Martín, V. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3380-3383. Se agradece al estudiante de grado José Gregorio Clemente Barrera y al M. Sci. Samuel Delgado Hernández su estimable ayuda en la preparación de materiales de partida, así como a la M. Sci. Marta Fariña-Ramos por continuar el trabajo recogido en este capítulo.

2.- Introducción

2.1.- La ciclación de Prins como herramienta para la síntesis de tetrahidropiranos polisustituídos

2.1.1.- Aspectos generales

El anillo de tetrahidropirano (THP), también conocido como oxaciclohexano o tetrahidro-2*H*-pirano,² es un heterociclo de gran importancia en química orgánica. El THP se puede definir como una versión totalmente saturada del pirano, es decir, es un éter cíclico de seis miembros con cinco átomos de carbono y uno de oxígeno. En la **Figura 1** se representa el THP, tanto en su forma plana como en sus conformaciones tipo silla (ecuación 1), así como los distintos isómeros de sus análogos dihidropirano (DHP) y pirano (ecuación 2). Los localizadores que indican la posición de los sustituyentes sobre el anillo toman como referencia al átomo de oxígeno, indicado con el número “1”, prosiguiendo la numeración en sentido horario o anti-horario en función de la prioridad de los sustituyentes. En la ecuación 3 se indica una nomenclatura comúnmente usada cuando los THPs comparten dos de sus átomos adyacentes con otro anillo: se dirá que están *trans*-fusionados cuando los sustituyentes sobre el punto de unión se orientan hacia regiones opuestas del espacio, y *cis*-fusionados cuando adoptan una disposición espacial más cercana. Finalmente, la ecuación 4 aborda la nomenclatura habitualmente empleada para indicar la estereoquímica relativa que pueden presentar los sustituyentes portados por un THP. En el anillo de la izquierda se observa cómo dos sustituyentes sobre dos carbonos contiguos tienen una disposición *trans* cuando se orientan hacia regiones opuestas del espacio; así, el THP de ese ejemplo presenta un entorno todo-*trans*. Por el contrario, el segundo THP posee varios sustituyentes (sobre los C₂, C₃, C₄ y C₅) que adoptan una disposición *cis*, ya que se orientan hacia una misma región del espacio. También es importante señalar que los términos *cis* y *trans* se emplean para indicar si los sustituyentes sobre las posiciones de cierre de anillo se encuentran hacia el mismo (THP de la izquierda) o distinto lado (THP de la derecha), respectivamente. También es frecuente emplear la terminología *syn/anti* para referirse a la estereoquímica relativa de dichos sustituyentes sobre los carbonos adyacentes al heteroátomo del anillo. Así, se puede decir que el THP de la izquierda presenta un cierre *cis* o *syn*, mientras que el de la derecha tiene un cierre *trans* o *anti*. Dado que ambos términos son correctos, conviene señalar que a lo largo de esta tesis se empleará la nomenclatura *cis/trans*.

² Como adaptación en español del nombre en inglés generado por el software PerkinElmer ChemBioDraw® versión 13.0.0.3015. El nombre IUPAC para este compuesto es oxano.

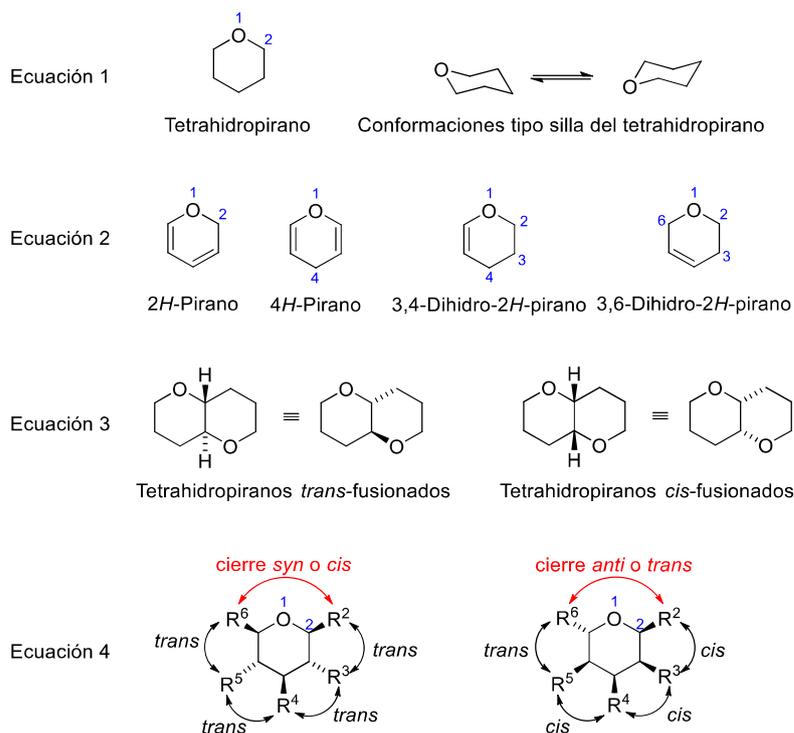


Figura 1

Los THPs forman parte de la estructura de un elevado número de productos naturales, procedentes tanto de fuentes terrestres como marinas, muchos de los cuales presentan actividad biológica. Además, se ha demostrado que algunos THPs muestran bioactividad por sí mismos, o que su inclusión en algunos fármacos mejora la eficacia de éstos. Un ejemplo es la inclusión de un THP en el darunavir, un fármaco antirretroviral que actúa como inhibidor de las proteasas³ y que se utiliza como tratamiento contra el sida, ya que el virus de la inmunodeficiencia humana depende de las proteasas en sus ciclos reproductivos.⁴ Por tanto, se puede afirmar que los THPs poseen un alto valor desde el punto de vista farmacológico, lo que ha motivado el desarrollo de variadas estrategias sintéticas para su obtención, tales como el reagrupamiento de Claisen de enolatos de éster, la expansión de anillo de tetrahidrofuranos, 1,5-ciclaciones, iodolactonizaciones, reacciones de apertura y cierre de epóxidos, ciclaciones de hetero-Diels-Alder y un largo etcétera.⁵ Numerosos esfuerzos se han dedicado también para sintetizar THPs, así como otros oxaciclos de mediano tamaño, *trans*-fusionados presentes en

³ Las proteasas son enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas.

⁴ Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Fut. Med. Chem.* **2011**, *3*, 1181-1197.

⁵ Para una revisión bibliográfica sobre distintos métodos para sintetizar THPs, ver: (a) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683-2723; (b) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362. Para una revisión bibliográfica sobre la aplicación de la unión/reagrupamiento de Petasis-Ferrier en la construcción de THPs en la síntesis de productos naturales, ver: (c) Smith, A. B., III; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675-687. Para una visión de conjunto de las estrategias para la formación de THPs en la síntesis de productos naturales durante los años 2001-2006 y 2007-2014, ver: (d) Nasir, N. M.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3323-3335; (e) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *9*, 2045-2053. Para una revisión bibliográfica de los variados esfuerzos sintéticos dirigidos a construir el THP (anillo "B") que presentan las briostatinas, ver: (f) Gao, L.; Lu, J.; Song, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10211-10220. Para una revisión bibliográfica sobre la síntesis de THPs, y otros oxaciclos de distinto tamaño, a través de una oxa-heterociclación catalizada por Pd, ver: (g) Muzart, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *319*, 1-29.

poliéteres cíclicos de origen marino.⁶ De entre la variedad de estrategias empleadas para acceder a THPs, la ciclación de Prins se ha convertido, en los últimos años, en una herramienta imprescindible para sintetizar estas estructuras, convirtiéndose en un tema recurrente en la bibliografía científica, tanto en forma de trabajos metodológicos como de aplicaciones sintéticas.⁷

Los acetales y alcoholes homoalílicos son precursores habituales de los THPs en la ciclación de Prins. Antes de entrar en detalle sobre la ciclación de Prins de estos sustratos, conviene matizar un detalle sobre el término “alcohol homoalílico”, ya que también hubiese sido válido hablar de “alcohol β,γ -insaturado”. Dado que ambos términos son habituales en la literatura científica, y se usarán de forma indistinta a lo largo de esta memoria, hagamos un breve paréntesis para correlacionar estas denominaciones de alcoholes portadores de insaturaciones, y así evitar posibles confusiones sobre la nomenclatura.

En los compuestos carbonílicos insaturados, es frecuente que la posición de la insaturación se indique con letras griegas, de forma que a la posición inmediatamente contigua al carbonilo se le asigna “ α ”, a la siguiente “ β ” y así sucesivamente (por ejemplo, en la **Figura 2** se puede apreciar que el 2-*E*-butenal (**i**) es un aldehído α,β -insaturado). Por extrapolación de esa explicación, el 2-*E*-buten-1-ol (**ii**), que es el alcohol que se obtendría por reducción del aldehído **i**, sería un alcohol α,β -insaturado o alcohol alílico (**Figura 2**). De esta forma, encontramos también alcoholes β,γ -insaturados u homoalílicos (**iii**) y alcoholes γ,δ -insaturados o bishomoalílicos (**iv**). Análogamente, cuando la insaturación es un triple enlace se podría hablar de alcoholes α,β -insaturados o propargílicos (**v**), de alcoholes β,γ -insaturados u homopropargílicos (**vi**) y alcoholes γ,δ -insaturados o bishomopropargílicos (**vii**). Dado que, estrictamente, tanto **ii** como **v** se podrían denominar alcoholes α,β -insaturados,⁸ el término alílico o propargílico aporta más información sobre la naturaleza de la insaturación. Esta divagación puede resultar trivial al lector, pero lo cierto es que en la bibliografía química se puede encontrar una variante en la nomenclatura de los alcoholes insaturados que se basa en asignar “ α ” a la posición contigua al hidroxilo, “ β ” a la siguiente y así sucesivamente, tal y como se recoge en la **Figura 2** para el compuesto **viii**.⁹ A lo largo de esta memoria, siempre

⁶ (a) Fuwa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 1401-1420; (b) Nakata, T. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 159-172; (c) Morten, C. J.; Byers, J. A.; Van Dyke, A. R.; Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3175-3192; (d) Sasaki, M.; Fuwa, H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 401-426; (e) Inoue, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4379-4405; (f) Marmsäter, F. P.; West, F. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4346-4353; (g) Mori, Y. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 849-852.

⁷ (a) McDonald, B. R.; Scheidt, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1172-1183; (b) Greco, S. J.; Fiorot, R. G.; Lacerda, V., Jr.; dos Santos, R. B. *Aldrichim. Acta* **2013**, *46*, 59-67; (c) Han, X.; Peh, G.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *7*, 1193-1208; (d) Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445; (e) Crane, E. A.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316-8326; (f) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925-957. Para una revisión bibliográfica sobre la síntesis de THPs y otros oxaciclos mediante el tándem ciclación de Prins/reagrupamiento pinacolínico, y su aplicación a la síntesis de productos naturales, ver: (g) Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143-7157.

⁸ <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/unsaturated+alcohols> (consultada a fecha 26 de mayo de 2016).

⁹ (a) Kimura, T.; Shoda, R.; Taniguchi, N.; Kamikawa, K.; Uemura, M. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1829-1835; (b) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Vata, M. *J. Chem. Res.* **1998**, 484-485.

que se usen letras griegas para indicar la posición de una insaturación respecto a un alcohol, se adoptará el criterio mostrado en los compuestos **ii-vii**.

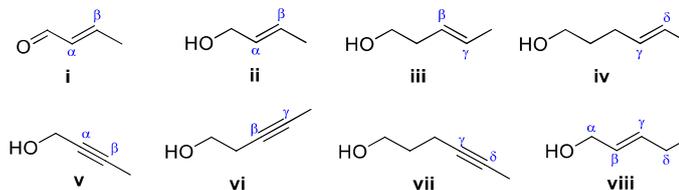
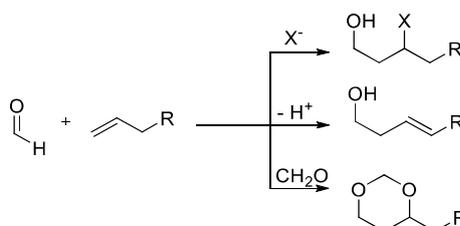


Figura 2

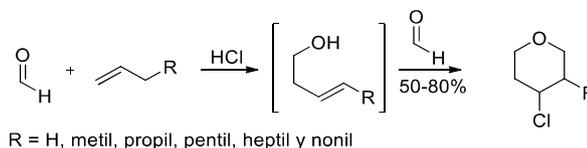
2.1.2.- Un paseo histórico por la ciclación de Prins

La reacción de Prins fue descubierta en 1919 por el químico holandés Adriaan Hendrik Johan Prins.¹⁰ Originalmente consistía en la condensación, catalizada por ácidos minerales, de olefinas con metanal en medio acuoso o en disolución de ácido acético, generando distintos productos en función de las condiciones de reacción (**Esquema 2**).



Esquema 2

Varias décadas más tarde, Hanschke detectó la formación de THPs a través de la reacción de Prins.¹¹ Posteriormente, Stapp llevó a cabo dicha reacción empleando ácidos anhídros y observó la formación de 3-alkil-4-halo-THPs (**Esquema 3**).¹² Obtuvo seis productos diferentes (R = H, metil, propil, pentil, heptil y nonil) como mezclas *cis/trans* y con rendimientos del 50-80%, proponiendo que la ciclación ocurría vía formación de un alcohol homoalílico. Cuando la reacción de Prins conduce a productos cíclicos, tal y como ocurre en estos ejemplos, recibe el nombre de ciclación de Prins.



R = H, metil, propil, pentil, heptil y nonil

Esquema 3

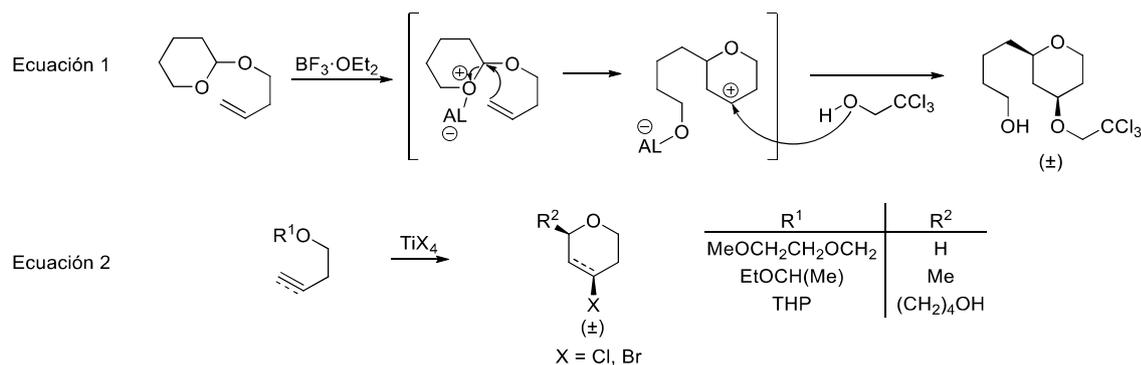
Pese a lo novedoso de esta observación, el trabajo de Stapp cayó en el olvido durante más de una década, hasta que, a mitad de los años 80, aparecieron nuevas investigaciones concernientes a la construcción de THPs. De forma independiente y casi simultánea, los grupos de Kay y Thomson publicaron la síntesis, promovida por ácidos de Lewis, de THPs a partir de

¹⁰ Prins, H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 64-74, 1072-1073, 1510-1526.

¹¹ Hanschke, E. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053-1061.

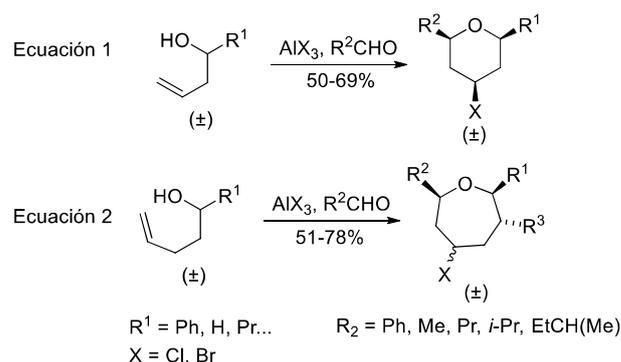
¹² Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.

alcoholes homoalílicos protegidos como acetales mixtos. Kay *et al.* describieron el ataque intramolecular de la olefina terminal del alcohol homoalílico sobre el acetal empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, con posterior captura intermolecular del carbocatión por parte del 2,2,2-tricloroetan-1-ol empleado como disolvente (**Esquema 4**, ecuación 1).¹³ Por su parte, el grupo de Thomson trabajó también con el 3-buten-1-ol, pero varió la naturaleza del acetal mixto y del ácido de Lewis: el uso de tetracloruro o tetrabromuro de titanio les permitió acceder a los 4-halo-THPs correspondientes (**Esquema 4**, ecuación 2). Análogamente, al partir de los alcoholes homopropargílicos obtuvieron los derivados insaturados del THP.¹⁴



Esquema 4

El número de sustituyentes que se logró introducir en el THP a través de una ciclación de Prins aumentó al cabo de unos pocos años. El grupo de Taddei accedió a THPs 2,4,6-*cis*-trisustituídos, con buenos rendimientos y de forma diastereoselectiva, empleando aldehídos aromáticos y alifáticos, alcoholes homoalílicos secundarios y tricloruro o tribromuro de aluminio (**Esquema 5**, ecuación 1).¹⁵ Este trabajo implicó el acceso a THPs a partir de la condensación directa entre un alcohol β,γ -insaturado y un aldehído en vez de un acetal. Además, al aplicar su metodología a alcoholes bishomoalílicos, accedieron a oxepanos con rendimientos similares (ecuación 2).



Esquema 5

Sin embargo, hay que esperar hasta finales de los años 90 para que se produzca un verdadero progreso en el estudio y aplicación de la ciclación de Prins. En esa época, la continua

¹³ Kay, I. T.; Williams, E. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5915-5918.

¹⁴ Bunelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thomson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2653-2654.

¹⁵ Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 913-915.

mejora de las técnicas de aislamiento, purificación y elucidación estructural, así como la informatización de la ciencia, permitió una proliferación de nuevos productos naturales en la literatura científica. Dado que muchos de estos metabolitos secundarios portaban THPs y mostraban importantes bioactividades, la industria farmacéutica no tardó en interesarse por ellos, y en ese contexto las metodologías que permitían sintetizar oxaciclos, y entre ellas la ciclación de Prins, adquirieron un rol principal. Esta afirmación se puede demostrar fácilmente mediante la búsqueda del término “Prins” en SciFinder®.¹⁶ En el gráfico de la **Figura 3** se representa el número de publicaciones frente al año de publicación de las mismas, abarcando el periodo comprendido entre 1988 (año en que se publicó el trabajo de Taddei)¹⁵ y 2015, ambos inclusive. Se observa una clara tendencia general creciente en el número de publicaciones anuales que versan sobre esta reacción. Además, se debe tener en cuenta que en la búsqueda se han limitado las referencias a aquellas que contienen el término “Prins” únicamente en el título y en la reseña: existen muchas publicaciones en las que se accede a oxaciclos mediante procesos de tipo Prins, aunque en ningún momento queden definidos explícitamente como ciclación de Prins o incluidos en el título del trabajo.

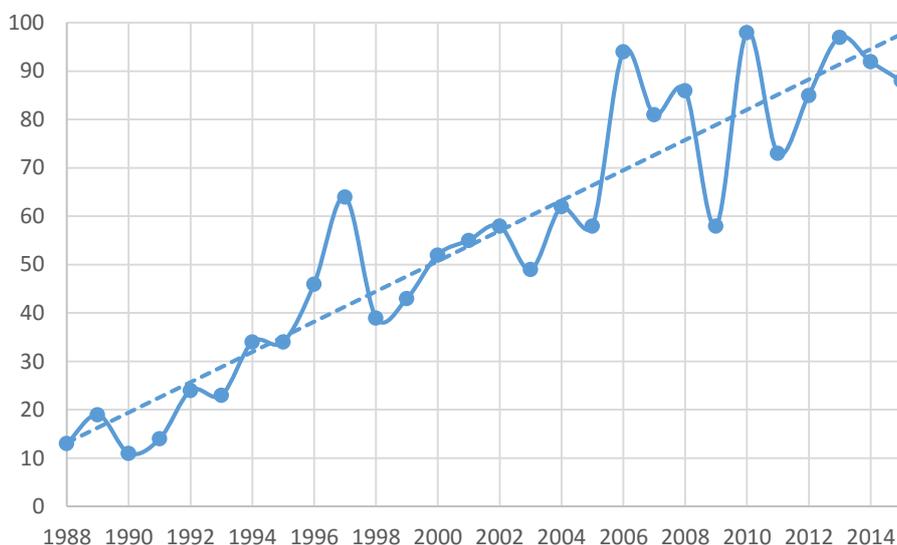


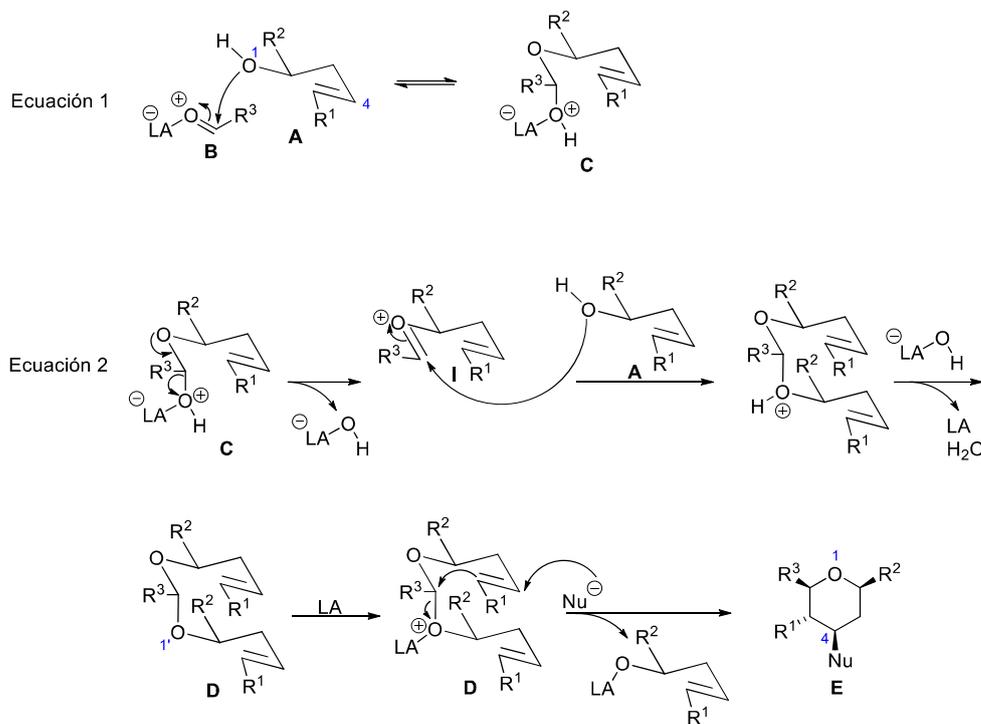
Figura 3

La frontera del nuevo milenio trajo consigo varios trabajos que ahondaron en el mecanismo de la ciclación de Prins. Ya se había observado que, cuando se combinaban alcoholes homoalílicos y aldehídos en presencia de ácidos de Lewis, los THPs obtenidos venían acompañados, en ocasiones, por algunos subproductos dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. Estos subproductos tienen su origen en un proceso competitivo de la ciclación de Prins: un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico del tipo oxonia-Cope. La comprensión de este reagrupamiento, descubierto y desarrollado a finales de los años 90 por

¹⁶ La búsqueda se realizó a través de la siguiente secuencia: se introdujo el término “Prins” en el apartado de búsqueda “*Research Topic*”; se seleccionaron sólo las referencias que mostraban “Prins” en el título del trabajo o en la reseña (“*as entered*”); se analizó por año de publicación (“*analyze by*”, y después “*publication year*”); se escogió “*show more*” para ver todos los resultados; se ordenaron por orden cronológico (“*sort by*”, y luego “*natural order*”); finalmente se exportaron como hoja de cálculo. La búsqueda se llevó a cabo el 2 de enero de 2016, y el tratamiento de los datos con Microsoft Excel permitió la elaboración del gráfico mostrado en la **Figura 3**.

Nokami *et al.*,¹⁷ es vital para poder minimizar la formación de subproductos y la pérdida de exceso enantiomérico cuando se parte de sustratos quirales. A continuación, se detalla un análisis mecanístico general de lo que ocurre, o puede llegar a ocurrir, cuando se combina un alcohol homoalílico con un aldehído en presencia de un ácido de Lewis (LA, por sus siglas en inglés) y de un nucleófilo (Nu).

Tomemos como sustrato modelo un alcohol homoalílico secundario con un doble enlace con isomería *E* y dos sustituyentes generales R¹ y R² en las posiciones 5 y 2, respectivamente (**A**, ver **Esquema 6**, ecuación 1).¹⁸ En primer lugar, tendrá lugar la adición nucleofílica del alcohol **A** sobre el carbonilo del aldehído R³CHO (**B**), activado por el LA, para formar el hemiacetal **C** (ecuación 1). Lo que se narra a continuación se recoge en la ecuación 2 y conduce al THP **E**, pero conviene matizar que no es el proceso mecanístico habitual: el hemiacetal **C** puede sufrir, previa formación del ion oxocarbenio **I**, el ataque de otra molécula del alcohol de partida **A**, liberándose una molécula de H₂O y formándose el acetal homoalílico **D**; éste puede ser aislado o recibir, en el propio medio de reacción, el ataque de un nucleófilo, previa activación del O₁ por el LA, para originar el THP **E** mediante una ciclación de Prins.¹⁹



Esquema 6

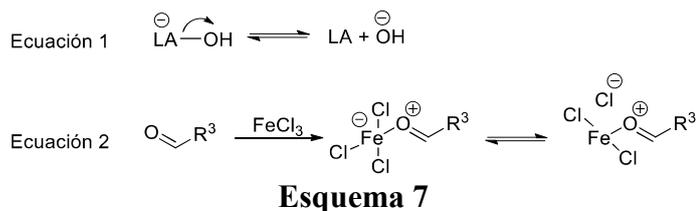
Este es un buen momento para señalar que en la bibliografía química aparecen diferentes esquematizaciones del mecanismo de las ciclaciones de Prins, y que en esta discusión se ha

¹⁷ Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuura, H.; Sumida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6609-6610.

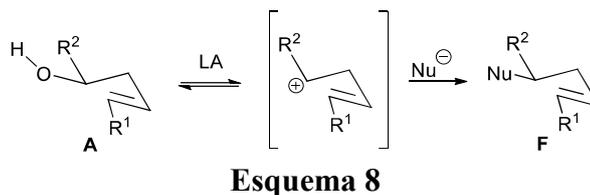
¹⁸ A lo largo de la presente discusión mecanística, la numeración de los alcoholes y de los THPs finales se ha asignado de forma que los sustituyentes idénticos en ambos se encuentren sobre átomos con el mismo localizador.

¹⁹ Purino, M. A. Desarrollo y Estudios Mecanísticos de Nuevos Procesos Catalizados por Sales de Fe(III). Aplicación en la Síntesis de Heterociclos de Diverso Tamaño. Tesis doctoral, Universidad de La Laguna, España, 2013. Páginas 120-121.

optado por mantener al LA presente en todo momento.²⁰ También se debe tener en cuenta que el LA, que es el promotor de la reacción, puede encontrarse en cantidades subestequiométricas y actuar como catalizador, por lo que la especie $\ominus\text{LA-OH}$ puede disociarse en cualquier momento para regenerar el LA en su forma neutra y el anión hidróxido (**Esquema 7**, ecuación 1). Igualmente, se debe tener presente que cuando se utilizan cantidades estequiométricas de algunos LAs (FeCl_3 , por ejemplo), éstos pueden actuar, además de como promotores de la reacción, como fuente del nucleófilo que posteriormente se incorporará en la posición 4 del THP (ecuación 2).



Pero retomemos el alcohol modelo **A** para seguir profundizando en los aspectos mecanísticos que explican la formación de productos en los procesos tipo Prins. Cuando R^2 es un grupo dador de electrones, puede ocurrir otro proceso que fue descrito por el grupo de Willis: activado por el LA, el hidroxilo del alcohol **A** se convierte en un mejor grupo saliente, por lo que habilita la formación de un carbocatión sobre el carbono secundario, estabilizado por R^2 , permitiendo así la entrada del nucleófilo en esa posición para generar **F** (**Esquema 8**).²¹



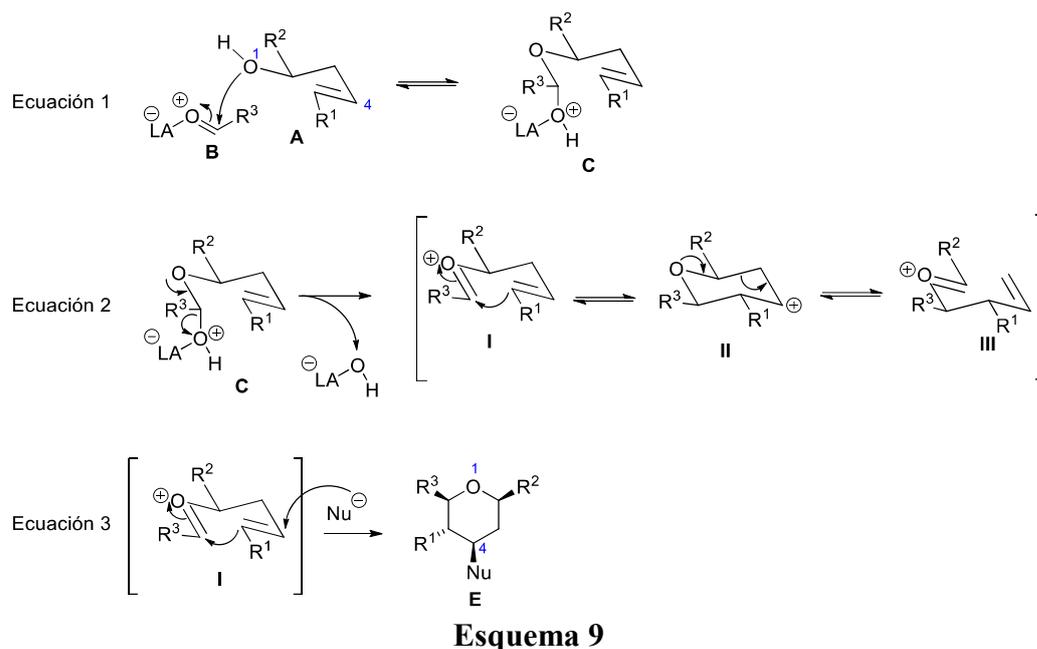
El **Esquema 9** nos adentra en los procesos más sustanciosos del mecanismo: los que conducen a la formación de los ansiados THPs. La ecuación 1 nos recuerda la formación del hemiacetal **C** a partir de la adición nucleofílica del alcohol sobre el aldehído activado. En la ecuación 2 se recoge la reacción de eliminación que ocurre sobre el hemiacetal **C** y que, por un lado, genera el intermedio de reacción **I**, y por otro lado, libera la especie $\ominus\text{LA-OH}$ (nótese que si este proceso fuese catalizado por un ácido prótico del tipo HX , lo que se desprendería sería una molécula de H_2O). El proceso de interconversión de los intermedios **I-III** es lo que se conoce como reagrupamiento oxonia-Cope y, por lo general, es un proceso más rápido que la ciclación de Prins.²² En la ecuación 3 se representa el ataque de un nucleófilo sobre el intermedio **I**, lo que genera el THP **E**. Es importante resaltar que la geometría del alqueno controla la configuración del producto final: un *E*-alqueno, tal como **A**, coloca al sustituyente R^1 en posición ecuatorial en el THP **E**, mientras que si **A** fuese un *Z*-alqueno, R^1

²⁰ Para un completo y detallado mecanismo de la reacción, ver: Kataoka, K.; Ode, Y.; Matsumoto, M.; Nokami, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2471-2483.

²¹ Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407-3410.

²² Se ha demostrado que se produce la formación de estos intermedios carbocatiónicos, así como la del mostrado en el **Esquema 8**, por captura de los mismos con C-nucleófilos; para más detalle, ver: Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; Parker, G. D.; Roe, R.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2005**, *29*, 3727-3729.

ocuparía la posición axial.²³ Además, el grupo R³ va a adoptar una disposición ecuatorial para minimizar la interacción 1,3-diaxial con el H que está sobre el C unido a R².²⁴ Al combinar las ecuaciones 2 y 3, también se deduce que cualquiera de los intermedios de la reacción (**I-III**) son capaces de generar el THP **E**, lo que implica que el reagrupamiento oxonia-Cope no supone *per se* un problema en la síntesis del THP **E**.²⁵ Además, el atrape nucleofílico del carbocatión **II** para generar el THP **E** no es un proceso reversible, a no ser que el nucleófilo empleado sea, también, un buen grupo saliente y se trate el THP en condiciones de solvólisis en presencia de otro nucleófilo, lo que permitiría la regeneración del carbocatión **II** a través de una fragmentación de Grob.²⁶



Entonces, ¿por qué el reagrupamiento oxonia-Cope conduce a la formación de subproductos de reacción? El problema, que se aborda en el **Esquema 10**, surge cuando la especie $\ominus\text{LA-OH}$, liberada al medio de reacción cuando se forma el ion oxocarbenio (véase la ecuación 2 del **Esquema 9**), reacciona con el intermedio **III** para generar un hemiacetal que conduce a la formación del alcohol **F** y del aldehído **G** (**Esquema 10**, ecuación 1). De esta forma, tenemos en el medio de reacción dos alcoholes homoalílicos (**A** y **F**) y dos aldehídos diferentes (**B** y **G**), lo que incrementa la cantidad de procesos laterales que pueden tener lugar. Por ejemplo, en la ecuación 2 del **Esquema 10** se muestra cómo el alcohol de partida **A** reacciona con el nuevo aldehído **G** para generar el ion oxocarbenio **IV**, que a su vez sufre el ataque del nucleófilo dando lugar al THP **H**. Este THP **H** difiere de **E** en el sustituyente que porta en la posición 6. Pero el problema no termina aquí: la ecuación 3 del **Esquema 10** ilustra cómo el intermedio **IV** puede sufrir un nuevo reagrupamiento oxonia-Cope para dar lugar al

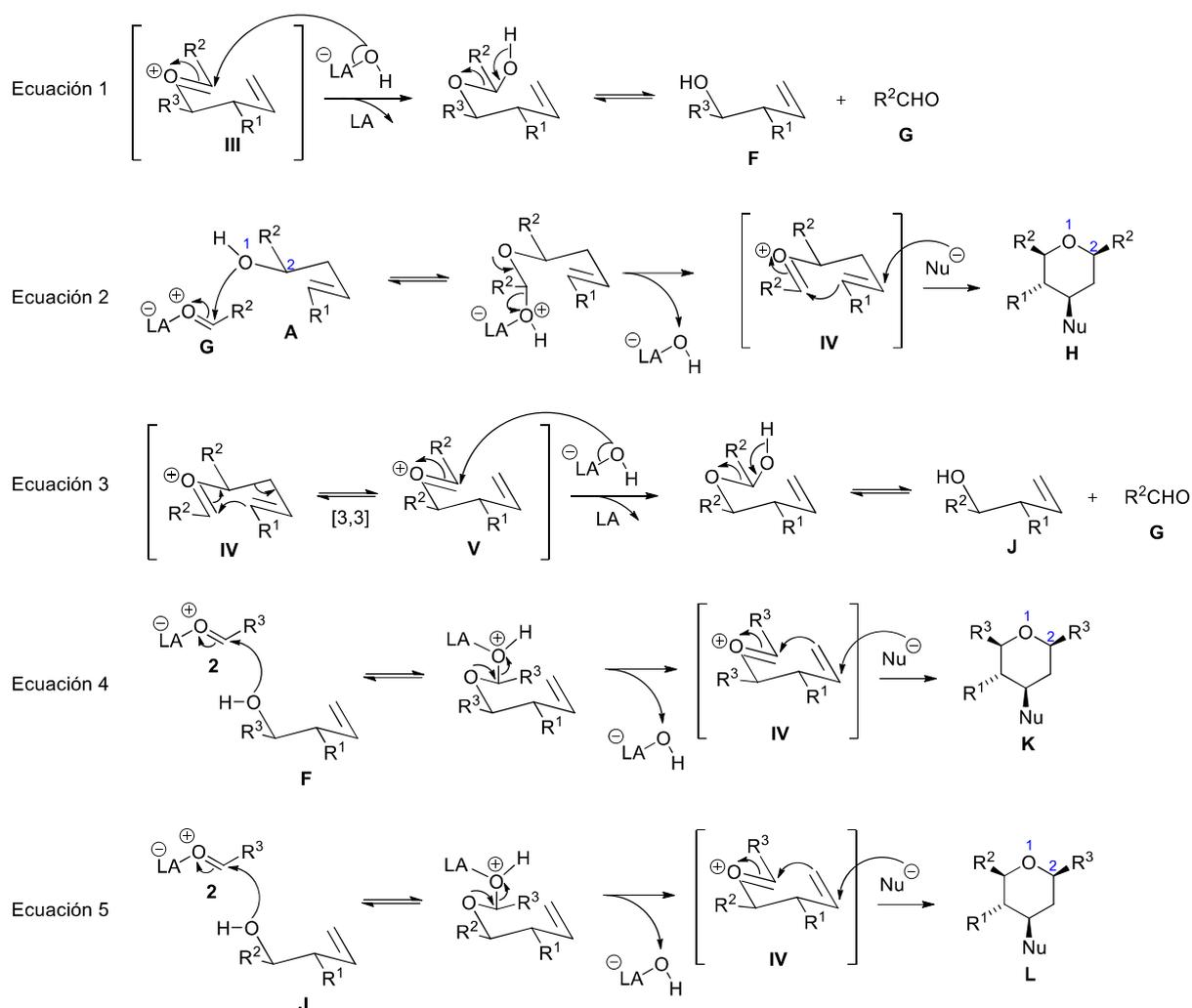
²³ (a) Barry, C. St. J.; Crosby, S. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429-2432; (b) Yang, X.-F.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739-747; (c) Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4679-4686; (d) Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 275-277.

²⁴ Kishi, Y.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *1*, 103-109.

²⁵ Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818.

²⁶ Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2175-2178.

catión oxocarbenio **V**, que al recibir la adición nucleofílica del anión hidróxido libera el aldehído **G** y genera un nuevo alcohol homoalílico (**J**) diferente a los dos ya existentes en el medio de reacción (**A** y **F**). Cualquiera de los alcoholes generados en el medio (**F** y **J**) puede reaccionar con el aldehído inicial **B**, proporcionando dos nuevos THP, **K** y **L** respectivamente (**Esquema 10**, ecuaciones 4 y 5). Además de esta situación en la que se puede producir un “intercambio de cadenas” en las posiciones 2 y 6 del THP, los sustratos quirales pueden sufrir racemización como consecuencia de este proceso: nótese que si $R^1 = H$ (o sea, que el alcohol homoalílico de partida **A** es una olefina terminal), los alcoholes **A** y **J** son entonces enantiómeros, y los THPs que se obtienen a partir de ellos, **E** y **L** respectivamente, también son enantiómeros.²⁷



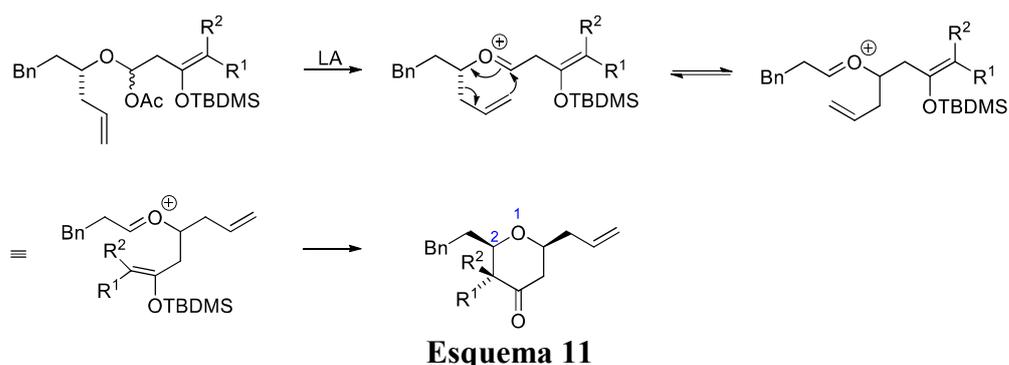
Esquema 10

El mecanismo detallado hasta aquí es general, pero la formación de los distintos productos es muy dependiente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del sustrato y de la naturaleza del LA empleado.²⁸ Aun así, el mecanismo nos permite extraer una valiosa

²⁷ (a) Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640-13648; (b) Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *22*, 3919-3922.

²⁸ Véase por ejemplo el efecto de los reagrupamientos oxonia-Cope en la ciclación de Prins con alcoholes homoalílicos portadores de silicio en la posición β : Roush, W. R.; Dilley, G. J. *Synlett*, **2001**, SI, 955-959.

información para la predicción de los productos de reacción. Por ejemplo, si el alcohol de partida **A** posee un R^2 electrón-donante, tal como un anillo aromático electrónicamente enriquecido, el reagrupamiento oxonia-Cope se verá favorecido (**Esquema 9**, ecuación 2), y el intermedio **III**, estabilizado por resonancia, conducirá a la formación de un THP con idénticos grupos R^2 en las posiciones 2 y 6, tal como **H** (**Esquema 10**, ecuaciones 1 y 2). Por el contrario, grupos R^2 que sean electrón-atrayentes conducen a una estabilización del oxocarbenio **I** (**Esquema 9**, ecuación 2) y, por tanto, minimizan el reagrupamiento oxonia-Cope y la formación de subproductos.²⁹ Todos estos estudios referentes al mecanismo de la reacción nos ofrecen una plataforma de conocimiento excepcional para poder racionalizar y, por tanto, modular, los productos que se pueden obtener a partir de la ciclación de Prins. De hecho, me gustaría animar al lector a dejar a un lado los prejuicios que quizás haya adquirido al leer estas líneas sobre el reagrupamiento oxonia-Cope como proceso lateral a la ciclación de Prins: lejos de demonizar este proceso, el grupo de Rychnovsky lo utilizó como una elegante estrategia para sintetizar 4-tetrahidropiranonas 2,6-disustituidas portadoras, además, de un centro cuaternario en la posición 3 del anillo (**Esquema 11**).³⁰ Ya lo decía John Lennon en *Watching the wheels* (1980): “there’s no problem, only solutions”.

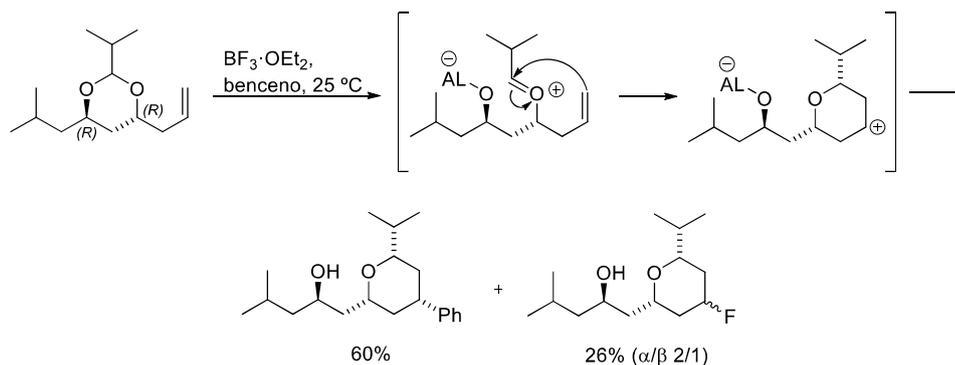


Una vez explicada la introducción de cadenas de variada naturaleza en diferentes posiciones del THP, se estudiarán algunos ejemplos de la síntesis de THPs con distintas funcionalidades en la posición 4, como los desarrollados por el grupo de Rychnovsky a través de la reacción de Prins-Friedel-Crafts, cuyo uso se ha extendido en los últimos años. Al llevar a cabo la ciclación de Prins de un acetal mixto, en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ y empleando benceno como disolvente, el carbocatión generado en la posición 4 del THP es atrapado, principalmente, por el benceno a través de una alquilación de Friedel-Crafts, dejando el grupo arilo en posición ecuatorial; el otro THP obtenido en el proceso presenta un átomo de F en la posición 4, como consecuencia del atrape del carbocatión por un fluoruro procedente del LA (**Esquema 12**).³¹

²⁹ (a) Jasti, R.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939-9945; (b) Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.

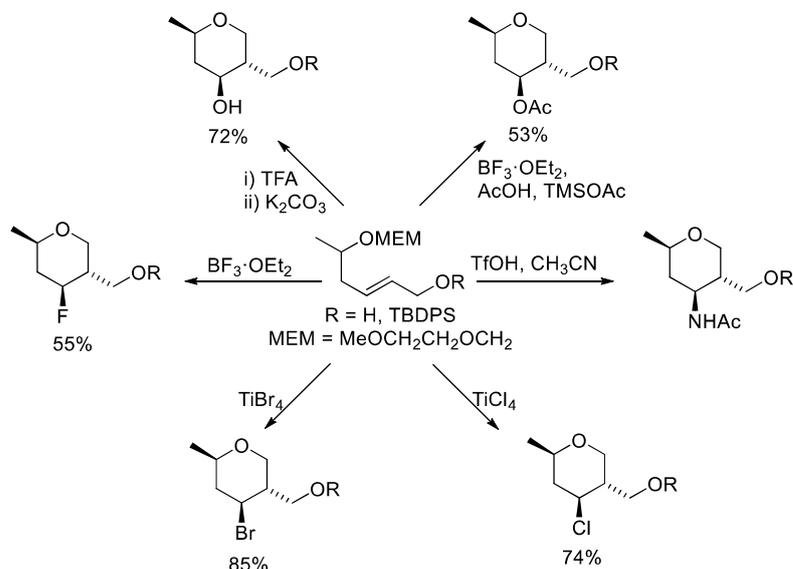
³⁰ Dalgard, J. E.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15662-15663.

³¹ Hu, Y.; Skalizky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8679-8682.



Esquema 12

El grupo de Willis publicó en 2001 un trabajo que permite admirar la flexibilidad de la ciclación de Prins en cuanto a la versatilidad de nucleófilos que admite.³² Estudiaron la formación diastereoselectiva de THPs 2,4,5-trisustituídos partiendo de un acetal homoalílico, y accedieron a diferentes sustituyentes en la posición 4 del THP variando las condiciones de reacción. Así, empleando distintos LAs y nucleófilos, se accedió a grupos funcionales tan variados como halógenos (F, Cl y Br), OH, OAc e incluso NHAc (**Esquema 13**). De hecho, la utilización de un nucleófilo nitrogenado supuso el punto de partida de una nueva vertiente de la ciclación de Prins, habitualmente denominada de Prins-Ritter, que permite el acceso a interesantes plataformas portadoras de sustituyentes nitrogenados en posición *para* al oxígeno del anillo de THP.³³



Esquema 13

Pero no sólo se puede controlar la naturaleza del sustituyente que se introduce en la posición 4, sino también su estereoquímica. Por ejemplo, el grupo de Rychnovsky describió la introducción de átomos de bromo y yodo en la posición 4 del THP de forma axial³⁴ y, además,

³² Al-Mutairi, E. H.; Crosby, S. R.; Darzi, J.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2001**, 9, 835-836.

³³ Algunos avances en las ciclaciones de Prins-Ritter pueden consultarse en la siguiente revisión bibliográfica: Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1, 19-28.

³⁴ Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9904-9905.

describió que la estereoselectividad con la que se produce el atrape del carbocatión por parte del nucleófilo es dependiente de la reactividad tanto del nucleófilo como del electrófilo: cuanto mayor sea la reactividad de cualquiera de ellos, mayor es la proporción que se obtiene del THP con el sustituyente en 4 en axial.^{29a}

Finalicemos este recorrido cronológico por los hitos más relevantes de la ciclación de Prins enumerando varios LAs, algunos de uso muy extendido y otros más novedosos, que pueden promover la ciclación de Prins: sales de In,^{35a} B(C₆F₅)₃,^{35b} BF₃·OEt₂, M(OTf)₃ (M = Sc, In, Yb), TsOH, CSA, ácido benzoico,^{35c} montmorillonita K10,^{35d} sales de Fe,^{35e} I₂,^{35f} sales de Re (VII),^{35g} líquidos iónicos con propiedades de ácidos de Brønsted,^{35h} Ce(NO₃)₃·6H₂O ¡en medio acuoso!,³⁵ⁱ Hg(OTf)₂,^{35j} y un vasto etcétera. Incluso se ha estudiado el efecto sinérgico que muestran algunos ácidos de Lewis y de Brønsted cuando se emplean de forma conjunta como promotores de la ciclación de Prins.³⁶

En resumen, hemos visto que a lo largo del tiempo la ciclación de Prins se ha convertido en una poderosa aliada para acceder a oxaciclos de 6 miembros. En los últimos años, en nuestro grupo de investigación se ha utilizado esta herramienta para el estudio y síntesis de THPs diferentemente sustituidos,³⁷ mostrando actualmente un especial interés en aquellos con un patrón de sustitución elevado. No obstante, cabe destacar que la ciclación de Prins también ha encontrado su utilidad en la síntesis de ciclos oxigenados de diverso tamaño, tales como

³⁵ (a) Cornil, J.; Gonnard, L.; Bensoussan, C.; Serra-Muns, A.; Gnam, C.; Commandeur, C.; Commandeur, M.; Reymond, S.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 761-773; (b) Reddy, B. V. S.; Ghanty, S.; Kishore, C.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4298-4301; (c) Sundar, C. S.; Reddy, M. R.; Sridhar, B.; Kumar, S. K.; Reddy, C. S.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4236-4239; (d) Dintzner, M. R. *Synlett* **2013**, *24*, 1091-1092; (e) Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *33*, 1-26; (f) Silva L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2256-2260; (g) Tadpetch, K.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4839-4842; (h) Wang, W.; Shao, L.; Cheng, W.; Yang, J.; He, M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 337-341; (i) Aubele, D. L.; Lee, C. A.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4521-4523; (j) Nishizawa, M.; Shigaraki, T.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1153-1156.

³⁶ (a) Breugst, M.; Grée, R.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9892-9897; (b) Borkar, P.; van de Weghe, P.; Reddy, B. V. S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9316-9318.

³⁷ (a) Pérez, S. J.; Purino, M.; Miranda, P. O.; Martín, V. S.; Fernández, I.; Padrón, J. I. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 15211-15217; (b) Pérez, S. J.; Miranda, P. O.; Cruz, D. A.; Fernández, I.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Synthesis* **2015**, *47*, 1791-1798; (c) Martín, T.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Synlett* **2014**, *25*, 12-32; (d) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357-360; (e) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6260-6268; (f) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Arkivoc* **2007**, *4*, 331-343; (g) Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; Martín, V. S. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 323-329; (h) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633-1636; (i) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 57-62; (j) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982. Para trabajos relacionados con la evaluación biológica de THPs sintetizados en nuestro grupo de investigación, ver: (k) León, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681-2684; (l) Carrillo, R.; León, L. G.; Martín, T.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 780-783; (m) Miranda, P. O.; León, L. G.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3135-3138.

oxepanos (7 miembros),³⁸ oxocanos (8 miembros)³⁹ y hasta oxonanos (9 miembros),^{39c} así como de sus homólogos nitrogenados⁴⁰ y sulfurados.⁴¹

2.1.3.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos

Como se ha visto hasta ahora, la ciclación de Prins es una eficiente herramienta para acceder a THPs partiendo de aldehídos y alcoholes (o acetales) homoalílicos, siendo éstos los que deben incorporar en su estructura la mayor cantidad de sustituyentes que posteriormente portará el THP. Desde un punto de vista sintético, obtener THPs que presenten al menos un sustituyente en todas y cada una de las posiciones del anillo resulta un reto muy desafiante. Sin embargo, resulta llamativo que, aunque la ciclación de Prins se haya empleado ampliamente durante los últimos años para sintetizar THPs diferentemente sustituidos, su utilización para acceder a aquellos con sustituyentes en todas las posiciones del anillo ha sido realmente muy reducida. De hecho, sólo existen algunos trabajos metodológicos en los que se sintetizan THPs pentasustituidos, pero únicamente como ejemplos puntuales dentro de metodologías dirigidas a obtener THPs con otro patrón de sustitución. Es decir, en la medida de nuestro conocimiento no existe ninguna metodología general para sintetizar estas estructuras tan importantes y encontradas frecuentemente en metabolitos secundarios. Precisamente, el hecho de formar parte de productos naturales ha permitido que se aborde la construcción de THPs pentasustituidos como un paso necesario en la ruta hacia la síntesis de los mismos, pero, nuevamente, la ciclación de Prins aparece como una herramienta puntual para lograr esos THPs, no como un instrumento general. A continuación, se muestran las distintas aproximaciones efectuadas por diversos grupos para acceder a tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos haciendo uso de ciclaciones de Prins.

³⁸ (a) Purino, M. A.; Ramírez, M. A.; Daranas, A. H.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5904-5907; (b) Castañeda, A.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5695-5707.

³⁹ (a) Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañeda, A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; Rodríguez, D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386-4399; (b) Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248-2256; (c) Overman, L. E.; Blumenkopf, T. A.; Castañeda, A.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3516-3517.

⁴⁰ Para precedentes de nuestro grupo de investigación de la síntesis de aza-ciclos de 6 miembros, ver: (a) Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *12*, 2304-2313; (b) Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840; (c) ver también las referencias 37c y 37e. Para trabajos relacionados con la evaluación biológica de estos aza-ciclos, ver: (d) Carballo, R. M.; León, L. G.; Quijano-Quinones, R. F.; Mena-Rejon, G. J.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I. *Med. Chem.* **2014**, *10*, 571-579; (e) León, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681-2684.

⁴¹ Para ejemplos recientes de la reacción de thia-Prins, ver: (a) Borah, M.; Gogoi, P.; Indukuri, K.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2641-2648; (b) Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Kanakaraju, M.; Kunwar, A. C.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6303-6308; (c) Cui, Y.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720-1723; (d) Reddy, B. V. S.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7677-7690.

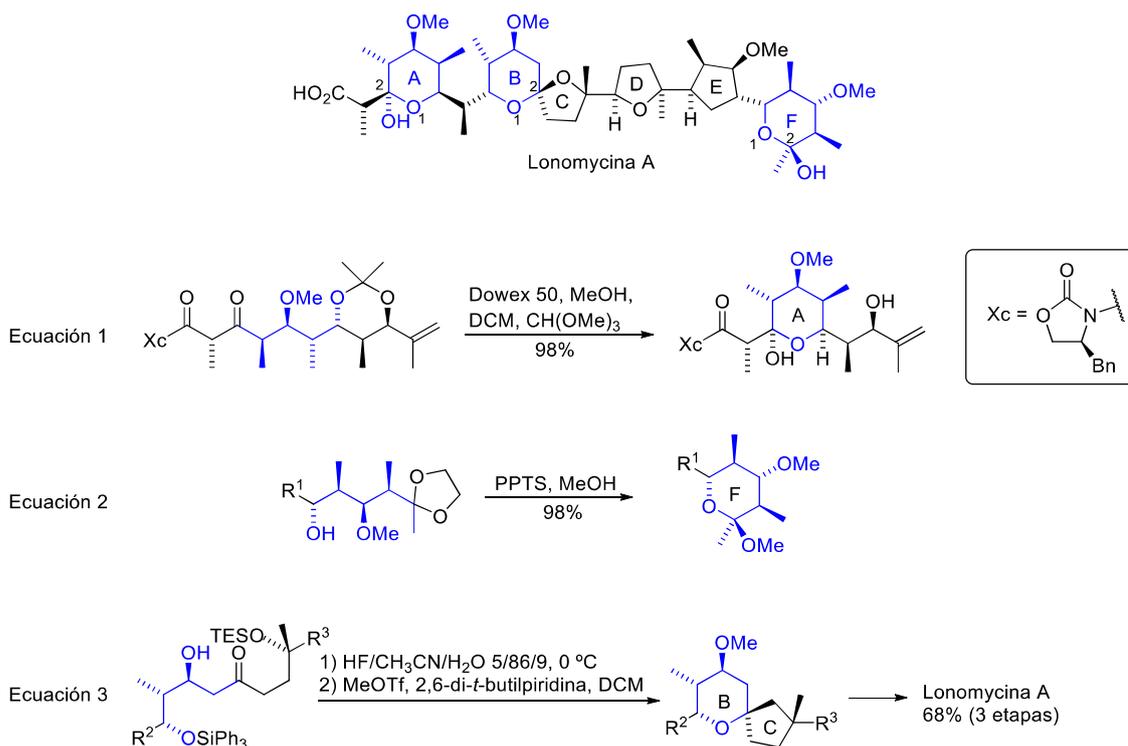
2.1.3.1.- Síntesis de la lonomycina A por Evans

Realmente, en este primer ejemplo de la síntesis de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos no se hace uso de la ciclación de Prins. No obstante, se ha considerado relevante incluirlo en esta discusión por dos motivos:

- Se hace uso de las oxazolidinonas quirales de Evans para introducir la quiralidad en la molécula, y estos auxiliares son los que inspiraron la metodología que da origen a este capítulo de la tesis.
- Se accede a los THPs haciendo uso de adiciones nucleófilas de alcoholes sobre grupos carbonilos en presencia de un medio ácido, que es el proceso químico con el que empiezan las ciclaciones de Prins y que, además, contiene los ingredientes que empleó Prins por primera vez hace casi un siglo.

Veamos, pues, la síntesis del antibiótico lonomycina A (**Esquema 14**) publicada por el grupo de Evans en 1995.⁴² El esqueleto de la lonomycina A muestra seis oxaciclos, numerados A-F, de los cuales la mitad son THPs y la otra mitad tetrahidrofuranos. El THP B es 2,2,4,5,6-pentasustituido y muestra un acetal en su C₂. Los THPs A y F poseen un sustituyente en cada una de las posiciones del anillo, y en ambos casos el C₂ es también un carbono cuaternario ya que está unido a un hidroxilo, formando un hemiacetal. En el anillo A todos los sustituyentes están colocados en posición ecuatorial excepto el metilo sobre el C₅ y el hidroxilo sobre el C₂. Por su parte, en el THP F todos los sustituyentes están colocados en posiciones ecuatoriales excepto el OH sobre el C₂. En las ecuaciones 1-3 del **Esquema 14** se muestran las etapas en las que se forman los THPs. La síntesis de los THPs está basada en la preparación de varios precursores lineales a través de reacciones aldólicas iterativas que hacen uso de una oxazolidin-2-ona quiral como fuente de quiralidad. Dichos precursores contienen en su estructura los distintos sustituyentes que formarán parte de los THPs, que se obtendrán, en todos los casos, mediante adiciones intramoleculares de alcoholes sobre grupos carbonilos. En los tres casos, la ciclación se produce tras desproteger, en el medio ácido adecuado (nótese que es distinto en cada una de las reacciones mostradas), los hidroxilos o aldehídos latentes en las estructuras lineales. Este trabajo supuso la primera síntesis total asimétrica de la lonomycina A.

⁴² Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448-3467.



Esquema 14

2.1.3.2.- Las contribuciones de Rychnovsky

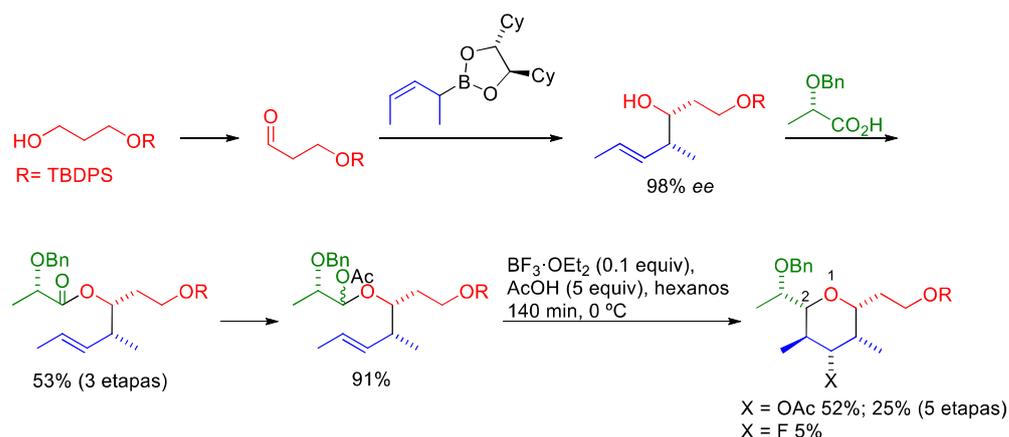
La mejor forma de adentrarse en la síntesis de THPs polisustituidos vía ciclaciones de Prins es de la mano del grupo de Rychnovsky. Como ya se mostró en el apartado “2.1.2.- *Un paseo histórico por la ciclación de Prins*”, este autor ha desarrollado, desde principios de siglo, una brillante actividad investigadora en torno a las ciclaciones de Prins, arrojando luz sobre el mecanismo de la reacción y el alcance de la misma. Además, es el científico más prolífico en lo que a síntesis de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos se refiere. En este apartado veremos sus cuatro contribuciones a este campo, generalmente motivado por la presencia de este motivo estructural en productos naturales.

Su primera aportación se remonta al año 2000, cuando su grupo de investigación presentó la síntesis, mediante una ciclación de Prins, de un THP de estas características y, además, enantioenriquecido (**Esquema 15**).⁴³ El interés en este THP se debía a que formaba parte de la estructura de los phorboxazoles, productos naturales con actividad anticancerígena que veremos con detalle más adelante.⁴⁴ Para abordar la síntesis de esta estructura partieron del 1,3-propanodiol, monoprotegido como silil éter, que fue sometido a una oxidación. El correspondiente aldehído se acopló con el (*Z*)-pentenil boronato de Hoffman, ópticamente puro, obteniéndose así un alcohol homoalílico con un 98% de *ee*, con estereoquímica relativa *cis* y portador de un doble enlace con geometría *E*. Como es habitual en el grupo de Rychnovsky, a partir de este alcohol se preparó el α -acetoxi éter mediante el acoplamiento con un ácido carboxílico previamente activado y la posterior reducción controlada del carbonilo. Finalmente, se efectuó la ciclación de Prins, empleando cantidades catalíticas del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de

⁴³ Rychnovsky, S. D.; Thomas, C. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1217-1219.

⁴⁴ Véase sección “2.2.4.4.- Phorboxazoles”.

Lewis, en presencia de un exceso de ácido acético, minimizándose así la obtención del THP no deseado en el que un fluoruro, proveniente del catalizador, había actuado como nucleófilo atrapando el intermedio carbocatiónico. Mediante esta secuencia se obtuvo el THP con un rendimiento total del 25% tras cinco etapas de reacción y con todos los sustituyentes en posición ecuatorial, excepto el metilo de la posición 5. La estereoquímica del alcohol homoalílico de partida fue la clave para lograr el estereocontrol en el THP final: la posición 5-axial se consiguió gracias a la estereoquímica relativa *cis* del alcohol, mientras que la geometría *E* del doble enlace habilitó la posición 3-ecuatorial.



Esquema 15

Algunos años después, el grupo de Rychnovsky publicó una síntesis formal de la kendomycina,⁴⁵ un policétido con variada y potente bioactividad que se analizará detenidamente más adelante.⁴⁶ Posee en su estructura un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido con todos sus sustituyentes en posición ecuatorial, excepto el metilo sobre el C₅ (**Esquema 16**): es decir, el mismo patrón estereoquímico presente en los phorboxazoles. En la ecuación 1 del **Esquema 16** se muestra el análisis retrosintético planteado, siendo los intermedios claves un epóxido y un THP, idéntico al sintetizado por Smith *et al.* en una síntesis total anteriormente publicada,⁴⁷ cuya construcción será el objetivo del trabajo de Rychnovsky. Para ello plantearon una ciclación de Prins entre el alcohol homoalílico y el aldehído aromático que se muestra en la ecuación 2 del **Esquema 16**. Al igual que en el trabajo anterior,⁴³ la disposición *cis* de los sustituyentes del alcohol de partida garantiza que, en el THP, el Me sobre el C₅ presente una posición axial, mientras que la geometría *E* de la insaturación implica que el Me sobre el C₃ se sitúe en ecuatorial. Por otra parte, el aldehído aromático requerido muestra un alto patrón de sustitución, atípico en los sustratos que habían sido empleados hasta esa fecha en los estudios metodológicos de la ciclación de Prins; además, el THP objetivo (**Esquema 16**, ecuación 1) muestra un sistema aromático con un OH en posición *orto* al C del anillo aromático que se une al C₂ del THP. Por tanto, el aldehído requerido para llevar a cabo la ciclación de Prins mostraría un gran número de sustituyentes electrón-donantes que, como ya se ha indicado anteriormente, favorecen el reagrupamiento oxonia-Cope.²⁹ Para minimizar este proceso competitivo, causante

⁴⁵ Bahnck, K. B.; Rychnovsky, S. D. *Chem. Commun.* **2006**, 22, 2388-2390.

⁴⁶ Véase sección "2.2.4.8.- Kendomycina".

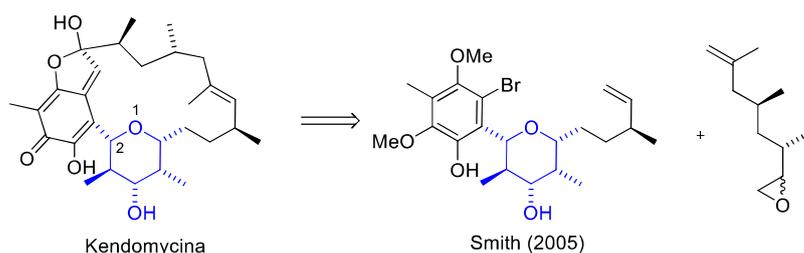
⁴⁷ Smith, A. B., III; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6948-6949.

del intercambio de cadenas laterales que conduce a la formación de un THP no deseado, el grupo de Rychnovsky optó por llevar a cabo las siguientes medidas:

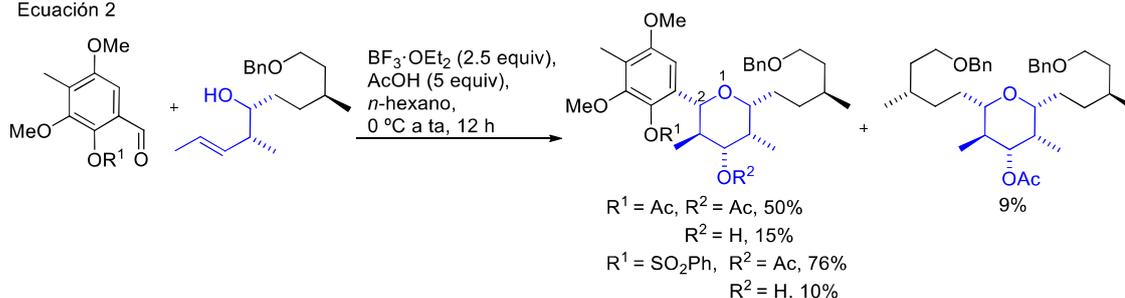
- Disminuir la densidad de carga del aldehído aromático mediante la acetilación o la sulfonilación del hidroxilo ($R^1 = \text{Ac}$ o SO_2Ph , respectivamente, en la ecuación 2 del **Esquema 16**). Esta medida requiere una posterior etapa de desprotección una vez formado el THP. Aunque el derivado sulfonado condujo a un mejor rendimiento que el acetilado en la ciclación de Prins (86% frente a 65%), no fue posible su desprotección sin que se descompusiera el THP.
- Emplear $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como promotor y un exceso de AcOH como captor del carbocatión. En ensayos preliminares se había usado TFA en el doble rol de promotor y nucleófilo, pero su menor poder nucleófilo conducía mayoritariamente al THP no deseado. Nótese que el sistema $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AcOH}$ ya había sido empleado anteriormente por el grupo de Rychnovsky en la síntesis de un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido (**Esquema 15**),⁴³ aunque en aquel caso se usaron cantidades subestequiométricas del LA y en esta ocasión se requirió un considerable exceso debido a la presencia de un aldehído mucho más electroenriquecido.
- Emplear *n*-hexano como disolvente, en lugar del habitual (y más polar) DCM. De esta forma, la baja solubilidad del aldehído aromático implicaría una baja concentración del mismo en el medio heterogéneo de reacción, y provocaría una disminución de los procesos paralelos indeseados.

Con todas estas medidas, se logró llevar a cabo la ciclación de Prins con un buen rendimiento del THP deseado y con menos de un 10% del THP fruto del reagrupamiento oxonia-Cope. El THP objetivo se obtuvo como mezcla de productos en los que el OH de la posición 4 estaba en forma libre o protegido (**Esquema 16**, ecuación 2), pero esto no supuso ningún problema ya que dicha mezcla se trató con DIBAL-H para remover los grupos R^1 y R^2 y obtener el THP objetivo tras cinco pasos de reacción (**Esquema 16**, ecuación 1).

Ecuación 1

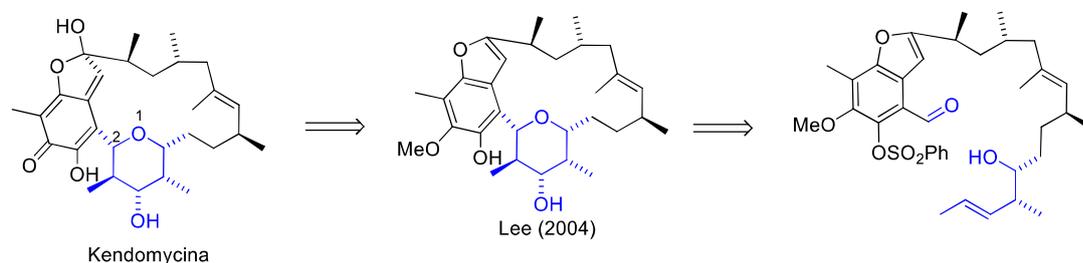


Ecuación 2

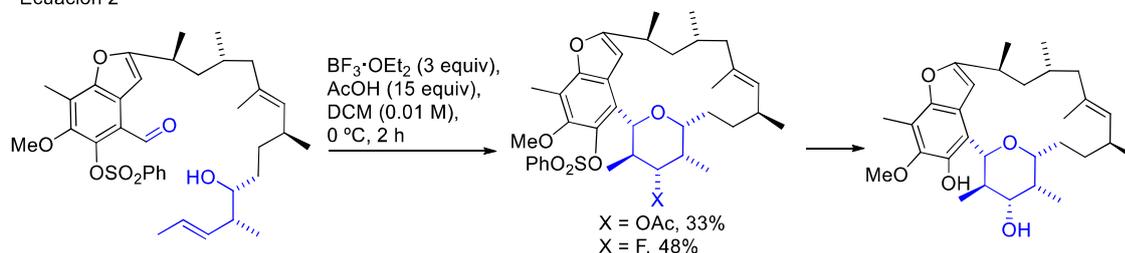
**Esquema 16**

El grupo de Rychnovsky continuó explorando las posibilidades de la ciclación de Prins como etapa clave para sintetizar la kendomycina. De esta forma, en 2008 publicó otra síntesis formal⁴⁸ donde el objetivo era el acceso a un THP previamente preparado por el grupo de Lee en la primera síntesis total de la kendomycina,⁴⁹ y a partir del cual se obtiene el producto natural en tres etapas de reacción. Para acceder al THP de Lee se propuso una macrociclación de Prins de una molécula que contuviera el alcohol homoalílico y el aldehído; de esta forma, en una sola etapa, se conseguiría el acceso simultáneo al THP pentasustituido y se cerraría la estructura del macrociclo (**Esquema 17**, ecuación 1). Como en trabajos anteriores, el grupo de Rychnovsky ensayó la ciclación de Prins con el sistema $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{AcOH}$, empleando un exceso de ambos reactivos y llevando a cabo la reacción en DCM a una alta dilución (**Esquema 17**, ecuación 2). La ciclación de Prins se saldó con un rendimiento del 81%, aunque condujo a una mezcla de THPs con distintos sustituyentes en la posición 4 ($\text{X} = \text{OAc}$ y F), como fruto de la captura del intermedio carbocatiónico por parte de las dos especies nucleófilas presentes en el medio; el derivado con $\text{X} = \text{OAc}$ se sometió a condiciones de etanolisis para generar el THP de Lee y completar así la síntesis formal. También se ensayó la ciclación de Prins empleando TFA como promotor y nucleófilo, pero estas condiciones condujeron a la descomposición del sustrato. En cuanto a las medidas tomadas para minimizar el reagrupamiento oxonia-Cope (de hecho, no se detectó ningún THP más complejo fruto del intercambio de cadenas laterales), se optó por proteger el motivo fenónilo como sulfonato para así retirar carga electrónica del anillo aromático; en esta ocasión, el grupo protector soportó las condiciones de reacción y la posterior desprotección.

Ecuación 1



Ecuación 2

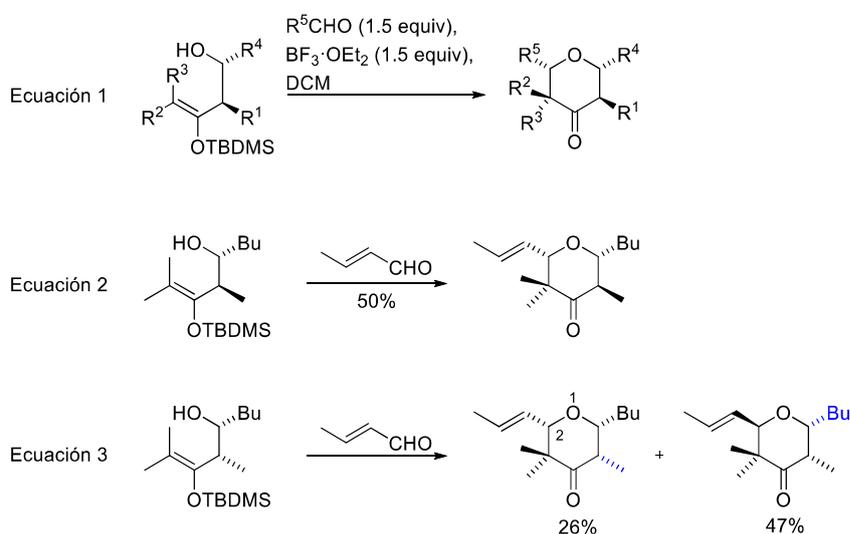
**Esquema 17**

Finalmente, en 2014 publicaron la formación diastereoselectiva de tetrahidropiran-4-onas polisustituidas a través de una ciclación de Prins de un silil enol éter

⁴⁸ Bahnck, K. B.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177-13181.

⁴⁹ Yuan, Y.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.

(Esquema 18, ecuación 1).⁵⁰ Para $R^1 = H$, el método funcionó con una gran variedad de sustituyentes R^2 , R^3 y R^4 , con buenos rendimientos y muy buenas relaciones diastereoméricas (se obtiene minoritariamente el diastereómero correspondiente al cierre de anillo *trans*). En la publicación se recogen dos ejemplos en los que se accede a THPs con sustituyentes en todas las posiciones. En la ecuación 2 vemos cómo se obtiene un THP con todos los sustituyentes en posiciones pseudo-ecuatoriales al partir de un alcohol con los sustituyentes butilo y metilo con estereoquímica relativa *trans*. En la ecuación 3 se muestra la misma reacción, pero partiendo del análogo *cis* del alcohol de partida, lo que implica que uno de esos dos sustituyentes se debe colocar en posición pseudo-axial en el THP final. Cabría esperar que sea el metilo, menos voluminoso, el que adopte esa posición, pero se observó una mezcla de THPs en proporción 1/1.8 entre los epímeros de cierre *cis* (con el metilo de la posición 5 en axial) y de cierre *trans* (con el voluminoso butilo de la posición 6 en axial), respectivamente; esto es debido a que, en el estado de transición tipo silla que conduce al THP con cierre *cis*, el metilo sobre el C_5 presenta una orientación 1,3-diaxial con el metilo sobre el C_3 .



Esquema 18

2.1.3.3.- La aproximación de Li

En 2001, el grupo de Li publicó una metodología en la que una ciclación de Prins promovida por InCl_3 permite sintetizar THPs y tetrahidropiranos⁵¹ partiendo de alcoholes y tioles homoalílicos, respectivamente.^{23b} El trabajo se centra, principalmente, en la síntesis diastereoselectiva de los 4-cloro-heterociclos 2,3,4-trisustituídos, obteniendo todos los sustituyentes en posición ecuatorial cuando parten de *E*-olefinas. Por otro lado, cuando se parte de una *Z*-olefina, se obtiene el correspondiente epímero en el C_3 (es decir, el sustituyente en posición axial). Sin embargo, cuando se usan tioles homoalílicos con isomería *Z* el producto mayoritario sigue siendo el que presenta todos los sustituyentes en posición ecuatorial, en contra de lo que ocurre con los derivados oxigenados. Los autores proponen dos hipótesis para explicar este fenómeno: o bien se forma un estado de transición de tipo bote, o bien el intermedio

⁵⁰ Tay, G. C.; Huang, C. Y.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8733-8749.

⁵¹ También conocidos como tianos, los tetrahidropiranos son los análogos de THP en los que el átomo de oxígeno se ha reemplazado por uno de azufre.

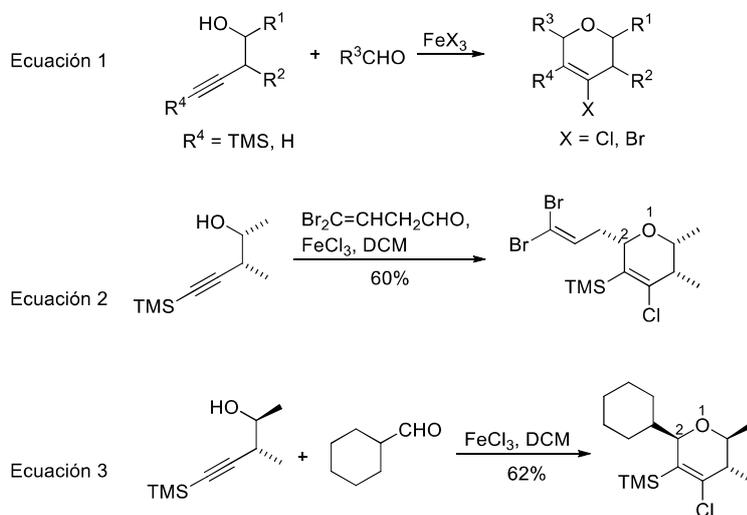
carbocatiónico se abre y posteriormente se vuelve a ciclar para adquirir mayor estabilidad al colocar los sustituyentes en una disposición relativa *anti*. Además de aportar más de una veintena de heterociclos 2,3,4-trisustituídos, obtenidos con rendimientos de moderados a excelentes, también presentan la síntesis de dos THPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos mediante la ciclación de Prins de un alcohol homoalílico (embebido en un ciclohexano) y dos aldehídos, uno alifático y otro aromático (**Esquema 19**). Los autores señalan que ambos productos se obtienen como un único diastereómero, aportan espectros de ^{13}C -NMR de ambos productos y el análisis de rayos X para el aromático, pero desafortunadamente no indican el rendimiento de la reacción.



Esquema 19

2.1.3.4.- La aproximación de nuestro grupo de investigación

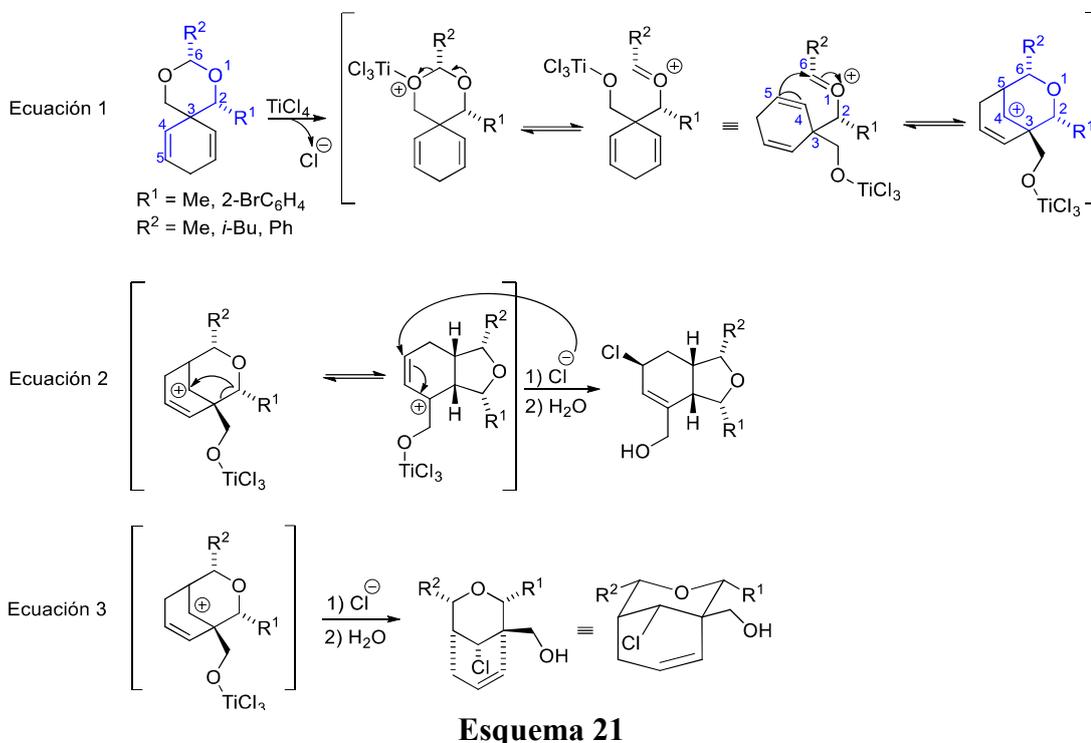
En nuestro grupo de investigación también se ha trabajado con oxaciclos de tipo pirano con pentasustitución. Durante el estudio de la ciclación sililalquino-Prins se accedió a DHPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos (**Esquema 20**, ecuación 1).^{37g} En estudios preliminares se había detectado que, al partir de alcoholes secundarios homopropargílicos terminales ($\text{R}^1 \neq \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$), se producía el reagrupamiento oxonia-Cope preferentemente a la ciclación de Prins. Sin embargo, cuando $\text{R}^4 = \text{TMS}$, el silicio actúa como estabilizante del carbocatión que se genera en el intermedio del proceso en posición β al propio silicio, favoreciendo la ciclación de Prins. De esa forma, se obtuvo una serie de 3-silil-4-halo-DHPs, siendo los ejemplos más interesantes aquellos que poseen un sustituyente en cada posición del anillo (ecuaciones 2 y 3). Como era esperable, la estereoquímica relativa de los grupos metilos del alcohol de partida gobierna la estereoquímica final del DHP en las posiciones 5 y 6: si se parte de una estereoquímica *cis* se obtiene el metilo en 5 en pseudo-axial (ecuación 2), y si se parte de una estereoquímica *trans* se obtiene un DHP con todos los sustituyentes voluminosos en pseudo-ecuatorial (ecuación 3).



Esquema 20

2.1.3.5.- La aproximación de Elliott

En 2007, el grupo de Elliott describió una metodología para desimetrizar ciclohexa-1,4-dienos a través de un tándem ciclación de Prins/reacciones de reagrupamiento.⁵² Para ello prepararon seis acetales con la estructura general mostrada en la ecuación 1 del **Esquema 21**. Al tratarlos con 2.2 equiv de TiCl_4 , se produjo la activación del acetal y la formación de un oxocarbenio, que sufre una adición nucleofílica para generar un biciclo[3.3.1]nonano en el que uno de los ciclos formados es un THP con un carbocatión en la posición 4 (**Esquema 21**, ecuación 1; para mayor claridad, se ha numerado la molécula de partida asignando a cada carbono la misma numeración que presenta el THP final). Éste puede, a su vez, evolucionar a través de dos rutas diferentes. Por un lado, se puede producir un reagrupamiento y posterior adición de cloruro para generar un biciclo[4.3.0]heptano que, aunque no se aísla, evoluciona a los productos mayoritarios de la reacción (**Esquema 21**, ecuación 2). En el contexto de esta introducción, resulta más interesante el proceso que se describe en la ecuación 3 del **Esquema 21**: el carbocatión puede sufrir el ataque del cloruro para, después de un *work-up* acuoso en el que se rompe el enlace Ti-O, generar un 4-cloro-THP 2,3,3,4,5,6-hexasustituido con una estructura bicíclica. El producto se obtuvo de forma diastereoselectiva, y todos los sustituyentes se disponen en posiciones ecuatoriales excepto aquellos situados sobre los carbonos cabeza de puente. Sin embargo, estos THPs se obtuvieron de forma minoritaria frente a los derivados del producto mostrado en la ecuación 2, y los rendimientos oscilaron entre el 10 y el 38% dependiendo de los grupos R^1 y R^2 . El sustrato con $\text{R}^1 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$ y $\text{R}^2 = i\text{-Bu}$ fue el único que no condujo a la formación del THP.

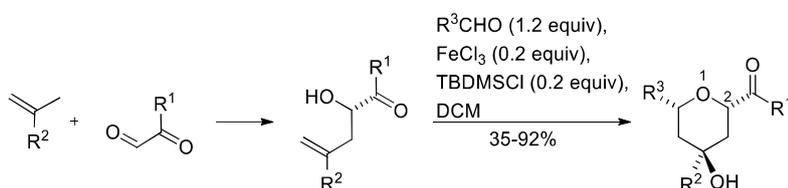


⁵² Elliott, M. C.; El Sayed, N. N. E.; Paine, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5, 792-803.

2.1.3.6.- La aproximación de Feng

En 2012 el grupo de Feng publicó un excelente trabajo en el que alcoholes homoalílicos enantioenriquecidos, provenientes de una reacción de Alder-eno, se transformaban en THPs 2,4,4,6-tetrasustituídos a través de una ciclación de Prins (**Esquema 22**).⁵³ La ciclación se llevó a cabo de forma catalítica en presencia de FeCl₃ y TBDMSCl, con relaciones diastereoméricas y enantioméricas superiores a 99:1 en la mayoría de los ejemplos estudiados. Además, resulta llamativo que los productos obtenidos mostraban un OH en la posición 4, es decir, que el cloruro del medio no actuaba como nucleófilo para atrapar el intermedio carbocatiónico. El método permitió el acceso a 47 THPs con diferentes sustituyentes en las diversas posiciones del anillo, con rendimientos comprendidos entre el 35 y el 92% (**Esquema 22**) y con las siguientes características:

- Se tolera una vasta variedad de aldehídos alifáticos y aromáticos con diversa riqueza electrónica, lo que permite introducir diferentes grupos R³ en la posición 6 del THP.
- El sustituyente R² sobre el carbono cuaternario de la posición 4 puede ser un grupo aromático electrodeficiente o, incluso, débilmente electroenriquecido (por ejemplo, la ciclación de Prins funciona con R² = *p*-metilbenceno, pero no con R² = *p*-metoxibenceno). Sin embargo, cuando R² es alifático, el rendimiento cae y el THP se obtiene como mezcla equimolar de epímeros en la posición 4.
- En todos los casos, el alcohol de partida proviene de una reacción de Alder-eno en la que el enófilo es un éster etílico o una cetona aromática que presentan un grupo formilo en α; por tanto, unido a la posición 2 del THP aparece siempre un carbonilo, ya sea en forma de éster etílico o de cetona aromática.



Esquema 22

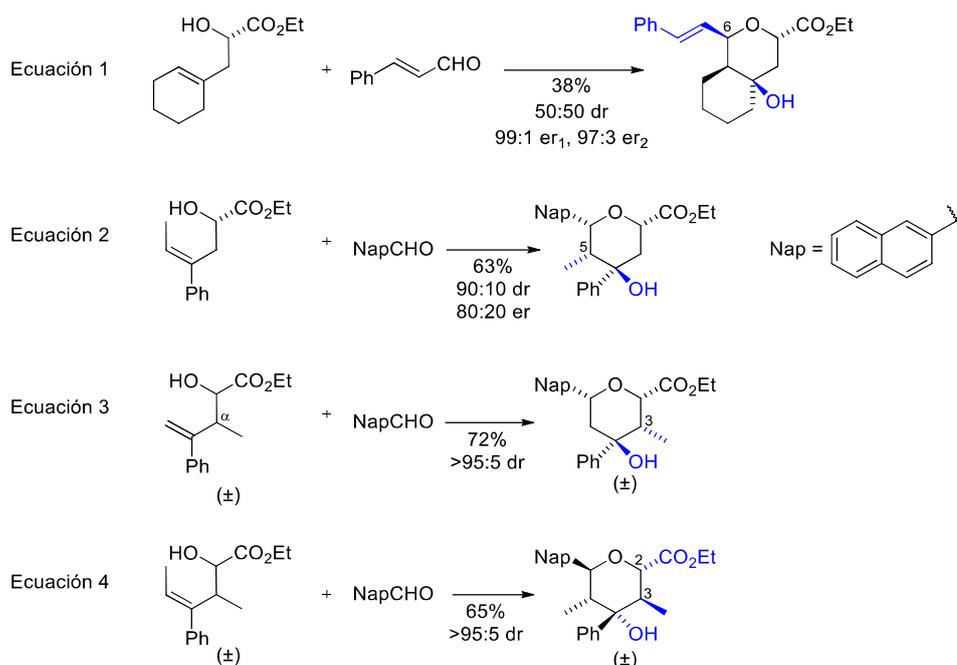
Nuevamente, en el contexto de esta introducción, resultan más interesantes los últimos ejemplos que se describen en el trabajo, que son los conducentes a THPs con mayor número de sustituyentes (**Esquema 23**, ecuaciones 1-4; se ha remarcado en azul y con localizadores los sustituyentes que se colocan en posición axial):

- En las ecuaciones 1 y 2 se muestra el acceso a THPs 2,4,4,5,6-pentasustituídos, obtenidos a partir de un alcohol homoalílico con la olefina trisustituída. En la reacción mostrada en la ecuación 1, llama la atención la baja diastereoselectividad encontrada, aunque es destacable que ambos diastereómeros presentan una elevada pureza enantiomérica. Lamentablemente, en el trabajo no se especifica cuáles son los diastereómeros que se obtienen, pero probablemente sean los epímeros en el C₆: es decir, que es probable que se forme una mezcla de los productos con cierre de anillo *cis* y *trans*. Por su parte, la olefina de la ecuación 2 presenta un metilo en disposición relativa *cis* respecto a la cadena portadora del alcohol, y el THP que se obtiene a partir

⁵³ Zheng, K.; Liu, X.; Qin, S.; Xie, M.; Lin, L.; Hu, C.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17564-17573.

de ella muestra el patrón estereoquímico esperado: los sustituyentes voluminosos de las posiciones 2, 4 y 6 se sitúan ecuatorialmente y el metilo de la posición 5 se coloca en posición axial, como se predice a partir de la geometría inicial.²³

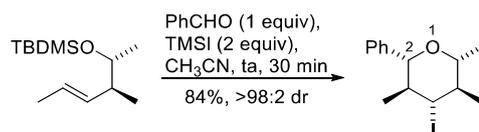
- En la ecuación 3 se plantea el acceso a un THP 2,3,4,4,6-pentasustituido partiendo de un alcohol homoalílico α -metilado con dos centros quirales; los autores señalan que tanto el THP final como el alcohol de partida son mezclas racémicas, pero no indican la estereoquímica relativa de los grupos CO₂Et y Me en el alcohol. Sin embargo, el THP presenta todos los sustituyentes voluminosos en posiciones ecuatoriales excepto el metilo sobre el C₃, proveniente del metilo en α del alcohol, lo que invita a deducir que éste coloca sus grupos CO₂Et y Me en una disposición relativa *cis*.
- El alcohol de partida de la ecuación 4 es idéntico al de la ecuación 3, salvo por presentar una olefina trisustituida, siendo éste el tipo de sustrato adecuado para acceder a un THP 2,3,4,4,5,6-hexasustituido. La estereoquímica de dicho THP resulta realmente muy llamativa, pero la falta de información sobre la estereoquímica del material de partida nos obliga, nuevamente, a hacer una serie de especulaciones. Si asumimos que se parte de un alcohol con sus grupos CO₂Et y Me en *cis* (como se especuló anteriormente para el producto de partida mostrado en la ecuación 3), no se debería obtener una disposición *trans* en esos grupos en el THP, y además colocados ambos en posición axial. Por tanto, lo lógico sería pensar que el alcohol de partida consiste en la pareja de enantiómeros con los grupos CO₂Et y Me en *trans*, y que se obtuvo de forma distinta a cómo se obtuvo el alcohol de partida de la ecuación 3 (lamentablemente, en el *Supp. Info* no se describe la síntesis de los materiales de partida). Pero las “anomalías” que presenta el THP no acaban en la orientación axial de los sustituyentes sobre las posiciones 2 y 3. También resulta extraño que, partiendo de una olefina que posee el metilo y la cadena alcohólica en disposición relativa *cis* (como en la ecuación 2), el THP presente el metilo de la posición 5 en posición ecuatorial. Desafortunadamente, los autores no hacen, en ninguno de estos casos, comentarios sobre el insólito patrón estereoquímico obtenido en las ecuaciones 1, 3 y 4, aunque sí aportan espectros bidimensionales NOESY que corroboran, de forma inequívoca, la estereoquímica propuesta.



Esquema 23

2.1.3.7.- La aproximación de van de Weghe

Tal y como hemos visto a lo largo de estas páginas, la ciclación de Prins partiendo de alcoholes homoalílicos y aldehídos ha sido vastamente estudiada. Sin embargo, el reemplazamiento de aldehídos por cetonas ha recibido menos atención. En esos casos se obtienen THPs portadores de un carbono cuaternario adyacente al oxígeno del propio THP. En 2012, el grupo de van de Weghe publicó un trabajo que versa sobre esta particularización de la ciclación de Prins.⁵⁴ Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción (acetonitrilo y TMSI, generado *in situ* por tratamiento del TMSCl con NaI), las dirigieron a la obtención de 15 THPs portadores de carbonos cuaternarios en la posición 2 del anillo a partir de silil-éteres de alcoholes homoalílicos quirales. La mayoría de dichos THPs presentaban sustituyentes en las demás posiciones del anillo, por lo que el método permitió el acceso a THPs 2,2,3,4,5,6-hexasustituidos. Además, y aunque el trabajo se centra en el estudio de las cetonas, los autores describen un único ejemplo con un aldehído: cuando el benzaldehído se sometió a las condiciones de ciclación de Prins, se obtuvo un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido con un rendimiento del 84% y una relación diastereomérica excelente (**Esquema 24**). Sin embargo, los THPs con mayor patrón de sustitución presentaban, exclusivamente, metilos en las posiciones 3, 5 y 6, por lo que surge la duda sobre la universalidad del método y sobre su tolerancia a alcoholes de partida con sustituyentes más complejos que los metilos.

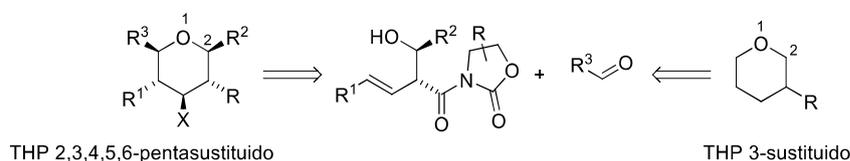


Esquema 24

⁵⁴ Jacolot, M.; Jean, M.; Levoine, N.; van de Weghe, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 58-61.

2.2.- El tetrahidropirano en los productos naturales. Aplicaciones sintéticas de la ciclación de Prins

En el vasto océano de diversidad formado por los productos naturales, nadan algunos patrones que se repiten en muchas familias de ellos. Debido a las rutas biosintéticas que rigen su formación, hay una serie de motivos estructurales que aparecen con frecuencia en productos naturales de diversa índole. Como ya se ha mencionado, el THP está ampliamente presente en metabolitos secundarios procedentes tanto de fuentes terrestres como marinas, y muchos de ellos esgrimen una importante y variada actividad biológica, apareciendo ejemplos con actividad antibiótica, insecticida, antiparasitaria, vasoconstrictora, antitumoral, etc.⁵⁵ En nuestro grupo de investigación nos resultan especialmente atractivos los THPs densamente sustituidos. Si recordamos la estrategia sintética concebida en el **Esquema 1**, y que repasamos ahora en el **Esquema 25**, vemos que el método que planeamos desarrollar es una ruta hacia THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos. Sin embargo, idealmente una metodología sintética debe cubrir el mayor número de productos posible. Por tanto, si consideramos ahora el caso más sencillo donde $R^1 = R^2 = R^3 = X = H$, el THP más simple que se puede obtener tiene, forzosamente, un átomo de carbono unido al C₃ (**Esquema 25**). Es tentador desanimarse al pensar en esta característica como una limitación de la metodología, pero nada más lejos de la realidad: al fin y al cabo, ese carbono sobre el C₃ proviene del carbonilo necesario para poder desarrollar la química de Evans, que es la llave para la introducción de la quiralidad en el THP final. En cualquier caso, a la hora de buscar productos naturales asequibles con nuestra metodología se debe tener en cuenta que tienen que cumplir el requisito de presentar, al menos, un átomo de carbono sobre el C₃, es decir, que sean THPs 3-sustituidos.

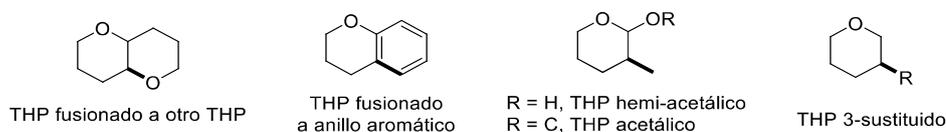


Esquema 25

Al efectuar una búsqueda de productos naturales con la condición necesaria mencionada, encontramos multitud de ejemplos con estimulantes estructuras y sustituyentes. El presente apartado se ha subdividido, a su vez, en cuatro subapartados que recogen familias de productos naturales cuyos THPs 3-sustituidos presentan algunas características estructurales comunes, aunque no tienen por qué presentar, necesariamente, una relación biogenética entre ellos (**Esquema 26**). El primero recoge algunos ejemplos de THPs fusionados a otros THPs, ampliamente presente en metabolitos marinos. En el segundo, el anillo de THP aparece fusionado a un anillo aromático. El tercer subgrupo engloba los THPs no fusionados a otros sistemas, pero que muestran en su anillo hemiacetales o acetales asociados a las posiciones de cierre de anillo. Finalmente, en la cuarta categoría se optó por incluir todos aquellos productos naturales con THPs 3-sustituidos que no presentan ninguna de las características definidas en las categorías anteriores. Nos centraremos en aquellos productos naturales adscritos a esta

⁵⁵ Tietze, L. F.; Ketschau, G.; Gewert, J. A.; Schuffenhauer, A. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 19-62, y referencias ahí citadas.

última categoría, ya que, *a priori*, serían los más sencillos a la hora de validar sintéticamente nuestra metodología. No obstante, antes de ahondar en una selección de compuestos con esas características, veremos brevemente algunos ejemplos de las primeras categorías.



Esquema 26

2.2.1.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos fusionados a tetrahidropiranos

2.2.1.1.- Poliéteres cíclicos marinos

Desde los años 80, numerosos poliéteres cíclicos con potentes actividades neurotóxicas han sido aislados de diversos organismos marinos. Estos compuestos, conocidos habitualmente como “toxinas en escalera” (“*ladder toxins*” en inglés), presentan esqueletos formados por una gran cantidad de THPs fusionados entre sí.⁵⁶ Un ejemplo recurrente de estos metabolitos es la maitotoxina (**Figura 4**), aislada en Japón en 1976 del dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*. La maitotoxina es el mayor producto natural conocido hasta la fecha, presenta una elevada toxicidad a bajas concentraciones y causa graves intoxicaciones alimentarias.⁵⁷ Dada la enorme complejidad estructural de la maitotoxina, es destacable el colosal esfuerzo que está llevando a cabo el grupo de Nicolaou, que en los últimos años ha publicado la síntesis de diversos fragmentos de la misma.⁵⁸ La maitotoxina, así como otras estructuras ricas en poliéteres cíclicos, son frecuentes en productos naturales procedentes de fuentes marinas, y suelen presentar varios anillos de THP fusionados entre sí, como consecuencia de una ciclación en cascada de un esqueleto poliepoxiado.⁵⁹

⁵⁶ Gawley, R. E.; Rein, K. S.; Kinoshita, M.; Baden, D. G. *Toxicon* **1992**, *30*, 780-785.

⁵⁷ Yokoyama, A.; Murata, M.; Oshima, Y.; Iwashita, T.; Yasumoto, T. *J. Biochem.* **1988**, *104*, 184-187.

⁵⁸ Revisiones bibliográficas seleccionadas: (a) Nicolaou, K. C.; Aversa, R. J. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 359-377; (b) Nicolaou, K. C.; Frederick M. O.; Aversa, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7182-7225.

⁵⁹ (a) Nakanishi, K. *Toxicon* **1985**, *23*, 473-479; (b) Cane, D. E.; Celmer, W. D.; Westley, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594-3600.

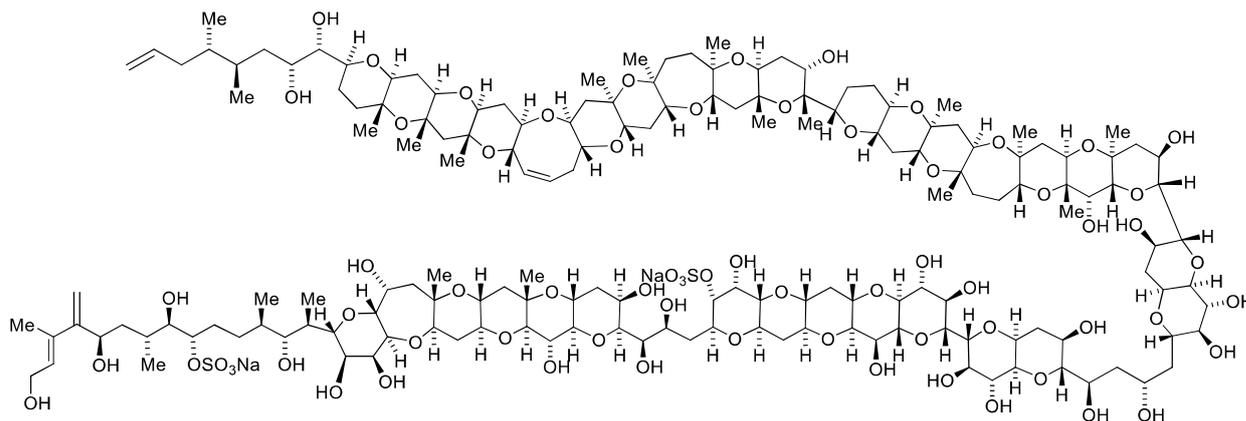


Figura 4

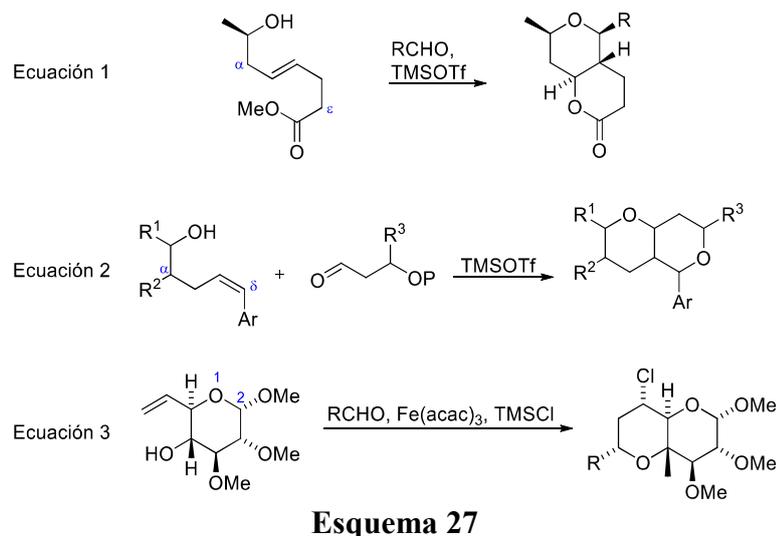
2.2.1.2.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos fusionados a tetrahidropiranos

La ciclación de Prins también ha encontrado su utilidad en la obtención de THPs fusionados bicíclicos. El grupo de Willis accedió en 2008 a este tipo de estructuras a partir de un alcohol homoalílico quiral portador de un éster en la posición ϵ (**Esquema 27**, ecuación 1): este alcohol, al tratarse con diferentes aldehídos alifáticos y aromáticos en presencia de TMSOTf como ácido de Lewis, generó un primer THP cuyo carbocatión en la posición 4 fue atrapado intramolecularmente por el ácido carboxílico generado *in situ* por acción del propio TMSOTf.⁶⁰ Durante este proceso se generaron tres nuevos centros estereogénicos con total diastereocontrol, ya que todos los sustituyentes del THP se colocan en posición ecuatorial. El sistema bicíclico así creado consiste en un THP fusionado a una δ -lactona, cuyo carbonilo puede ser reducido para generar un sistema bicíclico con dos THPs fusionados.⁶¹ Posteriormente, el grupo de Willis planteó una estrategia similar en la que los THPs fusionados se obtenían a través de la ciclación de Prins entre un alcohol, en este caso bishomoalílico con un grupo aromático en δ , y un aldehído con un grupo hidroxilo convenientemente protegido (**Esquema 27**, ecuación 2). Así, el medio ácido es capaz de, primero, promover la ciclación de Prins, y, posteriormente, desproteger el alcohol para que se produzca el ataque intramolecular que da lugar a la formación del biciclo.⁶² En nuestro grupo de investigación también se publicó recientemente una metodología para acceder a THP *trans*-fusionados como los presentes en la maitotoxina (**Figura 4**), partiendo de un THP portador de un hidroxilo en la posición 5 y de un grupo vinilo en la posición 6 (o, dicho de otra forma, un alcohol homoalílico que lleva incorporado un THP entre los grupos hidroxilo y vinilo, véase ecuación 3 del **Esquema 27**).^{37a}

⁶⁰ Elsworth, J. D.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2008**, 13, 1587-1589.

⁶¹ Sakai, N.; Moriya, T.; Konokahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5920-5922.

⁶² Bunt, A. J.; Bailey, C. D.; Cons, B. D.; Edwards, S. J.; Elsworth, J. D.; Pheko, T.; Willis, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3901-3904.



2.2.1.3.- Aplicación de la ciclación de Prins en la síntesis de la blepharocalyxina D

La blepharocalyxina D (**Figura 5**)⁶³ pertenece a la familia de las blepharocalyxinas, de las que se hablará extensamente más adelante.⁶⁴ Hasta la fecha existen dos síntesis totales de esta molécula y, en ambas, se hace uso de la ciclación de Prins.

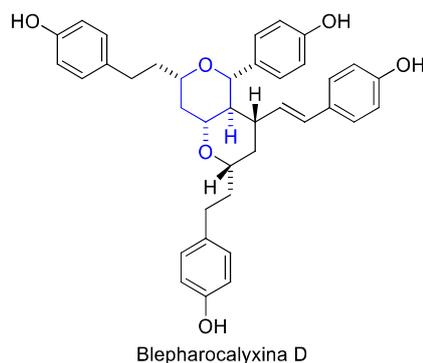


Figura 5

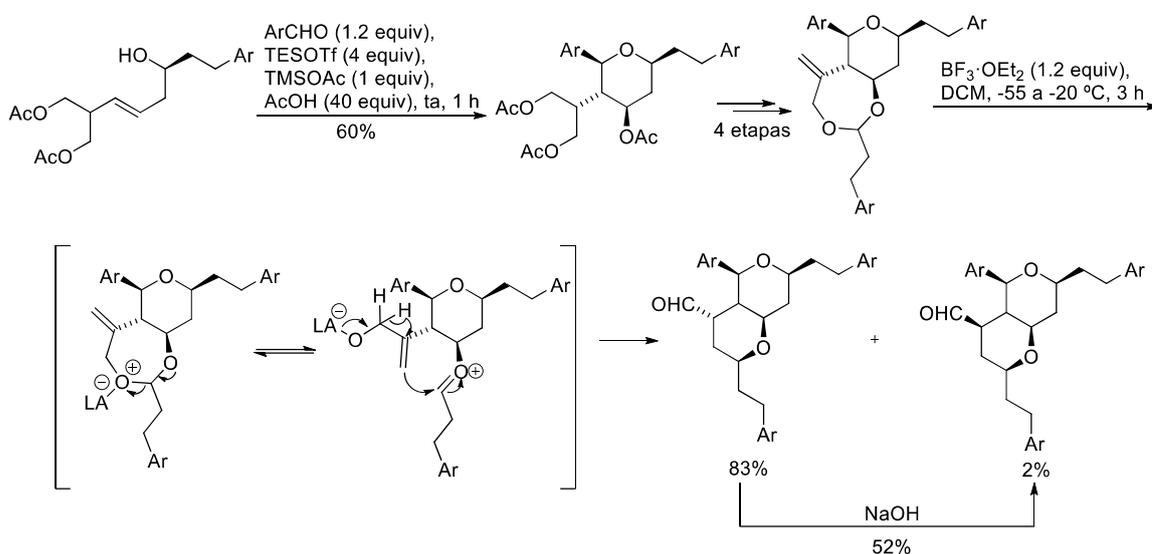
En 2007, el grupo de Lee accedió a los dos THPs fusionados de la blepharocalyxina D a través de dos ciclaciones de Prins (**Esquema 28**).⁶⁵ La primera de ellas hace uso de las condiciones anteriormente empleadas por el grupo de Willis,^{29b} aunque en este caso se requirió una mayor cantidad de los reactivos. Una vez sintetizado el primer THP, tras cuatro etapas se transformó en el sustrato bicíclico adecuado para efectuar la segunda ciclación de Prins. Esta segunda ciclación fue el primer ejemplo descrito de una ciclación tipo Prins en la que el sustrato es un acetal cíclico de siete miembros portador de un metileno exocíclico. En el **Esquema 28** se indica el proceso que tiene lugar: se forma el ion oxocarbenio por apertura del acetal activado por el ácido de Lewis y, seguidamente, una migración de hidruro 1,2 desencadena la ciclación de Prins. Lo realmente llamativo de este proceso es que el grupo aldehído adquiere,

⁶³ Tezuka, Y.; Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Kadota, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5903-5907.

⁶⁴ Véase sección “2.2.4.5.- Blepharocalyxinas”.

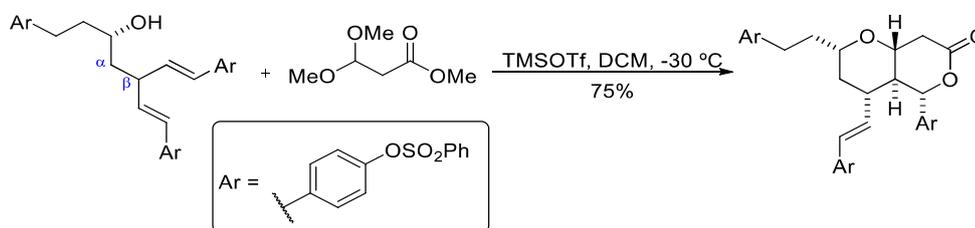
⁶⁵ Ko, H. M.; Lee, D. G.; Kim, M. A.; Kim, H. J.; Park, J.; Lah, M. S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 141-144.

principalmente, una disposición axial, señalando los autores que, probablemente, sea debido a restricciones conformacionales ocasionadas por el impedimento estérico. En cualquier caso, el tratamiento del aldehído en medio básico permitió la epimerización de ese centro para obtener el biciclo deseado, en el que los dos THPs exhiben todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales.



Esquema 28

En 2013, el grupo de Willis abordó la síntesis de la blepharocalyxina D con el objetivo de aplicar una estrategia sintética que construyera los anillos de THPs diastereoselectivamente en un único proceso.⁶⁶ Para ello, se hizo reaccionar un alcohol doblemente γ,δ -insaturado (nótese que esta estrategia sólo es válida cuando las dos olefinas sobre β son iguales) con un acetal portador de un grupo éster (**Esquema 29**). De esta forma, el carbocatión que se forma en δ es estabilizado por resonancia con el vecino grupo aromático, y atrapado por el éster para formar una δ -lactona fusionada a un THP. Así, en tan solo un paso de reacción, se ha generado un sistema bicíclico, consistente en dos anillos *trans*-fusionados, y cuatro centros estereogénicos con un remarcable 75% de rendimiento. La lactona fue posteriormente tratada con un reactivo de Grignard para introducir la última cadena lateral necesaria para sintetizar la blepharocalyxina D.



Esquema 29

⁶⁶ (a) Cons, B. D.; Bunt, A. J.; Bailey, C. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2046-2049. Para un trabajo metodológico encaminado a la síntesis de la blepharocalyxina D, ver: (b) Bunt, A. J.; Bailey, C. D.; Cons, B. D.; Edwards, S. J.; Elsworth, J. D.; Pheko, T.; Willis, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3901-3904.

2.2.2.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos fusionados a sistemas aromáticos

2.2.2.1.- Aislamiento y elucidación de metabolitos secundarios de la familia de las calyxinas

En la bibliografía química también aparecen interesantes metabolitos secundarios con anillos de THP o tetrahidropiran-4-onas fusionados a sistemas aromáticos. Podemos encontrar este tipo de sistemas en muchos compuestos de la familia de las calyxinas como, por ejemplo, la calyxina I, descrita en 1999 por el grupo de Kadota,⁶⁷ así como las calyxinas J y M.⁶⁸ Las epicalyxinas I, J y M, cuyas estructuras fueron publicadas por el mismo grupo, también forman parte de esta categoría (**Figura 6**).⁶⁸

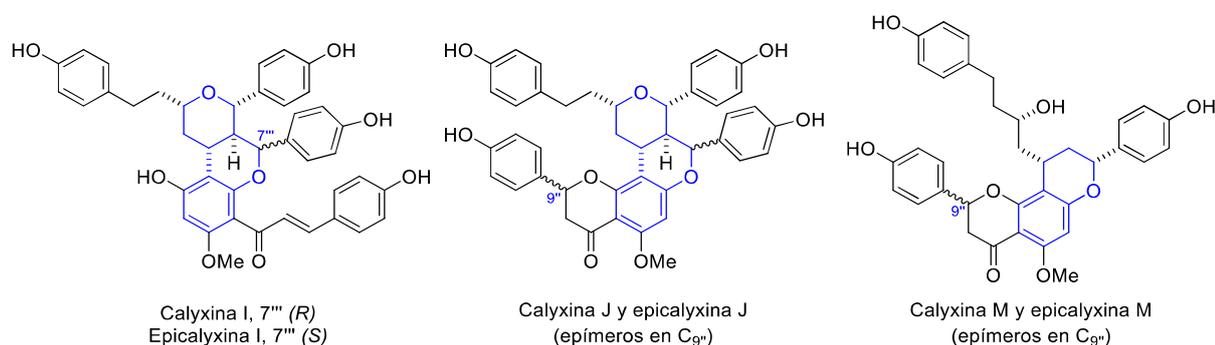


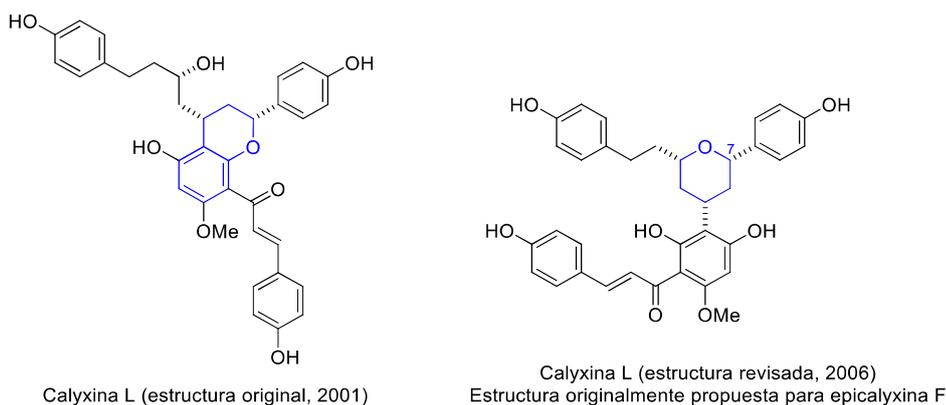
Figura 6

Algunos productos pertenecientes a esta familia han sido objeto de aproximaciones sintéticas que, en muchos casos, han permitido realizar revisiones estructurales.⁶⁹ Por ejemplo, originalmente se propuso que la calyxina L (**Figura 7**) mostraba una estructura portadora de un THP fusionado a un anillo aromático; sin embargo, su estructura fue corregida cinco años después de su publicación, cuando el grupo de Rychnovsky sintetizó el producto inicialmente descrito como epicalixina F (**Figura 7**) y descubrió, por comparación de los espectros de NMR, que el producto sintetizado era en realidad el producto denominado originalmente como calyxina L.^{69b}

⁶⁷ Gewali, M. B.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Ali, M. S.; Saiki, I.; Dong, H.; Kadota, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1733-1736.

⁶⁸ Ali, M. S.; Banskota, A. H.; Tezuka, Y.; Saiki, I.; Kadota, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 525-528.

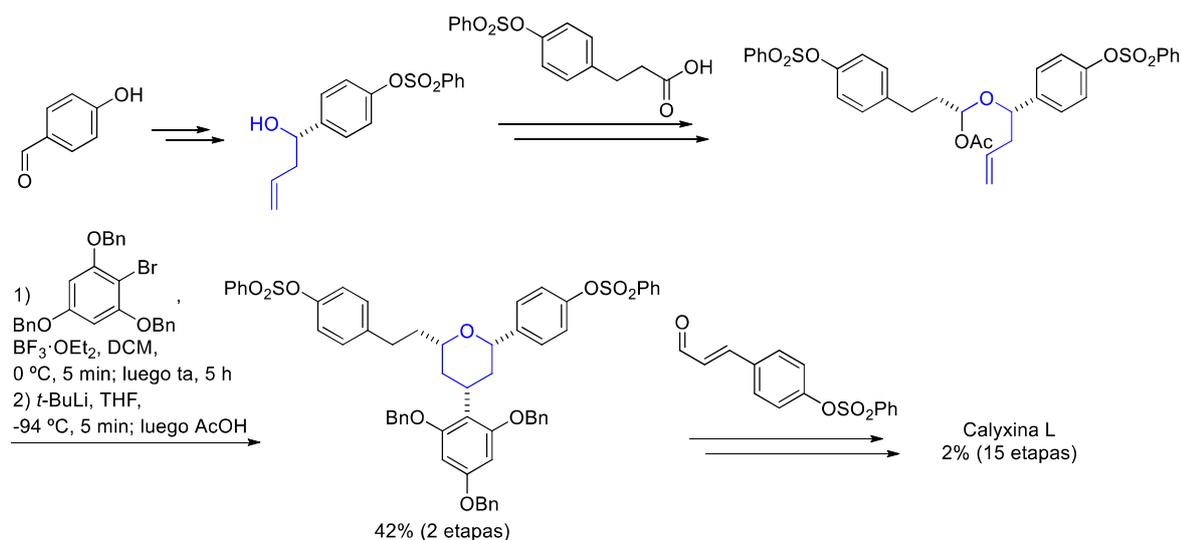
⁶⁹ (a) Tian, X.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4955-4958; (b) Tian, X.; Jaber, J. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3176-3183.

**Figura 7**

Aunque visualmente el cuerpo central de ambas estructuras es notablemente diferente, es comprensible la asignación errónea inicial, ya que un análisis más pausado de los dos compuestos revela que ambos deben mostrar idénticas correlaciones bidimensionales (COSY y HMBC). No obstante, el desplazamiento de algunas señales, como la del H₇ (**Figura 7**), permitió relacionar la estructura sintetizada con el espectro originalmente planteado para la calyxina L. La elucidación estructural de los productos naturales es una tarea a menudo complicada debido a la complejidad de sus estructuras, a la poca cantidad de muestra que normalmente se aísla de fuentes naturales y, además, a las limitaciones en cuanto a la disponibilidad de equipos de adquisición de datos adecuados. Debido a esto, es frecuente encontrar en la bibliografía revisiones estructurales de moléculas a raíz de las discrepancias encontradas en sus síntesis, lo que, dicho sea de paso, valida la importancia del desarrollo de metodologías encaminadas a la síntesis total de productos naturales bioactivos.

2.2.2.2.- Revisión estructural de la calyxina L

La revisión estructural de la calyxina L permitió descubrir que, en contra de lo originalmente propuesto, en su estructura no hay ningún THP fusionado a anillo aromático (**Figura 7**). Sin embargo, aunque la calyxina L no contenga el sistema THP-aromático sobre el que versa el presente apartado, es digna de mención la estrategia sintética planteada por el grupo de Rychnovsky para su síntesis, puesto que, al fin y al cabo, fue lo que permitió descubrir el error en la asignación original.^{69b} La etapa clave de su planteamiento recoge la formación del THP a través de un tándem ciclación de Prins/alquilación de Friedel-Crafts de un acetal mixto (**Esquema 30**). Para obtener este precursor del THP, se sometió el 4-hidroxibenzaldehído a una protección del alcohol con cloruro de bencenosulfonilo y a una posterior alilación enantioselectiva. El alcohol alílico así obtenido se esterificó con un ácido carboxílico previamente activado, se redujo con DIBAL-H y, tras el posterior tratamiento con Ac₂O, generó el acetal deseado. El acetal se trató con BF₃·OEt₂ para dar lugar a una ciclación de Prins, cuyo intermedio carbocatiónico fue atrapado *in situ* por el compuesto aromático a través de una alquilación de Friedel-Crafts catalizada por el propio BF₃·OEt₂. Tras una desbromación mediada por *t*-BuLi y AcOH, se obtuvo un THP 2,4,6-trisustituido con un rendimiento del 34% tras 6 etapas de reacción. El producto natural se obtuvo, finalmente, con un rendimiento total del 2% tras 15 etapas de reacción (**Esquema 30**).



Esquema 30

2.2.2.3.- La ciclación de Prins en la síntesis de tetrahidropiranos fusionados a anillos aromáticos

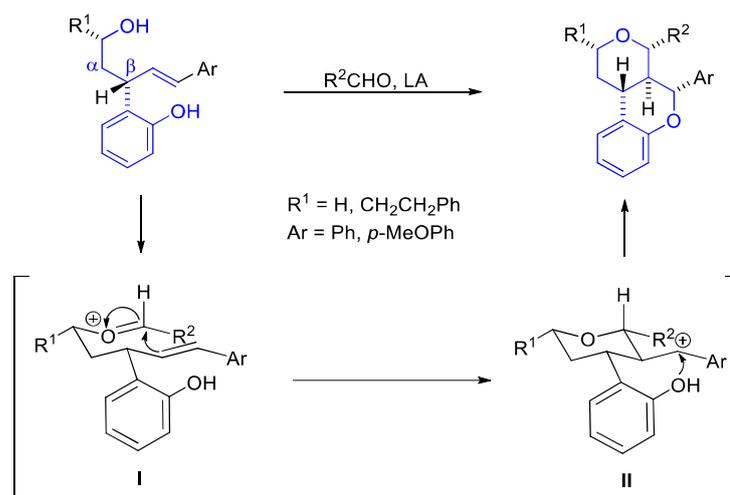
Retomamos ahora las estructuras de los productos naturales portadores de THPs fusionados a anillos aromáticos que se muestran en la **Figura 6**. En la medida de nuestro conocimiento, hasta la fecha no existe ninguna síntesis total de ninguno de ellos. Sin embargo, sí se han publicado varias metodologías para acceder a la estructura tricíclica central presente en las calyxinas y epicalyxinas I y J.⁷⁰⁻⁷³ La ciclación de Prins está presente en la mayoría de ellas, lo que subraya su utilidad a la hora de construir heterociclos. En el trabajo del grupo de Li⁷⁰ se accede al THP a través de una ciclación de Prins seguida por una alquilación de Friedel-Crafts que ocurre *in situ*, tal y como planteaba Rychnovsky en su estrategia (**Esquema 30**). Los artículos publicados, casi simultáneamente, por los grupos de Reddy⁷² y Willis⁷³ se basan en una doble ciclación de Prins diastereoselectiva promovida por un ácido de Lewis (**Esquema 31**). En ambos trabajos se accede al triciclo como un único diastereómero con todos los sustituyentes en posición ecuatorial, partiendo de un alcohol γ,δ -insaturado portador de un *o*-fenol en β y de otro grupo aromático (sólo describen ejemplos con benceno o *p*-metoxibenceno) en la posición δ . Reddy *et al.* llevaron a cabo la reacción en DCM a -78 °C, con el fenol protegido como su benciléter y empleando BCl3 como ácido de Lewis; bajo esas condiciones ensayaron doce aldehídos (alifáticos, α,β -insaturados y aromáticos con diferentes grupos funcionales), obteniendo rendimientos del 72-86%. Por su parte, el grupo de Willis optó por utilizar TMSOTf en DCM a -50 °C, y ensayó cinco aldehídos diferentes obteniendo rendimientos superiores al 75%. En uno de los ensayos emplearon un alcohol quiral como material de partida, consiguiendo así un triciclo enantioenriquecido; además, partiendo de un alcohol portador de un grupo R^1 en disposición *trans* respecto al sustituyente en β , accedieron a un triciclo en el que dicho sustituyente R^1 adoptaba la posición axial.

⁷⁰ Yang, X.-F.; Wang, M.; Zhang, Y.; Li, C.-J. *Synlett* **2005**, 12, 1912-1919.

⁷¹ Cakir, S. P.; Stokes, S.; Sygula, A.; Mead, K. T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7529-7532.

⁷² Reddy, B. V. S.; Reddy, M. R.; Reddy, S. G.; Sridhar, B.; Kumar, S. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 14, 3103-3108.

⁷³ Ackrill, T. D.; Sparkes, H. A.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3884-3887.

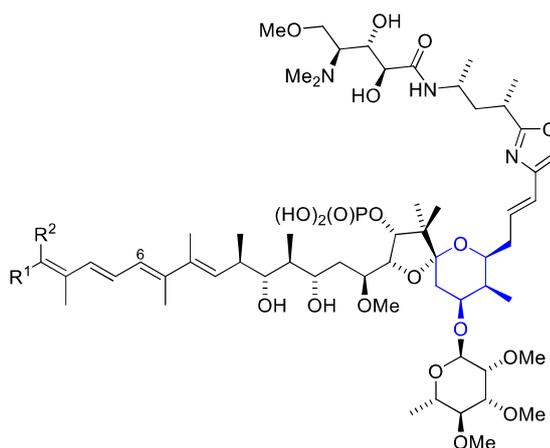


Esquema 31

2.2.3.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos portadores de acetales o hemiacetales

2.2.3.1.- Clavosinas

Las clavosinas A, B y C (**Figura 8**) son metabolitos de la esponja marina *Myriastru clavosa*, cuyas estructuras fueron publicadas en 1998.⁷⁴ Las clavosinas A y B mostraron potente actividad citotóxica frente a un panel de 60 líneas celulares tumorales. Estos compuestos presentan un anillo de THP 2,2,4,5,6-pentasustituido, donde destaca la presencia de un centro cuaternario con un grupo acetal en una de las posiciones de cierre del anillo. Resulta llamativo que, casi dos décadas después de su irrupción en la literatura científica, y pese a su poderosa citotoxicidad, hasta la fecha no existe ninguna aproximación sintética a estas moléculas.



Clavosina A: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CONH}_2$

Clavosina B: $R^1 = \text{CONH}_2, R^2 = \text{H}$

Clavosina C: isómero 6Z de la clavosina B

Figura 8

⁷⁴ Fu, X.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M.; McCreedy, T. L.; Holmes, C. F. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7957-7963.

2.2.3.2.- Phorbasidas

Las phorbasidas A-E (**Figura 9**) se aislaron en 2008 de esponjas de la especie *Phorbas*, provenientes del oeste de Australia.⁷⁵ Estas moléculas mostraron citotoxicidad frente a la línea celular HCT 116 de cáncer de colon humano, siendo la phorbasida C la más activa. Posteriormente, se publicó el aislamiento de la phorbasida F, que se distingue de la phorbasida A en la ausencia del metilo como R² (**Figura 9**).⁷⁶ Todos los integrantes de esta familia de compuestos muestran un THP 2,2,4,5,6-pentasustituído, con todos los sustituyentes adoptando posiciones ecuatoriales salvo el OH axial sobre el carbono inmediatamente unido al oxígeno del ciclo, que forma un hemiacetal. Actualmente, el único integrante de este grupo de compuestos que ha sido sintetizado es la phorbasida A.⁷⁷ En dicho trabajo, la síntesis se efectuó con un 8.2% de rendimiento total tras 23 etapas, lográndose el anillo de THP a través de una adición nucleófila intramolecular de un alcohol sobre una cetona, lo que además permite la creación del hemiacetal.

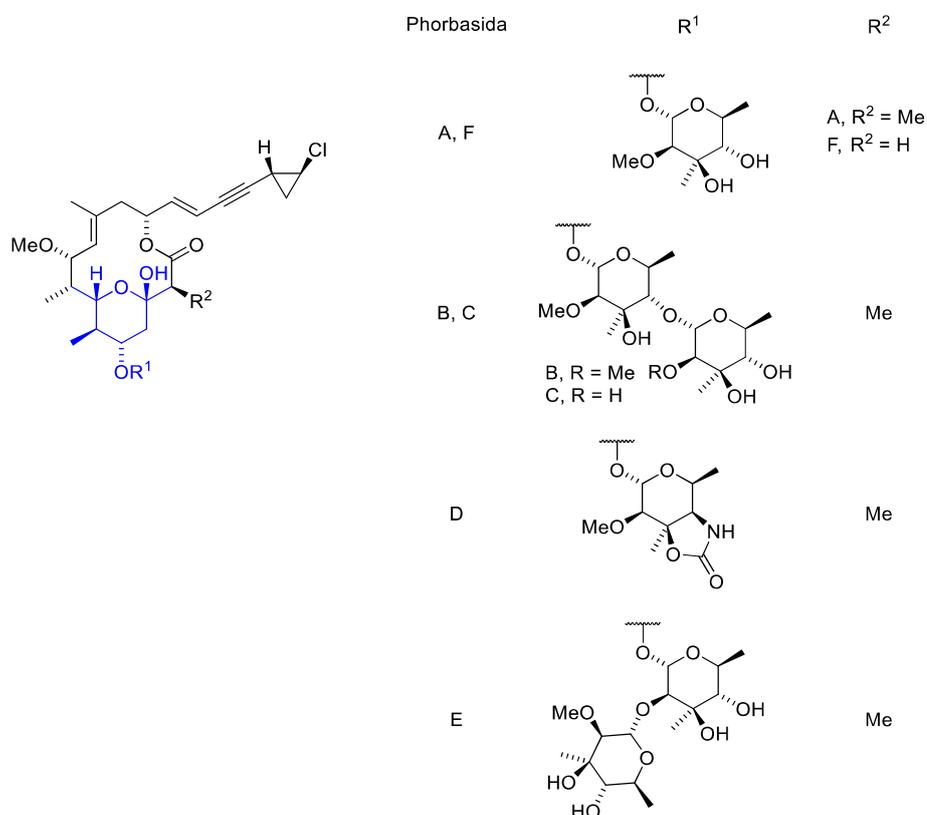


Figura 9

⁷⁵ MacMillan, J. B.; Xiong-Zhou, G.; Skeeper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3699-3706.

⁷⁶ Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 739-744.

⁷⁷ Paterson, I.; Paquet, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158-2161.

2.2.4.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos no fusionados, sin hemiacetales ni acetales⁷⁸

2.2.4.1.- Polycavernosidas

Gracilaria edulis (también conocida como *Polycavernosa tsudai*) es un alga roja del género *Gracilaria*, ampliamente utilizada en la gastronomía de la zona del océano Pacífico. Debido a su extendido uso como comestible, llamó la atención una fuerte intoxicación que sufrieron 13 personas en abril de 1991, de las cuales tres murieron tras su consumo. Este suceso tuvo lugar en Guam, la isla más meridional del archipiélago de las Marianas, lo que llevó al grupo de Yasumoto a desarrollar un estudio dirigido al aislamiento de las toxinas causantes del envenenamiento. En junio de 1991, se recolectaron 2.6 kg del alga, y su extracto se purificó por cromatografía en columna guiada por bioensayo en ratones. De esta forma se aislaron 400 µg y 200 µg de unos compuestos que se denominaron, respectivamente, polycavernosida A y B (**Figura 10**). Ambos presentaron una alta toxicidad sobre los ratones, en los que se observaron los mismos síntomas que se habían registrado en los pacientes enfermos. Se concluyó que las polycavernosidas A y B fueron los compuestos causantes de la intoxicación, aunque la toxicidad fue mucho menor en las muestras recolectadas en junio respecto a las que habían sido recolectadas en abril. De hecho, en posteriores extracciones de *P. tsudai* no se logró aislar estos productos tóxicos, concluyéndose de esa forma que habían sido resultado de un fenómeno transitorio.⁷⁹ Poco tiempo después, el mismo grupo publicó el aislamiento y determinación estructural de las polycavernosidas A2, A3 y B2 (**Figura 10**), a partir de *P. tsudai* previamente recolectada en 1991 y 1992.⁸⁰ Finalmente, la familia de compuestos se completó en 2007 con el aislamiento de las polycavernosidas C y C2 (**Figura 10**).⁸¹ Hasta la fecha, han sido publicadas seis síntesis totales de la polycavernosida A, además de muchas aproximaciones sintéticas a distintos fragmentos de su estructura.⁸² Es destacable la síntesis desarrollada por el grupo de Lee, en la que una macrociclación de Prins entre un alcohol y un acetal dietílico permite generar, simultáneamente, el THP y el macrólido.^{82b}

⁷⁸ Se muestra una selección de 10 familias de compuestos, aunque existen otros productos naturales portadores de este tipo de THPs, tales como la septoriamycina A (Kumarihamy, M.; Khan, S. I.; Jacob, M.; Tekwani, B. L.; Duke, S. O.; Ferreira, D.; Nanayakkara, N. P. D. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 883-889) o la leucascandrolida A (D'Ambrosio, M. D.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51-60).

⁷⁹ Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R. L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147-1148.

⁸⁰ Yotsu-Yamashita, M.; Seki, T.; Paul, V. J.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5563-5566.

⁸¹ Yotsu-Yamashita, M.; Abe, K.; Seki, T.; Fujiwara, K.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2255-2259.

⁸² Para una síntesis que construye el THP mediante una reacción hetero-Diels-Alder asimétrica, ver: (a) Kasai, Y.; Ito, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3186-3189. Para la única síntesis de la polycavernosida A que hace uso de la ciclación de Prins, ver: (b) Woo, S. K.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4564-4565. Para una síntesis en la que el THP se forma a través de una alcoxycarbonilación intramolecular mediada por Pd(OAc)₂, ver: (c) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5449-5460. Para una síntesis en la que se obtiene el THP a través de una adición nucleófila conjugada intramolecular, ver: (d) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593-8595. Para las dos primeras síntesis, en las que el THP proviene de lactonas sintetizadas en trabajos anteriores, ver: (e) Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4542-4543; (f) Fujiwara, K.; Murai, A.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770-10771.

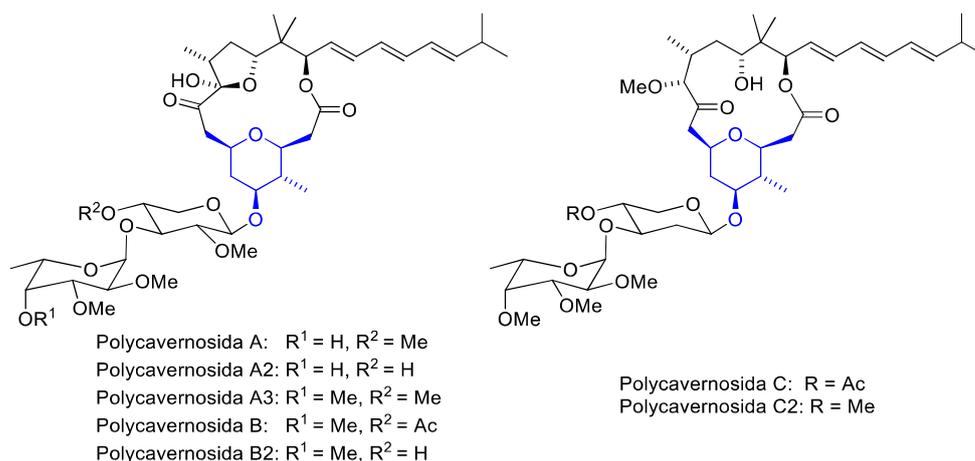


Figura 10

2.2.4.2.- Lasonolidas

A mediados de los años 90 se publicaron las estructuras de las lasonolidas A⁸³ y B (Figura 11),⁸⁴ aisladas de una especie caribeña de esponjas del género *Forcepia*. Estos macrólidos policéticos mostraron una potente actividad antiproliferativa frente a la línea celular A549 de adenocarcinoma humano de pulmón. Posteriormente, y como parte de un programa dirigido a obtener mayor cantidad de estos metabolitos para realizar ensayos antitumorales *in vivo*, se volvió a aislar la lasonolida A de esponjas recolectadas en el golfo de México. Junto al metabolito buscado se obtuvo una serie de análogos que fueron denominados lasonolidas C-G (Figura 11), y que también mostraron actividad antiproliferativa.⁸⁵ Esta familia de compuestos posee un esqueleto común, denominado esqueleto de lasanopirano, y difieren en la naturaleza de las cadenas laterales R¹ y R². La estimulante arquitectura molecular de estos productos ha inspirado cinco síntesis totales diferentes de la lasonolida A,⁸⁶ así como

⁸³ Horton, P. A.; Koehn, F. E.; Longley, R. E.; McConnell, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015-6016.

⁸⁴ Horton, P. A.; Koehn, F. E.; Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Pomponi, S. A. Cytotoxic macrolides and methods of use. U.S. Patent 5,684,036, November 4, 1997.

⁸⁵ Wright, A. E.; Chen, Y.; Winder, P. L.; Pitts, T. P.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1351-1355.

⁸⁶ Para la síntesis más corta, empleando 16 etapas en su secuencia lineal más larga, y formando el THP B a través de un tándem metátesis cruzada/oxa-Michael, ver: (a) Trost, B. M.; Stivala, C. E.; Hull, K. L.; Huang, A.; Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 88-91. Para una síntesis en 32 etapas que forma el THP B a través de una reacción hetero-Diels-Alder asimétrica, ver: (b) Ghosh, A. K.; Gong, G. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1811-1823; (c) Ghosh, A. K.; Gong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437-1440. Para una síntesis que emplea como etapas clave una macrolactonización, una metátesis cruzada y una olefinación de Wittig, ver: (d) Yoshimura, T.; Yakushiji, F.; Kondo, S.; Wu, X.; Shindo, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 475-478; en dicha síntesis, el THP B se sintetizó a partir de un precursor previamente sintetizado a través de una adición nucleófila intramolecular de un alcohol sobre una *N*-acil oxazolidin-2-ona, como las empleadas por Evans en la síntesis de la lonomycina A (véase apartado “2.1.3.1.- Síntesis de la lonomycina A por Evans”). Para una síntesis de 26 etapas con un rendimiento total del 7%, en la que el THP B se sintetiza mediante una adición nucleófila conjugada intramolecular, ver: (e) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Choi, H.-W.; Kim, C. M.; Jun, H.-S.; Youn, J.-H. *Synthesis* **2004**, *7*, 1102-1114; (f) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Kim, C. M.; Choi, H.-W.; Jun, H.-S.; Lee, B. M.; Park, C. M.; Jeong, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4779-4782. La primera síntesis total de la lasonolida A (0.68% de rendimiento total tras 36 etapas) la llevó a cabo el grupo de Lee, que accedió al THP B mediante una ciclación radicalaria; esta primera síntesis originó tres publicaciones, debido a ciertas incongruencias en la rotación óptica y la bioactividad respecto a las reportadas originalmente, ver: (g) Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Kwak, H. S.; Park, J. H.; Lee, E.; Hong, C. Y.; Jeong, S.; Jeon, K.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080-8087; (h) Lee, E.; Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D.; Jung, C. K.; Hong, C. Y.; Jeong, S.;

multitud de aproximaciones sintéticas a varios fragmentos estructurales presentes en su estructura. También es destacable que existe una tesis doctoral centrada exclusivamente en la aplicación de la ciclación de Prins a la síntesis de los THPs de la lasonolida A.⁸⁷

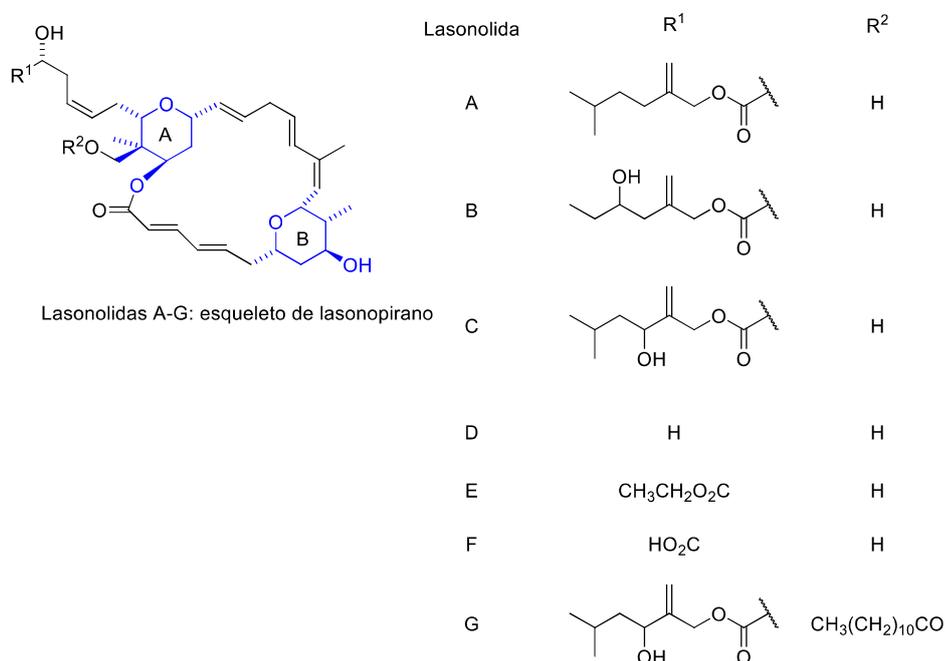


Figura 11

2.2.4.3.- Ratjadona A

La ratjadona A (**Figura 12**) fue detectada en el caldo de cultivo de una cepa de la mixobacteria⁸⁸ *Sorangium cellulosum*.⁸⁹ La ratjadona A mostró actividad citotóxica y antifúngica y, aunque el espectro de la actividad antifúngica fuese reducido, algunas especies de la clase Oomycotas⁹⁰ fueron inhibidas a concentraciones muy bajas.

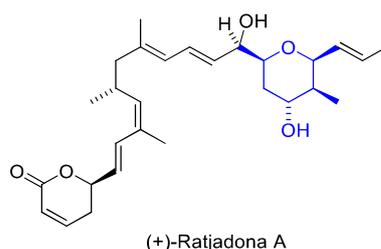


Figura 12

Jeon, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3519-3520; (i) Lee, E.; Song, H. Y.; Kang, J. W.; Kim, D.; Jung, C.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384-385.

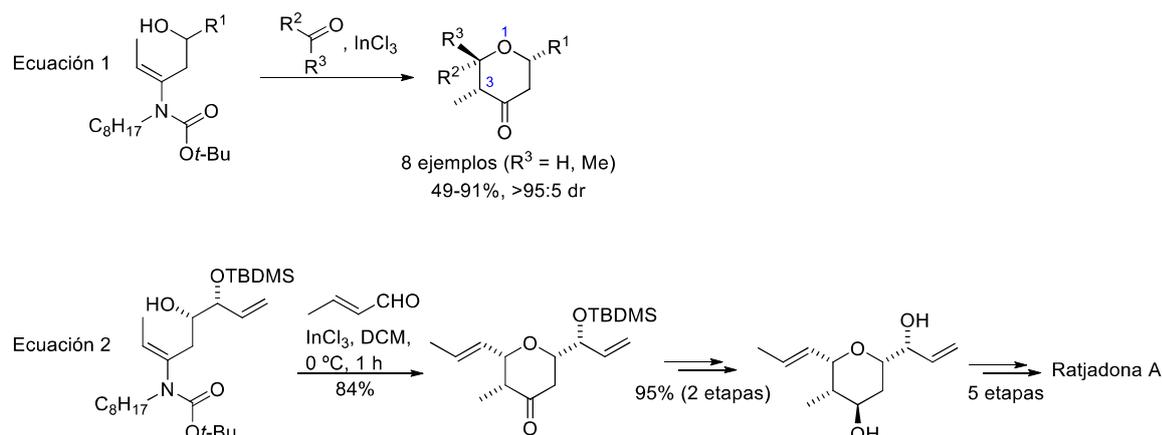
⁸⁷ Figueroa, R. Application of the Prins Cyclization to a Synthesis of the Tetrahydropyran Rings of Lasonolide A. Tesis doctoral, Ohio State University, USA, 2004.

⁸⁸ Las mixobacterias son un grupo de bacterias, frecuentemente encontradas en el suelo, que poseen genomas de gran tamaño y que producen una gran cantidad de metabolitos.

⁸⁹ Gerth, K.; Schummer, D.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 973-976.

⁹⁰ Oomycotas son, en realidad, pseudohongos pertenecientes al reino Protista, no al reino Fungi.

En 2001 se publicó la primera síntesis total de esta molécula.⁹¹ Posteriormente, el grupo de Funk presentó una síntesis formal en la que se obtiene el THP a través de una ciclación de Prins.⁹² Dicho trabajo se centra en la aplicación de la ciclación de Prins, catalizada por 0.5 equiv de InCl_3 , para sintetizar diastereoselectivamente tetrahidropirán-4-onas 2,3,4-trisustituidas. Para ello, parten de alcoholes secundarios β,γ -insaturados, portadores de un carbamato en β , y con la olefina en disposición *cis* respecto a la cadena donde está el alcohol (**Esquema 32**, ecuación 1). Estos sustratos se prepararon fácilmente en dos etapas y, una vez sometidos a la ciclación de Prins y formado el intermedio carbocatiónico, el hidróxido generado en el medio provoca la eliminación del grupo nitrogenado y la formación de la cetona. Como era de esperar, la disposición *cis* de la olefina gobierna la orientación axial del metilo sobre el C_3 , mientras que las cadenas contiguas al oxígeno ocupan posiciones ecuatoriales (cierre *cis*). Partiendo de diferentes aldehídos, se sintetizaron siete THPs con rendimientos comprendidos entre el 60 y el 91%. Un último THP se preparó a partir de 10 equiv de propanona, que deja dos sustituyentes metilos en el C_2 , aunque la ciclación requirió mayor tiempo de reacción y condujo al producto con menor rendimiento. Finalmente, se aplicó la metodología a la síntesis formal de la ratjadona A (**Esquema 32**, ecuación 2): la quiralidad del THP, obtenido con un remarcable 84% de rendimiento, se controló a través de la estereoquímica del sustrato. Tras dos etapas adicionales, se accedió al precursor previamente descrito por el grupo de Kalesse en la primera síntesis total de la molécula.



Esquema 32

2.2.4.4.- Phorboxazoles

Los phorboxazoles A y B fueron aislados en 1995 de esponjas de la especie *Phorbas*, provenientes del océano Índico, y muestran actividad antifúngica *in vitro* frente a *Candida albicans*, así como una excelente actividad citotóxica frente a un panel de 60 líneas celulares tumorales.⁹³ Como se observa en la **Figura 13**, ambos compuestos son epímeros, diferenciándose en la configuración absoluta del C_{13} . Presentan cuatro anillos de THP que se pueden denominar A-D, según su lejanía al éster del macrólido donde se empieza a numerar la molécula. Los THPs A, C y D son del tipo 2,4,6-trisustituidos: en el oxaciclo A, tanto el OMe

⁹¹ Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.

⁹² Cossey, K. N.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216-12217.

⁹³ Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126-8131.

como las cadenas laterales adoptan posiciones ecuatoriales, mientras que el hidroxilo sobre el carbono cuaternario C₃₃ está en axial; el THP C muestra sus cadenas laterales en posiciones ecuatoriales (cierre *cis*), y el hidroxilo sobre el C₁₃ se coloca en ecuatorial en el phorboxazol B y en axial en el phorboxazol A; el anillo D presenta un cierre de anillo *trans* y una olefina exocíclica en la posición 4 respecto al O del THP. Por su parte, el THP B esgrime una estimulante penta-sustitución con todos los sustituyentes adoptando orientaciones ecuatoriales, salvo el metilo sobre C₂₃. En 2009 se produjo el aislamiento y elucidación de hemi-phorboxazole A (**Figura 13**), un análogo simplificado del phorboxazol A.⁹⁴

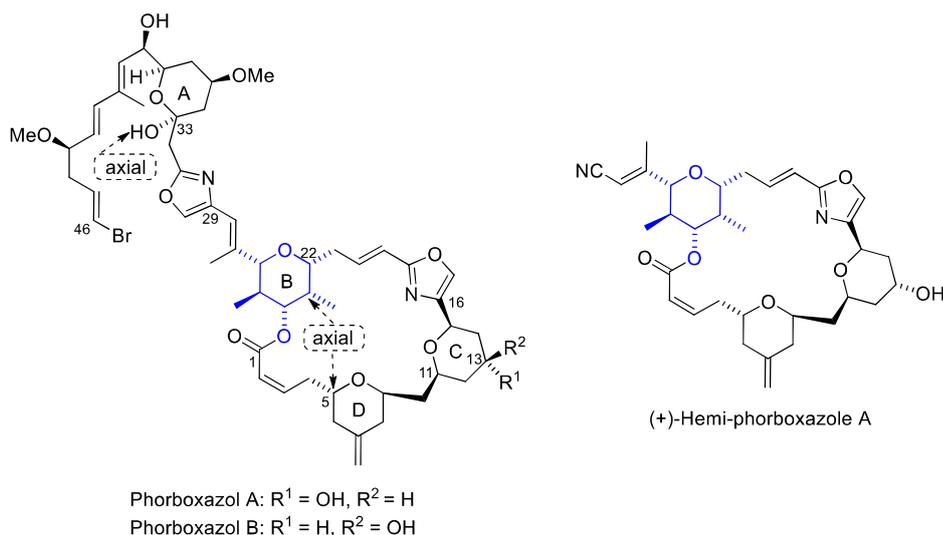


Figura 13

Respecto a los trabajos sintéticos que atañen a estas estructuras, en 1998 Forsyth *et al.* publicaron la primera síntesis total del phorboxazol A, en la que el THP B había sido construido en un trabajo anterior del grupo.⁹⁵ Además, se han publicado decenas de trabajos en relación a

⁹⁴ Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1967-1970.

⁹⁵ Para la primera síntesis total del phorboxazol A, ver: (a) Forsyth, C. J.; Ahmed, F.; Cink, R. D.; Lee, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597-5598. Para la síntesis del fragmento que contiene el THP B, obtenido a través de una adición nucleófila conjugada intramolecular, ver: (b) Lee, C. S.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449-6452.

la síntesis de diversos fragmentos del phorboxazol A, así como varias síntesis totales adicionales.⁹⁶ Por su parte, el phorboxazol B ha sido objeto de tres síntesis totales.⁹⁷

2.2.4.5.- Blepharocalyxinas

Tanto las blepharocalyxinas A y B⁹⁸ como las blepharocalyxinas C y E⁶³ (**Figura 14**) comparten la misma fuente natural que las calyxinas y epicalyxinas, previamente descritas:⁹⁹ *Alpinia blepharocalyx*, una planta cuyas semillas han sido utilizadas para el tratamiento de enfermedades estomacales en la medicina tradicional china. Estos compuestos aparecen descritos como diarilheptanoides cíclicos diméricos: consisten en dos unidades de diarilheptanoides cíclicos, cada una de los cuales formada por dos grupos aromáticos unidos por una cadena de siete átomos de carbono; la cadena de una de estas unidades ha ciclado en estos ejemplos para formar un THP. Presentan actividad antiproliferativa frente a la línea celular HT-1080 de fibrosarcoma humano y frente a células de carcinoma 26-L5 de colon de ratones.¹⁰⁰ En la medida de nuestro conocimiento, no existe aún ninguna síntesis descrita para estas estructuras.

⁹⁶ Para una segunda síntesis efectuada por el grupo de Forsyth, ver: (a) Wang, B.; Hansen, T. M.; Weyer, L.; Wu, D.; Wang, T.; Christmann, M.; Lu, Y.; Ying, L.; Engler, M. M.; Clink, R. D.; Lee, C.; Ahmed, F.; Foryth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1506-1516; (b) Wang, B.; Hansen, T. M.; Wang, T.; Wu, D.; Weyer, L.; Ying, L.; Engler, M. M.; Sanville, M.; Leitheiser, C.; Christmann, M.; Lu, Y.; Chen, J.; Zunker, N.; Clink, R. D.; Ahmed, F.; Lee, C.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1484-1505. Para las síntesis elaboradas por el grupo de Smith, en las que varios THPs fueron construidos a través de la unión/reagrupamiento de Petasis-Ferrier, ver: (c) Smith, A. B., III; Razler, T. M.; Ciavarrì, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T.; Meis, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1192-1200; (d) Smith, A. B., III; Razler, T. M.; Ciavarrì, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4349-4402. Para una síntesis que implica la construcción del THP B a través de una alcóxicarbonilación mediada por un exceso de Pd(OAc)₂, ver: (e) White, J. D.; Lee, T. H.; Kuntiyong, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6043-6046; (f) White, J. D.; Kuntiyong, P.; Lee, T. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6039-6042; una recopilación de ambos trabajos se puede leer más cómodamente en: (g) Kuntiyong, P.; Lee, T. H.; Kranemann, C. L.; White, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7884-7899. Para una revisión bibliográfica de las primeras cuatro síntesis totales del phorboxazol A, ver: (h) Haustedt, L. O.; Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2711-2716.

⁹⁷ (a) Lucas, B. S.; Gopalsamuthiram, V.; Burke, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 769-772; (b) Li, D.; Zhang, D.; Sun, C.; Zhang, J.; Yang, L.; Chen, J.; Liu, B.; Su, C.; Zhou, W.; Lin, G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185-1204; (c) Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Cee, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033-10046.

⁹⁸ Kadota, S.; Prasain, J. K.; Li, J. X.; Basnet, P.; Dong, H.; Tani, T.; Namba, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7283-7286.

⁹⁹ Véase sección "2.2.2.1.- Aislamiento y elucidación de metabolitos secundarios de la familia de las calyxinas".

¹⁰⁰ Ali, M. S.; Tezuka, Y.; Banskota, A. H.; Kadota, S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 491-496.

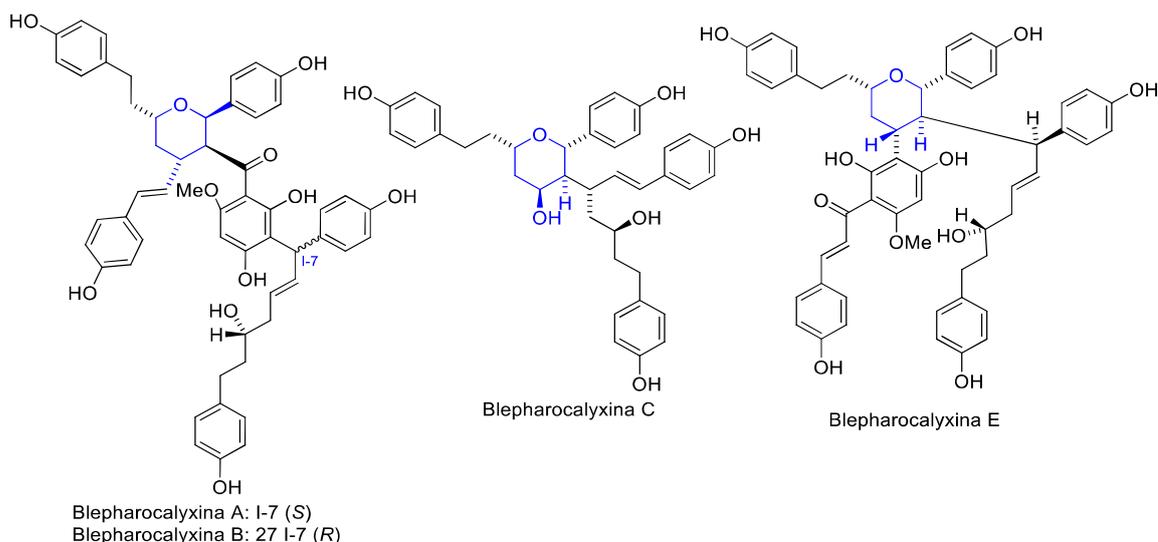


Figura 14

2.2.4.6.- Cymbimicina B

En 1997, el grupo de Sanglier aisló la cymbimicina B (**Figura 15**) del caldo de cultivo de una cepa de bacterias del género *Micromonospora*. El grupo de investigación buscaba descubrir nuevos compuestos capaces de enlazarse a las ciclofilinas.¹⁰¹ La cymbimicina A mostró una alta afinidad con la ciclofilina A, pero la cymbimicina B presentó una capacidad de enlace dos órdenes de magnitud inferior.¹⁰² Hasta la fecha, no se han publicado ni síntesis ni aproximaciones sintéticas a estos compuestos.

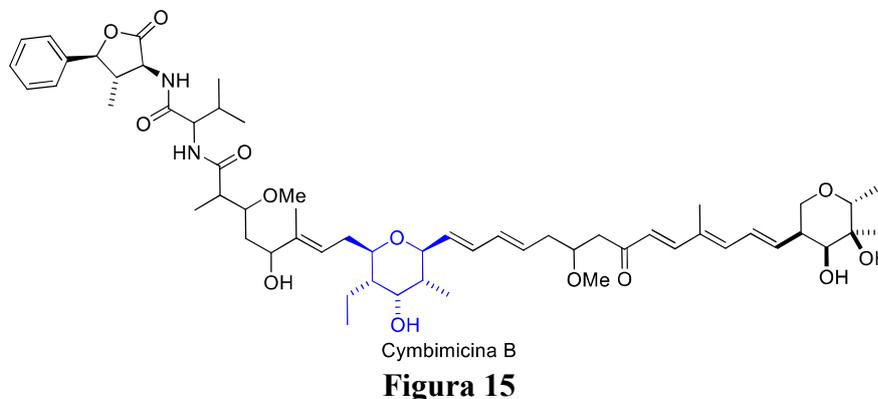


Figura 15

2.2.4.7.- Morinoles

Los morinoles A y B (**Figura 16**) se aislaron en 1999 de *Morina chinensis*, una planta usada en la medicina tradicional china.¹⁰³

¹⁰¹ Las ciclofilinas son una familia de proteínas que, enlazadas a algunos metabolitos de hongos, son capaces de bloquear la transducción de señal en cascada de los linfocitos T; por tanto, los compuestos capaces de formar complejos con las ciclofilinas tienen importantes aplicaciones en el campo de los trasplantes de órganos.

¹⁰² Fehr, T.; Quesniaux, V. F. J.; Sanglier, J.-J.; Oberer, L.; Gschwind, L.; Ponelle, M.; Schilling, W.; Wehrli, S.; Enz, A.; Zenke, G.; Schuler, W. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 893-899.

¹⁰³ Su, B.-N.; Takaishi, Y.; Kusumi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14571-14586.

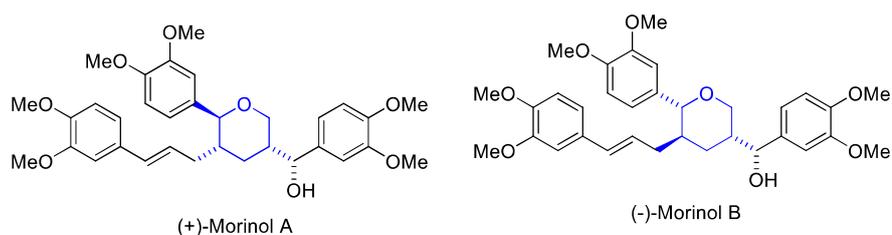


Figura 16

En 2007, el grupo de Yamauchi llevó a cabo la determinación de la estereoquímica de estas estructuras tras la primera y, hasta la fecha, única, síntesis total de las mismas.¹⁰⁴ El morinol A se obtuvo con un rendimiento total del 0.51% tras 17 pasos de reacción, mientras que el morinol B se sintetizó con un rendimiento del 0.55% tras 18 etapas de reacción; en ambos casos, el anillo de THP se obtuvo a través de una reacción S_N2 intramolecular. La síntesis de los distintos estereoisómeros de los morinoles A y B permitió al grupo de Yamauchi realizar un estudio de la actividad biológica de los mismos. Todos los estereoisómeros de los morinoles A y B mostraron actividad antifúngica frente a *Alternaria alternata*, siendo el (-)-morinol B el que mostró mayor bioactividad; por su parte, el (+)-morinol A mostró actividad antibacteriana frente a las bacterias Gram-positivas *Bacillus subtilis* y *Listeria denitrificans*.¹⁰⁵ La elevada actividad antifúngica del (-)-morinol B motivó al grupo a sintetizar 21 derivados para llevar a cabo un completo estudio de la relación entre la estructura y su bioactividad.¹⁰⁶ Finalmente, prepararon varios análogos del (+)-morinol A para evaluar la relación entre su estructura y su citotoxicidad.¹⁰⁷

2.2.4.8.- Kendomycina

La kendomycina (**Figura 17**) ha sido aislada de varias cepas del género *Streptomyces*, el más extenso de las actinobacterias, un grupo de bacterias Gram-positivas con un alto contenido en las bases nitrogenadas guanina y citosina.

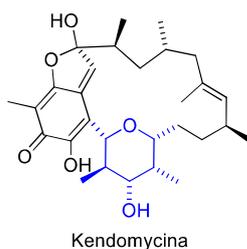


Figura 17

La kendomycina, también conocida como (-)-TAN 2162, fue inicialmente patentada como un antagonista de los receptores de endotelinas, unos péptidos que comprimen los vasos sanguíneos e incrementan la presión de la sangre (por lo que, cuando están sobreexpresados,

¹⁰⁴ Yamauchi, S.; Sugahara, T.; Akiyama, K.; Maruyama, M.; Kishida, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 549-556.

¹⁰⁵ Akiyama, K.; Yamauchi, S.; Maruyama, M.; Sugahara, T.; Kishida, T.; Koba, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *1*, 129-133.

¹⁰⁶ Masuda, K.; Nishiwaki, H.; Akiyama, K.; Yamauchi, S.; Maruyama, M.; Sugahara, T.; Kishida, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *10*, 2071-2076.

¹⁰⁷ Yamauchi, S.; Kawahara, S.; Wukirsari, T.; Nishiwaki, H.; Nishi, K.; Sugahara, T.; Akiyama, K.; Kishida, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4923-4930.

contribuyen a la hipertensión y a enfermedades del corazón).¹⁰⁸ Poco después, se describió su actividad contra la osteoporosis y,¹⁰⁹ tras su posterior re-aislamiento de la bacteria *Streptomyces violaceoruber*, se detalló tanto su actividad antibiótica frente a varias bacterias (incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina), como su actividad citotóxica frente a varias líneas celulares tumorales humanas.¹¹⁰

Desde su primera aparición en la literatura científica en el año 2000, diversos grupos de investigación han publicado sus esfuerzos sintéticos para acceder a su estructura. Durante la primera década se publicaron varias aproximaciones sintéticas a fragmentos de la kendomycina, cinco síntesis totales y las dos síntesis formales desarrolladas por el grupo de Rychnovsky, comentadas previamente.¹¹¹ Posteriormente, en 2014, el grupo de Fürstner publicó la tercera síntesis formal¹¹² y, además, se publicaron otras dos síntesis totales,¹¹³ lo que eleva a siete el número de síntesis totales desarrolladas hasta la fecha para acceder a la kendomycina.

2.2.4.9.- TMC-69

El TMC-69 (**Figura 18**) es un metabolito portador de un THP trisustituido con una interesante bioactividad. Fue aislado en 2001 del caldo de fermentación de la cepa de un hongo de la especie *Chryso sporium*, y mostró una moderada citotoxicidad *in vitro*.¹¹⁴ El TMC-69 es bastante inestable, puesto que se descompone tras estar dos semanas almacenado a 0 °C. Sin embargo, el TMC-69-6H (**Figura 18**), un derivado, preparado mediante hidrogenación, que muestra la cadena alquílica totalmente saturada, sí es estable y, además, presentó una mayor citotoxicidad *in vitro* que su precursor. Asimismo, exhibió actividad antitumoral *in vivo* frente a la línea celular de leucemia P388 y de melanoma B16 en ratones, e inhibió específicamente las fosfatasa Cdc25A y B. La familia de fosfatasa Cdc25 están involucradas en el control del ciclo celular, y las fosfatasa Cdc25A y B son oncogénicas (es decir, capaces de originar un tumor) y están sobre-expresadas en muchos tumores humanos.

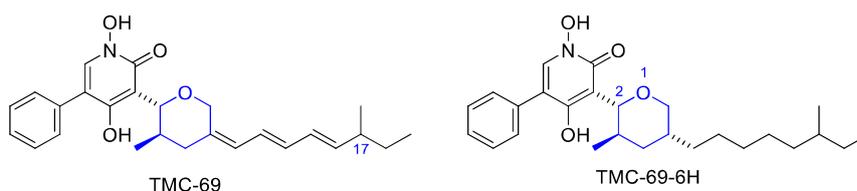


Figura 18

¹⁰⁸ (a) Funahashi, Y.; Ishimaru, T.; Kawamura, N. JP Patent 08231551 [A2960910], 1996; (b) Funahashi, Y.; Kawamura, N.; Ishimaru, T. JP Patent 08231552 [A2960910], 1996.

¹⁰⁹ Su, M. H.; Hosken, M. I.; Hotovec, B. J.; Johnston, T. L. Antiosteoporotic compound. U.S. Patent 5,728,727, March 17, 1998.

¹¹⁰ Bode, H. B.; Zeeck, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 323-328.

¹¹¹ En el siguiente review se recogen los esfuerzos sintéticos llevados a cabo durante ese periodo: Martin, H. J.; Magauer, T.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5614-5626.

¹¹² Hoffmeister, L.; Persich, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4396-4402.

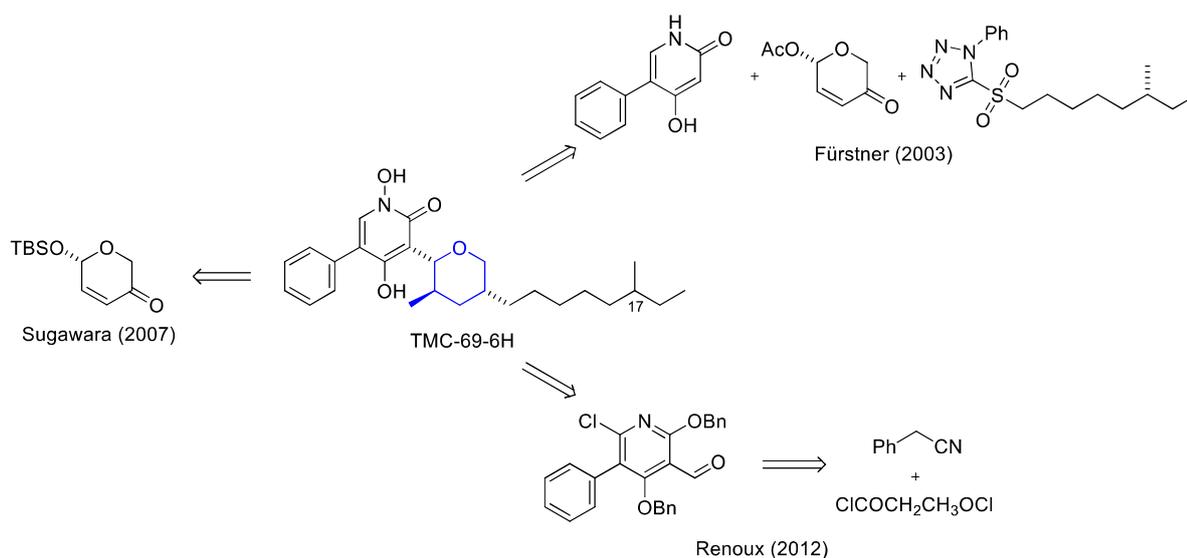
¹¹³ (a) Tanaka, K.; Matsuyama, H.; Watanabe, M.; Fujimori, Y.; Ishibashi, K.; Ozawa, T.; Sato, T.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9922-9947; (b) Sengoku, T.; Xu, S.; Ogura, K.; Emori, Y.; Kitada, K.; Uemura, D.; Arimoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4213-4216.

¹¹⁴ Hirano, N.; Kohno, J.; Tsunoda, S.; Nishio, M.; Kishi, N.; Okuda, T.; Kawano, K.; Komatsubara, S.; Nakanishi, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 421-427.

En el momento en que se publicó la estructura y bioactividad del TMC-69, sólo unas pocas moléculas eran capaces de inhibir selectivamente las fosfatasa Cdc25. Su fascinante actividad biológica, unida al hecho de que la estereoquímica absoluta del C₁₇ no se había establecido aún, provocó que varios grupos de investigación abordasen su preparación. La primera síntesis total de los epímeros 17*R* y 17*S* del TMC-69-6H fue lograda por el grupo de Fürstner en 2003.¹¹⁵ En el **Esquema 33** se muestra el análisis retrosintético planteado, en el que la piranona es el material de partida clave, ya que permite:

- Introducir, a través de su AcO, el sustituyente aromático (en lo que será la posición 2 del THP) mediante una C-arilación catalizada por Pd.
- Incorporar el metilo en la futura posición 3 del THP mediante una adición conjugada 1,4 sobre la enona.
- Introducir la cadena alifática en la posición 5 del THP a través de una olefinación de Julia involucrando la cetona.

Esta elegante estrategia se ejecutó con éxito para los dos epímeros, obteniéndose los productos con un rendimiento del 15% tras 8 etapas de reacción, aunque los idénticos espectros de NMR imposibilitaron la determinación de la configuración absoluta del C₁₇. Además, este método permitió el acceso a una batería de análogos cuyas bioactividades fueron evaluadas, detectando que el TMC-69-6H presentó una actividad inhibitoria de la fosfatasa Cdc25A un orden de magnitud mayor que la descrita inicialmente.¹¹⁶ Sin embargo, sí se encontró una potente actividad como inhibidor de otras fosfatasa, lo que mantiene al TMC-69-6H como un producto con un alto interés, lo que explica los esfuerzos sintéticos llevados a cabo por otros grupos, posteriormente, para acceder a esta estructura. En 2007, Sugawara *et al.* publicaron una síntesis total que parte de una piranona similar a la empleada por el grupo de Fürstner,¹¹⁷ y el grupo de Renoux planteó, en 2012, una síntesis formal.¹¹⁸



Esquema 33

¹¹⁵ Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5361-5364.

¹¹⁶ Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9543-9558.

¹¹⁷ Sugawara, K.; Yasuhiro, I.; Tomiki, H. *Heterocycles* **2007**, *71*, 597-607.

¹¹⁸ Vuong, S.; Brondel, N.; Len, C.; Papot, S.; Renoux, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 433-439.

2.2.4.10.- Clavosolidas

Las clavosolidas (**Figura 19**) son una familia de compuestos aislados de la esponja marina *Myriastrra clavosa*, recolectada en Filipinas. Fueron descritas en 2002, de forma independiente, por los grupos de Faulkner y Gustafson, en un breve periodo de tiempo.¹¹⁹ Las clavosolidas A y B aparecen descritas en ambos trabajos como aceites verdosos, y se diferencian en el sustituyente R del piranósido de la parte superior de la molécula: un Me en la clavosolida A y un H en la B, siendo R' = R'' = Me en ambos casos. En el trabajo de Gustafson se describen, además, las clavosolidas C (con R = R'' = Me y R' = H) y D (con R'' = H y todos los hidroxilos metilados en el piranósido).^{119b} Por tanto, de esta familia de compuestos, la clavosolida A es el único miembro que presenta simetría: pese a la aparente complejidad de su estructura, al ser una molécula dimérica es tentador abordarla sintéticamente a partir del homo-ensamblaje de un fragmento más pequeño (ver desconexión retrosintética en la **Figura 19**). De esta forma, desde el punto de vista sintético, la clavosolida A resultó realmente atractiva, dada la posibilidad de acceder al macrociclo de 16 miembros a través del acoplamiento homo-intermolecular entre el alcohol secundario y el ácido carboxílico activado.

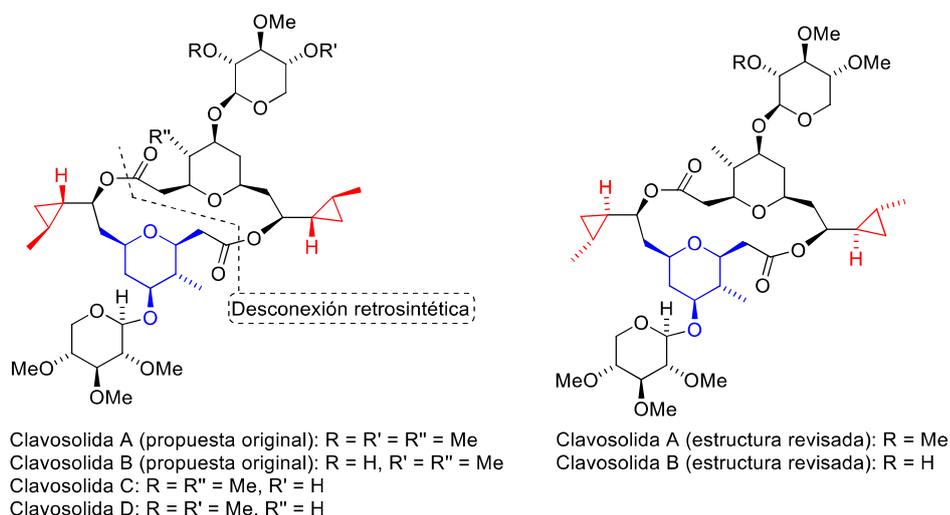


Figura 19

Otro incentivo resultó ser que las clavosolidas no están relacionadas con ninguno de los metabolitos conocidos de las esponjas. El análisis microscópico de la esponja reveló la presencia de una alta concentración de cianobacterias, por lo que no se descarta un origen cianobacteriano del producto. Respecto a su bioactividad, el crudo de la esponja presentó citotoxicidad, pero relacionada con la presencia de las altamente tóxicas clavosinas A-C,¹²⁰ por lo que no se sabía si las clavosolidas también presentaban citotoxicidad *per se*. Los primeros ensayos apuntaban a que no eran moléculas citotóxicas, aunque la baja cantidad de material aislado imposibilitaba un estudio detallado: de una masa de extracto de 18.7 g se aislaron 0.3, 0.2, 0.4 y 0.2 mg de clavosolidas A-D respectivamente, es decir, ¡tan solo el 0.006% de la masa del crudo corresponde a la suma de estos productos! Este conjunto de factores (arquitectura molecular desafiante, origen biosintético único y ausencia de estudios exhaustivos

¹¹⁹ (a) Erickson, K. L.; Gustafson, K. R.; Pannell, L. K.; Beutler, J. A.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1303-1306; (b) Rao, M. R.; Faulkner, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 386-388.

¹²⁰ Recuérdese sección "2.2.3.1.- Clavosinas".

de bioactividad) propició que la comunidad sintética reparase en estas moléculas. ¡Y de qué manera! Entre julio de 2005 y julio de 2006 (unos tres años después de su irrupción en la literatura), se publicaron siete trabajos sintéticos que versaban sobre la clavosolida A. Esta avalancha de publicaciones permitió descubrir que la estructura inicialmente propuesta presentaba errores en la asignación de la estereoquímica de la zona del ciclopropano (véase la estructura corregida en la **Figura 19**), justificado por la escasa cantidad de muestra con la que se trabajó para llevar a cabo la asignación original en ambos trabajos. Este hecho condujo a que, en esos doce meses, aparecieran en la bibliografía no sólo cuatro síntesis totales,¹²¹ sino también dos síntesis del diastereómero originalmente propuesto como producto,¹²² así como una aproximación sintética a dicho diastereómero.¹²³ Desde entonces, se siguió publicando sobre estas moléculas, apareciendo, hasta octubre de 2012, seis publicaciones: otras tres síntesis totales de la clavosolida A,¹²⁴ una síntesis formal de clavosolida A,¹²⁵ dos síntesis totales de la clavosolida B (cuya estructura inicialmente propuesta presentaba, al igual que la clavosolida A, errores en la estereoquímica del ciclopropano)¹²⁶ y una síntesis total de la clavosolida D.¹²⁷ Posteriormente se publicó la octava síntesis total de la clavosolida A¹²⁸ y, recientemente, la novena:¹²⁹ a tenor de lo visto hasta ahora, probablemente no sea la última. Resulta llamativo que en ninguno de estos trabajos sintéticos se mencione si se han hecho, o no, bioensayos para evaluar la potencial citotoxicidad de estas moléculas.

¹²¹ En este y otros trabajos sintéticos de Chakraborty *et al.* sobre clavosolidas, el THP se obtuvo a partir de una adición nucleófila intramolecular: (a) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R.; Chattopadhyay, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7435-7438. En este y otros trabajos sintéticos del grupo de Willis sobre clavosolidas, se obtiene el THP mediante una ciclación de Prins en la que el alcohol homoalílico forma parte de un β -metoxiacrilato: (b) Barry, C. S.; Elsworth, J. D.; Seden, P. T.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Alder, R. W.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3319-3322. En el trabajo de Smith *et al.*, la aplicación de la unión/reagrupamiento de Petasis-Ferrier permitió la síntesis del THP: (c) Smith, A. B., III; Simov, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3315-3318. El grupo de Lee obtiene el THP mediante una adición oxa-conjugada intramolecular: (d) Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Lee, D. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 661-664 (erratum *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3411).

¹²² (a) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2099-2102; (b) Barry, C. S.; Bushby, N.; Charmant, J. P. H.; Elsworth, J. D.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2005**, *40*, 5097-5099.

¹²³ En esta aproximación, el THP se fabricó mediante una adición nucleófila intramolecular: Yakambram, P.; Puranik, V. G.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3781-3783.

¹²⁴ (a) Peh, G.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5614-5617; (b) Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Hwang, M.-H.; Lee, W.; Lee, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 653-663; (c) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R.; Gajula, P. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5162-5167.

¹²⁵ Carrick, J. D.; Jennings, M. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 769-772; una *N*-acil oxazolidin-2-ona se convierte en un benciléster, que seguidamente sufre una adición nucleófila intramolecular, generándose así una δ -lactona, que a continuación es tratada sucesivamente con un reactivo de Grignard, TFA y TES para originar el THP.

¹²⁶ (a) Véase ref. 124b; (b) Son, J. B.; Hwang, M.; Lee, W.; Lee, D. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3897-3900.

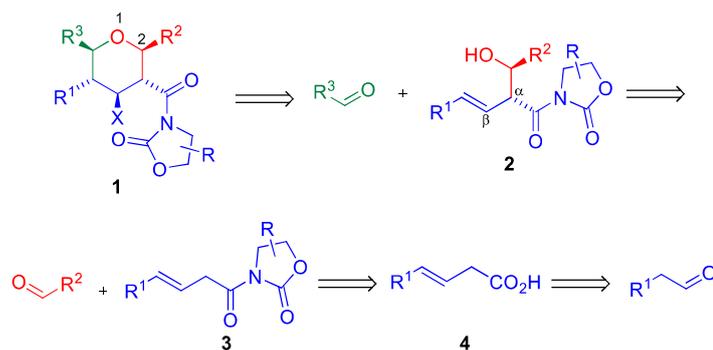
¹²⁷ Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637-1640.

¹²⁸ Baker, J. B.; Kim, H.; Hong, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3120-3122; se obtiene el THP mediante una adición oxa-conjugada intramolecular.

¹²⁹ Millán, A.; Smith, J. R.; Chen, J. L.-Y.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2498-2502; el THP se obtiene mediante la secuencia alilboración/ciclación de Prins.

3.- Resultados y discusión

Como ya se comentó al principio del capítulo, el objetivo que persigue esta línea de investigación es sintetizar, de forma estereocontrolada, THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos. El **Esquema 34** muestra una estructura genérica **1** para THPs de este tipo, en los que todos los sustituyentes adoptan una disposición *todo-trans*, lo que, desde el punto de vista de una minimización energética, implica que se ubican en posiciones ecuatoriales.



Esquema 34

Se visionó la ciclación de Prins como la reacción clave para acceder al THP **1** y, además, para controlar la naturaleza del grupo que éste presentará en la posición 4. Para acceder a estructuras tipo **1**, la ciclación de Prins debe involucrar un aldehído tipo R^3CHO , que aportará el sustituyente que aparece en la posición 6 del THP, y un alcohol β,γ-insaturado portador de una *N*-acil oxazolidin-2-ona en α (**2**). La adición aldólica de Evans permite la obtención de estos *syn*-alcoholes **2**.¹³⁰ El método desarrollado por Evans permite el acceso a estos aldoles **2** a partir de aldehídos R^2CHO , portadores del sustituyente que presentará el THP en la posición 2, y *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ-insaturadas (**3**).¹³¹ Estos compuestos se pueden obtener fácilmente por tratamiento de ácidos carboxílicos β,γ-insaturados (**4**), previamente activados, con oxazolidin-2-onas.¹³² Por un lado, los ácidos tipo **4** suelen ser comerciales o, en su defecto, fácilmente sintetizables a partir de aldehídos con la estructura general R^1CH_2CHO ,¹³³ y aportarán el grupo R^1 que se colocará en la posición 5 del THP final. Por otro lado, la oxazolidin-2-ona juega un papel crucial en el control estereoquímico del proceso: desde su irrupción en la bibliografía de la mano de Evans, estos heterociclos se han empleado ampliamente como auxiliares quirales.¹³⁴ Nótese que, seleccionando la estereoquímica adecuada del grupo (o grupos) R presente en la oxazolidin-2-ona, se podrá obtener

¹³⁰ Tal como está dibujado en el **Esquema 34**, el alcohol **2** es realmente un *syn*-aldol, aunque presente los grupos R^2 y *N*-acil oxazolidin-2-ona en una disposición relativa *trans*. Esto es debido a que la nomenclatura *syn/anti* se aplica cuando la molécula se dibuja en una proyección en zigzag. Sin embargo, esta esquematización de los *syn*-alcoholes con dichos grupos en *trans* se mantendrá a lo largo de todo el capítulo, por comodidad a la hora de representar la obtención de los THPs a partir de ellos. Análogamente, un *anti*-aldol presentaría los grupos R^2 y *N*-acil oxazolidin-2-ona en una disposición relativa *cis*.

¹³¹ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

¹³² Morita, A.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1613-1616.

¹³³ Zhang, S.-J.; Hu, W.-X. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3093-3100.

¹³⁴ Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3-12.

selectivamente un único *syn*-aldol **2**;¹³⁵ de esta forma, la estereoquímica introducida en el alcohol **2** mediante la adición aldólica es la encargada de gobernar la estereoquímica final del THP. Las oxazolidin-2-onas, como buenos auxiliares quirales, se pueden regenerar después de haber cumplido su misión de introducir quiralidad en la molécula objetivo. Por su parte, las oxazolidin-2-onas con R = H, así como los compuestos tipo **3** obtenidos a partir de ellas, no poseen quiralidad; sin embargo, al ser sometidas al protocolo de Evans, permiten obtener, exclusivamente, un *syn*-alcohol tipo **2** como una pareja de enantiómeros. En una primera aproximación a la inédita utilización de *N*-acil oxazolidin-2-onas en una ciclación de Prins, decidimos comenzar el estudio con la más asequible oxazolidin-2-ona no quiral (R = H). Esta línea de investigación comenzó con la búsqueda de unas condiciones de ciclación de Prins que permitieran a dichos alcoholes convertirse en THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos del tipo **1**. Para la ruta aquí planteada, que permitiría el acceso a THPs **1** a partir de *N*-acil oxazolidin-2-onas **3** en dos pasos de reacción a través de una adición aldólica y una ciclación de Prins, se decidió acuñar el nombre de ciclación “Evans Aldol-Prins (EAP) en dos etapas” o, simplemente, estrategia “EAP”.

3.1.- Preparación de los materiales de partida

3.1.1.- Síntesis de los ácidos carboxílicos β,γ -insaturados **4**

Muchos ácidos y ésteres β,γ -insaturados lineales son productos naturales aislados de varias frutas e insectos.¹³⁶ Por ejemplo, el ácido 3-nonenoico se encuentra en uvas y el 3-hexenoato de metilo en nectarinas y piñas. Tanto el 3-hexenoato de etilo como el 3-octenoato de etilo se pueden encontrar en piñas, maracuyás y mangos. Además, el 3-octenoato de etilo es uno de los principales componentes de la feromona sexual producida por el macho de la mosca mediterránea de la fruta (*Ceratitis capitata*). Por su parte, el ácido 3-decenoico es la feromona del “escarabajo de los muebles y alfombras” (*Anthrenus flavipes*) y el acetato de 3-dodecenoico es la feromona de la polilla de la remolacha azucarera (*Scrobipalpa ocellatella*). Además de su presencia en la naturaleza, estos productos presentan un elevado interés como intermedios sintéticos versátiles, permitiendo el rápido acceso a lactonas, alcoholes homoalílicos y macrólidos. Es por ello que en la bibliografía aparecen variadas estrategias sintéticas para su obtención, tales como la reducción parcial de ácidos 2,4-dienoicos, la alcoxicarbonilación de fosfatos o acetatos alílicos, la adición de reactivos organocúpricos sobre β -vinil- β -propiolactonas, la alquilación de bromoacetato de etilo con organoboranos y la conversión de ésteres α,β -insaturados mediante isomerización fotoquímica o a partir de una secuencia deprotonación/protonación.¹³⁶ Sin embargo, las estrategias más simples son las basadas en condensaciones aldólicas realizadas a altas temperaturas. Se puede considerar que estos métodos son modificaciones de la condensación de Knoevenagel, que data de 1898 y que, originalmente, consistía en la condensación, mediada por piperidina, del diéster dietílico del

¹³⁵ Partiendo de los dos enantiómeros de una oxazolidin-2-ona se obtendrían dos aldoles que serían diastereómeros entre sí. No obstante, una vez removido el auxiliar quiral, los dos *syn*-alcoholes obtenidos serían enantiómeros entre sí.

¹³⁶ Ragoussis, N.; Ragoussis, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3529-3533, y referencias ahí citadas.

ácido malónico con distintos aldehídos para generar ácidos carboxílicos α,β -insaturados (**Esquema 35**, ecuación 1).¹³⁷ Pocos años después, la modificación de Doebner permitió el acceso a los mismos ácidos a partir del ácido malónico, empleando piridina como base y como promotor de la descarboxilación (**Esquema 35**, ecuación 2).¹³⁸ Posteriormente, la modificación de Linstead supuso la obtención selectiva de un ácido β,γ -insaturado mediante la condensación entre el ácido malónico y *n*-butanal; distintas bases, añadidas en cantidades diferentes, promovieron la reacción pero, pese a la selectividad del proceso, los rendimientos fueron bajos (10-37%).¹³⁹ El mecanismo generalmente aceptado para este proceso implica la eliminación de agua, que ocurre de forma simultánea a una descarboxilación del intermedio aniónico del ácido hidroximalónico que se forma tras la adición, debido a la presencia de piridina en el medio de reacción (**Esquema 35**, ecuación 2).¹⁴⁰ En 1998, el grupo de Ragoussis publicó unas nuevas condiciones experimentales que permitieron sintetizar ácidos β,γ -insaturados con rendimientos de hasta un 90%, y con una relación isomérica de 98:2 frente al indeseado α,β -isómero.¹³⁶ Para ello, sustituyeron la piridina por disolventes no básicos, tales como el DMSO, la DMF o xileno,¹⁴¹ y emplearon acetato piperidínico como catalizador (**Esquema 35**, ecuación 3). De esta forma evitaron la formación del intermedio aniónico mostrado en la ecuación 2 y, por tanto, la eliminación descarboxilativa de agua. Por su parte, el catalizador elegido cataliza la deshidratación del intermedio hidroximalónico para dar una mezcla de los diácidos α,β y β,γ -insaturados. La mayor estabilidad del isómero α,β -insaturado impide su descarboxilación, por lo que, una vez formado, isomeriza a través de un proceso de hidratación/deshidratación para generar el isómero β,γ -insaturado, que sí es susceptible de sufrir una descarboxilación proporcionando el ácido β,γ -insaturado.

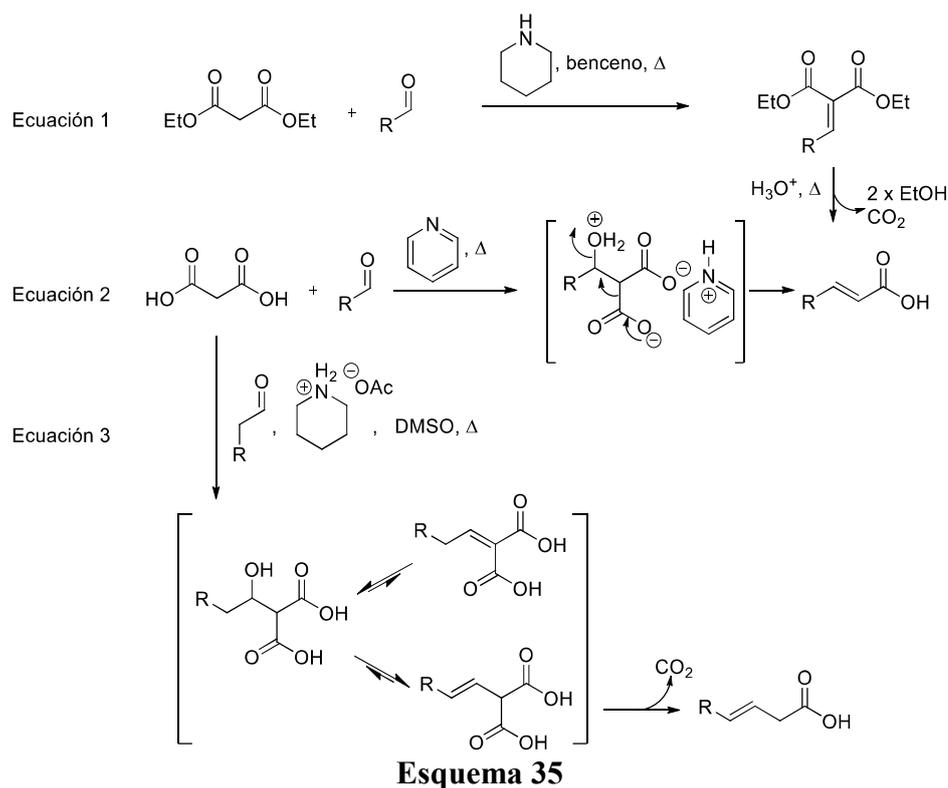
¹³⁷ Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596-2619.

¹³⁸ Doebner, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 2140-2142.

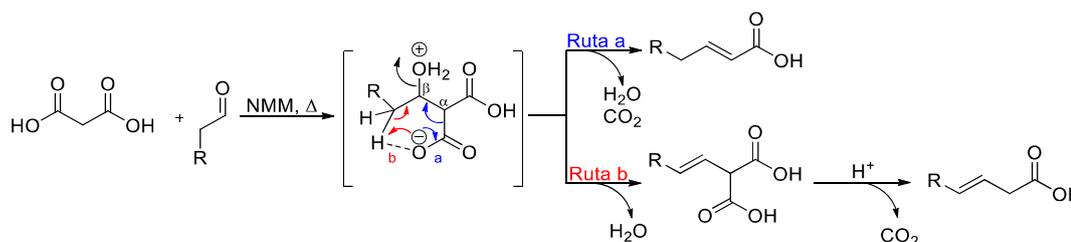
¹³⁹ Boxer, S. E.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1931**, 740-751.

¹⁴⁰ (a) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1163-1167; (b) Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905.

¹⁴¹ Ragoussis, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 93-96.



En 2010, el grupo de Hu publicó una variante de las condensaciones térmicas, aún más sencilla desde el punto de vista experimental, para acceder a estos ácidos. Para ello, emplearon una cantidad estequiométrica de NMM como base y, además, evitaron el uso de disolventes. De esta forma, se sintetizaron una decena de ácidos, con un rendimiento medio del 75% y con una relación $\beta,\gamma:\alpha,\beta$ media de 95:5, partiendo de diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos, tanto lineales como ramificados.¹³³ De acuerdo al mecanismo de la condensación de Knoevenagel propuesto por Corey,¹⁴⁰ el intermedio aniónico del ácido hidroximalónico puede conducir, como ya se ha indicado anteriormente, al ácido α,β -insaturado a través de una eliminación descarboxilativa de agua (**Esquema 36**, ruta a). Por su parte, en el trabajo de Hu, la formación del isómero β,γ -insaturado en un medio básico se justifica a partir de la formación de un intermedio cíclico de seis miembros debido a la interacción entre el anión carboxilato y un hidrógeno de la posición γ ; de esta forma, la eliminación de agua conduce a un diácido β,γ -insaturado, cuyo posterior tratamiento en medio ácido provoca la descarboxilación para generar el ácido β,γ -insaturado (**Esquema 36**, ruta b). Nótese que este mecanismo es diferente al que tiene lugar en el proceso descrito por el grupo de Ragoussis (**Esquema 35**, ecuación 3), ya que en aquel caso el acetato piperidínico empleado como catalizador sí era capaz de producir la descarboxilación del diácido β,γ -insaturado, sin que éste necesitara un posterior tratamiento ácido. Este mecanismo también permite justificar que aquellos aldehídos con grupos R voluminosos proporcionaran un menor rendimiento en la reacción.



Esquema 36

En la **Figura 20** se muestran algunos ácidos β,γ -insaturados (**4**) comerciales, que se caracterizan por la presencia de una cadena alifática lineal de distinto tamaño, o bien un grupo fenilo, directamente unido a la olefina; en nuestro laboratorio contábamos con existencias de los ácidos **4a** ($R^1 = \text{Et}$), **4b** ($R^1 = \text{H}$) y **4c** ($R^1 = \text{Me}$, olefina con geometría *cis*), siendo este último, además, fácilmente obtenible a partir del 3-pentin-1-ol en dos pasos de reacción.¹⁴² Los buenos resultados que ofrece la metodología de Hu¹³³ y, especialmente, la sencillez de la misma, nos animaron a elegirla como estrategia para ampliar nuestro stock de ácidos β,γ -insaturados y, de paso, evaluar su robustez frente a aldehídos portadores de distintas funcionalidades, es decir, aldehídos más elaborados que los empleados por el grupo de Hu en el trabajo original (**Tabla 1**).¹³³

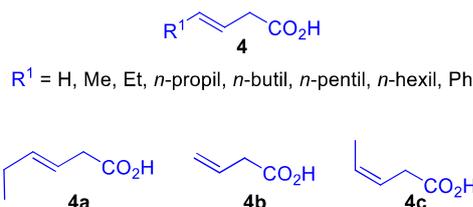


Figura 20

En primer lugar se ensayó el método con dos aldehídos sencillos para acceder a los ácidos **4d** (**Tabla 1**, entrada 1) y **4e** (entrada 2), previamente descritos en el trabajo de Hu. Seguidamente se abordó la síntesis del ácido **4f** a partir de un aldehído portador de un hidroxilo protegido como benciléter. Dicho aldehído se obtuvo mediante una oxidación de Parikh-Doering¹⁴³ del alcohol 4-(benciloxi)-butan-1-ol,¹⁴⁴ y se empleó en la condensación sin necesidad de ser purificado, permitiendo la obtención del ácido **4f** con un rendimiento del 50% tras dos etapas de reacción (entrada 3). Análogamente, a partir del alcohol comercial 5-hexin-1-ol se obtuvo el ácido **4g**, aunque en esta ocasión se empleó una oxidación mediada por PCC¹⁴⁵ en vez del protocolo Parikh-Doering (entrada 4). El buen rendimiento y la excelente selectividad encontrada en las entradas 3 y 4 demuestran que la condensación aldólica desarrollada por Hu se puede aplicar a aldehídos obtenidos por oxidación de los correspondientes alcoholes, sin que sea necesaria una purificación previa del aldehído. Además, permitió la síntesis de ácidos con sustituyentes R^1 funcionalizados, lo que supone una gran ventaja de cara a utilizar los ácidos como intermediarios sintéticos. A continuación, se decidió

¹⁴² Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311-315.

¹⁴³ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

¹⁴⁴ Comercial, o fácilmente accesible a partir de la monobencilación del 1,4-butanodiol de acuerdo al procedimiento descrito en: García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428.

¹⁴⁵ Kocsis, L. S.; Benedetti E.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4430-4433.

ensayar la secuencia oxidación con PCC/condensación con el alcohol comercial 4-pentin-1-ol y, pese a diferenciarse únicamente del alcohol usado en la entrada anterior en la ausencia de un metileno, el rendimiento cayó drásticamente a un 11% en dos etapas, aunque se mantuvo la excelente selectividad (entrada 5). Se aplicó esta misma secuencia sobre el 4-clorobutan-1-ol comercial para obtener el ácido **4i**; en esta ocasión se observó una caída considerable de la relación isomérica, probablemente debido al mayor volumen del átomo de cloro (entrada 6). Las entradas 7 y 8 nos devuelven a la senda de los buenos rendimientos y selectividades de la mano de la síntesis de los ácidos **4j** y **4k**, previamente descritos en el trabajo de Hu. Los resultados de las entradas 9-11 se discutirán a continuación, ya que la mayor elaboración de los alcoholes de partida les hace merecedores de un esquema propio.

Tabla 1. Síntesis de ácidos carboxílicos a partir de la condensación aldólica de aldehídos con ácido malónico

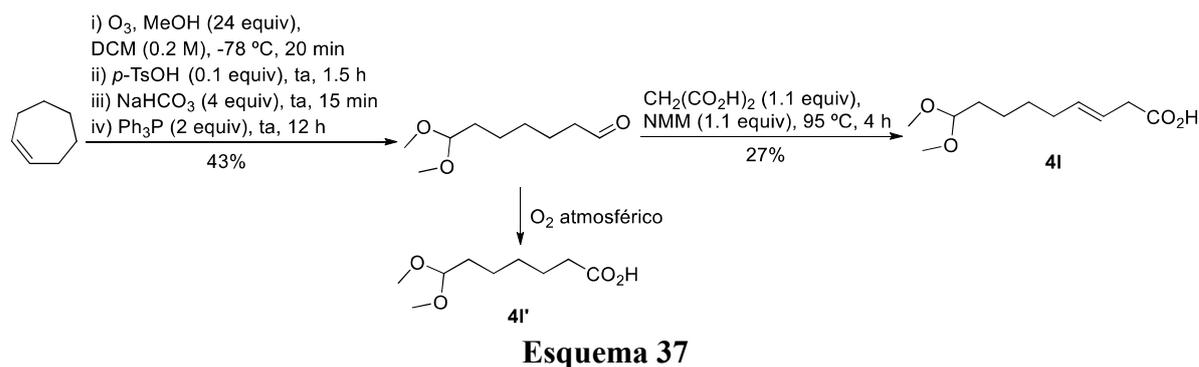
$$R^1-CH=O + HO_2C-CH_2-CO_2H \xrightarrow{NMM (1.1 \text{ equiv}), 95^\circ C} R^1-CH=CH-CH_2-CO_2H$$

Entrada	R ¹	t (h)	Producto	Rdto (%) ^a
1	PhCH ₂	4	4d	55
2	<i>n</i> -pentil	3	4e	77
3	BnOCH ₂ CH ₂	2	4f	50 ^b
4	HC≡CCH ₂ CH ₂	1	4g	58 ^b
5	HC≡CCH ₂	1.5	4h	11 ^b
6	ClCH ₂ CH ₂	2	4i	30 ^{b,c}
7	<i>i</i> -Pr	4	4j	72
8	Ph	3	4k	60
9	(MeO) ₂ CH(CH ₂) ₄	4	4l	27
10	CH ₃ CH(OTBDPS)CH ₂	2	4m	64
11	TsHNCH ₂	3	4n	65 ^d

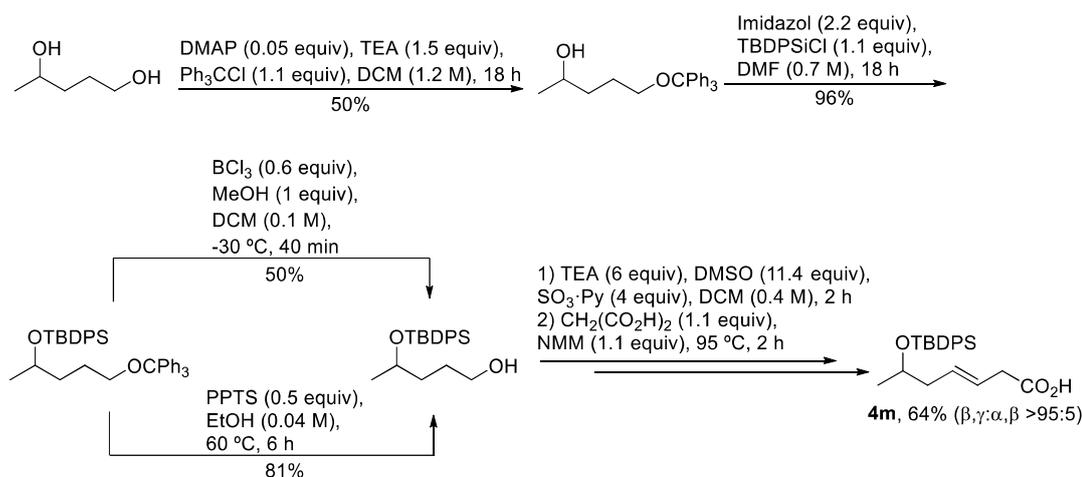
^a La relación isomérica, calculada por análisis del crudo de reacción mediante ¹H-NMR, fue β,γ:α,β >95:5, a no ser que se indique lo contrario. ^b Rdto total a partir del alcohol tras dos etapas de reacción (oxidación y condensación). ^c β,γ:α,β 80:20. ^d β,γ:α,β 60:40.

En el **Esquema 37** se representa la síntesis del ácido **4l** a partir del ciclohepteno en dos etapas de reacción. En primer lugar, se sometió el ciclohepteno a una ozonólisis en presencia de metanol, con posterior adición secuencial de *p*-TsOH, NaHCO₃ y Ph₃P al medio de reacción. Bajo estas condiciones se obtuvo, a partir de un alqueno simétrico, un derivado no simétrico del heptan-1,7-dial, en el que uno de los dos grupos aldehído aparecía protegido como acetal.¹⁴⁶ Debido al aspecto engorroso de la TLC de la reacción, y dado que está descrito que el aldehído es estable al gel de sílice, se purificó por columna cromatográfica y, rápidamente, se sometió a la condensación aldólica para generar el ácido **4l** con un rendimiento del 27% (**Tabla 1**, entrada 9). El bajo rendimiento obtenido se explica debido a la formación del ácido **4l'**, como consecuencia de la oxidación espontánea al aire del aldehído.

¹⁴⁶ Douelle, F.; Capes, A. S.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1931-1934.



El **Esquema 38** muestra la secuencia sintética dirigida a la síntesis del ácido **4m**. Se partió del 1,4-pentanodiol comercial, cuyo alcohol primario fue selectivamente protegido mediante una reacción de tritilación. Posteriormente, se efectuó una reacción de O-sililación sobre el alcohol secundario, obteniéndose así un derivado ortogonalmente protegido del diol de partida. A continuación, se ensayaron dos métodos para la desprotección del grupo tritilo: en el primero de ellos se hizo uso de BCl_3 a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose el alcohol primario con un rendimiento del 50%,¹⁴⁷ mientras que en el segundo se empleó PPTS a $60\text{ }^\circ\text{C}$, ofreciendo un mejor rendimiento del 81%.¹⁴⁸ El alcohol así obtenido se sometió a la secuencia de reacciones oxidación de Parikh-Doering/condensación tipo Knoevenagel para generar el ácido **4m** con un rendimiento del 64% y excelente selectividad (**Tabla 1**, entrada 10).

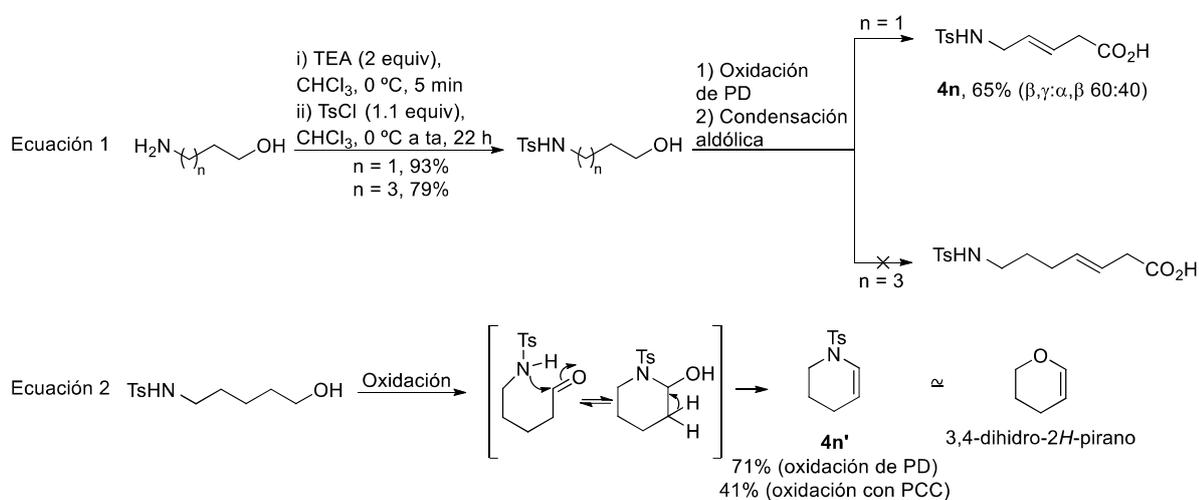


Finalmente, se abordó la síntesis de ácidos carboxílicos que presentan grupos nitrogenados (**Esquema 39**). Para ello se partió de los alcoholes comerciales 3-amino-1-propanol y 5-amino-1-pentanol que, en primer lugar, fueron sometidos a sendas reacciones de tosilación. Los correspondientes alcoholes *N*-tosilados se sometieron a la secuencia oxidación de Parikh-Doering/condensación tipo Knoevenagel. El ácido **4n** se obtuvo con un rendimiento total del 60% a partir del 3-amino-1-propanol tras tres pasos de reacción (**Tabla 1**, entrada 11). Pese al buen rendimiento, se obtuvo una mezcla de los isómeros $\beta,\gamma/\alpha,\beta$ en una proporción 1.5/1, probablemente debido al elevado impedimento estérico de la función

¹⁴⁷ Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Sharma, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 263-265.

¹⁴⁸ Mouné, S.; Niel, G.; Busquet, M.; Eggleston, I.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3332-3339.

nitrogenada (análogamente a lo que ocurrió con el producto clorado de la entrada 6). Se supuso que el ácido carboxílico proveniente del 5-amino-1-pentanol *N*-tosilado no presentaría este problema, gracias a la mayor distancia existente entre la función nitrogenada y la olefina. No obstante, cuando este alcohol se sometió a la secuencia descrita, en vez de formarse el ácido esperado, se obtuvo la 1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (*N*-tosil-THPy) **4n'** (Esquema 39, ecuación 2). Se comprobó que la formación de este producto tenía lugar durante la reacción de oxidación, siendo estable a las condiciones de condensación tipo Knoevenagel, en las que no sufre ningún tipo de proceso químico. El rendimiento de **4n'** fue moderado al usar una oxidación mediada por PCC (41%), pero se incrementó al emplear la oxidación de Parikh-Doering (71%). La obtención de este producto se explica a través de la adición intramolecular del nitrógeno sobre el aldehído recién formado en la oxidación, con posterior eliminación de agua, para propiciar la creación de un anillo estable de seis miembros.¹⁴⁹



Oxidación de Parikh-Doering (PD): TEA (6 equiv), DMSO (11.4 equiv), SO₃·Py (4 equiv), DCM (0.4 M)

Oxidación con PCC: PCC (2 equiv), DCM (0.27 M)

Condensación aldólica: CH₂(CO₂H)₂ (1.1 equiv), NMM (1.1 equiv), 95 °C

Esquema 39

3.1.2.- Síntesis de las *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**

Una vez preparados los ácidos β,γ-insaturados **4**, se afrontó la conversión de los mismos en las correspondientes *N*-acil oxazolidin-2-onas **3** a partir del tratamiento con oxazolidin-2-onas, tanto no quirales como quirales. Estos auxiliares propiciaron el nacimiento, a principio de los años 80, de una gran familia de derivados, ampliamente utilizados en la

¹⁴⁹ El compuesto **4n'** presenta mucha similitud con el 3,4-dihidro-2*H*-pirano, un compuesto ampliamente utilizado en química orgánica como grupo protector de alcoholes, diferenciándose en la sustitución del oxígeno de aquel por un *N*-tosilo (Esquema 39, ecuación 2). Se podría considerar que el oxígeno y el *N*-tosilo son isósteros, puesto que ambas funcionalidades presentan una similar reactividad. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se ha demostrado que tanto los alcoholes como las *N*-tosil aminas con una β,γ-insaturación son susceptibles de generar, a través de una ciclación de Prins, los correspondientes oxa- y azaciclos, respectivamente (ref. 37c). Por tanto, se razonó que la *N*-tosil-THPy **4n'** podría emplearse como protector de alcoholes de forma análoga a como se utiliza el DHP. Para nuestra delicia, se comprobó que, efectivamente, **4n'** actuaba como un eficaz grupo protector de alcoholes, ofreciendo protecciones con muy buenos rendimientos y desprotecciones cuantitativas, aunque un análisis más detallado se escapa de los objetivos de esta tesis.

síntesis de compuestos enantioméricamente puros.¹⁵⁰ Para ello se requiere, habitualmente, dos reactores diferentes: en uno de ellos se trata la oxazolidin-2-ona con *n*-BuLi a baja temperatura para abstraer el protón ácido unido al nitrógeno; en el otro reactor se activa el ácido carboxílico para convertir el OH en un buen grupo saliente; finalmente, se adiciona, a baja temperatura, la oxazolidin-2-ona litiada sobre el derivado de ácido, obteniéndose la correspondiente *N*-acil oxazolidin-2-ona **3**. Se ensayaron varios métodos de activación del ácido carboxílico. En primer lugar, se intentó llevar a cabo la *N*-acilación empleando un éster etílico β,γ insaturado, dado que existen varios compuestos de este tipo que son comerciales o fácilmente accesibles a partir de la esterificación de cualquier ácido **4**; no obstante, y pese a repetirse a diferentes temperaturas, la reacción no tuvo lugar, recuperándose siempre la oxazolidin-2-ona y el éster. Seguidamente, se ensayó una activación del ácido **4a** ($R^1 = \text{Et}$), catalizada por DMF, en presencia de cloruro de oxalilo.¹⁵¹ El cloruro de ácido así obtenido fue sometido a la reacción de *N*-acilación, obteniéndose la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a** con un 80% de rendimiento. Finalmente, se ensayó otro método consistente en la transformación del ácido en un anhídrido de ácido por tratamiento con TEA y cloruro de pivaloilo (**Tabla 2**).¹⁵² Este último procedimiento presenta una serie de ventajas, ya que el cloruro de pivaloilo es más barato y más estable que el cloruro de oxalilo y, además, el procedimiento experimental es más sencillo: en la formación del cloruro de ácido se requieren 4 h de reacción, la evaporación del disolvente (DCM) y una posterior disolución en THF para poder llevar a cabo la *N*-acilación; por su parte, la activación del ácido por tratamiento con cloruro de pivaloilo tiene lugar directamente en THF. Además, tal como se indica en la entrada 1 de la **Tabla 2**, este procedimiento fue consistente con la síntesis eficiente del producto **3a**, tanto a escala de multigramo (7.7 g, 42 mmoles, 68%) como a menor escala (210 mg, 1.15 mmoles, 66%). Finalmente, también se ensayó un protocolo de acoplamiento ácido carboxílico/oxazolidin-2-ona mediado por DCC/DMAP, que requiere un único balón de reacción y que evita el uso de bajas temperaturas, lo que simplifica considerablemente el proceso.¹⁵² La activación de los ácidos carboxílicos a través de su conversión en ésteres por tratamiento con DCC ha sido ampliamente utilizada para la formación de enlaces peptídicos desde su irrupción en la literatura en 1955.¹⁵³ Sin embargo, las oxazolidin-2-onas presentan una menor nucleofilia que las aminas, por lo que es necesaria la adición de DMAP como catalizador, de forma análoga a como ocurre en la esterificación de Steglich.¹⁵⁴ Una vez ensayados todos estos procedimientos para la conversión de los ácidos β,γ -insaturados **4** en las correspondientes *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**, se escogió el acoplamiento mediado por cloruro de pivaloilo puesto que es el activador más económico y, sobre todo, porque permitió trabajar eficientemente en escala de multigramo.¹⁵⁵ La **Tabla 2**

¹⁵⁰ Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rüping, M. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis. En *Asymmetric Synthesis – The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2007; pp 3-9.

¹⁵¹ Rodeschini, V.; Boiteau, J.-G.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 357-373.

¹⁵² Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, *15*, 2351-2352.

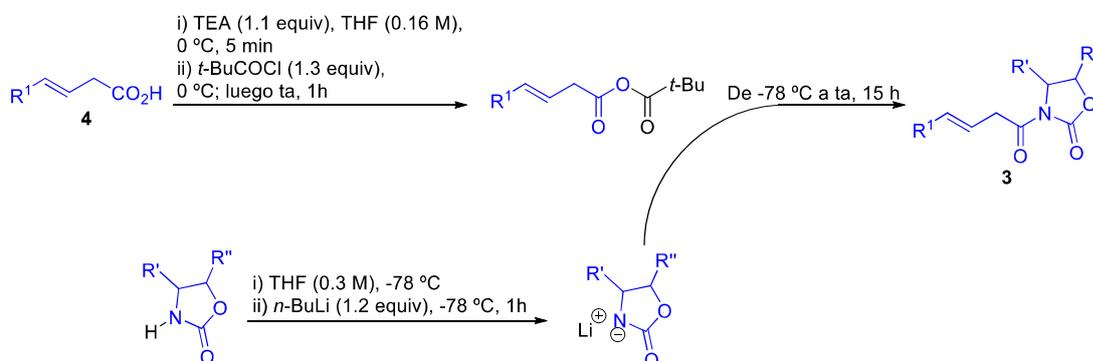
¹⁵³ Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.

¹⁵⁴ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.

¹⁵⁵ En el acoplamiento mediado por DCC/DMAP, la formación cuantitativa de derivados insolubles de urea como subproducto dificulta el trabajo a gran escala.

indica los productos sintetizados al aplicar este protocolo a la mayoría de los ácidos mostrados en la **Tabla 1** y en la **Figura 20**, así como los rendimientos obtenidos.

Tabla 2. Síntesis de las *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**

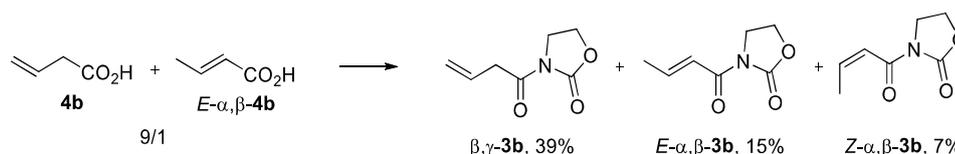


Entrada	Ácido	R ¹	R [']	R ^{''}	Producto	Rdto (%)
1	4a	Et	H	H	3a	68 ^a
2	4b	H	H	H	3b	39 ^b
3	4c	<i>Z</i> -Me	H	H	3c	75
4	4d	PhCH ₂	H	H	3d	60
5	4e	<i>n</i> -pentil	H	H	3e	90
6	4f	BnOCH ₂ CH ₂	H	H	3f	60
7	4i	ClCH ₂ CH ₂	H	H	3g	25
8	4j	<i>i</i> -Pr	H	H	3h	62
9	4k	Ph	H	H	3i	19
10	4l	(MeO) ₂ CH(CH ₂) ₄	H	H	3j	76
11	4a	Et	(<i>R</i>)-Bn	H	3k	90
12	4a	Et	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Ph	3l	87
13	4a	Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	H	3m	83

^a A partir de 7 g de **4a**, se obtuvieron 7.7 g del producto. ^b Se aisló una mezcla inseparable, en proporción 2.5/1, del producto deseado (β,γ -**3b**) y su isómero de posición (E - α,β -**3b**), con un rendimiento del 54%.

En las entradas 1-10 se recogen los productos preparados a partir de la oxazolidin-2-ona no quiral ($R' = R'' = H$), obtenidos con rendimientos superiores al 60%, excepto en los casos mostrados en las entradas 2, 7 y 9. En el caso de la entrada 7 ($R^1 = ClCH_2CH_2$), se sospechó que ocurría una reacción de eliminación del átomo de cloro para originar un sistema conjugado, posiblemente debido al medio básico en el que ocurre la reacción. Por su parte, en el ejemplo de la entrada 9 ($R^1 = Ph$), se asoció la caída del rendimiento a la presencia del grupo aromático directamente unido a la olefina. El resultado de la entrada 2 hace referencia a la reacción mostrada en el **Esquema 40**. Como material de partida se empleó el ácido carboxílico comercial **4b**, aunque un análisis por ¹H-NMR del mismo nos reveló que su pureza era del 90%, correspondiendo el 10% restante a su isómero de posición, el ácido E - α,β -**4b**. Por tanto, no nos sorprendió que se formaran las *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ -**3b** (el producto de reacción deseado) y E - α,β -**3b** (proveniente del ácido minoritario), en una proporción 2.5/1. Estos productos se obtuvieron con un rendimiento global del 54%, pero la purificación por columna

cromatográfica no nos permitió separarlos.¹⁵⁶ Sin embargo, lo realmente sorprendente fue el aislamiento de un 7% del producto *Z*- α,β -**3b**, ya que la mezcla de partida no contenía el ácido *Z*- α,β -**4b** requerido para su formación. El aislamiento de este producto, así como la elevada proporción obtenida de *E*- α,β -**3b** respecto al producto deseado, indicaba que durante la reacción de *N*-acilación estaba ocurriendo un proceso de isomerización del doble enlace. Finalmente, las entradas 11-13 de la **Tabla 2** muestran como los mejores resultados de la reacción de *N*-acilación corresponden a aquellos casos en los que se trató el ácido **4a** con oxazolidin-2-onas quirales.



Esquema 40

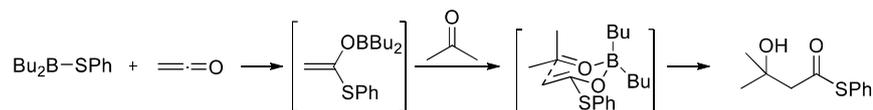
Por último, es interesante señalar unos apuntes respecto a la estabilidad de estos productos. Mientras que los ácidos carboxílicos **4** que las preceden, así como los aldeos **2** que se obtendrán a partir de ellas, son estables por periodos de tiempo superiores a un año, las *N*-acil oxazolidin-2-onas no quirales deben ser cuidadosamente almacenadas. Bajo atmósfera de argón y en el congelador ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$), las *N*-acil oxazolidin-2-onas no quirales **3a-3j** son estables durante, aproximadamente, siete meses; a partir de ese tiempo empiezan a descomponerse, haciendo necesaria una purificación antes de emplearse en otras reacciones. Por su parte, las *N*-acil oxazolidin-2-onas no quirales **3k-3m** son estables, bajo esas condiciones, durante al menos un año.

3.1.3.- Síntesis de los aldeos **2**

Las reacciones aldólicas o adiciones aldólicas son un tipo de reacciones de acoplamiento ampliamente utilizadas para la formación de enlaces σ C-C. En ellas, un compuesto carbonílico enolizable, que debe poseer al menos un protón ácido en posición α , actúa como nucleófilo en una adición sobre otro compuesto carbonílico, ya sea aldehído o cetona, que actúa como electrófilo. El producto de esta reacción es un compuesto β -hidroxicarbonílico que, a su vez, puede sufrir una reacción de eliminación de agua para generar un compuesto carbonílico α,β -insaturado; cuando éste último es el producto final de la reacción, se la conoce con el nombre de condensación aldólica. El origen de estas reacciones, que pueden ser mediadas tanto por ácidos como por bases, se remonta a 1838, cuando Kane observó la autocondensación de la acetona en medio ácido. En 1872, Wurtz estudió la autocondensación del acetaldehído en medio ácido, identificando las funcionalidades aldehído y alcohol en el producto final, lo que daría origen al nombre de “aldol” para referirse a los compuestos β -hidroxicarbonílicos obtenidos en estas reacciones. Las adiciones aldólicas clásicas ocurren con control termodinámico, y la

¹⁵⁶ Afortunadamente, la obtención de esta mezcla no suponía, desde el punto de vista sintético, ningún problema de cara a la posterior adición aldólica de Evans, ya que está descrito que ambos productos originan el mismo alcohol homoalílico. Véase: (a) Nakamura, T.; Oshida, M.; Nomura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5533-5536, *Supp. Info* página S4; (b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3009-3011.

formación del enolato es un proceso reversible.¹⁵⁷ Sin embargo, la gran utilidad de las adiciones aldólicas modernas se debe a la formación irreversible de enolatos metálicos mediante un control cinético, lo que permite llevar a cabo estas reacciones con control estereoquímico. En la década de 1970, se produjo el *boom* de los reactivos litiados de la familia del LDA, y de su mano tuvo lugar el estudio y diseño de enolatos de litio. La irrupción de los enolatos de boro también data de esa época, cuando el grupo de Mukaiyama los descubrió accidentalmente al tratar cetena con un tioborano y obtener un producto de adición aldólica (**Esquema 41**).¹⁵⁸



Esquema 41

Tras este descubrimiento, se realizaron investigaciones encaminadas a generalizar la formación de enolatos de boro de compuestos carbonílicos. Se dedujo que la acidez de Lewis del átomo de boro se incrementaría al introducir un buen grupo saliente sobre el mismo, lo que conllevaría un aumento de la acidez del compuesto carbonílico cuando se coordinara con el átomo de boro; de esta forma, el tratamiento con una base débil, tal como una amina terciaria, sería suficiente para abstraer el protón en α al grupo carbonilo y formar así el correspondiente enolato de boro. Al llevar estos razonamientos a la práctica se descubrió que el triflato de di-*n*-butilborano (*n*-Bu₂BOTf) permitía la generación de los enolatos de boro en presencia de bases débiles como la *N,N'*-diisopropil-etil-amina o la 2,6-lutidina. Mukaiyama define ese organoborano como el primer ejemplo de un triflato metálico¹⁵⁹ en química sintética.¹⁶⁰ La utilización de enolatos de boro implica, generalmente, un mayor estereocontrol en la reacción que cuando se usan enolatos de metales alcalinos, tales como los de litio, debido a la menor longitud de enlace metal-oxígeno (M-O) y metal-sustituyente (M-R): cuando M = boro, la distancia M-O es 1.36-1.47 Å y la distancia M-R es 1.5-1.6 Å, frente a los valores en torno a 2 Å en los otros casos. Dado que la adición aldólica es un proceso pericíclico, esta disminución de las distancias de enlace se traduce en un estado de transición de seis miembros tipo silla más rígido, lo que a su vez conlleva que se produzcan interacciones 1,3-diaxiales mucho más fuertes en los estados de transición desfavorecidos (**TS2** frente a **TS1** en la ecuación 1 del **Esquema 42**). La minimización de estas repulsiones es la causa de que los enolatos con geometría *Z* conduzcan a *syn*-aldoles, mientras que los enolatos con geometría *E* preceden a *anti*-aldoles (ecuación 1 vs ecuación 2).¹⁶¹ El **Esquema 42** también muestra cómo, desde el punto de vista de la representación gráfica de la molécula, el término *syn*-aldol hace referencia al producto que presenta el grupo R², proveniente del enolato, y el grupo OH,

¹⁵⁷ Braun, M. Fundamentals and Transition-state Models. Aldol Additions of Group 1 and 2 Enolates. En *Modern Aldol Reactions Vol. 1: Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; pp 1-62.

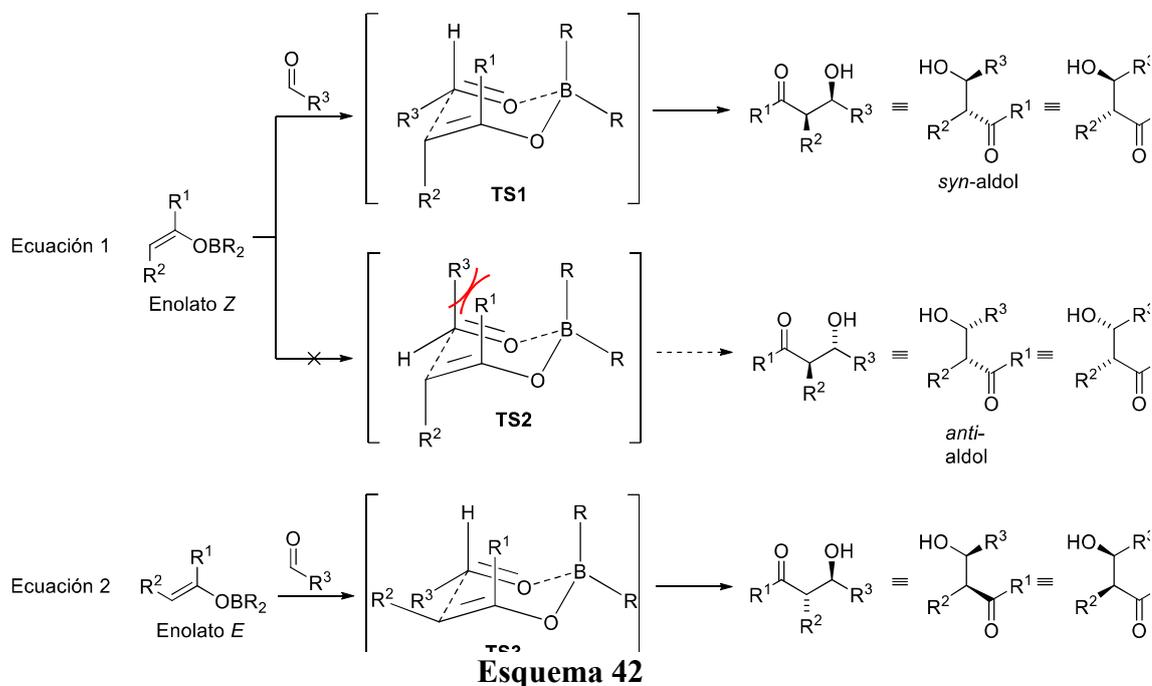
¹⁵⁸ Mukaiyama, T.; Matsuo, J. Boron and Silicon Enolates in Crossed Aldol Reaction. En *Modern Aldol Reactions Vol. 1: Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; pp 127-161.

¹⁵⁹ Generalmente el boro se considera un metaloide y, por tanto, esgrime ciertas propiedades tanto metálicas como no metálicas.

¹⁶⁰ Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 559-562.

¹⁶¹ Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120-6123.

proveniente del aldehído, en una misma cara del espacio cuando la molécula se dibuja en una proyección en zigzag; las otras dos representaciones mostradas, en las que los grupos OH y R² adoptan una disposición espacial relativa *trans*, también corresponden al *syn*-aldol. Análogamente, el aldol es *anti* cuando los grupos OH y R² se orientan, en una proyección en zigzag, hacia regiones del espacio distintas.

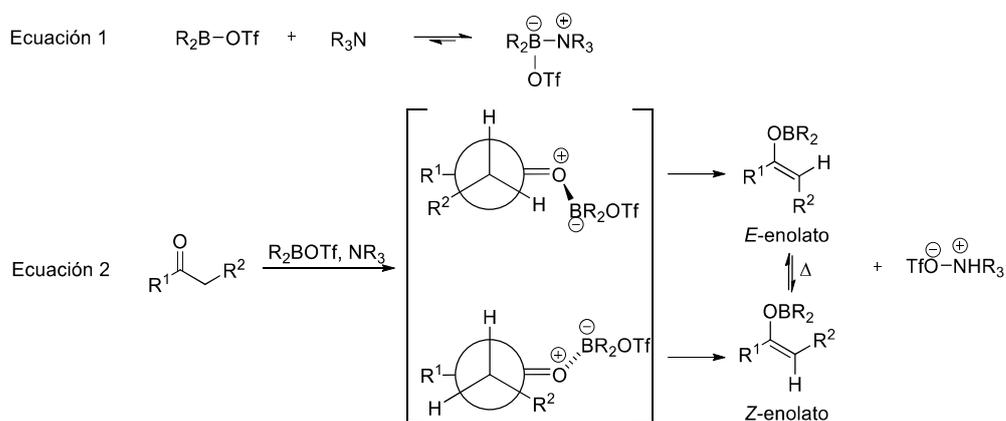


Por tanto, para lograr la diastereoselección en la adición aldólica es vital la formación de un enolato *Z* o *E* de forma estereoselectiva. Generalmente, la utilización de triflatos de dialquilboranos poco voluminosos (con butilos, p. ej.) favorecen la formación de los *Z*-enolatos, mientras que aquellos que presentan un mayor impedimento estérico (grupo ciclohexilo, p. ej.) conducen a un mayor porcentaje del *E*-enolato. Además, la diastereoselectividad de la reacción aldólica suele ser mayor al emplear *Z*-enolatos, o bien cuando se utilizan disolventes no polares, ya que éstos contribuyen a una mayor compresión del estado de transición.¹⁵⁸ Pese a las tendencias mencionadas, la naturaleza del compuesto carbonílico enolizable,¹⁶² así como la de la base empleada,¹⁶³ juegan un papel determinante en la obtención mayoritaria de uno u otro enolato. De hecho, bases como 2,6-lutidina, DIPEA o TEA han sido ampliamente usadas, mientras que otras como piridina, DABCO, DBU y tetrametilguanidina son incapaces de producir la enolización. Esto se debe a que las bases nitrogenadas forman un complejo con el triflato de dialquilborano, y este proceso puede ser irreversible para aquellas bases con menor impedimento estérico (**Esquema 43**, ecuación 1). Sin embargo, este proceso no ocurre con las bases más voluminosas por lo que, una vez producida la complejación del compuesto carbonílico con el organoborano, se produce la abstracción del H ácido en α al carbonilo. La formación del enolato se lleva a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se puede comprobar visualmente que efectivamente ha ocurrido gracias a la aparición de un precipitado (siempre y cuando se

¹⁶² Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.

¹⁶³ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.

empleen disolventes etéreos o hidrocarbonados), que corresponde al triflato amónico (**Esquema 43**, ecuación 2). En caso de que no se produjera la formación de dicho precipitado, lo que significa que no se ha formado el enolato, se puede optar por templar la reacción a 0 °C, o, incluso, a temperatura ambiente; afortunadamente, este calentamiento no provoca ningún equilibrio entre los enolatos *Z* y *E*, ya que para ello sería necesario un calentamiento a reflujo durante varias horas.¹⁶¹ La ecuación 2 del **Esquema 43** recoge esta interconversión de los enolatos a alta temperatura, y también muestra cómo se forma cada uno de ellos tras producirse la activación del compuesto carbonílico por el organoborano y la posterior deprotonación por acción de la base. Las proyecciones de Newman ahí mostradas son de gran ayuda para entender la tendencia que presentan los organoboranos con sustituyentes voluminosos a favorecer los *E*-enolatos, así como la predilección de los compuestos carbonílicos con grupos R¹ voluminosos a formar *Z*-enolatos, ya que en ambos casos se produciría un menor impedimento estérico con R². Debido a todo lo anteriormente expuesto, las adiciones aldólicas en las que se tratan *N*-acil oxazolidin-2-onas con *n*-Bu₂BOTf conducen, generalmente, a la obtención de *syn*-aldoles con excelentes estereoselectividades, ya que la formación del enolato *Z* se encuentra muy favorecida. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, en algunos casos, el *n*-Bu₂BOTf puede actuar como ácido de Lewis, por lo que un exceso del mismo (basta con 2 equiv) puede provocar la obtención del *anti*-aldol en vez del habitual *syn*-aldol.¹⁶⁴ Esto es debido a que en presencia de ácidos de Lewis, el mecanismo de la adición aldólica no se rige por el estado de transición cíclico mostrado en el **Esquema 42**, sino por un estado de transición acíclico debido a la coordinación del aldehído con el ácido de Lewis (por eso la adición de Et₂AlCl al medio de reacción conduce a la formación preferente de *anti*-aldoles).¹⁶⁵ Afortunadamente, la elección de Et₃N como base permite minimizar esta pérdida de diastereoselectividad, ya que se coordina más fuertemente al *n*-Bu₂BOTf que la *i*-Pr₂EtNH.¹⁶⁶



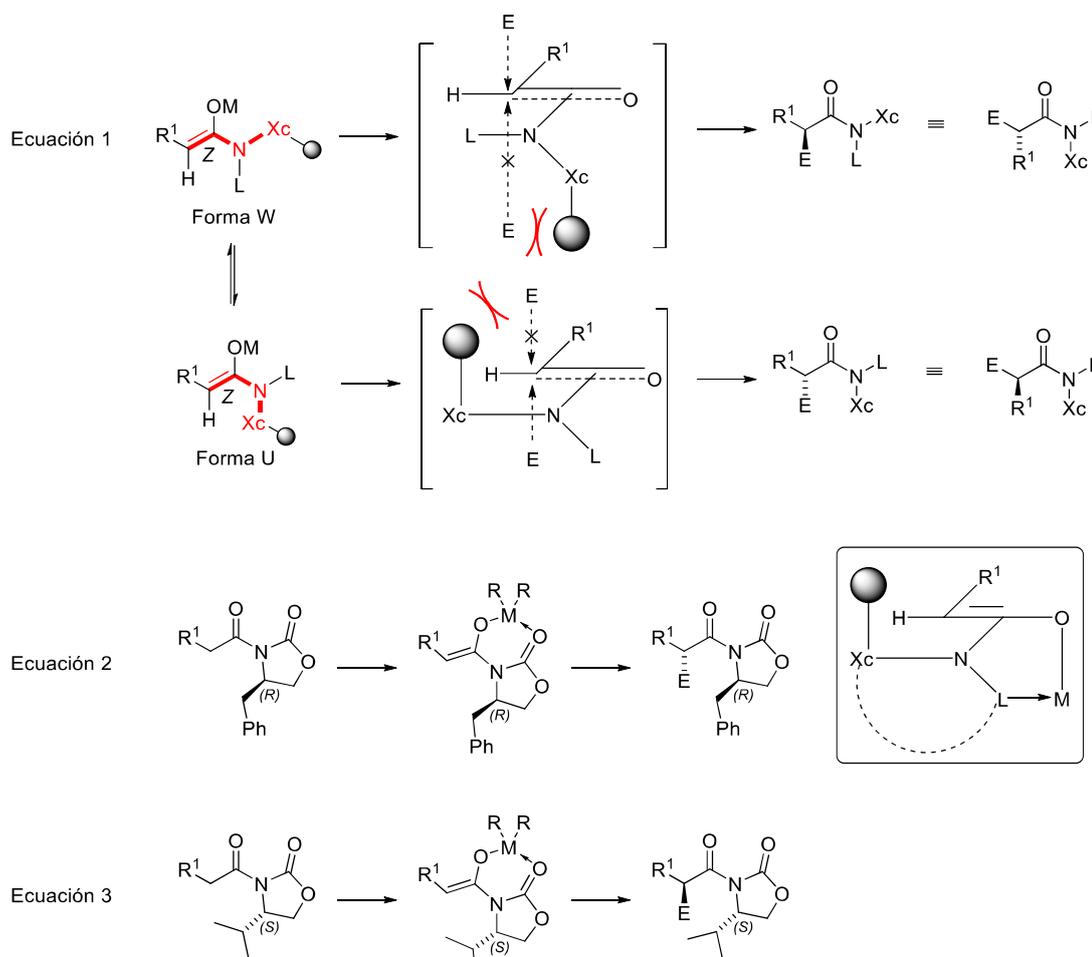
Una vez estudiadas las condiciones que permiten formar los *Z*-enolatos, y a sabiendas de que éstos serán los precursores de los *syn*-aldoles, se analizarán las alquilaciones diastereoselectivas mediadas por auxiliares quirales de tipo Evans, haciendo especial hincapié en las características estructurales que debe presentar dicho auxiliar para que se produzca la

¹⁶⁴ Raimundo, B. C.; Heathcock, C. H. *Synlett* **1995**, *12*, 1213-1214

¹⁶⁵ Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.

¹⁶⁶ Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173-181.

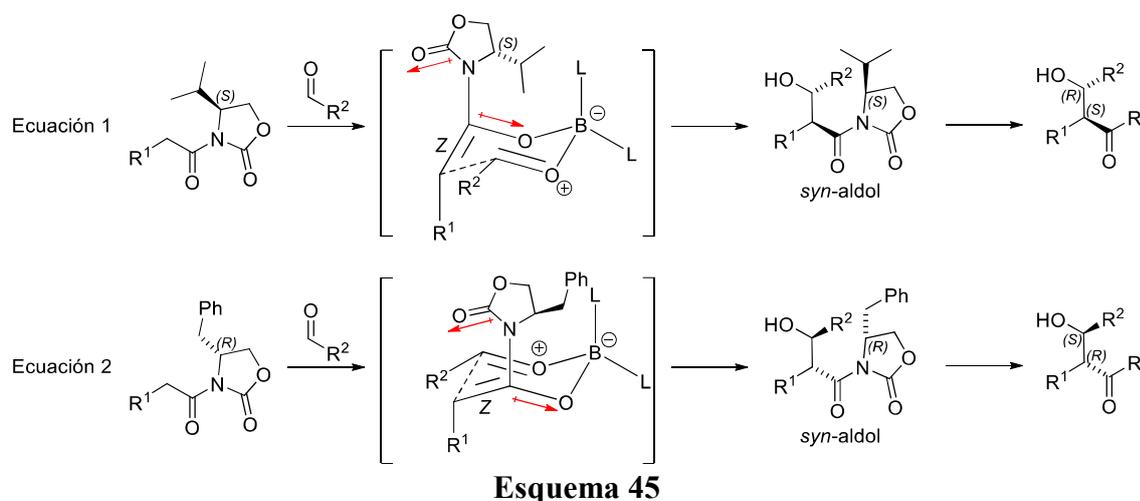
discriminación facial.¹⁶⁷ En la ecuación 1 del **Esquema 44** se indica como el *Z*-enolato puede presentar dos geometrías diferentes, W y U, llamadas así por el aspecto aparente que forman los tres enlaces siguientes: el doble enlace del enolato, el enlace entre uno de los C sp² del enolato y el N del auxiliar quiral (Xc) y, finalmente, el enlace entre dicho N y el carbono asimétrico del auxiliar quiral, portador de un grupo voluminoso con estereoquímica definida. Tal como se muestra en dicha ecuación, tanto para la forma W como para la forma U del *Z*-enolato, la entrada del electrófilo se producirá por la cara contraria a donde se encuentre el voluminoso sustituyente unido al carbono quiral, evitándose así repulsiones estéricas. Sin embargo, ambas formas se pueden interconvertir entre sí, por lo que en el diseño de los auxiliares quirales se tiene que lograr la inmovilización de una de las dos formas. Es por ello que la química de auxiliares quirales está inundada de heterociclos cuyo nitrógeno forma parte de una amida o una tioamida, puesto que el carbonilo o, en su caso, el tiocarbonilo, puede coordinarse al centro metálico, fijando así la forma U (**Esquema 44**, ecuación 2). En el caso de las oxazolidin-2-onas, la elección de la estereoquímica del sustituyente del heterociclo permite que, a partir de dos *Z*-enolatos con forma U, se pueda inducir estereoquímica opuesta en el carbono donde ocurre la alquilación (compárese la ecuación 2 con la ecuación 3).



Esquema 44

¹⁶⁷ Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23-32.

En el contexto de este trabajo, cobra una mayor importancia el análisis de la influencia que presenta, sobre el gobierno del curso estereoquímico de la adición aldólica de Evans, la estereoquímica contenida en la oxazolidin-2-ona. En las ecuaciones 1 y 2 del **Esquema 45** se muestran dos *N*-acil oxazolidin-2-onas con estereoquímicas *S* y *R*, respectivamente. Al tratarlas en condiciones de adición aldólica de Evans, ambas promoverán la formación de un estado de transición cíclico de seis miembros del tipo silla, análogamente a como se describió en el **Esquema 42**; los productos obtenidos serán, una vez sustituido el auxiliar quiral por otro grupo R no quiral, enantiómeros entre sí. La clave de la diastereoselectividad se encuentra en los estados de transición ya que, por un lado, los dipolos del oxígeno del enolato y del carbonilo del auxiliar quiral se orientan de forma opuesta y, por otro lado, el aldehído R²CHO se aproximará por la región del espacio más alejada al grupo voluminoso que porta el auxiliar.¹⁶⁸



Las *N*-acil oxazolidin-2-onas requeridas por la metodología planteada en este estudio presentan una β,γ -insaturación (**Esquema 34**). Dado que la adición aldólica comienza con la activación del carbonilo exocíclico y con la abstracción de uno de los H en α a éste, se temió que pudiera ocurrir algún proceso de isomerización en el medio de reacción. Afortunadamente, tras una búsqueda bibliográfica sobre adiciones aldólicas con este tipo de sustratos β,γ -insaturados, se localizaron una serie de precedentes que nos animaron a ensayar la reacción. Por ejemplo, Rodeschini *et al.* publicaron en 2005 una adición aldólica con una *N*-acil oxazolidin-2-ona portadora de una olefina trisustituida, que reacciona con acroleína para generar un *syn*-aldol en presencia de *n*-Bu₂BOTf y TEA, con un rendimiento del 27%.¹⁶⁹ Previamente, el mismo grupo de investigación había publicado una adición aldólica sobre ese mismo sustrato utilizando otro aldehído y modificando el procedimiento experimental para lograr la formación del enol (LDA, 55% tras la adición aldólica y una posterior reacción de *deselenización*).¹⁷⁰ Una *N*-acil oxazolidin-2-ona portadora de una olefina terminal también permitía el acceso al correspondiente *syn*-aldol utilizando las condiciones de Evans

¹⁶⁸ Cowden, C. J.; Paterson, I. Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates. En *Organic Reactions*, Vol. 51; Paquette, L. A., Ed.; Organic Reactions, Inc. Publicado por John Wiley & Sons: 1997; pp 1-75.

¹⁶⁹ Rodeschini, V.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6691-6695.

¹⁷⁰ Rodeschini, V.; Boiteau, J.-G.; Van de Weghe, P.; Tarnus, C.; Eustache, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 357-373.

(*n*-Bu₂BOTf, TEA, 65%).¹⁷¹ Se encontró, así mismo, un ejemplo en el que el sustrato carbonílico enolizable presentaba un grupo fenilo directamente unido a la olefina, obteniéndose, en presencia de *n*-Bu₂BOTf y TEA, el producto final con un rendimiento del 95%.¹⁷² Aunque en todos estos ejemplos se hacía uso de *N*-acil oxazolidin-2-onas quirales, no estimamos que el hecho de partir de un derivado aquiral pudiera afectar al rendimiento o diastereoselectividad de la reacción. Además, nos alegró comprobar que varios de esos ejemplos permitían el acceso a los aldoles en una escala de multigramo, ya que dentro de nuestros objetivos se encontraba el poder escalar la metodología planteada. Los procedimientos experimentales de las adiciones aldólicas sobre *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ-insaturadas se movían dentro de los parámetros habituales, tales como ligeros excesos del organoborano y de la base respecto al sustrato, adiciones a baja temperatura¹⁷³ y la necesidad de un *work-up* oxidativo. Éste es necesario para romper el alcóxido de boro que se forma en el propio medio de reacción cuando ocurre la adición aldólica, y que involucra al β-hidroxilo recién creado y al dialquilborano. Las condiciones originales de oxidación del complejo de boro descritas por Mukaiyama consistían en el tratamiento con una disolución tampón acuosa de pH = 7, metanol y una disolución de H₂O₂ al 30% en peso.¹⁶⁰ Además, Evans detalló el uso de un *work-up* oxidativo alternativo basado en el uso del peróxido de molibdeno MoOPH (MoO₅·piridina·HMPA), previamente descrito como un reactivo para la oxidación de enolatos,¹⁷⁴ seguido de la adición de una disolución acuosa de NaOH.¹⁶¹

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente descrito sobre las adiciones aldólicas, se decidió utilizar las condiciones antes indicadas con las *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ-insaturadas **3**, previamente sintetizadas.¹⁷¹ La **Tabla 3** recoge los resultados obtenidos. Las entradas 1-10 muestran la síntesis de varios aldoles no quirales, todos ellos obtenidos con excelentes diastereoselectividades, ya que siempre se obtuvo, exclusivamente, la pareja de enantiómeros de los correspondientes *syn*-aldoles **2**.¹⁷⁵ Los rendimientos oscilaron entre el 57% y el 84%, y se obtuvo un variado abanico de *syn*-aldoles **2** con distintos sustituyentes R², provenientes del aldehído empleado en la adición aldólica, que incluían cadenas alifáticas lineales de distinto tamaño (Me y Bu), cadenas alifáticas ramificadas (*i*-Bu) y grupos aromáticos (Ph, 4-Br-Ph y PhCH₂CH₂). El rendimiento de la reacción tampoco se vio afectado al variar la naturaleza del sustituyente R¹, directamente unido a la olefina del sustrato (H, Me, Et,

¹⁷¹ Ashley, G.; Burlingame, M. A.; Chan-Kai, I. C.-W. Synthesis of oligoketides. WO/2000/044717, August 30, 2000.

¹⁷² Kobayashi, M.; Wang, W.; Ohya, N.; Kurosu, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1598-1600.

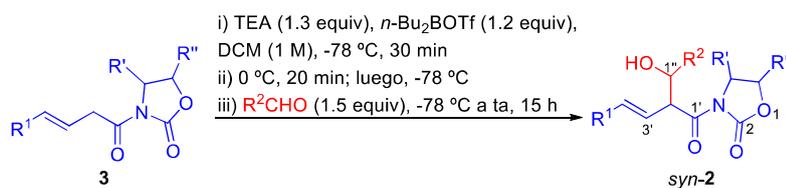
¹⁷³ Es frecuente encontrar, en los procedimientos más antiguos, un orden de adición en el que en primer lugar se trata el compuesto carbonílico con el *n*-Bu₂BOTf para, posteriormente, añadir la base, manteniendo así la coherencia con la secuencia de procesos químicos que establece el mecanismo de la reacción. Sin embargo, actualmente la literatura está plagada de ejemplos en los que la adición se hace en el orden contrario y se obtienen buenos rendimientos y estereoselectividades.

¹⁷⁴ Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.

¹⁷⁵ Como se discutirá en el párrafo siguiente, cuando se empleó un *n*-Bu₂BOTf en mal estado durante la síntesis del *syn*-aldol **2a**, se detectaron trazas de su diastereómero, el *anti*-aldol **2g**. “*No hay mal que por bien no venga*”, reza la sabiduría popular: en este caso fue de gran utilidad disponer de los dos diastereómeros, separables tras una columna cromatográfica minuciosa, para comparar sus espectros de ¹H-NMR y asignar, de forma irrefutable, la estereoquímica relativa de cada isómero (tras someter los aldoles a la ciclación de Prins, obteniéndose, así, productos cíclicos). Dado que los diastereómeros *syn* y *anti* se podían diferenciar fácilmente a través de ¹H-NMR, el análisis, a través de esta técnica, de los crudos de las adiciones aldólicas nos permitía garantizar que, siempre que se usaba un *n*-Bu₂BOTf en buen estado, se obtenía, exclusivamente, el *syn*-aldol.

ClCH₂CH₂ y BnOCH₂CH₂). Al emplear como material de partida una *N*-acil oxazolidin-2-ona portadora de un alqueno con geometría *Z*, se obtuvo una mezcla en proporción 2/1 de los aldoles *Z/E*, de acuerdo al análisis del crudo de la reacción mediante ¹H-NMR, lo que significa que ocurre una isomerización del doble enlace en el medio de la reacción. Sin embargo, una exhaustiva purificación por cromatografía en columna permitió aislar un 48% del ansiado *syn*-aldol poseedor de la *cis*-olefina (entrada 7). Finalmente, las entradas 11-15 recogen los resultados de los cinco ensayos llevados a cabo con *N*-acil oxazolidin-2-onas quirales, en los que se obtuvieron aldoles ópticamente activos con rendimientos generalmente superiores a los obtenidos con sus análogos no quirales.

Tabla 3. Síntesis de aldoles a partir de *N*-acil oxazolidin-2-onas



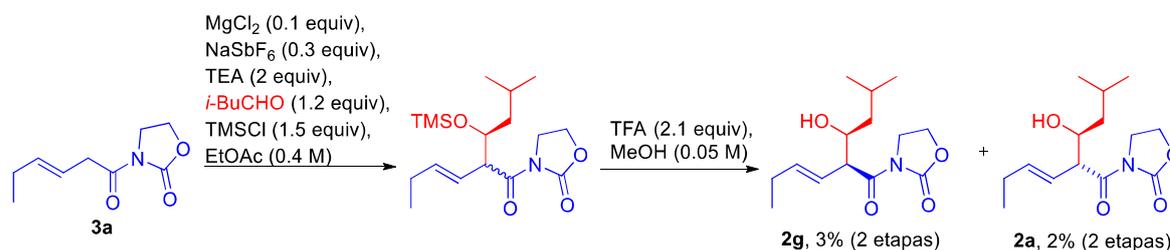
Entrada	3	R ¹	R [']	R ^{''}	R ²	2	Rdto (%) ^a
1	3a	Et	H	H	<i>i</i> -Bu	2a	81 ^b
2	3a	Et	H	H	Me	2b	75
3	3a	Et	H	H	Bu	2c	84
4	3a	Et	H	H	Ph	2d	81
5	3a	Et	H	H	PhCH ₂ CH ₂	2e	81
6	3b	H	H	H	Me	2f	76
7 ^c	3c	(<i>Z</i>)-Me	H	H	<i>i</i> -Bu	2h	48
8	3a	Et	H	H	4-Br-Ph	2i	59
9	3g	ClCH ₂ CH ₂	H	H	Bu	2j	57
10	3f	BnOCH ₂ CH ₂	H	H	Bu	2k	62
11	3k	Et	(<i>R</i>)-Bn	H	Bu	2l^d	86
12	3k	Et	(<i>R</i>)-Bn	H	Me	2m^d	75
13	3l	Et	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Ph	Bu	2n^d	64
14	3m	Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	H	Me	2o^e	86
15	3m	Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	H	PhCH ₂ CH ₂	2p^e	69

^a El análisis de los crudos por ¹H-NMR permitió establecer que sólo se obtiene la pareja de enantiómeros del *syn*-aldol, a no ser que sea indicado lo contrario. ^b Se obtuvieron trazas de su diastereómero, el *anti*-aldol **2g**, al utilizar un *n*-Bu₂BOTf en mal estado. ^c La geometría de la olefina, tanto en el material de partida como en el aldol final, es *Z*; se detectó que ocurría isomerización en el medio de reacción. ^d (2'*R*,1''*S*). ^e (2'*S*,1''*R*).

Retomemos ahora el resultado mostrado en la entrada 1 de la **Tabla 3**, que muestra cómo, durante la adición aldólica dirigida a la síntesis del *syn*-aldol **2a**, se obtuvo, eventualmente, una pequeña cantidad del indeseado *anti*-aldol **2g**.¹⁷⁶ Esto ocurrió al utilizar un *n*-Bu₂BOTf que había sido almacenado durante muchos años en el congelador, por lo que se sospecha que su calidad se vio mermada por estas condiciones de almacenamiento, altamente

¹⁷⁶ Se decidió denominar a ese producto **2g** para mantener la coherencia con la numeración otorgada a esa molécula en nuestra publicación sobre el protocolo EAP, véase ref. 1.

sensible a la humedad, y cuya eficacia es muy dependiente de la concentración de la disolución.¹⁶⁴ En cualquier caso, una vez identificado y caracterizado el *anti*-aldol **2g**, nos planteamos si era posible sintetizarlo de forma selectiva. Para ello se planteó aplicar un protocolo, desarrollado por el grupo de Evans, que permite el acceso, con buenos rendimientos y estereoselectividades, a *anti*-aldoles sililados en un solo paso de reacción.¹⁷⁷ Evans *et al.* señalan en su trabajo que el método funciona adecuadamente con aldehídos aromáticos, e indican que con aldehídos alifáticos se obtienen bajas conversiones, aunque no especifican ningún valor numérico. Sí encontramos un ejemplo cuantitativo de la aplicación de este protocolo en un trabajo posterior, publicado por el grupo de Hernández-Galán, en el que se combina una *N*-acil oxazolidin-2-ona quiral con un aldehído α,β -insaturado, obteniéndose el correspondiente aldol con un 38% de rendimiento y una relación diastereomérica de 88:12 favorable al *anti*-aldol.¹⁷⁸ Este resultado nos hizo sospechar que la síntesis selectiva del *anti*-aldol **2g** no iba a ser sencilla; efectivamente, al aplicar la estrategia de Evans sobre el sustrato **3a**, se obtuvo una mezcla en proporción 1.5/1 del *anti*-aldol **2g** y del *syn*-aldol **2a**, con un paupérrimo rendimiento global del 5% (**Esquema 46**). Posteriormente, se ensayaron distintas estrategias para intentar mejorar el rendimiento de **2g**, tales como la modificación del protocolo de Evans para aldehídos enolizables, publicado por el grupo de Hoye,¹⁷⁹ o el tratamiento del sustrato **3a** con LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior adición del *i*-BuCHO. Lamentablemente, ambos ensayos fueron infructuosos, por lo que hasta el momento no hemos conseguido una síntesis efectiva y diastereoselectiva del *anti*-aldol **2g**.¹⁸⁰



Esquema 46

3.2.- Resultados preliminares de la ciclación de Prins

3.2.1.- Obtención de un tetrahidropirano-1,3-oxazinano-2,4-diona

Se decidió comenzar el estudio de la ciclación de Prins con el *syn*-aldol **2a**. Se trató con 1.5 equiv de *i*-BuCHO en presencia de 0.1 equiv de Fe(acac)₃ y 1.5 equiv de TMSCl, un sistema promotor de la ciclación de Prins ampliamente trabajado en nuestro grupo.^{37c} Los resultados

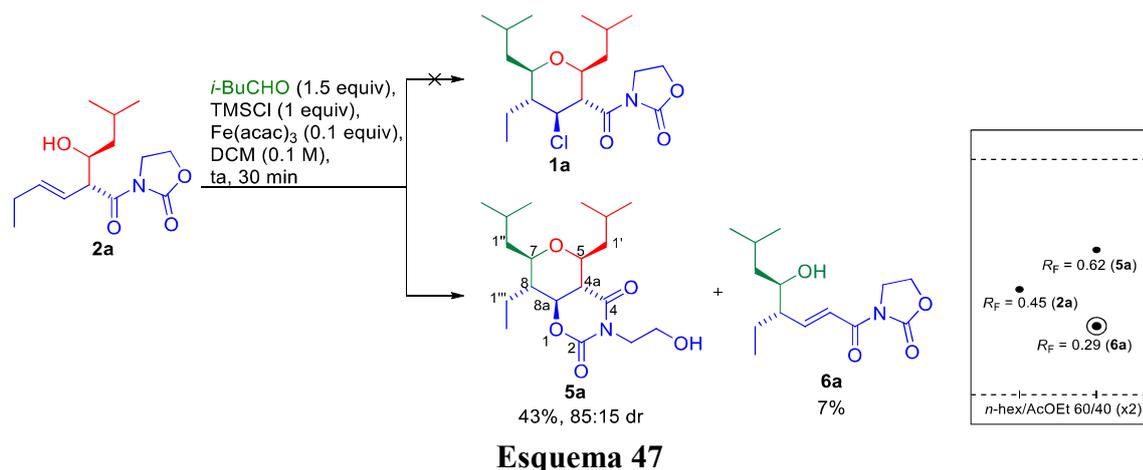
¹⁷⁷ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.

¹⁷⁸ Botubol, J. M.; Macías-Sánchez, A. J.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *12*, 2420-2427.

¹⁷⁹ May, A. E.; Connell, N. T.; Dahlmann, H. A.; Hoye, T. R. *Synlett* **2010**, *13*, 1984-1986.

¹⁸⁰ Es interesante señalar que existe una gran cantidad de auxiliares quirales descritos en la bibliografía, algunos de los cuáles han demostrado ser capaces de promover reacciones *anti*-aldólicas. Por ejemplo, el mismo grupo de Evans describió una adición *anti*-aldólica, catalizada por haluros de magnesio, que emplea *N*-acil tiazolidin-2-onas quirales (análogos sulfurados de las *N*-acil oxazolidin-2-onas); para más detalle, véase: Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130.

anteriormente publicados nos animaron a pensar que estas condiciones constituirían una rápida vía de acceso al 4-cloro-THP **1a** pero, tal y como se adelanta en el **Esquema 47**, los productos finalmente obtenidos fueron los inesperados **5a** y **6a**. Tras 30 min de reacción, el análisis por TLC indicó, por un lado, que el material de partida se había consumido completamente y, por otro lado, que se habían formado mayoritariamente dos nuevos productos: uno ligeramente más apolar que el alcohol **2a**, y otro más polar que, además, era visible al UV (ver representación de la TLC en el **Esquema 47**). Una vez detenida la reacción mediante un *work-up* acuoso, se aislaron e identificaron estos dos productos mayoritarios.



Esquema 47

El análisis, tanto por NMR como por espectrometría de masas, del producto más polar (**6a**) reveló que era un isómero de posición del alcohol de partida **2a**: si definimos **2a** como una *N*-acil oxazolidin-2-ona β,γ -insaturada α -sustituida, **6a** sería una *N*-acil oxazolidin-2-ona α,β -insaturada γ -sustituida. El sistema conjugado presente en **6a** permite explicar la intensidad con la que este producto revela al UV, mientras que el alcohol **2a** posee cromóforos mucho más débiles y sólo es tenuemente visible al UV cuando su concentración es elevada. Al igual que **2a**, su isómero **6a** es un alcohol homoalílico, y se obtiene como resultado del reagrupamiento oxonia-Cope, proceso competitivo de la ciclación de Prins previamente discutido.¹⁸¹

Por su parte, los espectros de NMR del producto apolar mostraban señales propias del THP **1a**, y las correlaciones extraídas de experimentos bidimensionales de NMR eran coherentes con dicha estructura. Sin embargo, el análisis de la muestra por espectrometría de masas nos reveló que estábamos ante un compuesto distinto al esperado, ya que no se detectaba la presencia de un átomo de Cl. Afortunadamente, el compuesto era un sólido cristalino, por lo que se pudo analizar mediante difracción de rayos X (**Figura 21**). Este análisis nos indicó que la molécula obtenida mostraba una estructura bicíclica cuyo núcleo central consistía en un tetrahidropirano fusionado a un heterociclo de 1,3-oxazinano-2,4-diona (**5a**). Respecto a la estereoquímica, se determinó que los cinco sustituyentes del THP presente en **5a** adoptaban posiciones ecuatoriales (una disposición todo-*trans*), como se deduce de los valores superiores a 9 Hz hallados para las constantes de acoplamiento (*J*) de los H del THP,^{23a} de los experimentos

¹⁸¹ Véase sección “2.1.2.- Un paseo histórico por la ciclación de Prins”. Un análisis mecanístico detallado se abordará posteriormente en el **Esquema 110**.

GOESY¹⁸² y de la difracción de rayos X. Además, se detectó la formación de un diastereómero minoritario con un espectro de ¹H-NMR muy similar al del diastereómero todo-*trans* (sólo se diferenciaban en el desplazamiento de algunas señales). Ambos productos eluyeron de forma conjunta en la columna cromatográfica y, en base a la relación de intensidad de algunas de sus señales calculada por ¹H-NMR, se estableció una relación diastereomérica de 85:15. O dicho de otra forma, se obtuvo seis veces más cantidad del diastereómero todo-*trans* mayoritario que del producto minoritario.¹⁸³

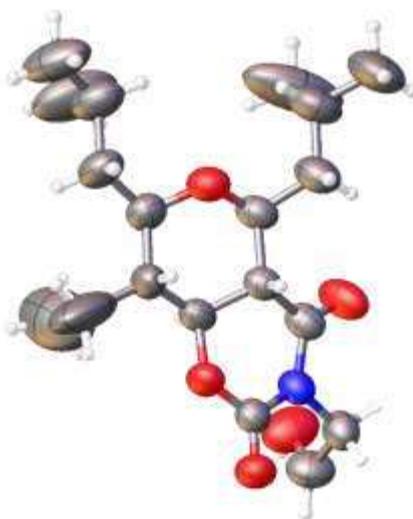


Figura 21

Una vez identificada la naturaleza de **5a**, se realizó una búsqueda bibliográfica para entender su formación y valorar la novedad de su síntesis. Así, se comprobó que la apertura del anillo de las *N*-acil oxazolidin-2-onas para generar 1,3-oxazinano-2,4-dionas es un fenómeno que ha sido descrito en varias ocasiones.¹⁸⁴ Sin embargo, cabe destacar que la estructura que presenta el producto **5a** es, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, el primer ejemplo en el que el heterociclo de 1,3-oxazinano-2,4-diona se encuentra fusionado a un anillo de THP. Además, al igual que éste,^{4,37i-k} el anillo de 1,3-oxazinano-2,4-diona aparece vinculado a la presencia de actividad biológica, tal y como se detallará a continuación. Por tanto, nos encontramos ante una sustancia con una estructura inédita, con potencial bioactividad sinérgica y que, además, satisface los objetivos planteados para esta investigación: es un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido. Este conjunto de factores nos animó a tratar de mejorar las condiciones para su obtención.

¹⁸² La técnica GOESY consiste en un experimento de NMR multidimensional que mide las interacciones a través del espacio, basadas en el acoplamiento dipolar de los núcleos. En muestras en disolución, éste se manifiesta como efecto Overhauser nuclear. Al igual que los experimentos NOESY, permite identificar los protones que están en una misma región del espacio. Sin embargo, al irradiar selectivamente la señal cuya interacción se quiere estudiar, requiere un menor tiempo de adquisición. Para más información, véase: (a) Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, J.; Hwang, T. L.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199-4200; (b) Stonehouse, J.; Adell, P.; Keeler, J.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6037-6038.

¹⁸³ La estereoquímica del subproducto se debatirá posteriormente en la sección “3.7.- Diastereoselección en la ciclación de Prins”.

¹⁸⁴ La formación de estas estructuras se debatirá con más detalle en el apartado “3.11.1.- Precedentes bibliográficos”, como parte de nuestras pesquisas mecanísticas.

3.2.2.- Bioactividad de las 1,3-oxazinano-2,4-dionas: precedentes bibliográficos

En la medida de nuestro conocimiento, no existe ningún producto natural que contenga el heterociclo 1,3-oxazinano-2,4-diona (**Figura 22**) en su estructura química, pero sí aparece en productos que poseen actividad biológica. Ellos serán los protagonistas del presente apartado, así como algunos análogos que, sin presentar exactamente la estructura 1,3-oxazinano-2,4-diona, pueden actuar como isómeros de la misma.

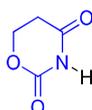


Figura 22

La actividad más común asociada al motivo estructural 1,3-oxazinano-2,4-diona es la de anticonvulsivante.¹⁸⁵ El felbamato (**Figura 23**) es un fármaco antiepiléptico aprobado en 1993,¹⁸⁶ aunque puede provocar graves efectos adversos como anemia plástica e insuficiencia hepática, por lo que su uso se limita actualmente a casos excepcionales. En 2000, el grupo de MacDonald propuso que la 5-fenil-1,3-oxazinano-2,4-diona (CAS 269062-79-5, **Figura 23**) era un metabolito del felbamato.¹⁸⁷ Para corroborar dicha propuesta se basaron en la comparación con otras rutas metabólicas ya descritas¹⁸⁸ y en la detección de productos de descomposición de la molécula en muestras de orina de pacientes después de haber sido tratados con felbamato. El grupo llevó a cabo la síntesis de la molécula para evaluar su reactividad *in vitro*, y planteó que la formación de este compuesto en el metabolismo podía tener consecuencias farmacológicas en la actividad antiepiléptica mostrada por el felbamato. Se especula que la 5-fenil-1,3-oxazinano-2,4-diona puede ser responsable de la eficacia del felbamato *in vivo*, ya que presenta cierta similitud estructural con otros fármacos antiepilépticos como el phenobarbital y el metharbital, ambos de la familia de los barbitúricos (**Figura 23**).

¹⁸⁵ Incluso los sistemas *N*-acil oxazolidin-2-ona, precursores de las 1,3-oxazinano-2,4-dionas en nuestra metodología, han demostrado tener actividad anticonvulsivante: Close, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 95-98.

¹⁸⁶ Muchos fármacos antiepilépticos muestran en su estructura oxa- y aza-ciclos, así como grupos funcionales amidas y derivados de las mismas. Para una revisión bibliográfica sobre fármacos en desarrollo y aproximaciones innovadoras en el tratamiento de la epilepsia, ver: Striano, P.; Striano, S. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, *18*, 1875-1884.

¹⁸⁷ Thomson, C. D.; Miller, T. A.; Barthen, M. T.; Dieckhaus, C. M.; Sofia, R. D.; Macdonald, T. L. *Drug Metab. Dispos.* **2000**, *28*, 434-439.

¹⁸⁸ Para una revisión bibliográfica sobre la hidrólisis metabólica de carbamatos médicamente relevantes, ver: Vacondio, F.; Silva, C.; Mor, M.; Testa, B. *Drug Metab. Rev.* **2010**, *42*, 551-589.

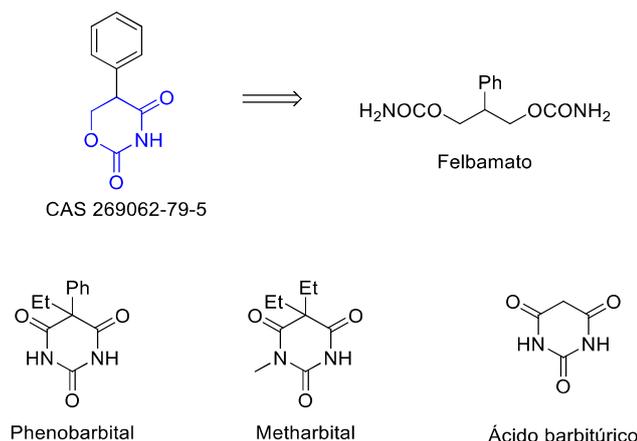


Figura 23

El compuesto 1,3-benzoxazinan-2,4-diona (CAS 2037-95-8, **Figura 24**) presenta el motivo estructural *N*-acil carbamato formando parte de un ciclohexano que a su vez está fusionado a un anillo bencénico. Dicho compuesto presenta actividad analgésica, siendo muy efectivo al tomarse de forma oral, y presenta la ventaja de no ser irritante gástrico. Se demostró que estas propiedades se deben al proceso de hidrólisis que sufre tanto *in vitro* como *in vivo*, degradándose a salicilamida (**Figura 24**), un antiinflamatorio no esteroideo con estructura química y propiedades similares a las que muestra el ácido acetilsalicílico (**Figura 24**), y especialmente indicado para pacientes con intolerancia a ésta. Sin embargo, la biodisponibilidad de la salicilamida es mayor cuando se ingiere el compuesto en su forma bicíclica, ya que de esta forma se protege el grupo fenol.¹⁸⁹



Figura 24

Si nos alejamos ligeramente de la estructura genérica 1,3-oxazinan-2,4-diona que estamos analizando, encontramos también interesantes bioactividades. Por ejemplo, las relacionadas con compuestos portadores del núcleo de 1,3-benzoxazinan-4-ona (resaltado en azul en la **Figura 25**), que se diferencian del anteriormente descrito en que no poseen el motivo carbamato, es decir, que no tienen un carbonilo entre el oxígeno y el *N*-acilo del heterociclo. Algunos compuestos con esta estructura han mostrado potencial antidiabético e hipolipemiente en ratones obesos, es decir, que son capaces de disminuir los niveles de glucosa y lípidos en sangre.¹⁹⁰ Este motivo estructural también forma parte de compuestos con actividad antianginal, es decir, potenciales fármacos para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, un conjunto de

¹⁸⁹ (a) Kahns, A. H.; Møss, J.; Bundgaard, H. *Int. J. Pharm.* **1992**, *78*, 199-202; (b) Wiggins, L. F. 1,3-Benzoxazine-2:4-dione and pharmacologically acceptable alkali metal salts thereof as analgesics. U.S. Patent 3,443,014, May 6, 1969.

¹⁹⁰ Madhavan, G. R.; Chakrabarti, R.; Reddy, K. A.; Rajesh, B. M.; Balraju, V.; Rao, P. B.; Rajagopalan, R.; Iqbal, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 584-591.

trastornos relacionados con la angina de pecho.¹⁹¹ Quizás los compuestos portadores de 1,3-benzoxazinan-4-onas más interesantes son aquellos que actúan como inhibidores de la fosfodiesterasa PDE4. El desarrollo de estos inhibidores es importante en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se estima que en 2020 será la tercera causa de muerte en todo el mundo. El diseño de inhibidores se efectuó basándose en estudios de acoplamiento molecular, que indicaban una potencial bioactividad al combinar dos fragmentos, asociados generalmente a bioactividad, como son la 1,3-benzoxazinan-4-ona y el indol, adecuadamente separados por un puente de dos metilenos. De esta forma se sintetizaron diez compuestos a los que se evaluó su actividad inhibitoria, destacando aquel con R = NO₂.¹⁹²

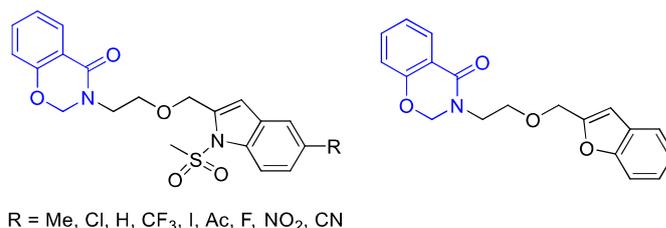


Figura 25

Las 1,3-oxazinan-2,5-dionas (**Figura 26**), que son isómeros de posición de los compuestos inicialmente descritos en este apartado, exhiben propiedades anticonvulsionantes, antiepilépticas, antibacterianas y como inhibidores enzimáticos. También son precursores muy útiles en la producción industrial de productos químicos, cosméticos y pesticidas, lo que justifica que también hayan sido objeto de diversos estudios sintéticos.¹⁹³

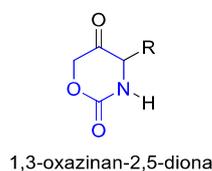


Figura 26

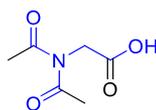
Finalmente, y aunque nos alejemos de la estructura cíclica de los compuestos detallados anteriormente, es interesante la bioactividad que muestra la diacetilglicina (CAS 162817-92-7, **Figura 27**). Esta molécula posee un grupo funcional imida, cuyo nitrógeno presenta una pequeña cadena de dos unidades de carbono en la que aparece un grupo hidroxilo formando parte de un ácido carboxílico. Este compuesto se obtuvo como parte de un estudio encaminado a sintetizar derivados de aminoácidos con sustituyentes acetilo y ftalimido sobre el nitrógeno para investigar sus actividades antibacteriana y antifúngica.¹⁹⁴ De hecho, a una concentración de 1 mg/mL, el compuesto mostró significativa actividad antibacteriana frente a *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermitis*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus leteus* y *Staphylococcus aureus*, y antifúngica frente a *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.

¹⁹¹ Benedini, F.; Bertolini, G.; Cereda, R.; Donà, G.; Gromo, G.; Levi, S.; Mizrahi, J.; Sala, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 130-136.

¹⁹² Rao, R. M.; Luther, B. J.; Rani, C. S.; Suresh, N.; Kapavarapu, R.; Parsa, K. V. L.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1166-1171.

¹⁹³ Jung, J.; Avery, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7969-7972.

¹⁹⁴ Reddy, C. U. M.; Jayakar, B.; Srinivasan, R. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2010**, *1*, 81-86.



CAS 162817-92-7

Figura 27

3.3.- Optimización de la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos

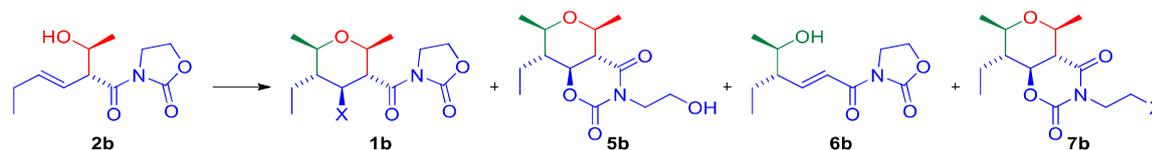
3.3.1.- Optimización de la síntesis de los biciclo tetrahidropirano-1,3-oxazinano-2,4-dionas

Se decidió llevar a cabo, con la intención de encontrar el promotor adecuado para la síntesis de los biciclo tipo **5**, un estudio con el alcohol **2b** (Tabla 4). El alcohol **2a** utilizado anteriormente presenta un $R^2 = i\text{-Bu}$, lo que le confiere un mayor impedimento estérico que el que presenta el alcohol **2b**, donde $R^2 = \text{Me}$. Éste es, por tanto, el alcohol secundario más sencillo posible para evaluar la ciclación de Prins. Así, el alcohol **2b** fue sometido a las mismas condiciones de reacción anteriormente empleadas con **2a** (Esquema 47), obteniéndose el biciclo **5b** con un rendimiento nuevamente cercano al 40% (Tabla 4, entrada 1). Además, el análisis del crudo de la reacción mediante $^1\text{H-NMR}$ reveló que sólo se habían formado trazas del producto **6b**. Al disminuir cinco veces la carga del $\text{Fe}(\text{acac})_3$ se observó una disminución en el rendimiento de **5b**, acompañada de un ligero aumento en la formación de **6b** y un mayor tiempo de reacción (entrada 2); por otra parte, cuando se aumentó cinco veces la cantidad de la sal de $\text{Fe}(\text{III})$, el rendimiento aumentó a un 59% y, además, no se detectó el producto reagrupado (entrada 3). Sin presencia de TMSCl en el medio de reacción, el $\text{Fe}(\text{acac})_3$ fue incapaz de promover la ciclación de Prins pese a que el tiempo de reacción se incrementó a 5 h, recuperándose íntegramente el material de partida (entrada 4). Por su parte, la utilización de TMSCl como único promotor parecía ir también encaminada a la recuperación del sustrato, pero el análisis por TLC dejó entrever, tras 5 h de reacción, que un nuevo producto, distinto de **5b**, se estaba formando; tras 44 h, la mezcla de reacción se concentró y el crudo se analizó por espectroscopía de $^1\text{H-NMR}$, observándose un remanente del material de partida, el producto reagrupado **6b** y un nuevo producto (**7b**) con estructura idéntica a **5b** excepto en que el OH terminal había sido sustituido por un átomo de Cl (entrada 5).¹⁹⁵ Cuando se emplearon otras sales de hierro (FeBr_3 y FeCl_3) en cantidades subestequiométricas, la reacción no tuvo lugar. Sin embargo, dichas sales sí promovieron la reacción al usarse en cantidades sobreestequiométricas, conduciendo a **5b** con rendimientos cercanos al 40% (entradas 6 y 7). No obstante, lo más relevante del resultado de la entrada 6 no fue el pobre rendimiento de **5b**, sino que estas condiciones de reacción fueron capaces, por primera vez, de conducir a un THP con la estructura **1** inicialmente buscada (**1b-Br**).¹⁹⁵ Se ensayó el uso de una cantidad sobreestequiométrica de InCl_3 , obteniéndose **5b** con un rendimiento del 61% (entrada 8); al disminuir la carga del promotor, la reacción no tuvo lugar. Seguidamente, se ensayó una gran

¹⁹⁵ Este resultado se discutirá detalladamente en la sección “3.3.2.- Aproximación a la síntesis de tetrahidropiranos halogenados 2,3,4,5,6-pentasustituidos”.

cantidad de promotores de manera infructuosa en la ciclación de Prins,¹⁹⁶ hasta que se encontró que el complejo BF₃·THF permitía el acceso a **5b** con un flamante 70% de rendimiento, aunque también se aisló un 13% del indeseado alcohol **6b** (entrada 9). Para nuestra delicia, cuando se efectuó la reacción con el mismo exceso (2.5 equiv) del complejo etéreo del BF₃, el rendimiento aumentó hasta un 78%, con la total supresión del reagrupamiento oxonia-Cope (entrada 10).

Tabla 4. Cribado de ácidos de Lewis (selección)^a



Entrada	Ácido de Lewis	equiv	1b (%) ^b	5b (%) ^b	6b (%) ^c	7b (%)
1	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.1/1.5	n.d.	38	1	n.d.
2 ^d	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.02/1.5	n.d.	28	3	n.d.
3	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.5/1.5	n.d.	59	n.d.	n.d.
4 ^e	Fe(acac) ₃	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5 ^f	TMSCl	2.5	n.d.	n.d.	6	45
6	FeBr ₃	2.5	23	34	9	n.d.
7	FeCl ₃	1.5	n.d.	41	2	n.d.
8	InCl ₃	1.5	n.d.	61	15	n.d.
9	BF ₃ ·THF	2.5	n.d.	70	13	n.d.
10	BF ₃ ·OEt ₂	2.5	n.d.	78	n.d.	n.d.

^a Condiciones de reacción, a no ser que otras sean indicadas: MeCHO (1.5 equiv), ácido de Lewis, DCM (0.1 M), 30 min. ^b Rendimiento del producto aislado. ^c Calculado por espectroscopía de ¹H-NMR. ^d La reacción se detuvo tras 20 h. ^e La reacción se detuvo tras 5 h. ^f La reacción se detuvo tras 44 h; la relación de productos se calculó por espectroscopía de ¹H-NMR; se observó un 49% de material de partida que no había reaccionado.

Habitualmente, un rendimiento del 78%, como el obtenido en la entrada 10 de la **Tabla 4**, se catalogaría como un rendimiento “bueno”. No obstante, teniendo en cuenta la complejidad de la estructura bicíclica a la que se accede, en la que se ha formado cuatro nuevos enlaces σ (tres enlaces C-O y un enlace C-C), creemos que lo correcto sería referirnos a este rendimiento como “excelente” (¡cada enlace se forma con un rendimiento medio del 94%!);¹⁹⁷ además, en un solo paso de reacción se generan tres nuevos centros estereogénicos contiguos con total diastereocontrol, ya que obtenemos un único diastereómero de los ocho posibles.¹⁹⁸

¹⁹⁶ La ciclación de Prins se ensayó sin éxito con cantidades sub y sobreestequiométricas de FeF₃, RuCl₃, CeCl₃, CuI, Pd(OAc)₃, [Rh(OAc)₂]₂·2H₂O, Cu(OTf)₂, ZnCl₂, TFA y CSA; en todos los casos se recuperó el material de partida. Cuando una cantidad sobreestequiométrica de TiCl₄ se empleó como promotor, se observó por TLC la total descomposición del material de partida.

¹⁹⁷ Para una reacción en la que se forman cuatro nuevos enlaces, un sencillo cálculo matemático permite estimar el rendimiento medio por enlace (R_{me}) a partir del rendimiento total (R_t) mediante la siguiente fórmula:

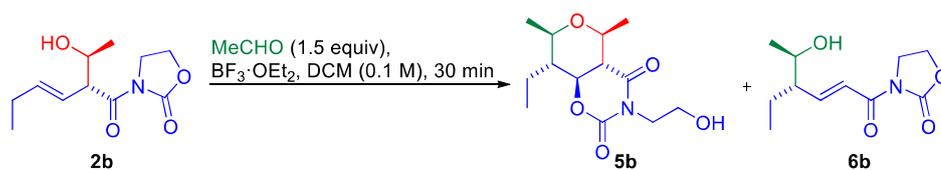
$$R_{me} = \sqrt[4]{R_t \cdot 10^6}$$

¹⁹⁸ Es común que los distintos diastereómeros de un compuesto sean fácilmente identificables por ¹H-NMR, ya que las señales de los mismos pueden presentar variaciones en su multiplicidad y/o en sus desplazamientos químicos. También pueden presentar un R_f similar, por lo que en esos casos es frecuente que eluyan de forma conjunta durante la purificación por cromatografía en columna. En la ciclación de Prins de **2b** promovida por 2.5 equiv de BF₃·OEt₂ (**Tabla 4**, entrada 10) el análisis de los espectros de ¹H-NMR, tanto del crudo de reacción como del producto purificado, no indica que se haya formado ningún otro diastereómero minoritario.

A continuación se decidió estudiar el efecto de la cantidad y de la pureza del promotor en la reacción (**Tabla 5**). Como se indicó anteriormente, la utilización de 2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permitía acceder al producto deseado en menos de 30 min, con un rendimiento excelente y sin formación de productos secundarios (entrada 1). Respecto a la cantidad del mismo, un aumento hasta 5 equiv no condujo a una mejora sensible del rendimiento (entrada 2); por otro lado, cuanto menor era la cantidad empleada de promotor, peor era el rendimiento de **5b** y, además, aumentaba tanto el tiempo de reacción como la cantidad detectada del producto reagrupado **6b** (entradas 3 y 4). En cuanto a la pureza del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, es necesario recalcar que se trata de un reactivo muy sensible y que, por consiguiente, muchas de las reacciones en las que participa sólo funcionan eficiente y reproduciblemente cuando ha sido destilado justo antes de su uso, siendo necesario, además, un especial cuidado en su conservación y manipulación.¹⁹⁹ Con la idea de comprobar la sensibilidad de esta metodología al grado de pureza del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se ensayaron las condiciones óptimas de reacción haciendo uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ con distintos grados de pureza: gratificadamente, ni el rendimiento ni la diastereoselectividad se vieron afectadas al usar un $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ anaranjado, que había sido destilado hacía un mes, ni cuando se utilizó el negruzco $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ proveniente de una botella cuyo contenido probablemente jamás había sido destilado. Una vez comprobada la enorme tolerancia del método frente al grado de pureza del ácido de Lewis, decidimos comprobar cómo afectaba a la reacción la presencia de H_2O en el medio. De esta forma se comprobó que, aunque todas las reacciones anteriores se habían efectuado bajo atmósfera inerte de Ar, el mismo rendimiento se obtenía al llevar a cabo la reacción sin tomar esa precaución. Este resultado nos animó a radicalizar el estudio añadiendo H_2O , de forma controlada, a la reacción, para estudiar si afectaba a su rendimiento. Así, a la mezcla del alcohol y del aldehído se le añadió 1 equiv de H_2O antes de añadir el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; el rendimiento de **5b** no se vio afectado, aunque se detectó la formación del isómero **6b** (entrada 5). Sin embargo, cuando se aumentó la cantidad de H_2O a 10 equiv, disminuyó el rendimiento de **5b** y se obtuvo más cantidad del alcohol **6b** (entrada 6). Esta observación está en consonancia con el mecanismo descrito anteriormente (véase la ecuación 1 del **Esquema 11**), ya que cuanto mayor es la presencia de H_2O en el medio, con más probabilidad ocurre el ataque nucleofílico de la misma sobre el catión oxocarbenio que se forma tras el reagrupamiento oxonia-Cope, lo que origina productos tipo **6**. En cualquier caso, el buen rendimiento obtenido en las entradas 5 y 6 nos permite concluir que el método es muy resistente a las trazas de humedad que, eventualmente, puedan estar presentes en disolventes o reactivos.

Generalmente, esto se recoge indicando que la relación diastereomérica es superior a 95:5 o, dicho de otra forma, que la relación del producto mayoritario frente al minoritario es superior a 19:1; valores superiores suelen ser difíciles de determinar dentro de los límites de detección de la $^1\text{H-NMR}$. Para una discusión más detallada, véase la sección “3.7.- Diastereoselección en la ciclación de Prins”.

¹⁹⁹ La necesidad de usar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en perfecto estado se pone de manifiesto, por ejemplo, en la isomerización de oxepanos portadores de alquinos complejados con $\text{Co}_2(\text{CO})_6$, publicada por nuestro grupo de investigación (Rodríguez-López, J.; Ortega, N.; Martín, V. S.; Martín, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3685-3688), aunque no se indique explícitamente en dicho trabajo. Recién destilado, el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ es un líquido transparente e incoloro, pero a los pocos días de su destilación comienza a presentar un color amarillento. Si no se guarda adecuadamente, bajo Ar y a 2-8 °C, se oscurece paulatinamente hasta alcanzar un color negro con tintes rojizos.

Tabla 5. Eficacia del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como promotor de la ciclación de Prins

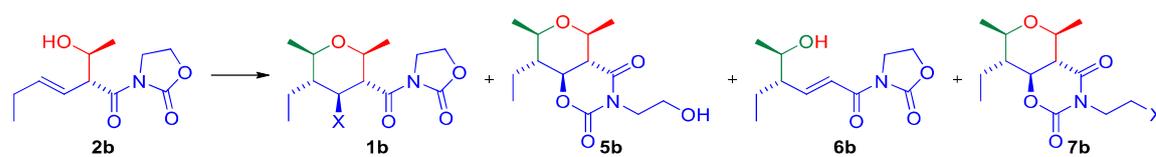
Entrada	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (equiv)	5b (%) ^a	6b (%) ^b
1	2.5	78	n.d.
2	5	79	n.d.
3	1	68	3
4 ^c	0.05	58	7
5 ^d	2.5	79	10
6 ^e	2.5	60	12

^a Rendimiento del producto aislado. ^b Calculado por espectroscopía de $^1\text{H-NMR}$. ^c La reacción se detuvo tras 20 h. ^d Se añadió 1 equiv de H_2O . ^e Se añadieron 10 equiv de H_2O .

3.3.2.- Aproximación a la síntesis de tetrahidropiranos halogenados 2,3,4,5,6-pentasustituídos

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la ciclación de Prins dirigida a la obtención de los biciclo **5** y comprobado, además, su permisividad frente a factores a menudo cruciales (presencia de humedad en el medio y pureza de los reactivos), dirigimos brevemente nuestra atención a los resultados mostrados en la entradas 5 y 6 de la **Tabla 4**, recogidos nuevamente en la **Tabla 6** (entradas 1 y 2), concernientes a la obtención de los THPs **7b-Cl** y **1b-Br**, respectivamente.²⁰⁰ La entrada 1 indica que el tratamiento del aldol **2b** con un exceso de TMSCl genera un 45% de rendimiento del biciclo **7b-Cl**, quedando un 49% del material de partida **2b** sin reaccionar, tras 44 h de reacción. Cuando se repitió la experiencia en presencia de 0.05 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtuvo un resultado similar en un menor tiempo de reacción (entrada 3). Cuando se aumentó la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a 0.5 equiv se accedió a **7b-Cl**, con un notable rendimiento del 67%, en tan solo 2 h de reacción, consumiéndose todo el material de partida (entrada 4).

²⁰⁰ Aunque en este momento ya nos habíamos replanteado como objetivo estudiar la obtención de THPs con estructura tipo **5**, la formación de los compuestos halogenados **1** y **7** atrajo nuestra atención, especialmente de cara a reunir información que nos permitiera desentrañar el mecanismo que rige la ciclación de Prins de los alcoholes portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas. Los resultados aquí obtenidos se retomarán en la propuesta mecanística del apartado “3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.

Tabla 6. Síntesis de tetrahidropiranos halogenados 2,3,4,5,6-pentasustituidos

Entrada	Ácido de Lewis	equiv	t (h)	1b (%) ^b	5b (%) ^b	6b (%) ^c	7b (%) ^b
1 ^d	TMSCl	2.5	44	n.d.	n.d.	6	45
2	FeBr ₃	2.5	0.5	23	34	9	n.d.
3 ^e	BF ₃ ·OEt ₂ /TMSCl	0.05/2.5	20	n.d.	n.d.	10	46
4	BF ₃ ·OEt ₂ /TMSCl	0.5/2.5	2	n.d.	n.d.	6	67
5	TMSBr	2.5	3	30	n.d.	n.d.	46
6	TMSI	2.5	0.2	17	n.d.	n.d.	58

^a Condiciones de reacción, a no ser que otras sean indicadas: MeCHO (1.5 equiv), ácido de Lewis, DCM (0.1 M).

^b Rendimiento del producto aislado. ^c Calculado por espectroscopía de ¹H-NMR. ^d La relación de productos se calculó por espectroscopía de ¹H-NMR; se observó un 49% de material de partida que no había reaccionado. ^e Se recuperó un 44% de material de partida que no había reaccionado.

En la **Figura 28** se muestra una comparación de los espectros de ¹H y ¹³C-NMR de los THPs **7b-Cl** y **5b**. Se han coloreado las diferencias más llamativas en los desplazamientos, correspondientes a las señales de la zona donde se encuentra el motivo NCH₂CH₂X (X = OH en **5b** y X = Cl en **7b**); la semejanza entre los espectros es mayúscula, exceptuando el enorme desplazamiento hacia campo alto (aproximadamente 20 ppm) que experimenta el carbono NCH₂CH₂X cuando X = Cl.

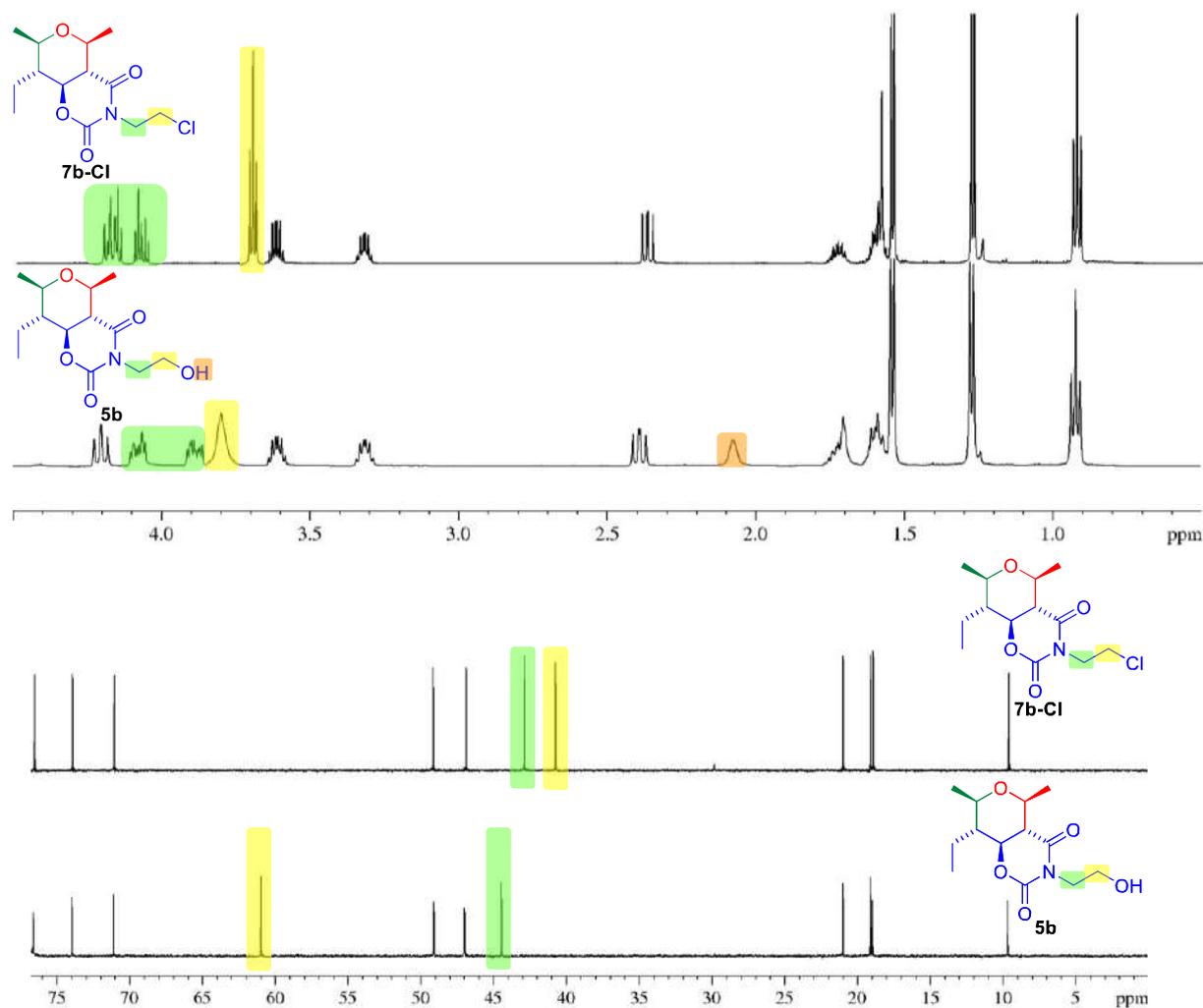


Figura 28

Retomando la **Tabla 6**, las entradas 5 y 6 muestran que los ácidos de Lewis TMSBr y TMSI conducen a una mezcla de los biclos halogenados tipo **7** y de los THPs unidos a *N*-acil oxazolidona tipo **1**. En el caso del TMSBr (entrada 5), la reacción requirió 3 h para completarse, y se obtuvo un 76% de la mezcla **7b-Br** y **1b-Br** con una relación 1.5/1, respectivamente. Por su parte, cuando se añadió TMSI a la disolución del aldol **2b** y del acetaldehído, la mezcla de reacción adquirió instantáneamente un color anaranjado, y el análisis por TLC reveló que a los 12 min el material de partida ya se había consumido completamente; tras la purificación, se obtuvo un 75% de la mezcla **7b-I** y **1b-I** con una proporción 3.4/1, respectivamente. Al comparar las entradas 4, 5 y 6, concluimos que la mayor cantidad de THP del tipo **1** se obtiene en presencia del ion bromuro.²⁰¹ Llegados a este punto, sería interesante desarrollar un estudio más profundo sobre la influencia de la naturaleza del anión en el proceso, así como la optimización de las condiciones de reacción para obtener, selectivamente, tanto los biclos halogenados tipo **7** como los 4-halo-THPs tipo **1**, siendo éstas, además, las moléculas propuestas, inicialmente, como objetivo de esta línea de investigación. No obstante, ya se ha indicado que la prometedor estructura bicíclica **5** captó nuestra atención hasta el punto de

²⁰¹ Esta observación fue coherente con la recogida previamente en las entradas 6 y 7 de la **Tabla 4**: en aquellos casos, al usar FeBr₃ como promotor de la ciclación de Prins se obtenía **1b-Br**, pero su homólogo clorado no se detectaba al usar FeCl₃

dirigir a ella nuestros esfuerzos. Dado que tanto **5** como las estructuras halogenadas **1** y **7** son inéditas en la bibliografía, resulta interesante comparar sus espectros. Los desplazamientos de las señales de **1b-Br** y **7b-Br** son, en líneas generales, muy similares a los que exhiben las señales de **1b-I** y **7b-I**, respectivamente. En la **Figura 29** se muestra una comparación de los espectros de $^1\text{H-NMR}$ de los compuestos **5b**, **7b-Br** y **1b-Br**, donde destacan las siguientes diferencias:

- En los compuestos bicíclicos **5b** y **7b-Br**, el H sobre la posición 3 del THP muestra un desplazamiento de 2.4 ppm, mientras que en el 4-bromo-THP **1b-Br** esa señal presenta un desplazamiento mucho mayor ($\delta = 4.6$ ppm).
- En el biciclo **5b**, los dos H sobre el C que porta el OH aparecen como un multiplete. En el análogo bromado **7b-Br**, la señal aparece mucho mejor definida como un triplete y a campo más alto. Por su parte, en el THP **1b-Br**, esos dos H se encuentran formando parte del anillo de la oxazolidin-2-ona y salen a campo más bajo, también como triplete.
- De los tres compuestos, el biciclo **5b** es el único que presenta un hidroxilo, por lo que su espectro muestra la señal ancha característica de los alcoholes (que en este caso aparece a $\delta = 2.1$ ppm).

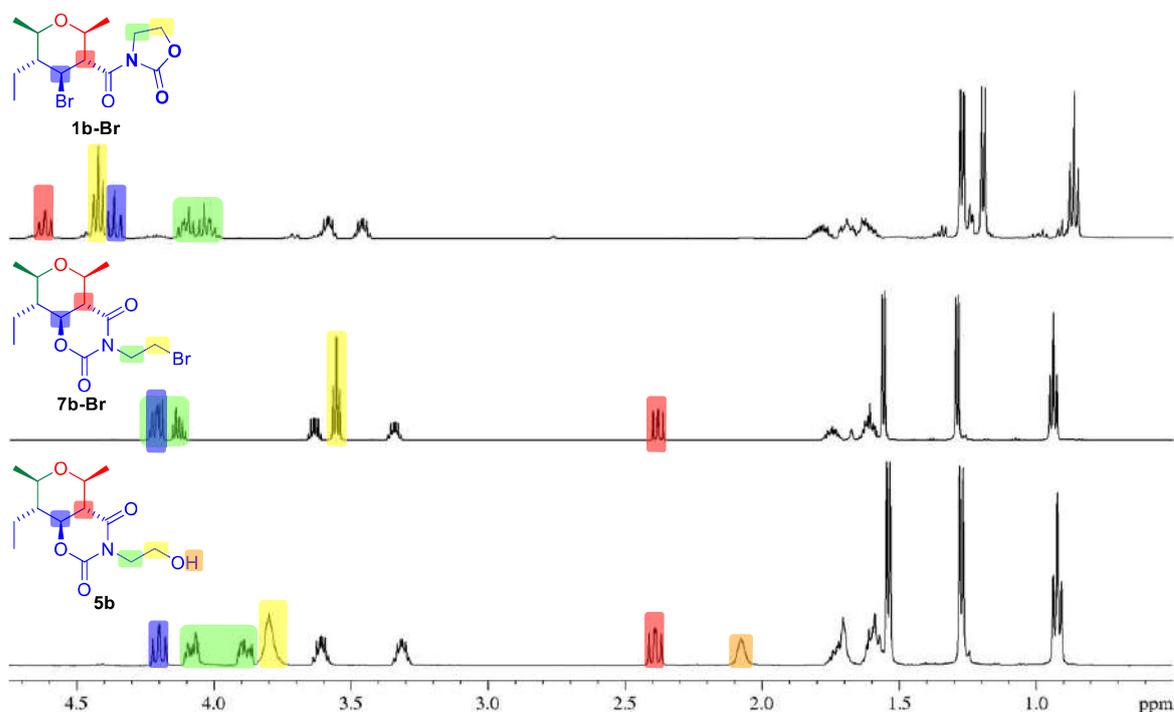


Figura 29

Los espectros de ^{13}C de los tres compuestos también presentan algunas diferencias llamativas (**Figura 30**):

- En las estructuras bicíclicas **5b** y **7b-Br**, el C_4 del THP está directamente unido a un átomo de oxígeno mientras que en **1b-Br** está unido a un Br. Esto se traduce en que el C_4 presenta un mayor desplazamiento químico (20 ppm, aproximadamente) en los compuestos bicíclicos.
- Siguiendo un razonamiento similar, se explica el mayor desplazamiento observado para el CH_2 directamente unido al oxígeno en los compuestos **5b** y **1b-Br** (en torno a 61 ppm) frente al que presenta el compuesto **7b-Br**, en el que el metileno equivalente

se halla unido a un Br ($\delta = 28.3$ ppm). Aunque no está recogido en la figura, merece la pena mencionar que en el biciclo **7b-I**, dicho metileno sufre el desplazamiento a campo alto característico de C unido a I ($\delta = 0.3$ ppm).

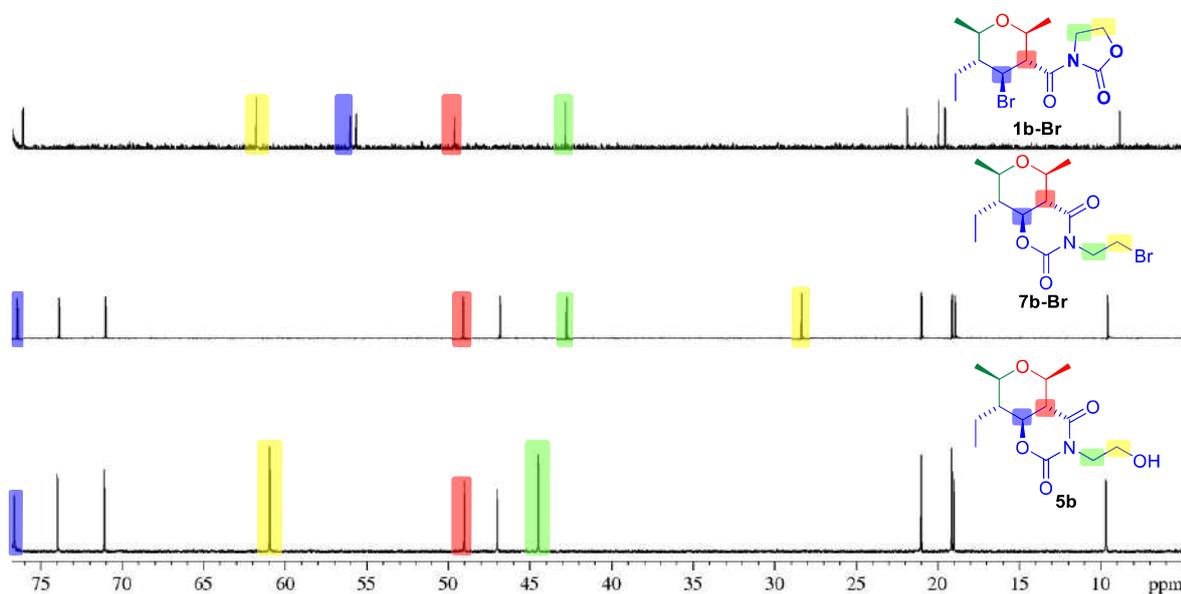
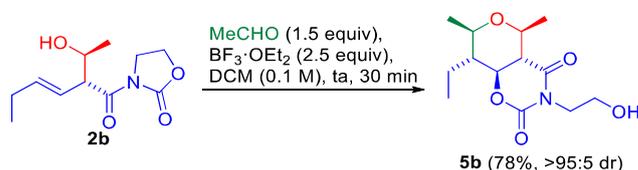


Figura 30

3.4.- Influencia de la naturaleza de los sustituyentes en la ciclación de Prins

Llegados a este punto contábamos con la información recogida, a modo de resumen, en el **Esquema 48**: unas condiciones para la conversión de 1 equiv del alcohol **2b** y acetaldehído (1.5 equiv) en un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido (**5b**), haciendo uso de una ciclación de Prins (2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.1 M en DCM); el rendimiento y la diastereoselectividad de la reacción, que se completó en menos de 30 min, fueron excelentes (78%, >95:5 dr). Sin embargo, para poder satisfacer nuestro objetivo de desarrollar un método general para la síntesis de THPs pentasustituidos, necesitábamos estudiar la tolerancia de la ciclación frente a aldehídos más complejos que el acetaldehído.



Esquema 48

3.4.1.- Predicción de la obtención de THPs minoritarios debido al reagrupamiento oxonia-Cope

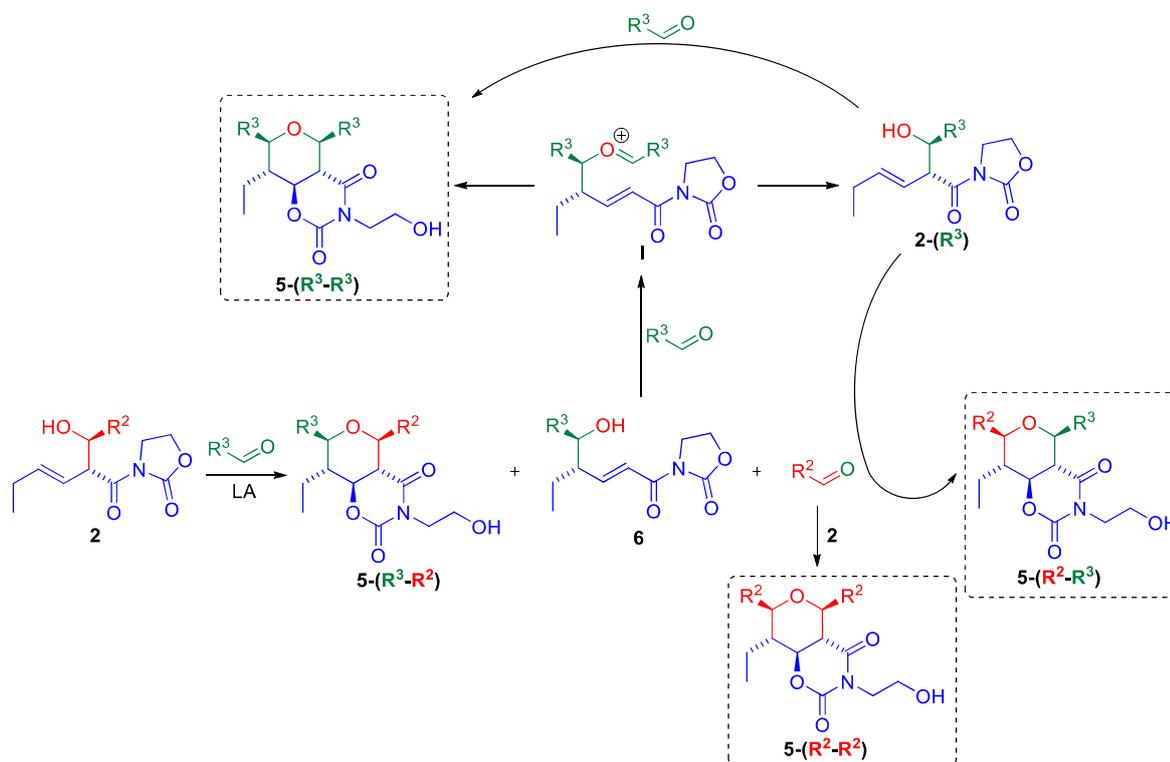
La optimización de la ciclación de Prins se había llevado a cabo empleando el alcohol **2b**, donde $R^2 = \text{Me}$, y acetaldehído, porque el THP **5b** así generado presentaría $R^2 = R^3 = \text{Me}$, es decir, las mismas cadenas laterales en las posiciones 2 y 6 de cierre de anillo. La sencillez de esa reacción modelo la había convertido en la candidata adecuada para una primera aproximación a la ciclación de Prins, pero precisamente esa idealidad la convierte también en un ejemplo que podría ser peligrosamente engañoso porque, al presentar el THP cadenas idénticas en 2 y 6, se obvia un fenómeno que nunca puede ser subestimado en el estudio de la ciclación de Prins: el reagrupamiento oxonia-Cope. Previamente se explicó cómo se podía formar, además del THP deseado, hasta tres THPs diferentes como fruto del intercambio de cadenas laterales asociado a dicho reagrupamiento (**Esquema 10**); la obtención, o no, de esos subproductos dependerá del ácido de Lewis empleado y de la naturaleza de los sustituyentes implicados en el proceso. En las ecuaciones comprendidas entre el **Esquema 6** y el **Esquema 10** se explica el mecanismo de la ciclación de Prins de forma general, pero éste es un buen momento para aplicarlo a nuestro sistema *N*-acil oxazolidin-2-ona y, de esta forma, predecir los posibles THPs minoritarios que cabría esperar como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope. El **Esquema 49** repasa, brevemente, los procesos que pueden tener lugar al combinar un aldol **2**, portador de una cadena R^2 , con un aldehído $R^3\text{CHO}$. La ciclación de Prins conduce al biciclo **5**, que también podemos denominar como **5-(R^3 - R^2)** para hacer hincapié en que presenta cadenas distintas en las posiciones de cierre de anillo. Alternativamente, el reagrupamiento oxonia-Cope puede conducir al producto reagrupado **6** y a la consecuente liberación del aldehído $R^2\text{CHO}$. Debe recordarse que subproductos reagrupados, con estructura general **6**, se detectaron en varias ocasiones durante la búsqueda de unas condiciones óptimas para la ciclación de Prins.²⁰² La presencia de este subproducto puede suponer un problema, ya que **6**, al igual que el material de partida **2**, es un alcohol homoalílico y, por tanto, podría reaccionar en una ciclación de Prins. Si $R^2 = R^3$ (como en el modelo del **Esquema 48**), todos los posibles THPs serían el mismo, pero no ocurriría así si $R^2 \neq R^3$. El alcohol **6** podría reaccionar con el exceso de $R^3\text{CHO}$ presente en el medio, lo que originaría un oxocarbenio, indicado como **I** en el **Esquema 49**, que puede evolucionar de dos formas:

- Hacia una ciclación de Prins, originando el THP **5-(R^3 - R^3)**.
- Hacia un reagrupamiento oxonia-Cope originando el alcohol **2-(R^3)**, un análogo de **2** en el que se ha producido un intercambio en la cadena unida al hidroxilo. Este alcohol puede reaccionar con el exceso de $R^3\text{CHO}$ para originar nuevamente el THP **5-(R^3 - R^3)**, pero también puede capturar el aldehído $R^2\text{CHO}$, previamente liberado, para generar el THP **5-(R^2 - R^3)**, con las cadenas en las posiciones de cierre de anillo invertidas respecto al THP deseado **5-(R^3 - R^2)**.

Por su parte, el ya mencionado aldehído $R^2\text{CHO}$ puede también reaccionar mediante una ciclación de Prins con el aldol de partida **2**, conduciendo así a la formación del THP **5-(R^2 - R^2)**. De entre todos los subproductos posibles, estadísticamente parecería más probable la obtención del THP **5-(R^3 - R^3)** como subproducto mayoritario, dado el ligero exceso

²⁰² Ver secciones “3.2.- Resultados preliminares” y “3.3.- Optimización de la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos”.

de aldehído existente en el medio (siempre trabajamos con 1.5 equiv de R^3CHO), pero todos estos procesos son enormemente dependientes de la naturaleza de los reactivos empleados.



Esquema 49

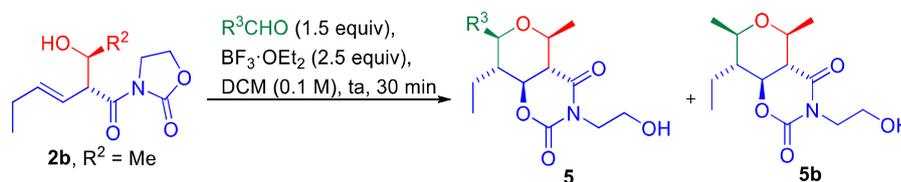
3.4.2.- Eficacia frente a diferentes aldehídos

Con el Esquema 49 en mente y el aldol **2b** ($R^2 = Me$) en mano, abordamos el estudio de la ciclación de Prins frente a una docena de aldehídos de diferente naturaleza (Tabla 7). El hecho de que al aplicar las condiciones optimizadas para sintetizar **5b**, a partir del aldol **2b** y acetaldehído (Tabla 7, entrada 1), no se obtuviera el isómero reagrupado **6b**, nos invitaba a pensar que bajo esas condiciones no se estaba produciendo el reagrupamiento oxonia-Cope; no obstante, también cabía la posibilidad de que **6b** estuviera convirtiéndose en **5b** en el medio de reacción.²⁰³ Por tanto, se optó por variar el aldehído que se combinaba con **2b** (Tabla 7, entradas 2-14). Para nuestra gran satisfacción, en ningún caso se detectó la formación de subproductos reagrupados tipo **6**, aunque en algunos ejemplos (entradas 5, 8 y 11-14) sí se detectó la formación del THP **5b**, que presenta $R^2 = R^3 = Me$, fruto del intercambio de cadenas laterales que se produce debido a la liberación de etanal al medio de reacción como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope. No obstante, la cantidad formada de dicho subproducto es mínima si se compara con el producto objetivo de cada reacción, por lo que a efectos prácticos no menoscaba el valor de la ciclación. Además, es necesario resaltar que se

²⁰³ El alcohol reagrupado **6b** se había aislado varias veces en el transcurso de la búsqueda de condiciones óptimas de reacción, lo que nos hacía sospechar que, pese a ser un alcohol homoalílico, no era tan reactivo como su isómero **2b**. No obstante, el hecho de que cuando se usaron 2.5 equiv de $BF_3 \cdot OEt_2$ no se detectara **6b** también podía ser debido a que, bajo esas condiciones concretas, **6b** sí fuera capaz de evolucionar a **5b**, en cuyo caso se podrían obtener diferentes THPs si $R^2 \neq R^3$.

mantiene la elevada estereoselectividad, ya que siempre se obtuvo el biciclo deseado con una diastereoselectividad mayor de 95:5, excepto en el ejemplo recogido en la entrada 6, donde se obtuvo una nada despreciable relación diastereomérica de 90:10. Una vez aclarada la selectividad de la ciclación de Prins frente al reagrupamiento oxonia-Cope, así como la alta diastereoselectividad del proceso, nos centraremos en los rendimientos obtenidos.

Tabla 7. Estudio del alcance de la ciclación de Prins con diferentes aldehídos



Entrada	R ³	Producto	Rdto (%) ^a	5b (%)
1	Me	5b	78	78
2	Bu	5c	69	n.d.
3	<i>i</i> -Bu	5d	70	n.d.
4	HC≡C(CH ₂) ₃	5e	65	n.d.
5	HC≡C(CH ₂) ₂	5f	60	10
6	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ C≡C	5g	46 ^b	n.d.
7	<i>c</i> -Pr	5h	63	n.d.
8	^c	5h'	23	45
9	Ph	5i	72	n.d.
10	3-F-Ph	5j	64	n.d.
11	2-Cl-Ph	5k	60	1
12	4-Br-Ph	5l	68	3
13	4-(MeO)-Ph	5m	63	12
14	2-(MeO)-Ph	5m'	20	10

^a Rendimiento tras purificación por columna; >95:5 dr, a no ser que se indique lo contrario (calculado por ¹H-NMR). ^b 90:10 dr. ^c En vez de aldehído, se empleó ciclohexanona como compuesto carbonílico de partida, dando lugar a un compuesto espiro.

Al emplear *n*-pentanal se obtuvo el biciclo **5c** con un rendimiento cercano al 70% (entrada 2), y el rendimiento no se resintió al sustituir el aldehído alifático lineal por un isómero con mayor impedimento estérico para generar **5d** (entrada 3). Los aldehídos 5-hexinal y 4-pentanal fueron sintetizados a través de una oxidación, mediada por PCC, de los correspondientes alcoholes comerciales y,¹⁴⁵ una vez completada su síntesis, fueron filtrados, concentrados y empleados en la ciclación de Prins sin previa purificación, conduciendo a los biciclos **5e** y **5f** con buenos rendimientos (entradas 4 y 5). Con estas reacciones se puso de manifiesto, nuevamente, la tolerancia de la ciclación de Prins a las impurezas que pueden estar presentes en el medio de reacción (en este caso, restos de subproductos con cromo, a juzgar por el color verdoso del crudo de los aldehídos).²⁰⁴ Tras haber comprobado que la ciclación de Prins era compatible con aldehídos portadores de triples enlaces, dirigimos nuestra atención a la

²⁰⁴ Otras reacciones, como por ejemplo la adición aldólica de Evans, son muy sensibles a la presencia de los contaminantes producidos en una oxidación mediada por PCC, hasta el punto de que los aldehídos tienen que ser necesariamente purificados para que las reacciones tengan lugar.

utilización de un aldehído con un triple enlace conjugado. Se eligió 2-octinal como aldehído modelo y descubrimos que la ciclación de Prins conducía a la obtención del biciclo **5g** con un rendimiento del 46%, inferior a casos anteriores, pero todavía muy útil desde un punto de vista sintético (entrada 6). Además, se ensayó la ciclación de Prins con el 2-octinal protegido en forma de dietil acetal, obteniendo el mismo biciclo **5g** con un 39% de rendimiento, comparable al obtenido con el aldehído no protegido, lo que pone de manifiesto que la ciclación es igualmente válida con aldehídos protegidos como acetales, sin que se requiera una etapa previa de desprotección. Estos resultados, que reforzaban la alta versatilidad de la estrategia EAP, nos alentaron a seguir experimentando con aldehídos aparentemente incompatibles con las condiciones de reacción. De esta forma, se decidió ensayar el ciclopropanal, es decir, un aldehído portador de un ciclopropano, motivo estructural ampliamente conocido por su inestabilidad a medios ácidos.²⁰⁵ Gratificadamente, el biciclo **5h** se obtuvo con un buen rendimiento del 63% (entrada 7). Este resultado nos motivó a ensayar la ciclación de Prins empleando ciclohexanona como compuesto carbonílico alifático:²⁰⁶ aunque se obtuvo el biciclo **5h**,²⁰⁷ el biciclo **5b** fue el producto mayoritario de la reacción (entrada 8).

Animados por la eficacia de la estrategia EAP frente a aldehídos alifáticos, decidimos ensayar su tolerancia frente a aldehídos aromáticos. De esta forma, la utilización de benzaldehído permitió acceder al THP **5i** con un fascinante rendimiento del 72% (entrada 9). Seguidamente se decidió ensayar una pequeña batería de aldehídos aromáticos deficientes en electrones. Se seleccionaron tres derivados mono-halogenados del benzaldehído, que permitieron estudiar la compatibilidad del método, tanto con diferentes halógenos como con su distinta disposición relativa en el anillo respecto al grupo carbonilo del aldehído. De esta forma, se comprobó que los aldehídos portadores de un flúor en posición *meta*, de un cloro en posición *orto* y de un bromo en posición *para* condujeron, respectivamente, a los biciclos **5j**, **5k** y **5l** con rendimientos cercanos al 65% (entradas 10-12). A continuación, se decidió ensayar aldehídos aromáticos electroenriquecidos. A la hora de elegir un grupo dador de carga, se decidió huir de sustituyentes resistentes a las condiciones de reacción, y se optó por un grupo que fuese, *a priori*, más problemático. Resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación hacían presagiar que el grupo metoxilo podría ser incompatible con el ácido de Lewis presente en el medio de reacción, por lo que se eligió éste como dador de carga.²⁰⁸ Gratificadamente, cuando el metoxilo se encontraba en la posición *para*, se obtuvo el biciclo **5m** con un rendimiento similar al obtenido cuando el sustituyente en esa posición era un bromo (entrada 13 frente a entrada 12). Sin embargo, cuando el metoxilo ocupaba la posición *orto*, se obtuvo el

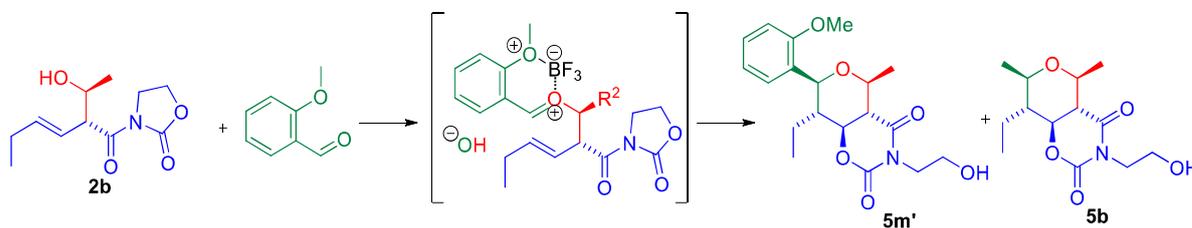
²⁰⁵ Poulter, D. C.; Winstein, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3650-3652.

²⁰⁶ Recientemente, Reddy *et al.* emplearon, además de varios aldehídos, ciclohexanona y acetona como compuestos carbonílicos en una ciclación de Prins promovida por TMSOTf, obteniendo los correspondientes espiro-THPs con rendimientos del 90 y 70%, respectivamente: Reddy, B. V. S.; Yarlagaadda, S.; Reddy, C. R.; Reddy, M. R.; Sridhar, B.; Satyanarayana, D.; Jagadeesh, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *14*, 3076-3085. Para otros ejemplos de ciclación de Prins que emplean cetonas como compuestos carbonílicos, véase ref. 54 y referencias ahí citadas.

²⁰⁷ Para este producto se recurrió a una numeración con comilla, en lugar de la numeración alfabética consecutiva, por motivos de comodidad y coherencia con nuestra publicación sobre el protocolo EAP, véase ref. 1.

²⁰⁸ Díaz, D. D. Uso de Complejos de Acetileno con Co₂(CO)₈ en Síntesis Estereoselectiva: Desde Hidrocarburos Lineales hasta Éteres Cíclicos Polifuncionalizados. Tesis doctoral, Universidad de La Laguna, España, 2002. Página 128 (Tabla 9 y discusión adyacente).

biciclo **5m**²⁰⁷ con un rendimiento del 20% (entrada 14). Una posible explicación de esta caída del rendimiento envuelve a un oxocarbenio intermedio en el que, debido a la quelación del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ por los oxígenos del THP y del MeO, se forma un ciclo estable de seis miembros que podría afectar a la evolución de la ciclación de Prins hacia el biciclo deseado (**Esquema 50**).



Esquema 50

En resumen, la estrategia EAP ha permitido el acceso, a partir de variados aldehídos, a una batería de THPs con buenos rendimientos y estereoselectividades (13 ejemplos con un rendimiento medio del 61%²⁰⁹ y >95:5 dr). Además, la sobresaliente compatibilidad del método permitió también el uso de ciclohexanona como compuesto carbonílico, proporcionando el correspondiente espiro-THP con excelente diastereoselectividad, aunque con un rendimiento menor.

3.4.3.- Obtención de tetrahidrofuranos 2,3,4,5-tetrasustituídos como subproductos de la ciclación de Prins

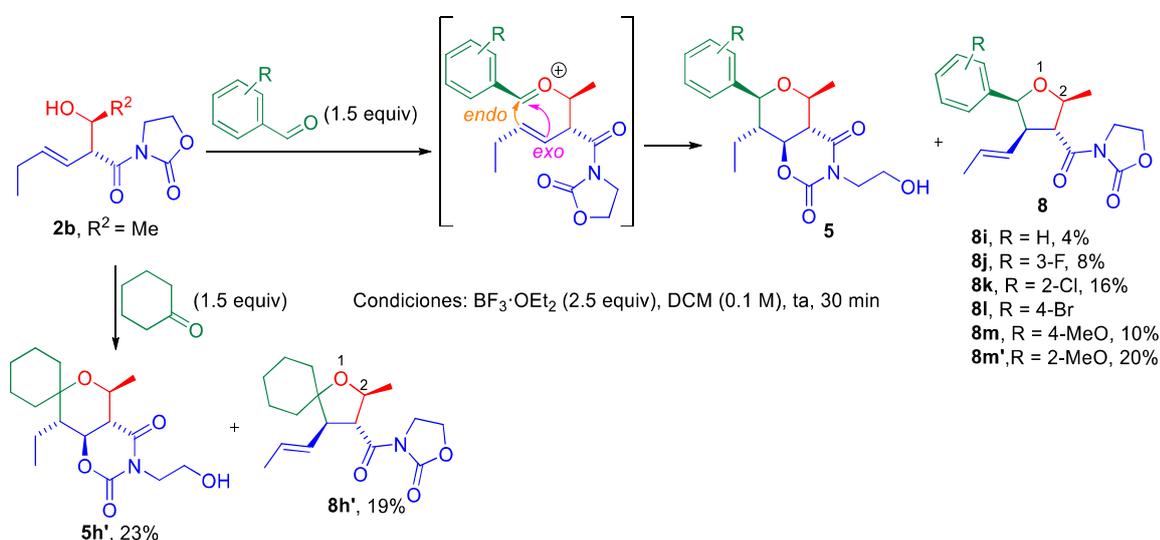
Antes de continuar, haremos un breve paréntesis para señalar la obtención, durante la ciclación de Prins del aldol **2b** con aldehídos aromáticos y con ciclohexanona (**Tabla 7**, entradas 8-14), de otros subproductos distintos a los predichos hasta ahora. En el **Esquema 51** se recoge la síntesis de pequeñas cantidades (rendimientos comprendidos entre un 4-20%) de unos interesantísimos tetrahidrofuranos 2,3,4,5-tetrasustituídos **8** con las siguientes características:

- La posición 2 porta el sustituyente R^2 proveniente del aldol. Cuando se emplea ciclohexanona, la posición 5 es un carbono cuaternario; en el resto de ejemplos, sobre esa posición se encuentra el grupo aromático procedente del aldehído. El análisis por GOESY permitió determinar que el anillo presenta un cierre *cis*.
- En la posición 3 se mantiene el grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona intacto, es decir, que en este caso se comporta como un espectador inocente, sin sufrir ningún tipo de reagrupamiento para transformarse en una 1,3-oxazinano-2,4-diona como la que aparece ensamblada a los THPs en los biciclos **5**. La estereoquímica relativa respecto al grupo R^2 es, evidentemente, *trans*, dado que viene condicionada por la estereoquímica relativa del aldol **2**.
- En la posición 4 aparece un grupo 1-propenilo. El valor de la constante de acoplamiento encontrado para los protones sobre el doble enlace ($J = 15.2$ Hz), pone de manifiesto una geometría *E*. El espectro de ¹³C-NMR revela la presencia de una mezcla de

²⁰⁹ Recordemos que en este proceso se forman cuatro nuevos enlaces, por lo que un rendimiento total del 61% se puede correlacionar con un 89% de rendimiento medio en la formación de cada enlace (véase ref. 197).

diastereómeros, concretamente, los dos C₄-epímeros. El análisis por GOESY indica que el epímero mayoritario es el que presenta el sustituyente sobre el C₄ en *trans* respecto al del C₃ y en *cis* respecto al del C₅.

Los THFs arriba descritos se detectaron gracias al análisis por ¹H-NMR de los crudos de las reacciones indicadas en las entradas 8-14 de la **Tabla 7** y, pese a la pequeña cantidad generada, se lograron aislar en la mayoría de los casos.²¹⁰ La presencia del sustituyente olefinico sobre el C₄ invita a pensar que los THFs del tipo **8** se obtienen a través de un ataque *exo* del doble enlace sobre el carbonilo, mientras que los THFs del tipo **5** se obtienen a través de un ataque *endo*.²¹¹ El elevado patrón de sustitución encontrado en los THFs **8** les confiere un alto valor añadido, haciendo interesante realizar un barrido de condiciones encaminado a mejorar su rendimiento e, incluso, un estudio mecanístico para entender mejor su formación, pero ésta sería una línea de investigación que se escapa del objetivo de esta tesis.



Esquema 51

3.4.4.- Combinación de distintos aldoles y aldehídos para sintetizar THFs diferentemente sustituidos

Con el objetivo en mente de demostrar la universalidad del protocolo EAP, decidimos abandonar la idealidad y sencillez del aldol **2b** (cuyo R² = Me lo convierte en el aldol secundario más simple posible), y encauzar nuestros pasos a la utilización de aldoles más elaborados.

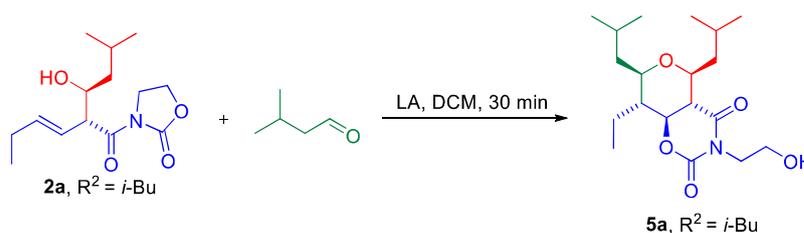
En primer lugar, se intentó mejorar el rendimiento de la reacción que originó este proyecto, previamente discutida en el **Esquema 47** y ahora recogida en la entrada 1 de la

²¹⁰ Los THFs fueron, en todos los casos, ligeramente más apolares que sus análogos los THPs. El crudo de la ciclación de Prins que implicaba 4-bromobenzaldehído (**Tabla 7**, entrada 12) no fue analizado por ¹H-NMR por lo que, aunque no se detectó el THF **8e** tras la purificación por columna, no podemos garantizar si se produjo su formación o no.

²¹¹ Un análisis más detallado se discutirá, posteriormente, en el apartado “3.11.- Mecanismo de la conversión de las N-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.

Tabla 8: la ciclación entre el *i*-BuCHO y el aldol **2a** ($R^2 = i$ -Bu), en presencia del sistema TMSCl/Fe(acac)₃ para originar el biciclo **5a** con un rendimiento del 43% y 85:15 dr. Los mismos productos de partida se combinaron junto al BF₃·OEt₂, bajo las condiciones previamente optimizadas, lográndose un notable incremento del rendimiento: el biciclo **5a** se aisló con un 78% del rendimiento, es decir, ¡casi el doble del obtenido con las condiciones iniciales! Además, la relación diastereomérica aumentó hasta una proporción de 95:5 (entrada 2). Seguidamente, se planeó repetir la reacción a diferentes temperaturas para estudiar el efecto de la misma en la diastereoselección del proceso. Así, se repitió la reacción a -78 °C (en un baño de acetona y nitrógeno líquido), a -18 °C (en un baño de hielo/sal en proporción 4/1) y a 0 °C (en un baño de hielo y agua), como se recoge en las entradas 3-5 de la **Tabla 8**. Tras 3.5 h a -78 °C, el análisis por TLC de la reacción reveló que el aldol de partida estaba prácticamente intacto y que se había formado muy poca cantidad de biciclo; sin embargo, tras retirar el baño de acetona, se observó que a los 30 min la reacción se había completado, y el análisis por ¹H-NMR del crudo reveló, nuevamente, trazas del isómero minoritario (entrada 3). Por su parte, las reacciones que se llevaron a cabo a -18 °C (entrada 4) y a 0 °C (entrada 5) estaban completas tras 30 min, y el análisis por ¹H-NMR del crudo reveló que, en ambos casos, se había logrado nuestro objetivo: no se detectó ninguna impureza, por lo que el ligero descenso de temperatura condujo a una total diastereoselección.

Tabla 8. Efecto de la temperatura en la diastereoselectividad



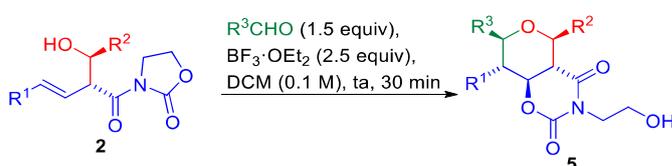
Entrada	LA (equiv)	T	5a (%)	dr ^a
1	TMSCl/Fe(acac) ₃ (1/0.1)	ta	43	85:15
2	BF ₃ ·OEt ₂ (2.5)	ta	78	95:5
3	BF ₃ ·OEt ₂ (2.5)	-78 °C ^b	82	95:5
4	BF ₃ ·OEt ₂ (2.5)	-18 °C	75	>95:5
5	BF ₃ ·OEt ₂ (2.5)	0 °C	75	>95:5

^a dr calculado por ¹H-NMR. ^b Tras 3.5 h en las que apenas hubo avance, se mantuvo la reacción a ta durante 30 min.

Una vez completado el estudio de la relación existente entre temperatura y diastereoselección, se decidió ampliar el alcance del protocolo EAP de la mano de otros aldoles distintos a los ya ensayados, **2a** y **2b** (**Tabla 9**; en las entradas 1 y 2 se mantiene, a modo de referencia, la obtención de **5a** y **5b** a partir de aquellos). En primer lugar, se optó por ensayar el aldol **2c** ($R^2 = Bu$), consistente en un isómero de posición del aldol **2a**, que condujo al biciclo **5n**, portador de sendos butilos en las posiciones 2 y 6 de cierre de anillo; el rendimiento obtenido fue, aunque algo inferior al de las entradas 1 y 2, muy bueno y, además, se logró una excelente diastereoselección sin tener que recurrir a una baja temperatura (entrada 3). El mismo aldol **2c** se combinó con *i*-BuCHO, tal y como se muestra en la entrada 4, para generar el biciclo **5o**, portador de diferentes cadenas en las posiciones de cierre de anillo, junto a pequeñas cantidades de los biciclos **5a** y **5n** (la suma de los biciclos se obtuvo con un rendimiento total

del 50%); las trazas de bicíclidos no deseados se generaron como consecuencia de los procesos asociados al reagrupamiento oxonia-Cope (**Esquema 49**), que se empeñan en empañar la efectividad del protocolo EAP. Afortunadamente, la repetición de la reacción a 0 °C suprimió la formación de esos bicíclidos indeseados, por lo que se puede concluir que esa temperatura de reacción es la más adecuada no sólo para aquellos casos de baja diastereoselección, sino también para aquellos que, como éste, presentan una menor selectividad de la ciclación de Prins frente al reagrupamiento oxonia-Cope. No obstante, y con la tranquilidad que otorga el hecho de disponer de unas “condiciones óptimas mejoradas” para los casos más complicados, se decidió continuar el estudio de la ciclación de Prins a temperatura ambiente para sopesar cuántos sustratos requerirían dichas condiciones mejoradas.

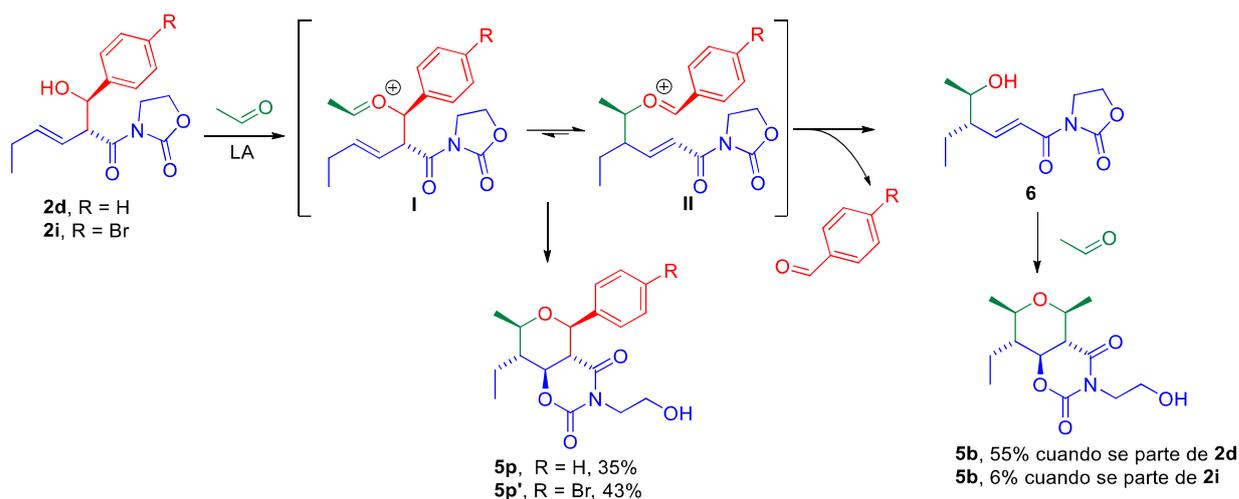
Tabla 9. Síntesis de bicíclidos diferentemente sustituidos



Entrada	Aldol	R ¹	R ²	R ³	Producto	5 (%) ^a
1	2a	Et	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	5a	78 ^b
2	2b	Et	Me	Me	5b	78
3	2c	Et	Bu	Bu	5n	66
4	2c	Et	Bu	<i>i</i> -Bu	5o	50 ^c
5	2d	Et	Ph	Me	5p	35 ^{d,e}
6	2i	Et	4-Br-Ph	Me	5p'	43 ^f
7	2e	Et	PhCH ₂ CH ₂	Me	5q	54 ^e

^a Rendimiento tras purificación por columna; >95:5 dr, a menos que se indique lo contrario (calculado por ¹H-NMR). ^b 95:5 dr; al repetir la reacción a 0 °C se consiguió >95:5 dr. ^c La reacción se llevó a cabo a 0 °C para minimizar la obtención de otros THPs indeseados. ^d 90:10 dr. ^e También se aisló un 55% de **5b**, con >95:5 dr, como resultado del intercambio de cadenas laterales consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope. ^f También se aisló un 6% de **5b**, con >95:5 dr.

A continuación, se decidió ensayar el aldol **2d**, cuyo grupo aromático lo convertía en otro sustrato aparentemente problemático puesto que, como ya se ha detallado,²⁹ se tiende a producir una estabilización por resonancia de los iones oxocarbenio, lo que en este caso implica que el reagrupamiento oxonia-Cope estaría termodinámicamente favorecido (**Esquema 52**). Efectivamente, el tratamiento de **2d** con MeCHO condujo al bicíclido deseado **5p** (35%, 90:10 dr), pero el producto mayoritario de la reacción fue el bicíclido **5b**, obtenido con un 55% de rendimiento y excelente diastereoselectividad (**Tabla 9**, entrada 5). Sin embargo, la estabilización por resonancia es menor cuando el grupo aromático es electrodeficiente, por lo que, en esos casos, el reagrupamiento oxonia-Cope debería ser menor (**Esquema 52**).²⁹ Efectivamente, al ensayar la misma reacción con el aldol **2i**, se obtuvo el producto **5p'**²⁰⁷ como producto mayoritario de la reacción (43% frente al 6% del indeseado **5b**) y con excelente diastereoselectividad (entrada 6). Finalmente, cuando se empleó el aldol **2e**, en el que el grupo aromático se encuentra separado del hidroxilo por dos unidades de metileno, la competencia con el reagrupamiento oxonia-Cope desapareció, obteniéndose, con buen rendimiento y sin trazas de otros bicíclidos con cadenas laterales intercambiadas, el bicíclido deseado **5q** (entrada 7).



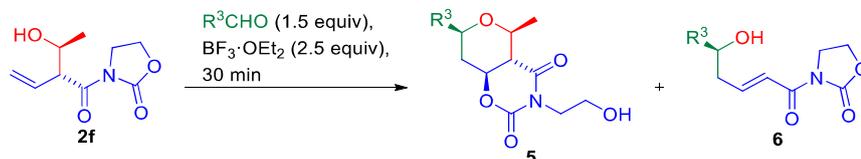
Esquema 52

Hasta este momento, los seis aldoles ensayados presentan un grupo etilo unido a la olefina ($R^1 = \text{Et}$). En la **Tabla 10** se recopilan los resultados obtenidos al llevar a cabo la ciclación de Prins con el aldol **2f** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$), cuya olefina terminal permite la síntesis de THPs 2,3,4,6-tetrasustituidos. En la entrada 1 se muestra que la ciclación de Prins de **2f** con **MeCHO** condujo al bicyclo **5r**. Pese a que la diastereoselectividad de la reacción fue excelente, si se compara con la síntesis de **5b** a partir del aldol **2b**, se observa una gran caída del rendimiento (de un 78%, véase entrada 2 de la **Tabla 9**, a un 38%). Junto al bicyclo se aisló un 40% del alcohol reagrupado **6b** ($R^3 = \text{Me}$), lo que indicaba que estaba ocurriendo el reagrupamiento oxonia-Cope. Además, el alcohol reagrupado se obtuvo, por primera vez, con un rendimiento similar al del producto deseado. Se decidió entonces ensayar la ciclación de Prins con el aldol **2f** y otros aldehídos, para comprobar si el reagrupamiento oxonia-Cope volvía a ser tan significativo. El bicyclo **5s** se obtuvo, con un rendimiento del 39%, por combinación del alcohol **2f** y benzaldehído (entrada 2); por análisis de $^1\text{H-NMR}$ del crudo de la reacción se detectó, nuevamente, la presencia de un alcohol reagrupado con estructura **6** y, además, en esta ocasión también se formó una pequeña cantidad del bicyclo **5r** como resultado de la liberación de etanal al medio tras el reagrupamiento oxonia-Cope. Un resultado similar se observó al emplear 3,4-dimetoxibenzaldehído,²¹² puesto que se obtuvo el bicyclo **5t** (41%) junto a un alcohol tipo **6** y al bicyclo **5r**, ambos consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope (entrada 3). Con el objetivo de mejorar el rendimiento de los bicyclos en los casos en los que el aldol portara una olefina terminal, se retomó la reacción entre el aldol **2f** y **MeCHO**, ya que presentaba la ventaja de conducir únicamente a dos productos al ser $R^2 = R^3 = \text{Me}$. En primer lugar, se estudió el efecto de la temperatura llevando a cabo la reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (entrada 4). En contra de lo observado en los ejemplos previamente mostrados en la **Tabla 8**, en esta ocasión el descenso de la temperatura no conllevó una minimización del reagrupamiento oxonia-Cope. Lamentablemente, tampoco se observó ninguna mejoría al aumentar (entrada 5) o disminuir

²¹² Comercialmente disponible, o fácilmente sintetizable a partir de vainillina siguiendo el procedimiento experimental descrito en la siguiente referencia: Alves, A. P. L.; Júnior, J. A. B. C.; Slana, G. B. A.; Cardoso, J. N.; Wang, Q.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3693-3709.

(entrada 6) la concentración de la reacción. Afortunadamente, al cambiar el disolvente sí se observó un ligero aumento del rendimiento de la reacción (entrada 7).

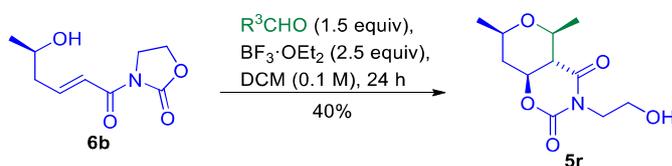
Tabla 10. Síntesis de THPs 2,3,4,6-tetrasustituídos



Entrada	Disolvente (M)	T	R^3	Producto	5 (%) ^a	6 (%)
1	DCM (0.1)	ta	Me	5r	38	40
2	DCM (0.1)	ta	Ph	5s	39 ^b	35 ^c
3	DCM (0.1)	ta	3,4-(MeO) ₂ Ph	5t	41	10 ^c
4	DCM (0.1)	-78 °C	Me	5r	36	50
5	DCM (1)	ta	Me	5r	37	42
6	DCM (0.01)	ta	Me	5r	35	44
7	<i>n</i> -hexano (0.05)	ta	Me	5r	50	30

^a Rendimiento tras purificación por columna; >95:5 dr, a menos que se indique lo contrario (calculado por ¹H-NMR). ^b 90:10 dr. ^c Calculado por ¹H-NMR; también se calculó que se había formado un 14% de 5r.

Anteriormente se había planteado que los compuestos con la estructura 6, al ser alcoholes β,γ -insaturados al igual que los alcoholes 2, podrían actuar como sustratos en ciclaciones de Prins. El barrido de condiciones mostrado en la **Tabla 10** nos permitió disponer, por primera vez, de una cantidad considerable de un alcohol con estas características, el alcohol 6b ($R^3 = Me$). Por tanto, se trató con MeCHO en condiciones de ciclación de Prins para comprobar si evolucionaba hacia el correspondiente biciclo tipo 5. Tras 24 h de reacción, el análisis del crudo por ¹H-NMR reveló una mezcla equimolar entre el biciclo esperado y el alcohol de partida (**Esquema 53**). Este resultado pone de manifiesto que la reactividad de los alcoholes 2 y 6 en la ciclación de Prins es muy diferente: aunque ambos sean alcoholes β,γ -insaturados, la olefina, necesaria para que ocurra la ciclación de Prins, posee un entorno estérico y electrónico muy diferente en ambos sustratos.



Esquema 53

3.5.- Influencia de la estereoquímica del sustrato en la ciclación de Prins

Anteriormente se presentaron diversos productos naturales portadores de THPs que mostraban un elevado número de sustituyentes, muy variados en cuanto a su naturaleza y a su

disposición espacial.²¹³ Hasta este momento, todos los biciclos sintetizados en esta memoria presentan THPs cuyos sustituyentes adoptan una disposición *todo-trans*. Los biciclos **5r**, **5s** y **5t**, cuya síntesis se recoge en la **Tabla 10**, presentan, además, THPs 2,3,4,6-tetrasustituidos. En la **Figura 31** se recogen los productos naturales que incorporan un anillo de THP con el patrón de sustitución mostrado por los mencionados biciclos.

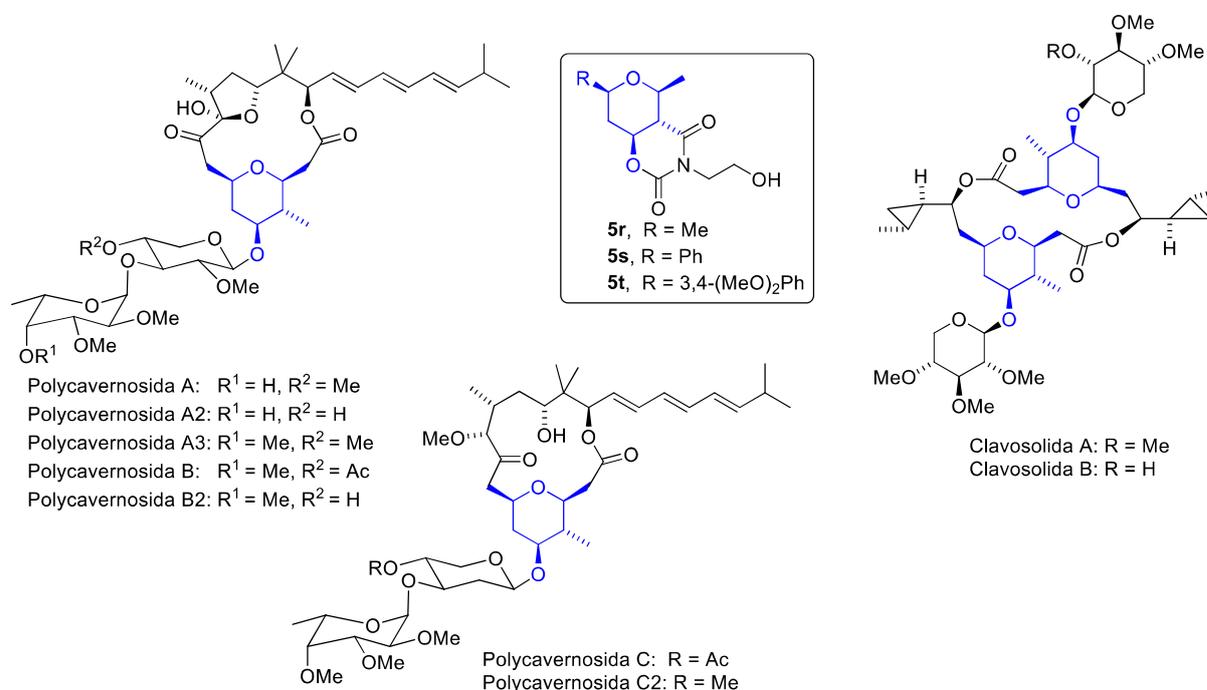
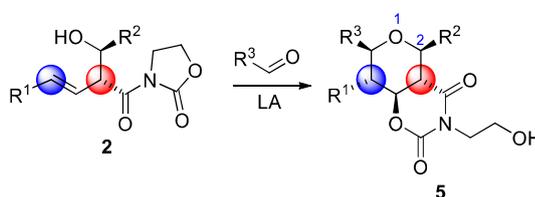


Figura 31

Llegados a este punto, nos planteamos si nuestra metodología podría permitirnos el acceso a THPs con otro patrón de sustitución que no fuera el *todo-trans*. En el **Esquema 54** se resaltan dos de los elementos de control estereoquímicos contenidos en los aldoles de partida **2**, y cómo influyen en la estereoquímica del THP final **5**. La disposición ecuatorial del sustituyente sobre el C₃ del THP está regida por la estereoquímica del C en α a la *N*-acil oxazolidin-2-ona del *syn*-aldol **2** (sombreada en rojo), mientras que la estereoquímica que presenta el C₅ del THP es consecuencia de la geometría *E* de la olefina presente en **2**.

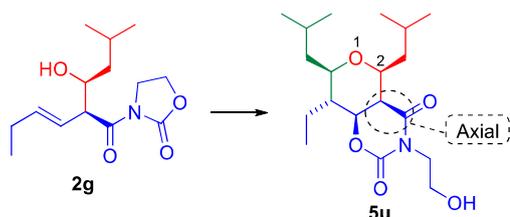


Esquema 54

Por tanto, si como material de partida, en lugar de un *syn*-aldol, empleamos un *anti*-aldol como **2g**,¹³⁰ cabría esperar que el sustituyente sobre el C₃ del THP adoptase una disposición axial. En el **Esquema 55** se muestra la síntesis del biciclo **5u** mediante dos condiciones de

²¹³ Véase la sección “2.2.4.- Metabolitos secundarios con tetrahidropiranos no fusionados, sin hemiacetales ni acetales”.

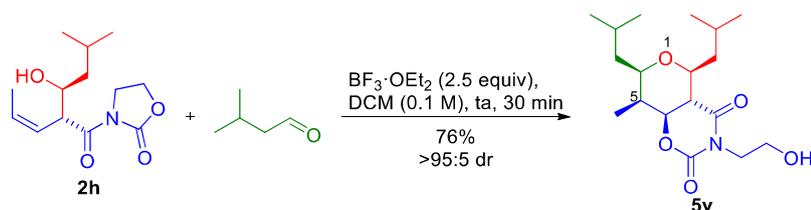
ciclación de Prins diferentes. El método A emplea una cantidad estequiométrica de FeCl_3 como promotor de la ciclación de Prins y conduce al biciclo **5u** con un rendimiento del 38%. Por su parte, el método B hace uso de 2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para obtener **5u** con un rendimiento del 49%. Los experimentos de GOESY revelan que el producto obtenido en ambas reacciones presenta la estereoquímica predicha, en la que el sustituyente sobre el C_3 se orienta en posición axial. Sin embargo, en ambos casos, el producto **5u** aparece acompañado con otros dos subproductos bicíclicos con distinta estereoquímica, siendo **5u** unas tres veces más abundante que la suma de los biciclos minoritarios (75:25 dr).²¹⁴



Método A: *i*-BuCHO (1.5 equiv), FeCl_3 (1 equiv),
DCM (0.1 M), ta, 30 min, 38%, 70:30 dr
Método B: *i*-BuCHO (1.5 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 equiv),
DCM (0.1 M), ta, 30 min, 49%, 75:25 dr

Esquema 55

Esos resultados obtenidos en la ciclación de Prins basada en un *anti*-aldol fueron positivos, pero menos exitosos que los conseguidos al emplear *syn*-aldoles. Por tanto, dirigimos nuestra atención a la modulación de la geometría de la olefina y seleccionamos el aldol **2h** como sustrato modelo: por un lado, la disposición *cis* del doble enlace conllevaría que el grupo metilo, unido a éste, adoptase una posición axial en el C_5 del biciclo predicho **5v**; por otro lado, al ser un *syn*-aldol, cabría esperar que se obtuviesen altos valores de rendimiento y diastereoselectividad. En el Esquema 56 se muestra que, al llevar a cabo la ciclación de Prins con las condiciones optimizadas, se obtuvo el biciclo **5v** como un único diastereómero y con un excelente rendimiento del 76%.



Esquema 56

En la Figura 32 se muestra una representación de los biciclos **5u** y **5v** distinta a la que aparece en los Esquema 55 y Esquema 56, pero mucho más clarificadora de cara a resaltar que el patrón de sustitución que muestran ambos THPs es idéntico al que presentan los cuatro

²¹⁴ La naturaleza de estos biciclos minoritarios será debatida exhaustivamente en el apartado “3.7.- Diastereoselección en la ciclación de Prins”. Además, cuando se aplicó el método B se obtuvo también un isómero de función del producto **5u**, consistente en un THP no bicíclico con estructura **15u** (6%, 80:20 dr); la obtención de este tipo de estructuras será discutida detalladamente en la sección “3.10.3.- Aproximación a la síntesis de THPs enantioenriquecidos”. Para más información sobre el subproducto **15u**, véase el apartado “5.3.18.6.- 3-((2*S**,3*R**,4*S**,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15u**)”.

metabolitos secundarios ahí representados. Por tanto, se pone de manifiesto que la estrategia EAP permite controlar la estereoquímica del THP final a partir del ajuste de la estereoquímica del aldol de partida, lo que le otorga un alto valor de cara a afrontar la síntesis de productos naturales.

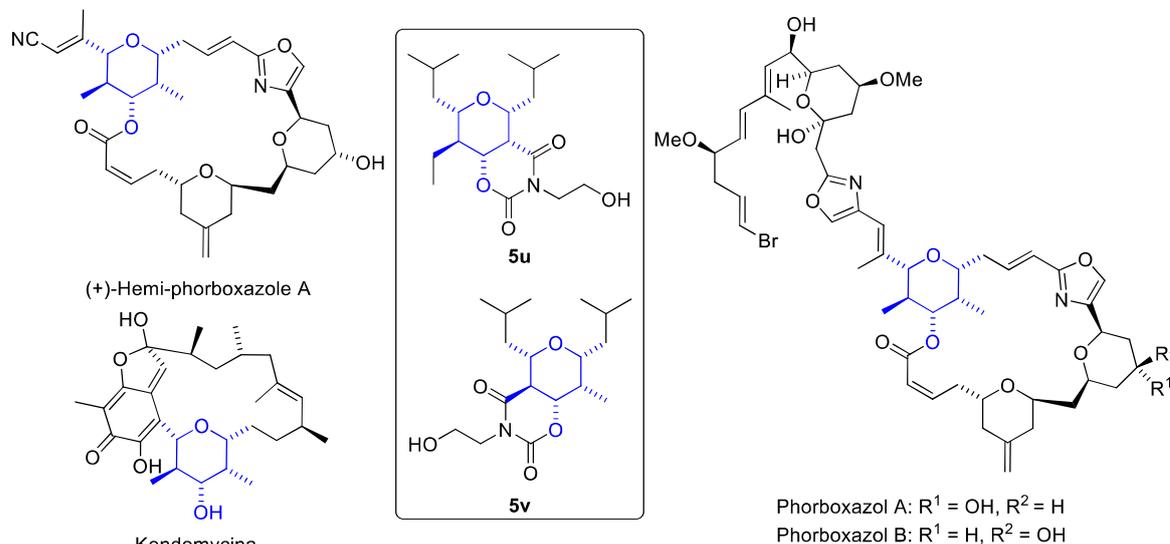


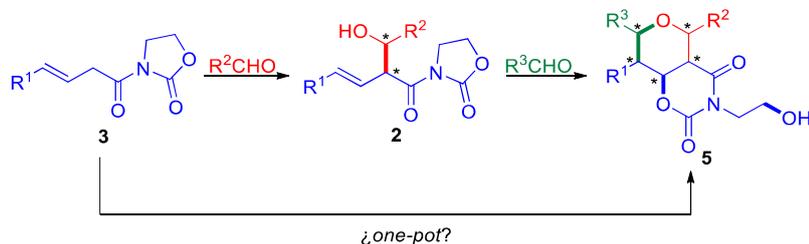
Figura 32

3.6.- El protocolo Evans Aldol-Prins *one-pot*: síntesis diastereoselectiva de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos partiendo de *N*-acil oxazolidin-2-onas

El protocolo EAP aquí mostrado permite la obtención de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos **5** partiendo de *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**. La síntesis desarrollada es rápida y eficiente, ya que transforma el material de partida en los THPs objetivo empleando únicamente dos reacciones: la reacción aldólica de Evans y la ciclación de Prins. En la primera se crea un nuevo enlace C-C y se introducen dos nuevos estereocentros; por su parte, la ciclación de Prins genera cuatro nuevos enlaces (un enlace C-C y tres enlaces C-O) y tres nuevos estereocentros. Es decir, tras dos etapas de reacción se han creado cinco nuevos enlaces y cinco estereocentros, lo que significa que se accede a una elevada complejidad estructural en tan solo dos pasos de reacción (en el **Esquema 57** se resaltan en negrita los nuevos enlaces, y se marcan con asterisco los estereocentros creados).²¹⁵ Aun así, nos planteamos si el proceso se podría simplificar aún más, accediendo a los biciclos **5** a partir de las *N*-acil oxazolidin-2-onas **3** a través de una única reacción, sin tener que aislar los aldoles **2**. Aparentemente, los medios de reacción de la aldólica y de la ciclación de Prins son compatibles: ambas reacciones tienen lugar en DCM, en presencia de reactivos de boro y, además, hemos comprobado la excepcional tolerancia de esta ciclación de Prins a diversas impurezas en el medio (H₂O, BF₃·OEt₂ sin destilar o restos de productos cromados, por ejemplo). Por tanto, se visionó un protocolo en el

²¹⁵ La generación de los enlaces de analizará, detalladamente, en la sección “3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.

que, una vez transcurrido el tiempo necesario para la formación del aldol **2** a partir de **3**, se añadiría el segundo aldehído R^3CHO y el $BF_3 \cdot OEt_2$ al medio de reacción. Pero antes de adentrarnos en el desarrollo experimental de esta ambiciosa propuesta, repasemos algunos conceptos relacionados con la realización de varias reacciones en un único reactor.



Esquema 57

3.6.1.- Mezclando varios componentes en un reactor: definiciones básicas

En una revisión bibliográfica citada en más de 700 ocasiones, Tietze *et al.* resaltan la importancia de las transformaciones o reacciones secuenciales en química orgánica.²¹⁶ Los autores las definen como una serie de etapas de reacción en las que, sin que se produzca el aislamiento de productos intermedios,²¹⁷ se forman o rompen varios enlaces. Las reacciones secuenciales también se conocen ampliamente por los términos ingleses “one-pot” o “one-vessel”, y ambos hacen referencia a que varios procesos químicos tienen lugar en un único recipiente, reactor químico o contenedor físico de la reacción. Atendiendo a su definición, Tietze *et al.* diferencian dos tipos de transformaciones secuenciales: las reacciones dominó y las reacciones consecutivas. Una reacción dominó, también conocida como reacción tándem o reacción en cascada, es un proceso que envuelve dos o más reacciones sucesivas, y en el que cada reacción es consecuencia de la funcionalidad creada en la reacción anterior.²¹⁸ Por su parte, en una reacción consecutiva es necesario añadir un reactivo adicional o catalizador después de que ocurra la primera transformación, sin que sea necesario el aislamiento del primer producto.²¹⁹ Con la llegada del nuevo milenio apareció, tímidamente, un sinónimo de este término en la literatura científica: se trata de “telescoped synthesis”, aunque a veces aparece referido como “telescoping synthesis”, y se podría traducir como “síntesis abreviada” o “síntesis reducida”. Desafortunadamente, la irrupción de este término no vino acompañada de una definición explícita, por lo que hay que deducirla a partir de los procesos catalogados bajo dicho

²¹⁶ Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131-163.

²¹⁷ El término intermedio de reacción, especie intermedia o simplemente intermedio, hace referencia a una especie química con baja estabilidad que aparece y posteriormente desaparece como parte del mecanismo de una reacción química (véase: IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). doi:10.1351/goldbook.I03096). Sin embargo, comúnmente el término intermedio también se suele emplear para designar, en una secuencia sintética de varios pasos, a cada uno de los productos de reacción obtenidos antes de llegar al producto final de reacción. En la discusión que ahora nos ocupa, se emplea la segunda acepción del término intermedio.

²¹⁸ La formación preliminar de intermedios de reacción (intermedios entendidos bajo su definición estricta, como, por ejemplo, carbocationes o carbaniones) no se considera una etapa de reacción.

²¹⁹ Estrictamente hablando, las secuencias de reacciones en las que cada paso se lleva a cabo a diferente temperatura deberían estar incluidas en este grupo, aunque no se añada ningún reactivo o catalizador adicional al medio de reacción.

nombre. En un trabajo de 2006, se usa este calificativo para referirse a un proceso que encaja perfectamente con la definición de reacción consecutiva: una secuencia de dos reacciones llevadas a cabo en el microondas, siendo necesaria la adición de un reactivo adicional al término de la primera para que se pueda producir la segunda.²²⁰ Sin embargo, en un trabajo de 2003, otros autores utilizan el término con un matiz diferente: hablan de una secuencia de dos reacciones en la que el producto de la primera se emplea como sustrato de la segunda sin que sea necesaria su purificación, pero siendo necesaria la realización de un *work-up* acuoso.²²¹

Otro término frecuentemente relacionado con este tipo de transformaciones es el de proceso iterativo, que se entiende como la reiteración o repetición de una determinada transformación, por lo que, en realidad, no está reñido con que forme parte de reacciones dominó, consecutivas o, incluso, reacciones individuales.²²²

Me resulta llamativo que en la revisión de Tietze *et al.*²¹⁶ no se haga mención explícita al término reacción multi-componente (MCR, por sus siglas en inglés),²²³ concepto que ya se utilizaba cuando se publicó dicho trabajo. Según Ugi *et al.*, una MCR es una reacción “*one-pot*” en la que tres o más reactivos diferentes se combinan para formar un nuevo producto que contiene partes de todos y cada uno de los reactivos.²²⁴ Atendiendo a esta definición, no se indica que el proceso tenga que ser concertado, por lo que los distintos ensamblajes pueden ocurrir de forma sucesiva. En este caso, la combinación de tres reactivos para dar lugar a un único producto implica, necesariamente, que haya dos pasos de reacción, por lo que una reacción dominó es también una MCR, siempre y cuando el producto final presente algún fragmento de cada componente. Además, Ugi *et al.* señalan que los reactivos empleados como materiales de partida pueden ser moléculas individuales e independientes, o bien formar parte de una única molécula portadora de diferentes funcionalidades; es por ello que, habitualmente, se asocia el término “reacciones en cascada” a la síntesis de sistemas policíclicos a partir de sustratos más sencillos, desencadenada por acción de ácidos o bases que promueven ataques nucleofílicos inter- o intra-moleculares.²²⁵ Otra característica de las MCRs es que un catalizador, siempre y cuando se limite a acelerar el acoplamiento de al menos dos de los

²²⁰ Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895-9898.

²²¹ Rao, M.; Yang, M.; Kuehner, D.; Grosso, J.; Deshpande, R. P. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 547-550.

²²² De hecho, en el segundo capítulo de esta tesis se abordó la síntesis de los ácidos thymifodioicos mediante una estrategia iterativa, ya que se planteó la repetición de la reacción de HWE para lograr la complejidad molecular deseada. En aquel caso, cada reacción fue hecha de forma individual, con su correspondiente *work-up* y purificación, y no de forma secuencial.

²²³ También se suelen nombrar como condensaciones multi-componentes o procesos de ensamblaje multi-componentes (MCC y MCAP, respectivamente, por sus siglas en inglés). El origen de las MCRs se pierde en la noche de los tiempos, pero se considera que la primera MCR importante fue la síntesis de α -amino ácidos, desarrollada por Strecker, a partir de un aldehído, amoníaco y cianuro de hidrógeno: Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.

²²⁴ Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115-122. Para la primera reacción multicomponente desarrollada por Ugi, en la que se combina un compuesto carbonílico, una amina, un isocianuro y un ácido carboxílico, véase: Ugi, I.; Steinbrückner, C. DE-B 1,103,337, 1959.

²²⁵ Para una revisión bibliográfica sobre las reacciones en cascada aplicadas a síntesis totales, ver: Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.

componentes y no contribuya estructuralmente al producto final de la reacción, no se considera un componente de la MCR.²²⁶

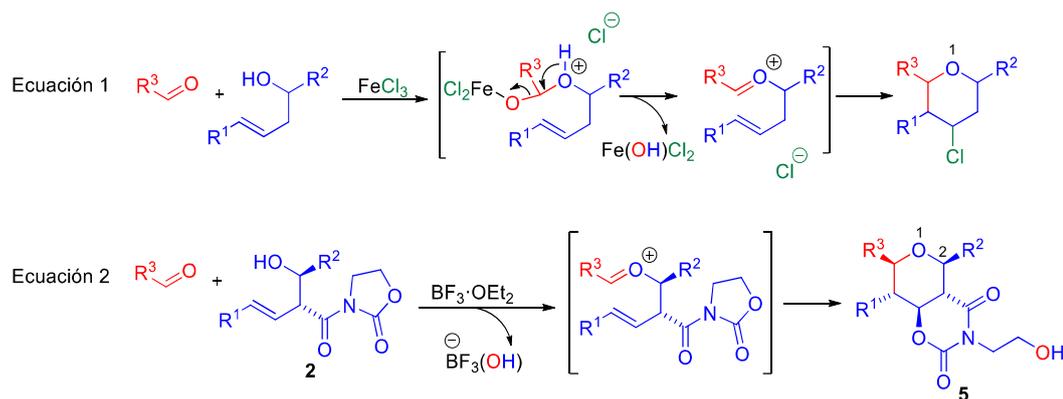
En resumen, las reacciones *one-pot* ofrecen varias ventajas respecto a las secuencias en las que el producto deseado se obtiene tras varias reacciones individuales: habitualmente se obtienen excelentes estereoselectividades, minimizan el uso de grupos protectores y reducen la cantidad de tiempo y dinero que se tiene que invertir en un proceso, ya que se disminuye el número de *work-ups* y purificaciones que, generalmente, son necesarias al término de cada reacción.

Analicemos ahora la ciclación de Prins bajo el prisma de estas definiciones. Un proceso representativo como el mostrado en la ecuación 1 del **Esquema 58**, tan ampliamente trabajado en nuestro grupo de investigación,^{37j} encaja con la definición de reacción tándem, puesto que consiste en una serie de reacciones (una adición nucleófila 1,2 del alcohol sobre el aldehído, una eliminación²²⁷ y una ciclación) en la que la funcionalidad creada en una reacción desencadena la siguiente. Además, también se puede catalogar como MCR, ya que el FeCl₃ actúa, además de como promotor de la reacción, como fuente de cloruro que se incorporará al THP final que, por tanto, presenta átomos provenientes de cada uno de los tres componentes. Algo similar ocurre con la peculiar ciclación de Prins que protagoniza este capítulo ya que, evidentemente, también consiste en una reacción tándem al presentar la misma secuencia de reacciones que una ciclación de Prins “clásica” (**Esquema 58**, ecuación 2). La ciclación de Prins englobada en el protocolo EAP es también una MCR, aunque *a priori* parece que sólo intervienen dos componentes en ella (el alcohol homoalílico y el aldehído), en vez de los tres requeridos por la definición; no obstante, el aldehído aporta realmente dos componentes de la mano de dos funcionalidades bien diferenciadas: por un lado presenta un carbono electrófilo que ocupará la posición 6 del THP final y, por otro lado, permitirá la liberación de un hidroxilo al medio, que será el encargado de desencadenar la formación del sistema bicíclico.²²⁸ Sin embargo, no se puede decir lo mismo de la variante de la estrategia EAP que protagoniza este apartado y que se plantea como un método para convertir **3** en **5** en una sola etapa, tal y como se muestra en el **Esquema 57**. Evidentemente, estaríamos hablando de un proceso “*one-pot*” puesto que la reacción aldólica y la ciclación de Prins ocurren en un mismo reactor, pero, dado que no todos los reactivos se adicionan al mismo tiempo, sería una reacción consecutiva y no una reacción dominó. No obstante, sí se podría hablar de MCR porque su definición requiere que la reacción sea “*one-pot*”, independientemente de si es dominó o consecutiva. Nosotros hemos optado por otorgarle a esta estrategia el nombre de ciclación “EAP *one-pot*”, para diferenciarla de la variante que se ha venido trabajando hasta ahora, que sería la ciclación “EAP en dos etapas”.

²²⁶ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.

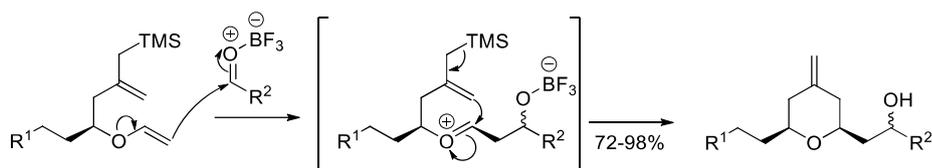
²²⁷ Cuando el FeCl₃ es usado como LA para activar al aldehído, la formación del oxocarbenio conduce a la eliminación de una molécula de Fe(OH)Cl₂. Ver: (a) Osawa, C.; Tateyama, M.; Miura, K.; Tayama, E.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Heterocycles* **2012**, *86*, 1211-1226; (b) Hasegawa, E.; Hiroi, N.; Osawa, C.; Tayama, E.; Iwamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6535-6538.

²²⁸ El mecanismo por el que este proceso tiene lugar será discutido posteriormente en la sección “3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.



Esquema 58

Las reacciones aldólicas han sido ampliamente empleadas en procesos dominó, tanto como primera etapa de los mismos, como en etapas posteriores del proceso.²²⁹ En el marco de nuestro interés por desarrollar una variante *one-pot* del protocolo EAP, resulta especialmente interesante la combinación de la adición aldólica de Mukaiyama y la ciclación de Prins desarrollada por el grupo de Rychnovsky en 2001.²³⁰ La reacción Mukaiyama Aldol-Prins (MAP) permitió el acceso a seis THPs con muy buenos rendimientos, en un proceso, promovido por 2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en el que se formaron dos enlaces σ y un enlace π (**Esquema 59**). En dicha estrategia, la 2,6-di-*tert*-butilpiridina es necesaria para suprimir la reacción de protonación que compete con la ciclación. La estrategia MAP fue tolerante con aldehídos alifáticos, aromáticos, α,β -insaturados y portadores de grupos funcionales oxigenados, aunque no se observó estereoselectividad en la adición sobre el aldehído, obteniéndose mezclas epiméricas sobre el carbono procedente del grupo carbonilo. Sin embargo, la utilización de un aldehído quiral permitió lograr un enriquecimiento en uno de los dos epímeros cuando la estrategia MAP fue aplicada a la síntesis formal de la leucascandrolida A.²³⁰



Condiciones: R^2CHO (2.5 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5 equiv), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (1.5 equiv), DCM, -78°C

$\text{R}^1 = \text{Ph}$, TIPSOS

$\text{R}^2 = i\text{-Pr}$, Ph, $\text{PhCH}=\text{CH}$, $\text{TBDMSOCH}_2\text{CH}_2$, c-hexyl

Esquema 59

La ciclación MAP ha mostrado su versatilidad más allá de la síntesis de THPs. Por ejemplo, el grupo de Loh la ha aplicado de forma regio-, diastereo- y enantioselectiva a la síntesis de ciclopentanos²³¹ y ciclohexanos²³² altamente sustituidos (**Esquema 60**). El tándem desarrollado por Li y Loh comienza con la adición aldólica de Mukaiyama entre un silil vinil

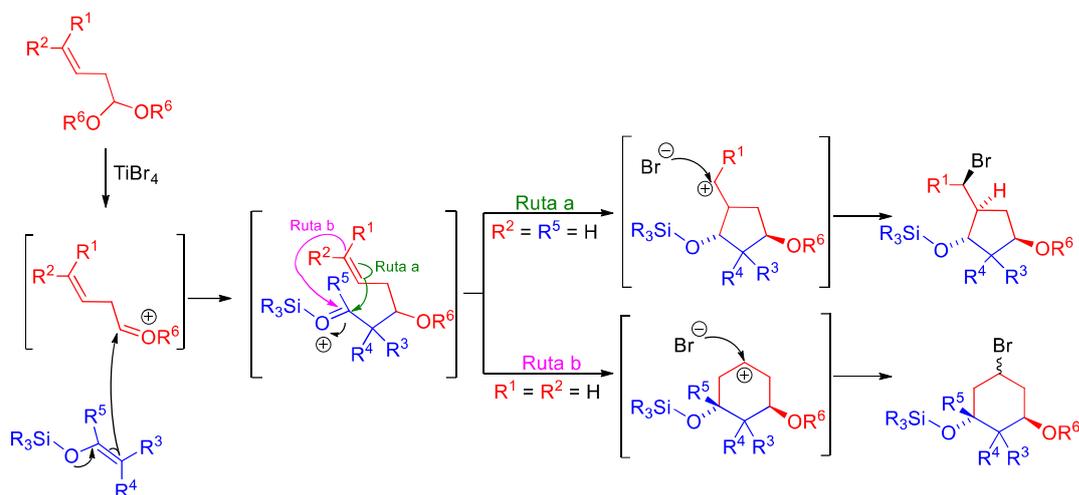
²²⁹ Schneider, C.; Boomhoff, M. Aldol Reactions in Domino Processes. En *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*; Tietze, L. F., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2014; pp 267-294.

²³⁰ Kopeccky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8420-8421.

²³¹ Li, H.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7194-7195.

²³² Li, H.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2679-2681.

éter y un acetal β,γ -insaturado, en presencia de TiBr_4 . A continuación, se produce la ciclación de la mano de la olefina inicialmente contenida en el acetal. Dependiendo del grado de sustitución de la olefina y, por tanto, de la estabilidad del carbocatión generado, la ciclación conduce a un anillo de 5 o de 6 miembros, que finalmente recibe el ataque del anión bromuro. El proceso, que es enantioselectivo cuando se parte de un acetal quiral, conduce a la formación de ciclopentanos pentasustituídos y ciclohexanos penta- o hexasustituídos (dependiendo de si $\text{R}^5 = \text{H}$ o $\text{R}^5 \neq \text{H}$).

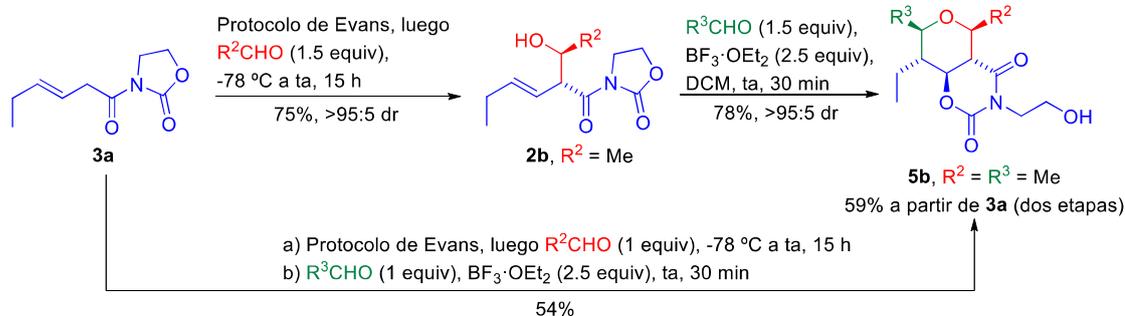


Esquema 60

3.6.2.- El protocolo Evans Aldol-Prins *one-pot*

Las reacciones anteriores ponen de manifiesto el alto poder sintético que se obtiene al combinar, en un único reactor, la adición aldólica con la ciclación de Prins. Una vez definido que el protocolo EAP *one-pot* consiste en una MCR o una reacción consecutiva, veamos su operatividad. En primer lugar, se decidió, partiendo de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a**, ensayar el caso más sencillo posible, es decir, llevar a cabo la adición aldólica y la ciclación de Prins con el mismo aldehído para evitar, así, la formación de posibles subproductos como consecuencia del intercambio de cadenas laterales ocasionadas por el reagrupamiento oxonia-Cope. El aldehído seleccionado fue el MeCHO, ya que es el aldehído más sencillo que puede conducir a un THP 2,3,4,5,6-pentasustituído. Como ya hemos visto, la adición aldólica de **3a** con etanal conduce exclusivamente al *syn*-aldol **2b** con un rendimiento del 75% (Tabla 3, entrada 2); a su vez, la ciclación de Prins entre el aldol **2b** y MeCHO conduce al biciclo **5b** con un rendimiento del 78% y total diastereoselección (Tabla 7, entrada 1). Por tanto, la conversión de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a** en el biciclo **5b** se consigue con un rendimiento total del 59%, tras dos etapas de reacción, empleando la estrategia EAP (Esquema 61). Para chequear la variante *one-pot*, una nueva cantidad de **3a** se sometió a la adición aldólica, comprobándose, mediante análisis por TLC que, tras 15 h de reacción, no quedaba material de partida; entonces se añadió una nueva cantidad de MeCHO y, seguidamente, se adicionó el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Para nuestra delicia, el rutinario análisis de la TLC a los 30 min nos reveló que la ciclación de Prins se había completado. El análisis del crudo por $^1\text{H-NMR}$ corroboró que se había formado el

biciclo **5b**, y el espectro no mostraba restos del sustrato **3a**, del intermedio **2b** ni de ningún diastereómero minoritario de **5b**. Tras una purificación del crudo por cromatografía en columna, el biciclo **5b** fue aislado con un rendimiento del 54%, es decir, un rendimiento comparable al 59% obtenido en la ciclación “EAP en dos etapas”, pero suprimiendo la necesidad de realizar el *work-up* y la purificación de la reacción aldólica, así como permitiendo el correspondiente ahorro de disolvente halogenado y de tiempo requeridos para hacer el proceso en dos etapas. Más allá de la comodidad experimental asociada a este proceso one-pot, lo realmente fascinante es la complejidad estructural que se consigue en el proceso, ya que se crean cinco nuevos enlaces σ (tres enlaces C-O y dos enlaces C-C) con un rendimiento total del 54% o, dicho de otra forma, cada formación de enlace se produce con un rendimiento medio del 89%.²³³ Además, la ciclación EAP *one-pot* permite transformar el material de partida, sin ningún centro quiral, en un THP con cinco estereocentros contiguos con absoluto diastereocontrol.



Protocolo de Evans: i) TEA (1.3 equiv), *n*-Bu₂BOTf (1.2 equiv), DCM (1 M), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii) $0\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min; luego, $-78\text{ }^\circ\text{C}$

Esquema 61

Una vez comprobado el potencial de esta poderosa herramienta, decidimos aplicarla a la síntesis de otros THPs con diferentes sustituyentes (Tabla 11). En la entrada 1 se recoge, como referencia, la ciclación “EAP *one-pot*” que conduce a **5b**, mostrada en el Esquema 61. En este protocolo, la cantidad del aldehído se convierte en crucial a la hora de plantearse la síntesis de biciclos con distintas cadenas en las posiciones de cierre de anillo: un exceso del aldehído $R^2\text{CHO}$, remanente de la adición aldólica, sería susceptible de reaccionar en la ciclación de Prins, usurpando el puesto del segundo aldehído ($R^3\text{CHO}$) y generando un THP indeseado en el que, sobre el C₆, habría un grupo R^2 en lugar de un sustituyente R^3 . De esta forma, este detalle se convierte en un problema equiparable al reagrupamiento oxonia-Cope, que podría conducir al mismo subproducto con cadenas laterales distintas a las deseadas. Por tanto, la cantidad de aldehído requerida en la reacción debe ser cuidadosamente pesada, especialmente en la reacción aldólica, para evitar la formación de subproductos no deseados.²³⁴ Una vez asimilada esa precaución, se optó por abordar la síntesis del biciclo **5w**, que se caracteriza por poseer una cadena alifática lineal de trece carbonos sobre la posición 2 (hasta

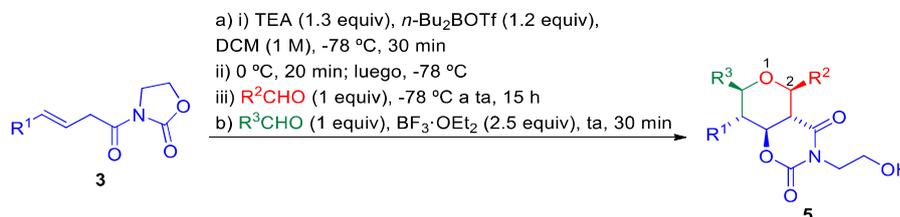
²³³ Para una reacción en la que se forman cinco nuevos enlaces, el rendimiento medio por enlace (R_{me}) se puede estimar a partir del rendimiento total (R_t) a partir de la siguiente fórmula: $R_{\text{me}} = \sqrt[5]{R_t \cdot 10^8}$.

²³⁴ No obstante, cuando se persigue la obtención de un biciclo con $R^2 = R^3$, esta precaución no es necesaria puesto que el exceso de aldehído empleado en la adición aldólica reaccionará en la posterior ciclación de Prins, junto a la nueva porción del mismo aldehído, para dar el biciclo deseado.

ese momento, la cadena más larga que se había introducido en esa posición del THP era un *n*-butilo; véase, por ejemplo, la entrada 3 de la **Tabla 9**). El *n*-tetradecanal, pese a ser comercial, se preparó por oxidación mediada por PCC del económico *n*-tetradecanol y,¹⁴⁵ previa destilación, se sometió a la adición aldólica de Evans. Una vez finalizada ésta, se añadió 1 equiv de etanal y el promotor de la ciclación de Prins, obteniéndose así el biciclo **5w** junto a una ínfima cantidad del material de partida **3a**; el rendimiento total del proceso fue de un 41%, y no se observaron trazas de ningún biciclo con distintos sustituyentes en las posiciones de cierre de anillo, ni restos de ningún diastereómero minoritario (**Tabla 11**, entrada 2). Con un rendimiento similar se obtuvo el biciclo **5x**, en el que se seleccionó un impedido *i*-BuCHO como aldehído para la adición aldólica (entrada 3). A continuación, se sometieron al protocolo “EAP *one-pot*” los aldehídos BuCHO y PhCHO sucesivamente, obteniéndose el biciclo aromático **5y** con un rendimiento del 31% (este valor sigue siendo notable, ya que supone un rendimiento medio por enlace del 79%)²³³ y un ligero descenso de la diastereoselectividad (entrada 4). Hasta el momento, todos los biciclos sintetizados presentan $R^1 = Et$, con la excepción de **5v**, que presenta $R^1 = Me$ en posición axial, y de los biciclos **5r**, **5s** y **5t**, cuyos $R^1 = H$ estaban asociados a un menor rendimiento. Para extender aún más el alcance de la reacción, se decidió ensayar con otros materiales de partida con distintos grupos R^1 . De esta forma, se escogió la *N*-acil oxazolidin-2-ona aromática **3d**, con $R^1 = PhCH_2$, como material de partida para sintetizar el biciclo **5z**, que fue obtenido con buen rendimiento (entrada 5). Posteriormente, se sometió el sustrato **3e**, portador de un grupo pentilo directamente unido a la olefina, a sendas ciclaciones “EAP *one-pot*” encaminadas a obtener los biciclos **5aa** y **5ab**, isómeros de posición entre sí (entradas 6 y 7). Los rendimientos recogidos en las entradas 4-7 invitan a considerar que este protocolo es general y, por tanto, perfectamente viable para sintetizar THPs portadores de diferentes grupos alifáticos y aromáticos en distintas posiciones. Cuando se ensayó el sustrato **3f**, portador de un hidroxilo protegido como benciléter ($R^1 = BnOCH_2CH_2$), se obtuvo el producto **5ac** como una mezcla, en proporción 1.3/1, de los biciclos bencilado y desbencilado; es decir, que el alcohol protegido como bencil éter sufrió una desprotección parcial, pero el rendimiento total obtenido para la suma de los dos biciclos ascendió a un excelente 54% (entrada 8). Finalmente, se decidió ensayar el caso aparentemente más complicado: una reacción que involucrara la presencia de un grupo aromático en la posición 2 del futuro THP. Para ello era necesario hacer uso, en la etapa de la adición aldólica, de un aldehído aromático, con el consecuente riesgo de favorecer el reagrupamiento oxonia-Cope (véase **Esquema 52** y discusión adyacente). Elegimos como producto objetivo el biciclo **5p'**, previamente sintetizado ($R^1 = Et$, $R^2 = 4-Br-Ph$ y $R^3 = Me$, véase la entrada 6 de la **Tabla 9**). En aquel caso, se partió del aldol **2i** (sintetizado con un rendimiento del 59%), y la ciclación de Prins condujo al biciclo **5p'** con un rendimiento del 43%, mientras que se obtuvo un 6% del biciclo **5b**, consecuencia del intercambio de cadenas laterales. Por tanto, el biciclo **5p'** se obtuvo, tras dos pasos de reacción, con un rendimiento total del 25% a partir de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a**. Cuando dicho sustrato fue sometido al protocolo “EAP *one-pot*”, empleando primero 4-bromobenzaldehído y luego etanal, se obtuvo el biciclo **5p'** con un rendimiento del 22% que, pese a ser el más bajo de los mostrados en la **Tabla 11**, se traduce en un 74% de rendimiento en la formación de cada enlace (entrada 9). Más interesante aún fue comprobar que no se observaba una pérdida significativa del rendimiento ni de la

diastereoselectividad respecto al obtenido con la estrategia “EAP en dos etapas”, aunque, nuevamente, junto al producto se aislaba una pequeña cantidad del indeseado biciclo **5b**.

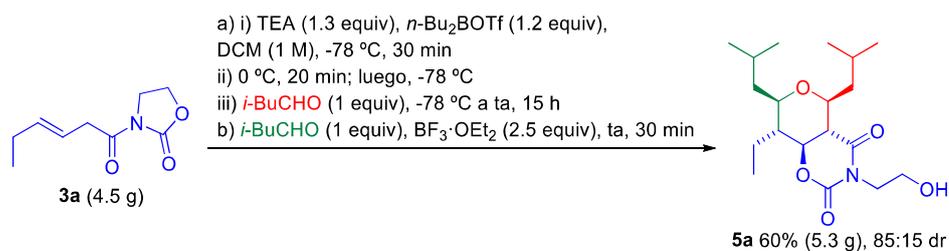
Tabla 11. Conversión *one-pot* de *N*-acil oxazolidin-2-onas en tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituidos



Entrada	Sustrato	R ¹	R ²	R ³	Producto	Rdto (%) ^a	R _{me} (%) ²³³
1	3a	Et	Me	Me	5b	54	88
2	3a	Et	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇	Me	5w	41	84
3	3a	Et	<i>i</i> -Bu	Me	5x	42	84
4	3a	Et	Bu	Ph	5y	31 ^b	79
5	3d	PhCH ₂	Bu	Bu	5z	32	80
6	3e	<i>n</i> -Pentil	Me	Bu	5aa	31	79
7	3e	<i>n</i> -Pentil	Bu	Me	5ab	30	79
8	3f	BnOCH ₂ CH ₂	Me	Me	5ac	54 ^c	88
9	3a	Et	4-Br-Ph	Me	5p'	22 ^d	74

^a Rendimiento tras purificación por columna; >95:5 dr, a no ser que se indique lo contrario (calculado por ¹H-NMR). ^b 90:10 dr. ^c Obtenido como una mezcla 1.3/1 de los productos bencilado/desbencilado. ^d También se aisló un 4% de **5b**, con >95:5 dr.

Una vez comprobada la eficiencia y versatilidad de la estrategia “EAP *one-pot*”, decidimos concluir el estudio de la misma valorando su aplicabilidad a gran escala. En el **Esquema 62** se presenta el resultado de la reacción de 4.5 g de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a** (25 mmoles) con un exceso de isovaleraldehído. Para nuestra delicia, se descubrió que el protocolo aquí desarrollado era perfectamente escalable, ya que el biciclo **5a** se obtuvo con un rendimiento del 60% (5.3 g, 15 mmoles). Este rendimiento fue, incluso, ligeramente superior al obtenido al llevar a cabo la reacción en una escala menor (**Tabla 11**, entrada 1: se obtuvo un 54% al partir de 92 mg del sustrato **3a**, lo que corresponde a una escala de 0.5 mmol). Como único inconveniente del proceso de escalado, es preciso señalar que la diastereoselectividad del proceso disminuyó levemente, aunque el producto mayoritario, con la configuración todo-*trans*, se obtuvo con una relación diastereomérica de 85:15 frente al otro diastereómero encontrado habitualmente como producto muy minoritario, cuya naturaleza se discutirá a continuación en el siguiente apartado. Es necesario subrayar que el estudio realizado sobre el efecto de la temperatura en la diastereoselectividad del proceso, cuyos resultados se indicaron previamente en la **Tabla 8**, nos invitan a pensar que la diastereoselectividad se puede mejorar considerablemente si se repitiese la reacción a 0 °C. Esta puntualización será tenida en cuenta en futuras síntesis de los biciclos a gran escala, pero este primer resultado es sumamente estimulante puesto que demuestra que el protocolo “EAP *one-pot*” puede ser utilizado, en el futuro, para abordar la síntesis de productos naturales contenedores de, los otrora desafiantes, THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos.

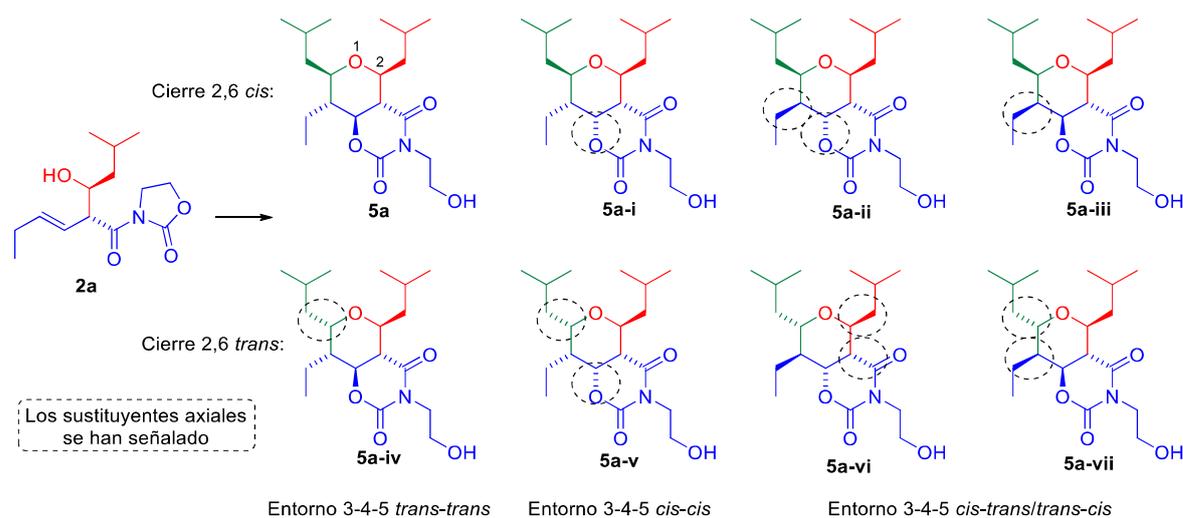


Esquema 62

3.7.- Diastereoselección en la ciclación de Prins

Se ha mencionado en varias ocasiones que la ciclación de Prins de los aldoles **2** conduce a los biciclos **5** con, generalmente, buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades. Durante la conversión de **2** en **5** se crean cuatro nuevos enlaces σ (un enlace C-C entre las posiciones 5 y 6 del THP, dos enlaces C-O que involucran a las posiciones 4 y 6, y otro enlace C-O debido al reagrupamiento que sufre la oxazolidin-2-ona)²³⁵ y tres nuevos estereocentros (en las posiciones 4, 5 y 6). La creación de 3 nuevos estereocentros implica que pueden formarse hasta $2^3 = 8$ estereoisómeros diferentes. Dado que el aldol racémico de partida presenta dos centros estereogénicos con disposición relativa *trans*, esos 8 estereoisómeros serán diastereómeros entre sí y, además, se presentarán como mezclas racémicas. En el **Esquema 63** se muestran los 8 posibles diastereómeros que se podrían obtener en la ciclación de Prins de **2a** que genera **5a** como producto mayoritario: en la fila superior se ubican los que presentan un cierre de anillo *cis* y en la inferior los que presentan disposición relativa *trans* en las posiciones 2 y 6; cada diastereómero de la fila inferior es el epímero en la posición 6 de su homólogo de la fila superior; además, la primera columna muestra los únicos productos en los que el entorno en las posiciones 3-4-5 es *trans-trans*, la segunda los que presentan un entorno *cis-cis* y las dos últimas los que presentan entorno *cis-trans* (o *trans-cis*) en esas posiciones.

²³⁵ Un análisis más detallado del mecanismo de la reacción se discutirá posteriormente en el apartado “3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.



Método A: *i*-BuCHO (1.5 equiv), TMSCl (1 equiv), Fe(acac)₃ (0.1 equiv), DCM (0.1 M), ta, 30 min, 43%, 85:15 dr

Método B: *i*-BuCHO (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (2.5 equiv), DCM (0.1 M), ta, 30 min, 78%, 95:5 dr

Método C: *i*-BuCHO (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (2.5 equiv), DCM (0.1 M), 0 °C, 30 min, 75%, >95:5 dr

Esquema 63

Pese a todos los posibles diastereómeros que se pueden obtener en la síntesis de biciclos **5** mediante la ciclación de Prins promovida por BF₃·OEt₂, este proceso ha demostrado ser altamente diastereoselectivo, obteniéndose relaciones diastereoméricas siempre superiores a 90:10 y, generalmente, superiores a 95:5;²³⁶ es decir, que el diastereómero mayoritario es, como mínimo, 19 veces más abundante que el minoritario. Los compuestos que son diastereómeros entre sí, pese a que presentan los mismos enlaces, pueden presentar propiedades físico-químicas muy diferentes. Sin embargo, los diastereómeros minoritarios que en ocasiones acompañan a los biciclos **5** generalmente muestran un *R_F* prácticamente idéntico al de sus análogos mayoritarios, por lo que su separación por columna cromatográfica es prácticamente imposible; aun así, en esos casos se pueden obtener, con gran esfuerzo, fracciones enriquecidas en el producto mayoritario o, incluso, fracciones totalmente puras. El objetivo de este apartado es tratar de arrojar luz sobre una pregunta que resulta evidente cuando se habla de que la síntesis de los biciclos **5** es altamente diastereoselectiva: ¿cómo es la estereoquímica del diastereómero minoritario que en ocasiones se obtiene en el proceso?

Con la intención de ahondar en este interrogante, se realizó un análisis de los espectros de NMR del producto **5a**. Recordemos que este producto fue obtenido, inicialmente, a través de la ciclación de Prins del aldol **2a** promovida por el sistema Fe(acac)₃/TMSCl, lográndose un rendimiento moderado (43%) y una buena relación diastereomérica (85:15), como se describió en el **Esquema 47**. Al emplear BF₃·OEt₂ como promotor se mejoró tanto el rendimiento (78%) como la diastereoselectividad (95:5), y ésta se incrementó aún más al efectuar la reacción a baja temperatura (métodos A, B y C indicados en el **Esquema 63**). Para elucidar la configuración relativa del diastereómero minoritario, se efectuó un minucioso análisis por NMR de la mezcla de diastereómeros obtenida por el método A, ya que éste condujo a una mayor cantidad del diastereómero minoritario. En la **Figura 33** se muestra una ampliación de la zona del espectro

²³⁶ Las relaciones diastereoméricas indicadas en esta tesis han sido calculadas por análisis del crudo de reacción por ¹H-NMR. Cuando se indica que son superiores a 95:5 es porque el diastereómero minoritario es inidentificable dentro de los límites de detección del equipo.

de $^1\text{H-NMR}$ comprendida entre 1.2 y 4.6 ppm; han sido resaltadas las señales correspondientes al diastereómero minoritario.

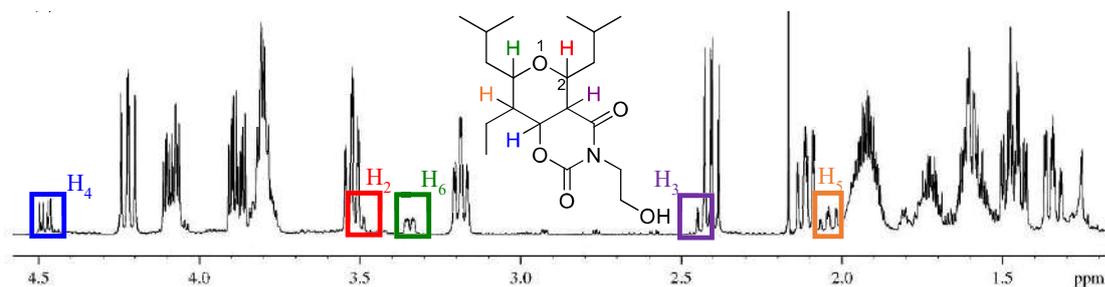


Figura 33

La integración de las señales minoritarias indica que éstas corresponden a un único diastereómero. La señal más característica es aquella con $\delta = 4.48$ ppm (dd, $J = 12.7, 4.9$ Hz, 1H); el valor de su desplazamiento, su multiplicidad y sus correlaciones por COSY y HSQCed, indican, inequívocamente, que se trata del protón unido a la posición 4 del THP, H_4 . Los valores de J en torno a 5 Hz son propios de entornos *cis* en los THPs, mientras que J próximas a 10 Hz se encuentran en entornos *trans*;^{23a} teniendo en cuenta los valores de J encontrados en H_4 , el diastereómero minoritario debe cumplir, obligatoriamente, las siguientes condiciones:

- Uno de los protones sobre carbonos contiguos (ya sea H_3 o H_5) debe estar en disposición *cis* respecto a H_4 (para satisfacer el valor de $J = 4.9$ Hz), y el otro debe estar en disposición *trans* (para explicar el valor de $J = 12.7$ Hz). Es decir, las posiciones 3, 4 y 5 del THP deben presentar un entorno *cis-trans* o *trans-cis*.
- Los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 deben estar en posición relativa *trans*, gobernada por la disposición de los mismos en el aldol de partida.

Por tanto, un segundo vistazo a los diastereómeros mostrados en el **Esquema 63** nos permite reducir el número de candidatos a diastereómero minoritario a los cuatro mostrados más a la derecha: **5a-ii**, **5a-iii**, **5a-vi** y **5a-vii**. De los cuatro posibles diastereómeros con entorno *cis-trans*, sólo **5a-iii** coloca un único sustituyente en posición axial (además, se trata del etilo sobre el C_5 , que es el sustituyente menos voluminoso que porta el THP), mientras que los tres restantes colocan dos sustituyentes en posiciones axiales. La mayor estabilidad asociada a la presencia de más sustituyentes en posiciones ecuatoriales nos incitó a sospechar que **5a-iii** podía ser el diastereómero minoritario, aunque la posición axial del etilo sobre el C_5 sería la esperada de un aldol portador de una olefina *Z* y no *E*. De hecho, la comparación del espectro de $^1\text{H-NMR}$ de **5a-iii** con el de **5v** revela que son muy parecidos.²³⁷ Para corroborar nuestras sospechas se irradiaron, mediante GOESY, los protones H_4 y H_6 , los únicos que no salen solapados con señales del diastereómero mayoritario. Las correlaciones, expuestas en la **Figura 34**, muestran de forma irrefutable que, efectivamente, el diastereómero minoritario

²³⁷ **5v** se obtuvo a partir del *Z*-aldol **2h**, tal y como se indicó en el **Esquema 56**. La diferencia entre ambos productos radica en el sustituyente sobre el C_5 : Et para **5a-iii** y Me para **5v**.

es **5a-iii** (el epímero en la posición 5 del producto mayoritario), ya que es el único diastereómero que posee un cierre 2,6-*cis* y un entorno 4-5-6 *cis*.²³⁸

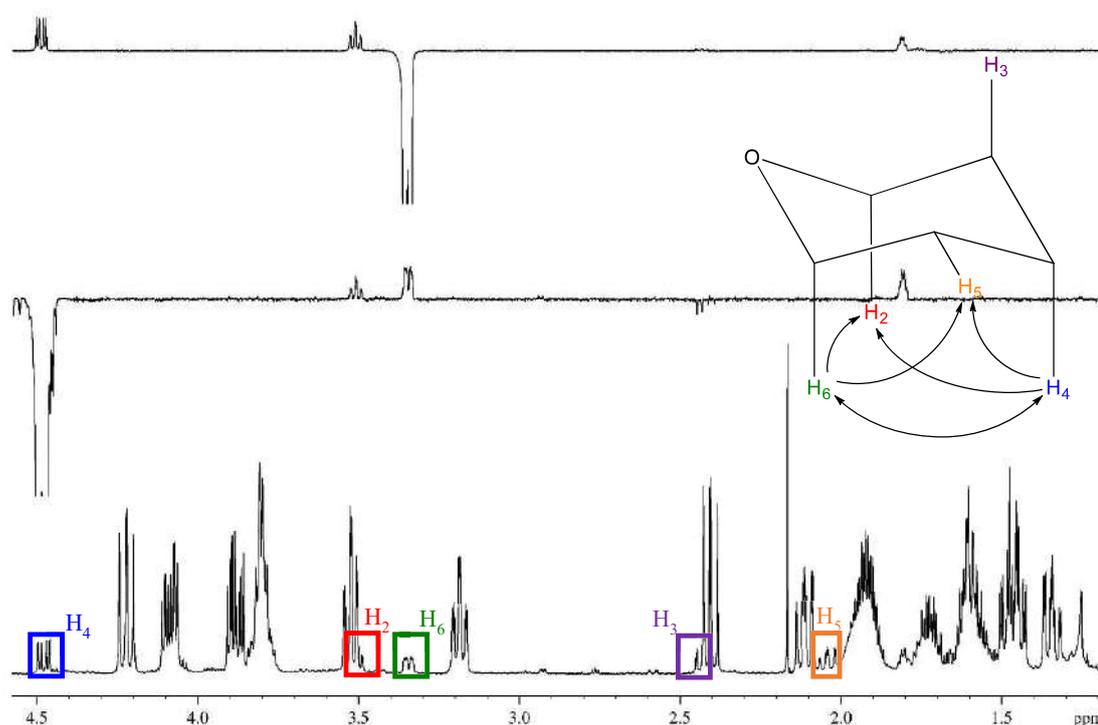
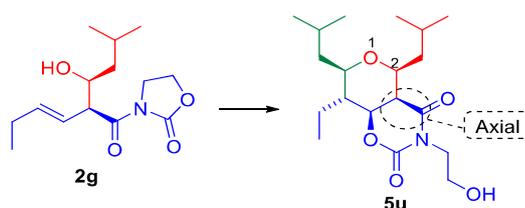


Figura 34

Una vez detectado cuál es el diastereómero minoritario que se origina en la ciclación de Prins partiendo de un *syn*-aldol, decidimos extrapolar la discusión a los subproductos obtenidos cuando se parte del *anti*-aldol **2g**. Como se recuerda en el **Esquema 64**, al tratar **2g** en presencia del sistema Fe(acac)₃/TMSCl, se obtuvo el bicyclo **5u** con un rendimiento moderado (38%) y moderada diastereoselectividad (70:30 dr); ambos valores se mejoraron ligeramente al sustituir el promotor por BF₃·OEt₂.



Método A: *i*-BuCHO (1.5 equiv), FeCl₃ (1 equiv),
DCM (0.1 M), ta, 30 min, 38%, 70:30 dr
Método B: *i*-BuCHO (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (2.5 equiv),
DCM (0.1 M), ta, 30 min, 49%, 75:25 dr

Esquema 64

Sin embargo, y al igual que ocurría con la obtención de **5a**, tanto en el espectro de ¹H-NMR del crudo de reacción como en el del producto purificado, se observa que junto al bicyclo **5u** se obtiene al menos otro THP con señales similares a las de éste (**Figura 35**). La

²³⁸ En trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación concernientes a la síntesis de THPs mediante ciclaciones de Prins, se detectaba como diastereómero minoritario el producto de cierre de anillo *trans* (ref. 37h); sin embargo, estos diastereómeros nunca se detectaron en nuestros sistemas bicíclicos.

relación de intensidades que presentan las señales con $\delta = 3.49$ y $\delta = 4.23$ ppm es 3/1, lo que nos hizo sospechar que en esta ocasión se había generado más de un subproducto.

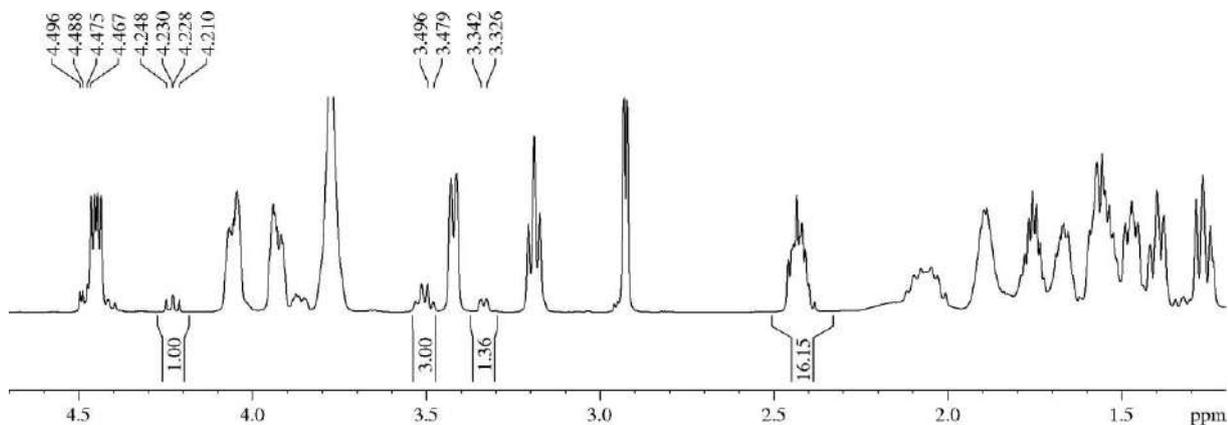


Figura 35

Nuevamente, se decidió llevar a cabo una serie de experimentos de GOESY sobre las señales menos solapadas, eligiéndose aquellas con $\delta = 4.23$ y $\delta = 3.33$ ppm. Los resultados, que se recogen en los tres espectros inferiores de la **Figura 36**, confirmaron nuestras sospechas: al irradiar una y otra señal, se observó que cada una de ellas pertenecía a moléculas diferentes, y que ambas moléculas presentaban una señal a $\delta = 3.49$ ppm (de ahí el mayor valor de la integral de esta señal, ya que en realidad es la suma de la señal de dos protones procedentes de dos moléculas diferentes). Las correlaciones encontradas por GOESY para las dos señales irradiadas permitieron establecer la estructura de los dos subproductos, y el resultado fue realmente sorprendente: se obtuvieron los biciclos **5a** (el producto todo-*trans*, con todos los sustituyentes ecuatoriales) y **5a-iii** (el epímero en 5 de **5a**, es decir, el subproducto antes discutido, que se detectaba en la obtención de **5a** a partir del *syn*-aldol **2a**). El espectro superior de la **Figura 36** corresponde a la mezcla **5a**:**5a-iii** en proporción 85:15, previamente mostrada en la **Figura 33**, y se puede comprobar como los dos subproductos obtenidos durante la síntesis de **5u** son, efectivamente, el propio **5a** y **5a-iii**. En realidad, el análisis por GOESY efectuado sobre la señal con $\delta = 3.33$ ppm (H_6 en la **Figura 36**), no excluye que ese subproducto sea el epímero en C_3 de **5a-iii**, en vez del propio **5a-iii**: si estuviésemos ante el C_3 -epímero de **5a-iii**, la esperada correlación entre H_6 y H_3 no se vería debido a la gran distancia entre ambos protones, aunque ambos estuvieran orientados hacia la misma región del espacio. No obstante, nos decantamos por **5a-iii** porque el espectro de ^{13}C -NMR de **5u** también muestra que sus señales minoritarias coinciden, de forma calcada, con las señales de los productos **5a** y **5a-iii**.

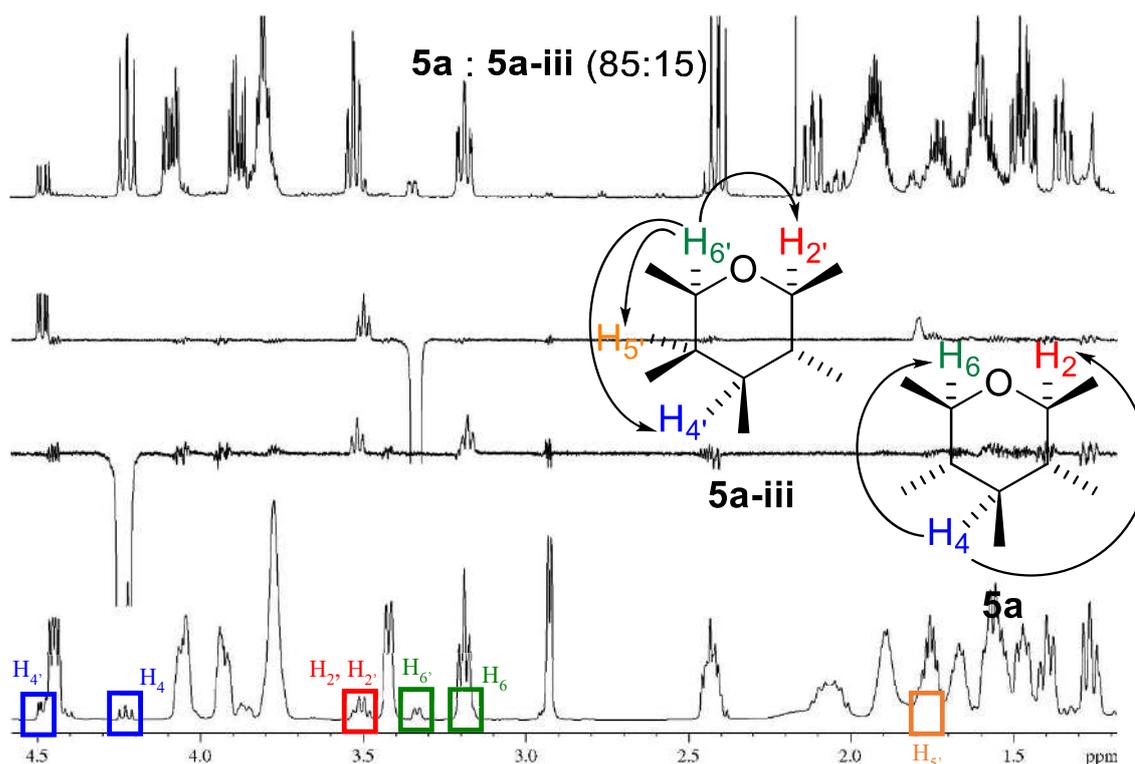
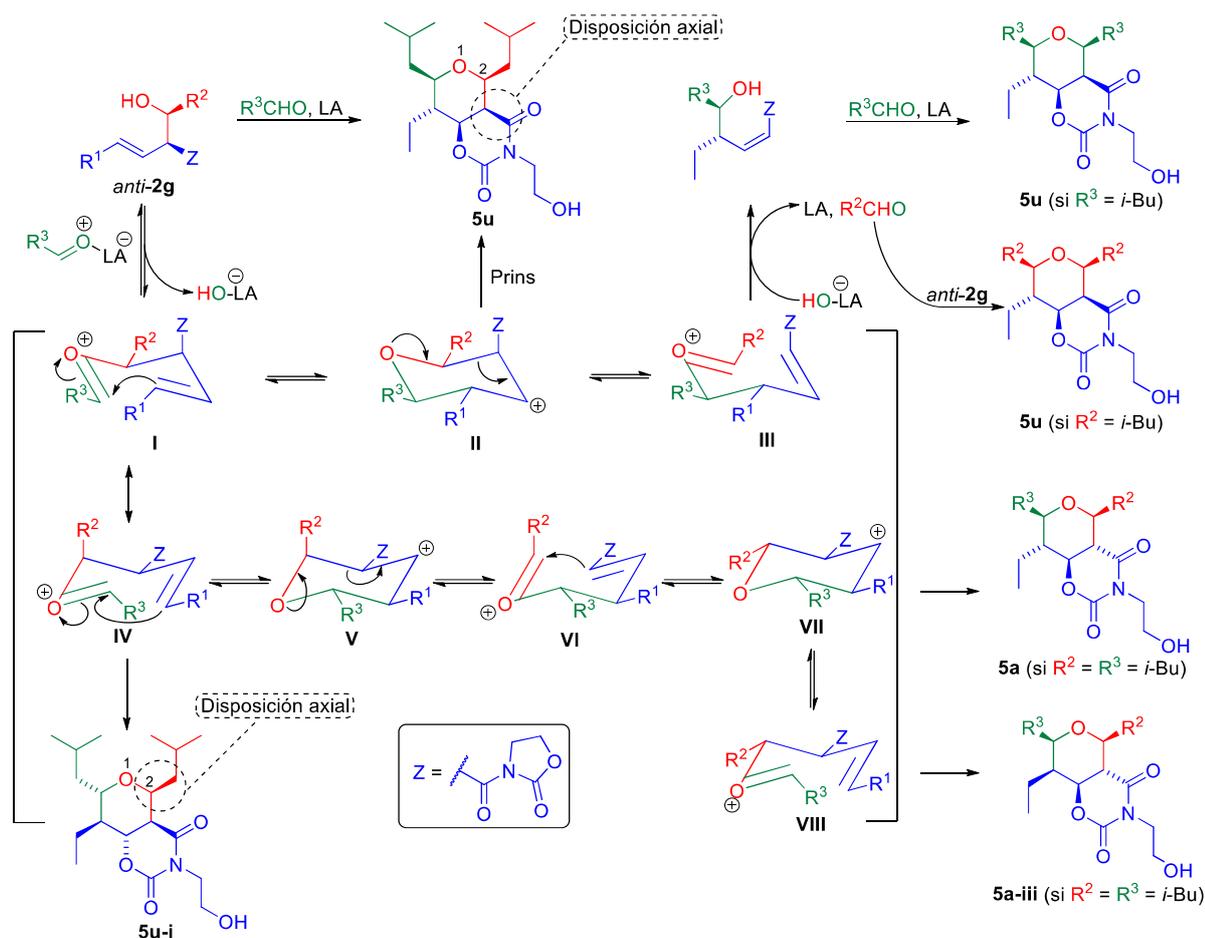


Figura 36

Una vez identificados los dos subproductos que se obtienen en la síntesis de **5u**, es necesario remarcar que lo realmente fascinante de su obtención radica en que ambos presentan una disposición *trans* en los sustituyentes sobre las posiciones 2 y 3, pese a que el material de partida fuese el *anti*-aldol **2g**, que presenta una disposición relativa *cis* en lo que llegarán a ser esos sustituyentes sobre C₂ y C₃. En primer lugar, se comprobó que el *anti*-aldol **2g** empleado como material de partida se encontraba en perfecto estado y sin trazas del *syn*-aldol **2a**. Por tanto, la obtención de los subproductos **5a** y **5a-iii** parece consecuencia de una isomerización del *anti*-aldol o de alguno de los intermedios previos a que se produzca la ciclación de Prins, tal y como se propone en el **Esquema 65**. En primer lugar, y al igual que en todos los procesos ya descritos que envuelven la ciclación de Prins, ocurre la adición nucleófila del aldol sobre el aldehído activado por el LA. Sin embargo, en esta ocasión, la disposición relativa *trans* de los sustituyentes del aldol provoca que uno de ellos tenga que colocarse en posición axial en el intermedio con conformación tipo silla: en **I**, quien adopta disposición axial es el grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona, mientras que en la silla invertida **IV** es el grupo R² = *i*-Bu. Cualquiera de los intermedios **I-III**, formados mediante el reagrupamiento oxonia-Cope, conducen a la formación del bicyclo **5u**, en el que el sustituyente sobre el C₃ se encuentra axial, tal y como se comprobó por el análisis de NMR. Por su parte, cualquiera de los intermedios **IV-VI**, generados como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope, debería conducir al bicyclo **5u-i**, que es un diastereómero de **5u** en el que es el sustituyente sobre C₂ el que adopta la disposición axial; sin embargo, este producto no se detectó en el crudo de la reacción, por lo que parece que la conformación más estable de los intermedios es aquella en la que la *N*-acil oxazolidin-2-ona adopta la disposición axial. No obstante, esta última ruta, que involucra al ion oxocarbenio **VI**, podría estar relacionada con la obtención de los subproductos **5a** y **5a-iii**, ya que dicho intermedio podría reagruparse para generar el carbocatión **VII**, en el que todos los sustituyentes

adoptarían una disposición ecuatorial menos energética; **VII** es precursor del biciclo **5a**, por lo que su postulación permitiría explicar el aislamiento de este biciclo, así como el de **5a-iii**, vía el ion oxocarbenio **VIII**. Evidentemente, resultaría muy interesante la realización de cálculos teóricos para profundizar y racionalizar el mecanismo de este proceso, pero esto excede los objetivos de la presente tesis. Igualmente, el análisis de la ciclación de Prins entre *anti*-aldol **2g** y otros aldehídos (de forma que $R^2 \neq R^3$) podría resultar muy esclarecedor ya que, como se muestra a partir de **III** en el **Esquema 65**, la utilización de grupos idénticos para las posiciones de cierre de anillo impide que se pueda comprobar, empíricamente, la importancia del reagrupamiento oxonia-Cope como competidor de la ciclación de Prins en este tipo de sustratos, ya que los productos de intercambio de cadena son iguales al producto deseado de Prins, **5u**.

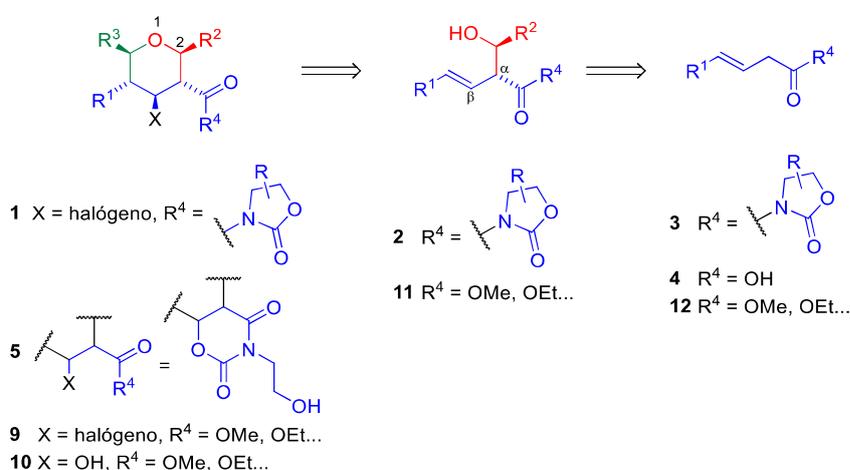


Esquema 65

3.8.- Influencia de la naturaleza del C₃-carbonilo en la ciclación de Prins

Tal como se resume en el **Esquema 66**, la secuencia sintética que da vida a este proyecto tiene su origen en los ácidos carboxílicos β,γ -insaturados tipo **4**. Éstos se transforman en las *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**, que son sometidas a la adición aldólica de Evans para generar los aldoles **2**. El objetivo inicial del proyecto era convertir estos aldoles en 4-halo-THPs con estructura tipo **1** (la **Tabla 6** recoge la síntesis de tres productos con esas características), pero

finalmente, y de mano de la serendipia, se produjo el descubrimiento de los biciclo **5**. La formación del biciclo **5**, en lugar del compuesto **1**, es debida a que el grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona no actúa como un espectador en la ciclación de Prins, sino que participa en ella.²³⁹ Esta observación nos hizo plantearnos qué ocurriría si el alcohol β,γ -insaturado de partida tuviera, en la posición α , un grupo éster en lugar del grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona. Así, en este apartado se muestran los resultados de la secuencia adición aldólica/ciclación de Prins que persigue la formación de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos portadores de un grupo éster en la posición 3 del anillo, y con la posición 4 ocupada por un halógeno (compuesto tipo **9**) o un hidroxilo (**10**). Razonamos que estos productos podrían obtenerse mediante la ciclación de Prins de un aldol como **11**, que se diferencia del aldol **2** por la naturaleza del grupo carbonílico en α al hidroxilo. Para obtener los precursores del tipo **11** sería necesario llevar a cabo la adición aldólica sobre ésteres β,γ -insaturados con la estructura **12**.



Esquema 66

3.8.1.- Síntesis de alcoholes β,γ -insaturados portadores de ésteres en α a partir de ésteres β,γ -insaturados

Varios ésteres del tipo **12** son accesibles comercialmente, presentando una considerable variedad de sustituyentes R⁴ y, sobre todo, R¹ (**Figura 37**).

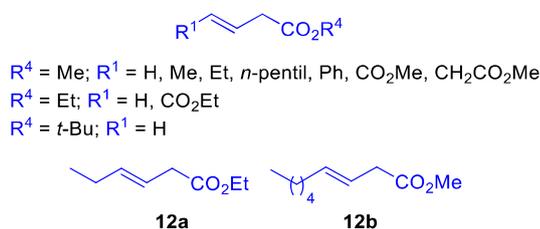
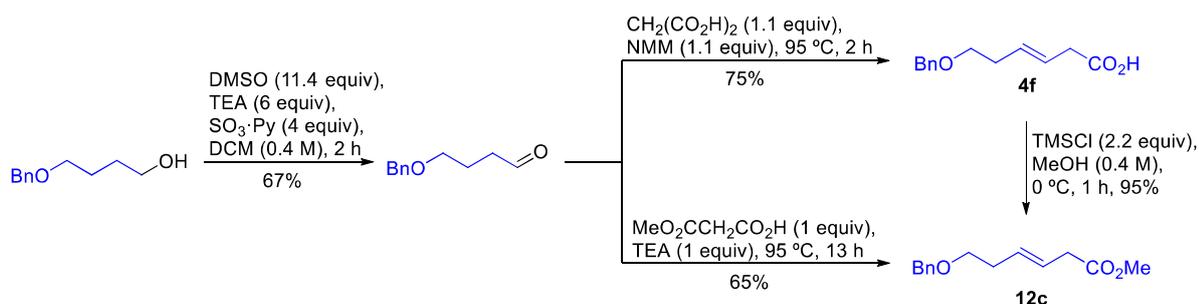


Figura 37

En nuestro laboratorio contábamos con existencias de los ésteres comerciales **12a** y **12b**. Además, en un trabajo anterior publicado por nuestro grupo de

²³⁹ El modo en que actúa la *N*-acil oxazolidin-2-ona se discutirá en la sección “3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas”.

investigación, se había detallado la síntesis del éster metílico **12c**, en tres pasos de reacción, a partir de un alcohol comercial o fácilmente obtenible.¹⁴⁴ La secuencia sintética compuesta por una oxidación de Parikh-Doering, una condensación de tipo Knoevenagel con ácido malónico y una esterificación en medio ácido conducía al éster **12c** con un rendimiento total del 48%, sin necesidad de purificar ninguno de los productos intermedios (**Esquema 67**). Con la intención de acortar la mencionada ruta sintética, se sometió el 4-(benciloxi)butanal a una condensación de tipo Knoevenagel con el mono-éster metílico del ácido malónico.¹³³ De esta forma se accedió al éster **12c** con un rendimiento similar (44%) en sólo dos etapas de reacción.



Esquema 67

Con los tres ésteres en mano, se procedió a ensayar las adiciones aldólicas. En primer lugar, y con la intención de acceder tanto a la pareja de isómeros *syn* como a la *anti*, se optó por la utilización de LDA como base, en detrimento de las condiciones diastereoselectivas de Evans (**Tabla 12**).

Tabla 12. Síntesis de aldoles a partir de ésteres β,γ -insaturados

Entrada	12	R	R ¹	R ²	Producto	Rdto (%) ^a	<i>syn:anti</i>
1	12a	Et	Et	<i>i</i> -Bu	11a	83	69:31
2	12a	Et	Et	BnO(CH ₂) ₃	11b	58	57:43
3	12b	Me	<i>n</i> -Pentil	<i>i</i> -Bu	11c	45	44:56
4	12c	Me	BnOCH ₂ CH ₂	<i>i</i> -Bu	11d	65	55:45

^a Rendimiento conjunto de los diastereómeros *syn* y *anti*.

El éster **12a** fue tratado con dos aldehídos diferentes en sendas reacciones, obteniéndose los correspondientes aldoles como mezclas de isómeros *syn* y *anti* (**Tabla 12**, entradas 1 y 2). La separación cromatográfica de los isómeros fue muy complicada debido a sus similares R_F , pero, una vez separados, se encontró que en ambos casos el isómero apolar fue el más abundante. El análisis por ¹H-NMR de cada uno de los cuatro productos reveló que, en los isómeros apolares, los protones olefínicos aparecían muy próximos entre sí ($\Delta\delta \approx 0.15$ ppm). Por su parte, en los isómeros polares, se observaba que las señales de los mismos aparecían más separadas ($\Delta\delta \approx 0.26$ ppm). La **Figura 38** muestra una comparación de la zona entre 2 y 6 ppm de los espectros de ¹H-NMR de estos productos, y revela la sutil diferencia entre ellos. Como

veremos próximamente, cuando los dos isómeros de **11a** se sometieron a sendas ciclaciones de Prins, se obtuvieron los correspondientes biciclos, cuyo análisis por difracción de rayos X permitió determinar cuál de ellos provenía del *syn*-aldol y cuál del *anti*-aldol: de esta forma pudimos concluir que los isómeros más apolares (señales de los protones olefinicos más próximos en $^1\text{H-NMR}$) presentaban estereoquímica relativa *syn*, y los más polares (señales de la olefina más separadas en $^1\text{H-NMR}$) eran los isómeros *anti*. Los ésteres metílicos **12b** y **12c** fueron tratados bajo las mismas condiciones con *i*-BuCHO, obteniéndose los correspondientes aldoles con rendimientos moderados y prácticamente en proporción *syn/anti* 1/1 (entradas 3 y 4). Nuevamente se observó cómo los isómeros apolares presentaban las señales de los protones olefinicos más próximas que las de sus homólogos polares.

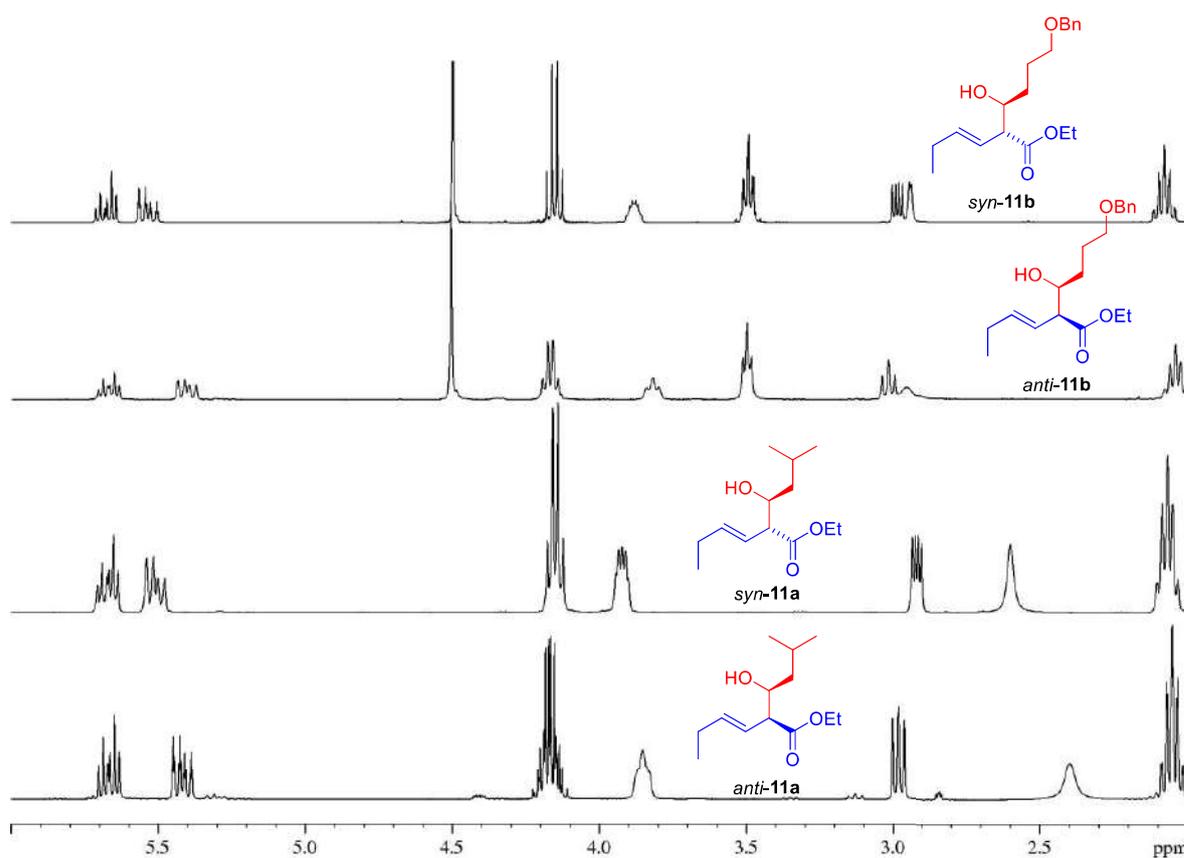


Figura 38

3.8.2.- Esterificación de *N*-acil oxazolidin-2-onas β,γ -insaturadas

La adición aldólica de aldehídos y ésteres β,γ -insaturados mediada por LDA condujo a los aldoles **11a-d** con rendimientos de moderados a muy buenos. Aunque ese método permite obtener, en una misma reacción, tanto el *syn*-aldol como el *anti*-aldol, la laboriosa separación cromatográfica es una dificultad a tener en cuenta. A lo largo del presente capítulo nos hemos centrado, principalmente, en los *syn*-aldoles, debido a que la adición aldólica de Evans permite su obtención de forma muy sencilla y, sobre todo, con un amplio abanico de sustratos. De forma análoga a como se sintetizaron los *syn*-aldoles con estructura general **2**, los *syn*-aldoles **11a-d** podrían obtenerse, de forma muy mayoritaria frente a sus isómeros *anti*, por formación de los

correspondientes enolatos de los ésteres **12** empleando TEA y *n*-Bu₂BOTf, como ya se ha discutido anteriormente.²⁴⁰ Sin embargo, y dado que teníamos en nuestras manos una amplia batería de *syn*-aldoles **2** (Tabla 3), decidimos estudiar la posibilidad de convertir dichos aldoles **2** en sus homólogos **11**. Desde que Evans introdujo las oxazolidin-2-onas como auxiliares quirales, su uso se extendió rápidamente tanto por su utilidad en la síntesis asimétrica como por su fácil recuperación una vez introducida la quiralidad deseada en la molécula. Los primeros métodos que permitían remover la oxazolidin-2-ona de los productos hacían uso, principalmente, de reacciones de esterificación, transaminación, reducción e hidrólisis.²⁴¹ Por tanto, durante la década de los años ochenta, los métodos más populares consistían en el uso de alcóxidos metálicos y de hidropéroxido de litio (LiOOH), un reactivo que puede dar lugar a explosiones al emplearse en gran escala. Frente a esa proliferación de métodos basados en medios básicos de reacción, hubo que esperar hasta finales de los años 90 para que Fukuzawa *et al.*²⁴² publicasen el primer método que utilizaba un ácido de Lewis para convertir las *N*-acil oxazolidin-2-onas en ésteres en condiciones suaves de reacción.²⁴³ Puesto que nuestro grupo de investigación lleva años disfrutando de las virtudes catalíticas de los ácidos de Lewis basados en hierro,^{35e} nos planteamos su utilización como promotores de dicha conversión. Antes de adentrarnos en los resultados de esta propuesta, resulta interesante comentar, brevemente, los precedentes bibliográficos de esta reacción de esterificación de *N*-acil oxazolidin-2-onas mediada por ácidos de Lewis ya que, en la medida de nuestro conocimiento, sólo se han publicado tres trabajos con esta temática.

El primero de ellos es el antes mencionado trabajo del grupo de Fukuzawa.²⁴² En dicho trabajo se ensaya la esterificación de *N*-acil oxazolidin-2-onas mediada por diversos ioduros de lantánidos, encontrándose los mejores resultados con LaI₃. El ácido de Lewis se emplea en cantidades que oscilan entre 0.1 y 1 equiv en función del sustrato y, además, son necesarios 3 equiv del alcohol que se quiere transformar en éster. Alcoholes primarios, como el metanol y el alcohol bencílico, se emplearon con éxito, pero la esterificación falló al usar *t*-BuOH; en el trabajo no se indica si se ensayaron alcoholes secundarios o aromáticos. Las condiciones experimentales incluyen THF como disolvente (0.1 M), temperatura ambiente, *work-up* acuoso y un tiempo de reacción que oscila, según el sustrato, entre 15 y 60 h; además, los autores no señalan la necesidad de emplear atmósfera inerte. El método demostró su eficacia con varias *N*-acil oxazolidin-2-onas diferentemente sustituidas, tanto en el anillo de oxazolidin-2-ona (H, *i*-Pr y Bn en la posición 4) como en la cadena unida al carbonilo, con rendimientos generalmente superiores al 80%. Es destacable que no se detecta racemización al someter *N*-acil oxazolidin-2-onas quirales a las condiciones optimizadas de reacción. No obstante, el método presenta una limitación considerable al no funcionar con *N*-acil oxazolidin-2-onas portadoras de hidroxilos en β, es decir, con los productos provenientes de las adiciones aldólicas: cuando

²⁴⁰ Véase apartado “3.1.3.- Síntesis de los aldoles”.

²⁴¹ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141-6144, y referencias ahí citadas.

²⁴² Fukuzawa, S.; Hongo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3521-3524.

²⁴³ Anteriormente, se había descrito que cantidades sobreestequiométricas de alcóxidos de titanio, tales como Ti(*i*-OPr)₄ y Ti(OBn)₄, permitían la sustitución de la *N*-acil oxazolidin-2-ona por el correspondiente grupo alcóxido, aunque era necesario un prolongado tiempo de reflujo. Véase: (a) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346-355; (b) Evans, D. A.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1123-1126.

el método se aplica a estos sustratos, la transesterificación es seguida por una retro-aldólica para regenerar el aldehído correspondiente. Otro inconveniente del método es que el LaI_3 es un reactivo caro, por lo que los autores recomiendan su preparación por combinación de La y I_2 .

Poco después, el grupo de Otera realizó un completo estudio de la esterificación de *N*-acil oxazolidin-2-onas no quirales mediada por varios LAs.²⁴⁴ Los ácidos que aportaron mejores resultados fueron el MgBr_2 , el $[\textit{t}\text{-Bu}_2\text{SnCl(OH)}]_2$ ²⁴⁵ y el Sc(OTf)_3 , permitiendo los dos últimos la esterificación en presencia tanto de un gran exceso de metanol como de alcohol bencílico; por su parte, para el primero, más económico, sólo se indica su uso en metanólisis. Habitualmente se añade tolueno como co-disolvente, y las condiciones de reacción implican calentar la mezcla de reacción durante varias horas; la cantidad del LA se establece en 0.1 equiv, aunque generalmente se aumenta a 0.2 equiv al emplear MgBr_2 . Con estas condiciones de reacción se esterificaron varios sustratos, obteniéndose rendimientos habitualmente superiores al 90%. La mayor acidez del Sc(OTf)_3 limita su uso para aquellos sustratos portadores de grupos sensibles a medio ácido, tales como acetales o silil éteres. Los autores destacan que no disminuye el rendimiento, ni ocurre racemización, al emplear sustratos enantioenriquecidos en los que los carbonos quirales se encuentran fuera del anillo de oxazolidin-2-ona. En cambio, cuando se aplicaron las condiciones de reacción a un sustrato portador de una oxazolidin-2-ona quiral, se requirió un mayor tiempo de reacción y una mayor cantidad de los promotores ácidos, probablemente debido al mayor impedimento estérico que presentan estos sustratos, aunque tampoco se detectó racemización. Sin embargo, al igual que en el trabajo de Fukuzawa *et al.*,²⁴² la mayor limitación del método es su incapacidad para producir la esterificación de aldoles. Los autores proponen que esta restricción se debe, probablemente, a la quelación, a través de un ciclo de seis miembros, del metal con el motivo β -hidroxi carbonilo.

En 2008, el grupo de Collin publicó un trabajo metodológico centrado en la conversión de *N*-acil oxazolidin-2-onas en ésteres etílicos y bencílicos, haciendo uso para ello de una disolución de SmI_2 en THF.²⁴⁶ Las reacciones descritas transcurren a temperatura ambiente, generalmente en periodos de tiempo comprendidos entre 2 y 16 h, empleando 0.1 equiv del LA y un exceso, al menos 10 equiv, del alcohol. Cuando se ensayó la esterificación en presencia de 10 equiv de *i*-PrOH, se obtuvo el correspondiente éster con un rendimiento del 13%. Obviando esa excepción, los rendimientos son, generalmente, superiores al 80%, siendo tolerante el método con un considerable abanico de sustratos, tanto no quirales como quirales; estos últimos pueden presentar quiralidad tanto en la oxazolidin-2-ona como en la cadena alifática unida al carbonilo exocíclico de la misma. Dependiendo del sustrato, la carga catalítica se puede disminuir a 0.05 equiv, aunque en los sustratos quirales, normalmente, es necesaria incrementarla hasta 0.2 equiv para lograr la total conversión del material de partida y la total recuperación del auxiliar quiral. Los autores señalan que no se produce racemización, y que el catalizador es perfectamente compatible con la presencia de grupos sensibles al medio ácido, tales como acetales y silil éteres, así como con diferentes grupos aromáticos. En los dos trabajos comentados en los párrafos anteriores se hace mención explícita a que las esterificaciones allí

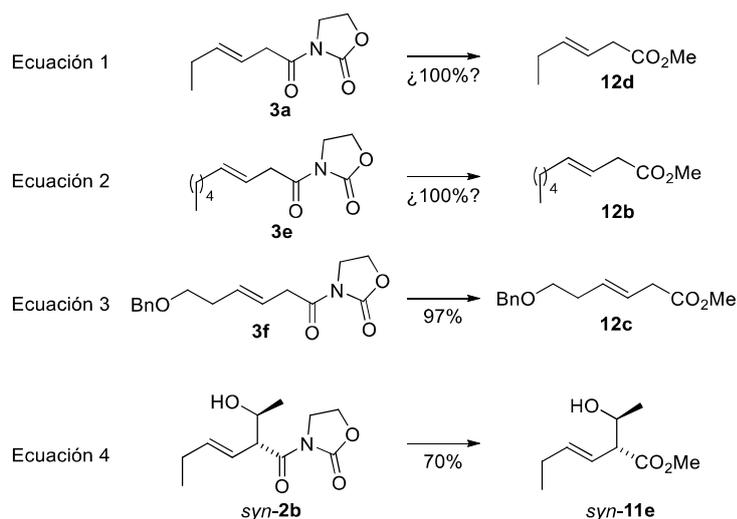
²⁴⁴ Orita, A.; Nagano, Y.; Hirano, J.; Otera, J. *Synlett* **2001**, 5, 637-639.

²⁴⁵ Chu, C. K.; Murray, J. D. *J. Chem. Soc. A.* **1971**, 360-367.

²⁴⁶ Magnier-Bouvier, C.; Reboule, I.; Gil, R.; Collin, J. *Synlett* **2008**, 8, 1211-1215.

desarrolladas eran ineficaces con aldeos; en este trabajo, sin embargo, no se especifica si se ensayaron sustratos portadores de alcoholes libres, lo que invita a pensar que, hasta el momento, no existe en la literatura ningún procedimiento capaz de transformar aldeos portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas en ésteres mediante el uso de LAs.

Por tanto, decidimos estudiar si ácidos de Lewis basados en Fe(III) eran capaces de mediar dicha transformación. Para ello, se escogió el FeBr₃ como ácido de Lewis. No obstante, antes de ensayarlo en la esterificación de un aldol tipo **2**, se decidió evaluar su efectividad en la síntesis del éster **12d** mediante la metanólisis de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3a**, ya que es un sustrato más similar a los que se han testado exitosamente en la bibliografía con otros LA (**Esquema 68**, ecuación 1). A las 18 h de reacción, el análisis por TLC mostró la total desaparición del material de partida y la formación de un producto más apolar; sin embargo, una vez realizado el *work-up*, no se detectó el éster **12d**. Un resultado similar se obtuvo al ensayar la síntesis del éster **12b** a partir de la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3e** (**Esquema 68**, ecuación 2). Ante la sospecha de que los ésteres metílicos **12d** y **12b**, ambos comerciales y con respectivos puntos de ebullición de 169 °C y 213 °C, fueran volátiles, se decidió repetir la reacción con la *N*-acil oxazolidin-2-ona **3f**, cuya metanólisis debería conducir al éster **12c**, previamente sintetizado y que no presentó problemas de volatilidad. Para nuestra delicia, en esta ocasión se pudo aislar el éster metílico **12c** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (**Esquema 68**, ecuación 3). Animados por ese resultado que demuestra, por primera vez, que un LA basado en Fe(III) promueve la esterificación de una *N*-acil oxazolidin-2-ona, decidimos extrapolar las condiciones de reacción a los conflictivos aldeos tipo **2**. Con gran satisfacción, descubrimos que el *syn*-aldol **2b** se transformó en el correspondiente éster metílico *syn*-**11e** con un rendimiento del 70%, proveyendo, en la medida de nuestro conocimiento, el primer ejemplo de una esterificación de un aldol de tipo Evans mediada por un ácido de Lewis (**Esquema 68**, ecuación 4).



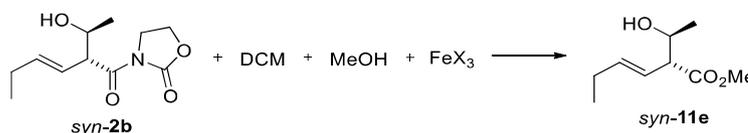
Condiciones: DCM (0.06 M), MeOH (20 equiv), FeBr₃ (2.5 equiv), 18 h

Esquema 68

Motivados por ese resultado, decidimos utilizar el sustrato *syn*-**2b** para llevar a cabo un barrido de condiciones para intentar mejorar aún más el rendimiento de la esterificación

(**Tabla 13**). En la entrada 1 se muestra el resultado inicial anteriormente comentado para que sirva como referencia de la comparativa. Al disminuir la cantidad de FeBr_3 a 0.1 equiv, sólo se detectaron trazas del producto, pese a aumentar el tiempo de reacción (entrada 2). La entrada 3 muestra cómo la utilización de una cantidad intermedia de FeBr_3 respecto a la usada en las entradas anteriores (1.4 equiv) conduce, en presencia de un mayor exceso de MeOH, a un rendimiento casi equidistante entre los anteriores (40%). Al repetir la reacción con 2.5 equiv de FeBr_3 y a alta temperatura, se aumentó el rendimiento y se disminuyó notablemente el tiempo de reacción, aunque también se detectó la formación de otros productos no deseados (entrada 4). Las entradas 5 y 6 corresponden a unos ensayos en los que se empleó un gran exceso de MeOH para que actuase al mismo tiempo como reactivo y como único disolvente del sustrato; los resultados indican que es necesaria la presencia de DCM como disolvente para obtener altos rendimientos y, nuevamente, se observa cómo el reflujo disminuye el tiempo de reacción y conduce al producto deseado junto a, al menos, otro subproducto. En la entrada 7 se retoma el sistema DCM/MeOH, aunque en este ejemplo la cantidad del segundo se ajusta a 3.5 equiv, demostrándose que no es necesario un gran exceso para obtener rendimientos del mismo orden que los de la entrada 1 (70%). Al reemplazar el FeBr_3 por $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (entradas 8-10) se obtuvieron peores resultados: la reacción no tuvo lugar al usarse únicamente dicha sal de hierro (entrada 8) ni al combinarse junto a un exceso de TMSCl (entrada 9), pero sí se obtuvo el producto con un bajo rendimiento al calentarse la mezcla (entrada 10). Finalmente, la entrada 11 muestra que la elección de FeCl_3 como sal de hierro condujo a un rendimiento del 71%, similar al mostrado en la entrada 1. El FeCl_3 de hierro presenta, frente a su análogo bromado, la ventaja de ser más económico y menos higroscópico (y, por tanto, más fácil de manipular), por lo que se seleccionó como promotor óptimo para los siguientes estudios.

Tabla 13. Optimización de la esterificación de las *N*-acil oxazolidin-2-onas



Entrada	DCM (M)	MeOH (equiv)	FeX_3 (equiv)	T^a	t (h)	Rdto (%)
1	0.06	20	FeBr_3 (2.5)	ta	18	70
2	0.1	20	FeBr_3 (0.1)	ta	48	<5
3	0.1	180	FeBr_3 (1.4)	ta	20	40
4	0.1	180	FeBr_3 (2.5)	55 °C	4	60
5	-	250	FeBr_3 (2.5)	ta	20	35
6	-	250	FeBr_3 (2.5)	55 °C	4	55
7	0.1	3.5	FeBr_3 (2.5)	ta	20	70
8	0.1	20	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1.2)	ta	20	-
9	0.1	20	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.1), TMSCl (2)	ta	60	-
10	0.1	20	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.1), TMSCl (3.5)	55 °C	20	40
11	0.1	20	FeCl_3 (2.5)	ta	20	71

^a Se observó la formación de otros subproductos cuando las reacciones se llevaron a cabo a alta temperatura.

En la **Tabla 14** se aborda el estudio de la influencia de la naturaleza del sustrato en la reacción. La entrada 1 muestra, a modo de referencia, las condiciones optimizadas descritas en la entrada 11 de la **Tabla 13** (síntesis de **11e** con un rendimiento del 71%). Al aplicar dichas condiciones al aldol **2e** se obtuvo un rendimiento similar (entrada 2). Con el mismo sustrato **2e** se comprobó que la reacción era compatible con una escala de gramo, ya que se obtuvo el aldol **11f** con un rendimiento incluso ligeramente superior (entrada 3). Sin embargo, el rendimiento de la reacción se desplomó a un 13% al emplear el aldol **2d**, cuyo grupo hidroxilo se encuentra en un carbono directamente unido a un grupo aromático (entrada 4). La detección de varios subproductos mediante análisis por TLC nos incitó a repetir el ensayo disminuyendo el tiempo de reacción. Desafortunadamente, no se logró mejorar el rendimiento con un menor tiempo de reacción (entrada 5) ni al aumentar la temperatura (entrada 6). Posteriormente, decidimos ensayar un sustrato quiral, por lo que se escogió el aldol **2p**, cuya esterificación debería conducir únicamente a uno de los enantiómeros del *syn*-aldol **11f** (entrada 7). Tras 24 h de reacción, el análisis por TLC mostró que se estaba formando el éster deseado, pero también que aún quedaba mucho material de partida; se añadió entonces más cantidad del promotor y del alcohol, pero tras otras 36 h adicionales se seguía observando mucho material de partida, por lo que se decidió refluja la mezcla de reacción durante 8 h. Después de esas 68 h totales de reacción, en condiciones más drásticas que las previamente optimizadas, se obtuvo el aldol (–)-**11f** con un rendimiento del 53% (70% en base al material de partida recuperado). La molécula así obtenida presentó actividad óptica, aunque sería necesario un análisis por HPLC quiral para determinar si ocurre racemización parcial en el proceso. El peor rendimiento obtenido, en comparación con el de las entradas 2 y 3, puede ser debido al mayor impedimento estérico que presenta la oxazolidin-2-ona quiral.

Tabla 14. Breve estudio del alcance de la esterificación de *N*-acil oxazolidin-2-onas

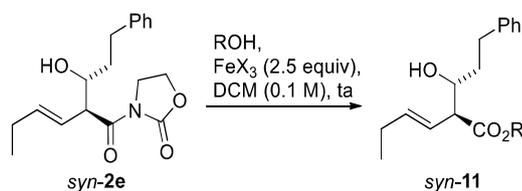
Entrada	Aldol	R ¹	R ²	T	t (h)	Producto	Rdto (%)
1	2b	H	Me	ta	20	11e	71
2	2e	H	CH ₂ CH ₂ Ph	ta	22	11f	68
3	2e	H	CH ₂ CH ₂ Ph	ta	22	11f	76 ^a
4	2d	H	Ph	ta	20	11g	13
5	2d	H	Ph	ta	2	11g	<5
6	2d	H	Ph	55 °C	7	11g	-
7	2p	<i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ Ph	i) ta ii) 55 °C	i) 60 h ^b ii) 8 h	11f^c	53 ^d

^a Se emplearon 1.05 g (3.3 mmoles) de material de partida para comprobar la tolerancia del método a una reacción a gran escala. ^b A las 24 h se añadieron otros 20 equiv de MeOH y otros 2.5 equiv de FeCl₃. ^c Si no ha habido racemización, la estereoquímica absoluta debería ser (2*S*,1'*R*). ^d 70% en base al material de partida recuperado.

Finalmente, se decidió estudiar la viabilidad de llevar a cabo la esterificación con otros alcoholes distintos del metanol (**Tabla 15**). En los precedentes bibliográficos suele emplearse alcohol bencílico, ya que el éster bencílico así formado puede ser fácilmente convertido en

ácido carboxílico mediante hidrogenólisis, incluso en presencia de otros grupos bencil éter en la molécula;²⁴⁷ otros alcoholes como el etanol también han sido empleados, pero en los ejemplos descritos no se indica la utilización de fenoles u otros alcoholes primarios con mayores cadenas alifáticas. En las entradas 1, 2 y 3 se muestra que, lamentablemente, nuestra metodología no es compatible con alcohol bencílico, *n*-butanol o fenol: en los dos primeros casos se observó la descomposición del material de partida, mientras que al usar fenol se recuperaron tanto el aldol como el alcohol aromático. Seguidamente se retomó el FeBr₃ como promotor y se ensayaron *t*-BuOH e *i*-PrOH como alcoholes terciario y secundario representativos, respectivamente: mientras que al emplear *t*-BuOH se recuperó el sustrato (entrada 4), el uso de *i*-PrOH condujo al correspondiente éster, aunque con un modesto rendimiento del 24% (entrada 5). Resultados similares se obtuvieron al repetir dichas reacciones a mayor temperatura (entradas 6 y 7). La utilización de un horno microondas no condujo a mejores resultados en la síntesis de **11h** (entrada 8).

Tabla 15. Influencia de la naturaleza del alcohol en la esterificación de las *N*-acil oxazolidin-2-onas



Entrada	ROH (equiv)	FeX ₃	t (h)	Producto	Rdto (%)
1	PhCH ₂ OH (4)	FeCl ₃	43	<i>a</i>	-
2	<i>n</i> -BuOH (4)	FeCl ₃	43	<i>a</i>	-
3	PhOH (6)	FeCl ₃	43	<i>b</i>	-
4	<i>t</i> -BuOH (22)	FeBr ₃	46	<i>b</i>	-
5	<i>i</i> -PrOH (22)	FeBr ₃	46	11h	24
6 ^c	<i>t</i> -BuOH (22)	FeBr ₃	22	<i>b</i>	-
7 ^c	<i>i</i> -PrOH (22)	FeBr ₃	22	11h	20
8 ^d	<i>i</i> -PrOH (16)	FeCl ₃	1	11h	15

^a Se observó descomposición de los productos. ^b Se recuperó íntegramente el material de partida. ^c 70% en base al material de partida recuperado. ^c T = 50 °C. ^d Reacción llevada a cabo en un horno microondas con programa "normal absorption", a 130 °C y 8 atm.

Recapitulando, mientras se perseguía nuestro objetivo de sintetizar alcoholes β,γ-insaturados con ésteres en la posición α, surgió la oportunidad de bosquejar una nueva línea de trabajo basada en la síntesis de esas estructuras a partir de sustratos poseedores de *N*-acil oxazolidin-2-onas, grupos que se transformarían en los correspondientes ésteres mediante una reacción de esterificación mediada por un LA. Los trabajos sistemáticos sobre este proceso son escasos, apareciendo únicamente tres precedentes en la bibliografía. Finalicemos este subapartado con una comparación entre dichos trabajos y el aquí diseñado. Las condiciones optimizadas de nuestro método hacen uso de cantidades sobreestequiométricas de una sal de Fe(III) (2.5 equiv de FeCl₃ o FeBr₃) y de un exceso de metanol (3.5 equiv), y la reacción se

²⁴⁷ Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3465-3468.

lleva a cabo bajo atmósfera de Ar y a temperatura ambiente. El *i*-PrOH también puede someterse a la esterificación, obteniéndose el correspondiente éster con un bajo rendimiento del 24% que, sin embargo, es el mejor resultado de los descritos hasta la fecha. Basándonos en los resultados preliminares, y con la cautela propia de no contar con demasiados ejemplos, parece que los rendimientos son excelentes cuando los sustratos no portan grupos hidroxilos; por otro lado, cuando el sustrato es un aldol, esta metodología parece erigirse como la única capaz de llevar a cabo la esterificación, aunque el rendimiento se desploma al emplear un alcohol tipo bencílico como sustrato. Además, la presencia de *N*-acil oxazolidin-2-onas quirales en el sustrato requiere mayores tiempos de reacción, alta temperatura y mayor carga del LA; no obstante, seguimos hablando del primer ejemplo de esterificación mediada por un LA de este tipo de sustratos. Una última ventaja se desprende de la comparativa de los reactivos requeridos: aunque en nuestro protocolo sea necesario un exceso de la sal de hierro para que la reacción tenga lugar, el FeCl₃ es notablemente más económico que el resto de LAs empleados hasta el momento en la bibliografía, siendo cincuenta veces más barato que su competidor más inmediato (**Tabla 16**). Y esto no es, en absoluto, nada obvio ya que, como decía Francisco de Quevedo, “*poderoso caballero es don dinero*”.

Tabla 16. Comparación de los precios de los LAs empleados como promotores de las esterificaciones de las *N*-acil oxazolidin-2-onas

Entrada	LA	Código ^a	Precio (€/g) ^b
1	LaI ₃ 99.9%	413674-5G	76.50 ^c
2	MgBr ₂ 98%	360074-50G	1.54
3	Sc(OTf) ₃ 99%	418218-5G	62.70
4	SmI ₂ ≥99.9%	409340-5G	96.40
5	FeBr ₃ 98%	217883-50G	8.92
6	FeCl ₃ 97%	157740-20KG	0.03

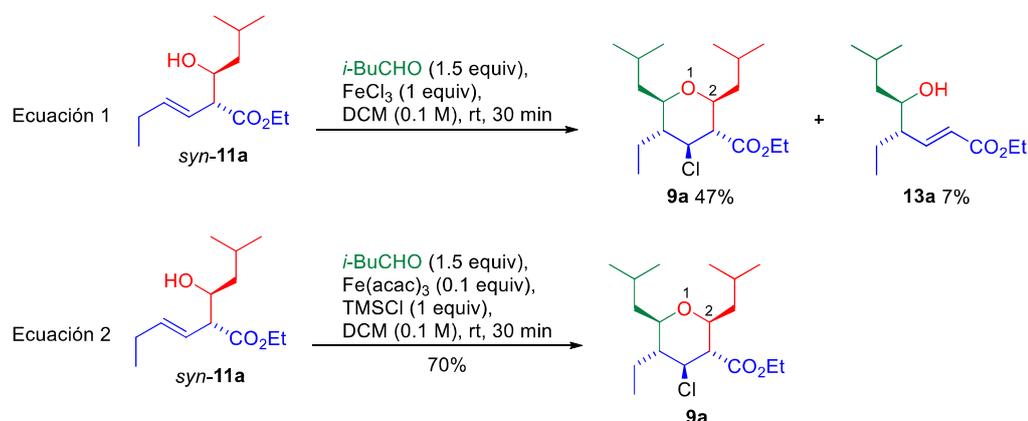
^a Código de Sigma-Aldrich® correspondiente al tamaño de envase que presenta la mejor relación €/g. ^b Precios consultados el 8 de febrero de 2016. ^c Este reactivo puede prepararse *in situ* a partir de La 99.9% (261130-25G, 6.44 €/g) y de I₂ 99.7% (266426-1KG, 0.45 €/g), lo que supondría que su precio se redujese a 6.89 €/g.

3.8.3.- Ciclación de Prins de alcoholes β,γ-insaturados portadores de ésteres en α

Una vez sintetizados varios alcoholes β,γ-insaturados portadores de ésteres en α (**11**), se llevó a cabo el estudio de la ciclación de Prins con estas estructuras. Al igual que cuando iniciamos la evaluación de esta reacción con sus análogos **2**, portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas en α (**Esquema 47**), se decidió comenzar por la utilización de sales de Fe(III) como promotores de la ciclación. De esta forma, el *syn*-aldol **11a** se trató con *i*-BuCHO²⁴⁸ y con 1 equiv de FeCl₃ (**Esquema 69**, ecuación 1).^{37j} El producto mayoritario, obtenido con un rendimiento del 47% tras 30 min de reacción, fue el esperado THP 2,3,4,5,6-pentasustituido **9a**, portador de un átomo de cloro en la posición 4. La estructura del

²⁴⁸ Para evitar la formación de productos no deseados como consecuencia del intercambio de cadenas laterales debido al reagrupamiento oxonia-Cope.

THP fue confirmada por análisis de NMR, de masas y de rayos X (**Figura 39**). Además, se obtuvo un 7% del éster α,β -insaturado **13a**, isómero de posición del material de partida **11a**, como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope.



Esquema 69

Seguidamente se trató el mismo aldol **11a** con el otro sistema basado en sales de Fe(III) ampliamente usado en nuestro grupo de investigación, es decir, 0.1 equiv de Fe(acac)₃ y 1 equiv de TMSCl (**Esquema 69**, ecuación 2).^{37j} Para nuestra satisfacción, bajo estas condiciones de reacción, no se detectó la formación del isómero reagrupado **13a**, obteniéndose principalmente el THP **9a** con un excelente rendimiento del 70%. En esta ciclación de Prins se están generando tres enlaces σ (un enlace C-O, un enlace C-C y un enlace C-Cl) en un solo paso de reacción, lo que implica un rendimiento medio, para cada formación de enlace, del 89%.²⁴⁹ Además, al igual que ocurría en la síntesis de los bicíclicos **5** a partir de los aldoles **2**, se crean tres nuevos estereocentros con total diastereocontrol, dando lugar a una molécula con cinco centros quirales adyacentes.

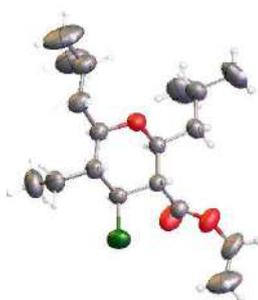
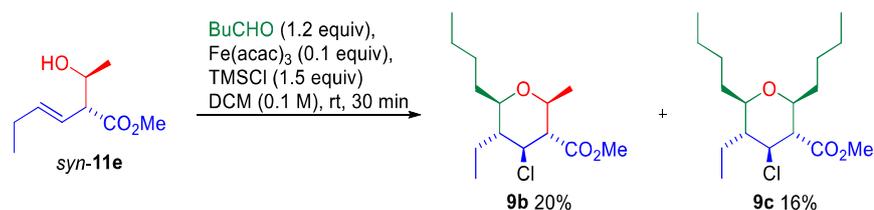


Figura 39

Posteriormente, se decidió aplicar el sistema Fe(acac)₃/TMSCl a la síntesis de un THP portador de distintas cadenas laterales. Para ello se escogió el *syn*-aldol **11e** como material de partida y se trató con *n*-pentanal y el mencionado sistema catalítico (**Esquema 70**). Sin embargo, con este sustrato el reagrupamiento oxonia-Cope se convirtió en un serio problema: el THP deseado **9b** se obtuvo con un rendimiento del 20%, pero también se obtuvo un producto

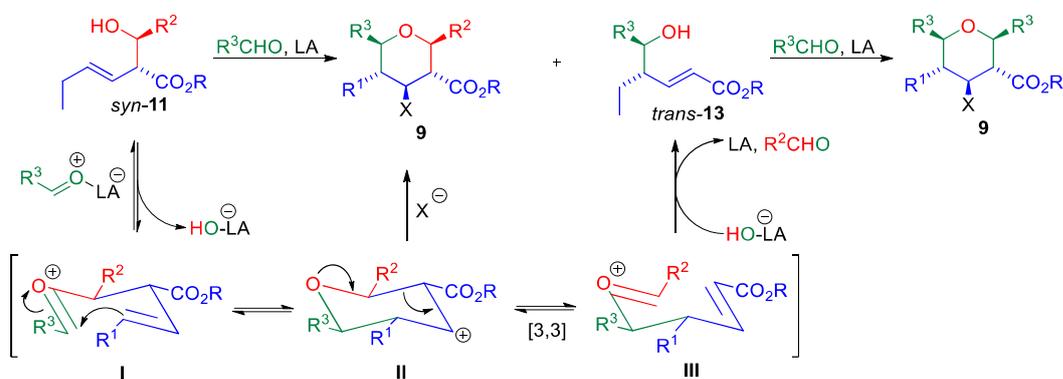
²⁴⁹ Para una reacción en la que se forman tres nuevos enlaces, el rendimiento medio por enlace (R_{me}) se estima a partir del rendimiento total (R_t) a partir de la siguiente fórmula: $R_{me} = \sqrt[3]{R_t} \cdot 10^4$.

ligeramente más apolar que, una vez separado tras una ardua separación cromatográfica, resultó ser el THP **9c** (16%).



Esquema 70

En el **Esquema 71** se recoge, brevemente, el proceso mecanístico que rige la conversión de los aldoles **11** en los distintos THPs **9** y los ésteres α,β -insaturados **13**. Como ya se ha explicado en apartados anteriores, la adición nucleofílica del alcohol **11** sobre el aldehído activado por el LA conduce a la liberación de un anión hidróxido al medio de reacción y a la formación del ion oxocarbenio **I**, en equilibrio con los cationes **II** y **III** a través del reagrupamiento oxonia-Cope. Cualquiera de estos intermedios es susceptible de recibir el ataque del cloruro proveniente del FeCl₃ o del TMSCl, generando entonces el THP **9** mediante la ciclación de Prins. Además, el intermedio **III** puede convertirse, a través del ataque del hidróxido sobre el C sp² directamente unido al O, en un hemiacetal que da lugar a la liberación del aldehído R²CHO al medio y a la formación del alcohol **13**. El alcohol **13a** fue aislado en la reacción mostrada en la ecuación 1 del **Esquema 69**, pero en la reacción recogida en el **Esquema 70** reaccionó con el exceso de R³CHO presente en el medio para generar el THP **9c**, portador de cadenas de cierre de anillo simétricas. Esta importancia del reagrupamiento oxonia-Cope, como mecanismo competidor de la ciclación de Prins de los sustratos tipo **11**, dificulta la generalización de una metodología encaminada a la síntesis de 4-halo-THP como **9**.

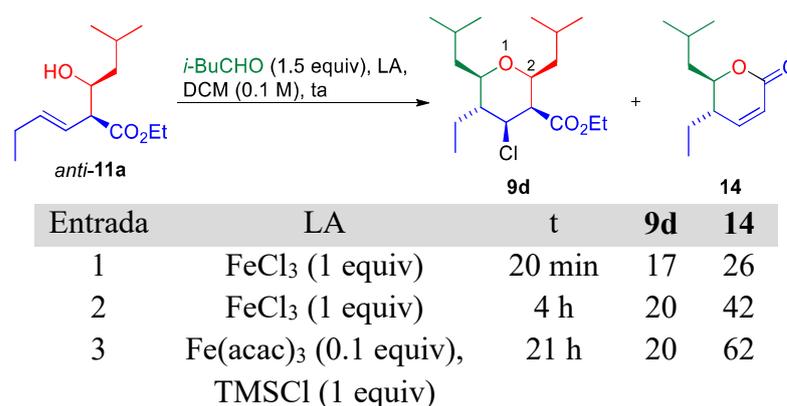


Esquema 71

Sin embargo, en el contexto de este estudio sobre la influencia del grupo carbonilo del aldol en la ciclación de Prins, todavía se podían realizar algunos experimentos interesantes con los aldoles **11**. Por ejemplo, se decidió someter al *anti*-aldol **11a** y al *i*-BuCHO (ambos elegidos de forma que no pueda tener lugar el intercambio de cadenas laterales) a la ciclación de Prins mediada por sales férricas (**Tabla 17**). En primer lugar, se utilizó 1 equiv de FeCl₃ y se efectuó un cuidadoso seguimiento por TLC de la reacción a intervalos de 5 min. Desde el primer análisis se detectó la formación de un producto más apolar, pero no se observó un cambio en la proporción del mismo y del material de partida, por lo que la reacción se detuvo a los 20 min.

Tras la separación cromatográfica, el análisis por masas y NMR del producto apolar reveló que se trataba del 4-cloro-THP 2,3,4,5,6-pentasustituido deseado, y el análisis de las constantes de acoplamiento J y de los espectros de GOESY confirmó la estereoquímica esperada, en la que todos los sustituyentes del THP adoptan posiciones ecuatoriales salvo el éster sobre C₃. Dicho THP fue obtenido con un pobre rendimiento del 17%, pero el hito realmente más llamativo de la reacción se manifestó al analizar por NMR el producto que se creyó que era material de partida remanente: efectivamente había señales del material de partida, pero también se detectaron señales de la δ -lactona **14**, con idéntico R_F al del precursor **11a** (entrada 1).

Tabla 17. Efecto del tiempo de reacción en la ciclación de Prins del *anti*-aldol **11a**



Decididos a profundizar sobre este resultado, se repitió la reacción para detenerla en esta ocasión a las 4 h: nuevamente se obtuvo un bajo rendimiento del THP **9d**, pero la mezcla del material de partida y la lactona estaba más enriquecida en la segunda (entrada 2). Finalmente, al emplear el sistema Fe(acac)₃/TMSCl y aumentar el tiempo de reacción a 21 h, se logró que el material de partida evolucionara de forma prácticamente completa al THP **9d**, obtenido nuevamente con un rendimiento del 20%, y a la δ -lactona **14**, aislada con un rendimiento del 62% (entrada 3). En la **Figura 40** se muestra una comparación del espectro del aldol de partida *anti*-**11a** (en la parte superior) y de los espectros de las mezclas *anti*-**11a**/**14** obtenidas tras la purificación de los crudos de las tres reacciones indicadas en la **Tabla 17**: se aprecia como, a mayor tiempo de reacción, la mezcla se va enriqueciendo en la lactona (desde la parte superior a la inferior, se muestra la relación *anti*-**11a**/**14** a tiempo inicial, 20 min, 4 h y 21 h).

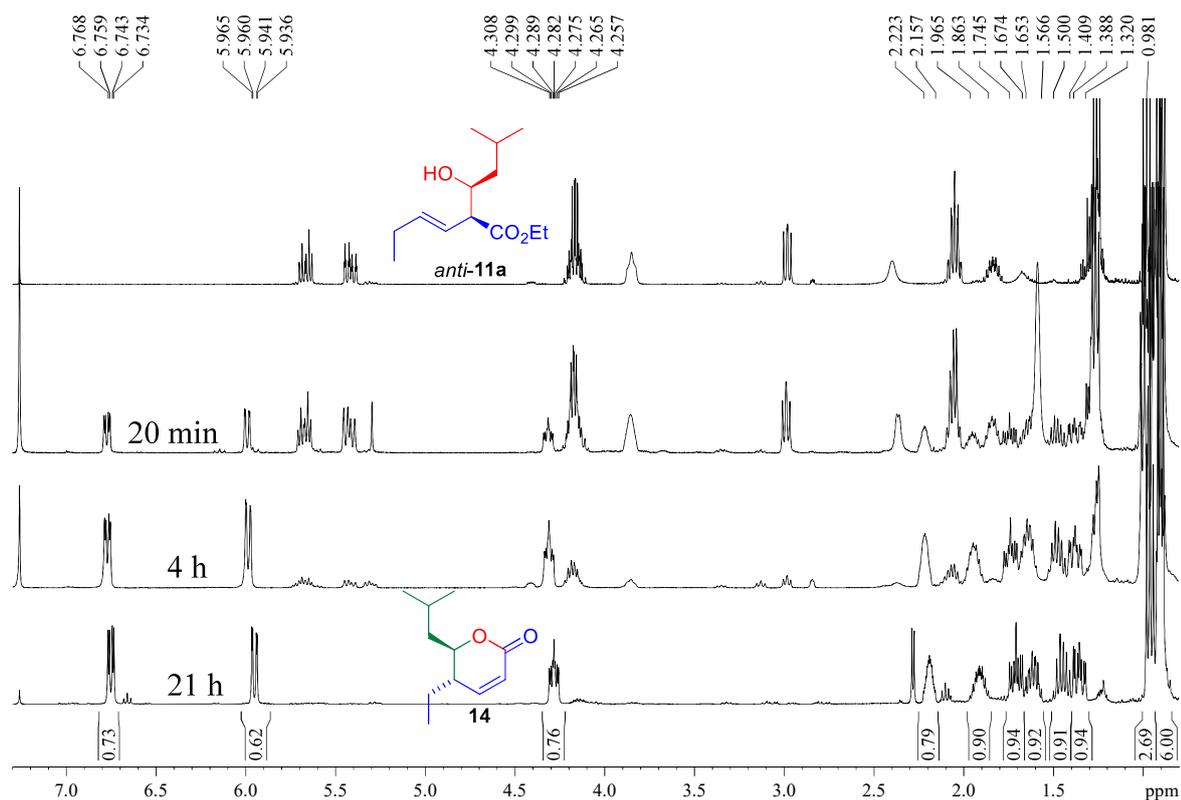
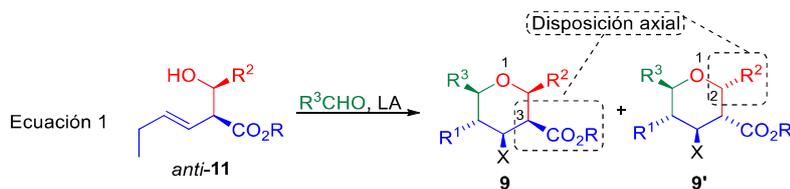


Figura 40

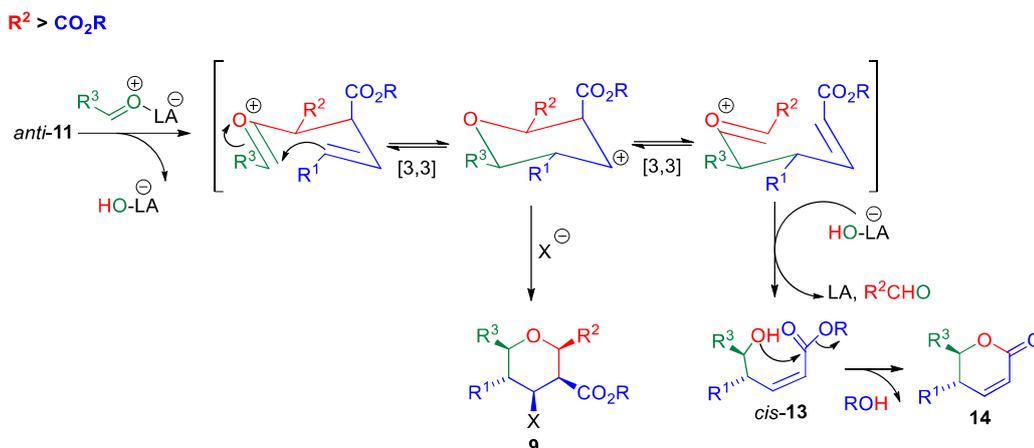
La obtención de la lactona **14** es consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope que compite con la ciclación de Prins. Como se indicó en el **Esquema 71**, al partir de un *syn*-aldol se obtiene el THP 2,3,4,5,6-pentasustituido que posee todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales, adquiriendo éstos una disposición todo-*trans*. En cambio, cuando el material de partida es un *anti*-aldol, uno de sus dos sustituyentes tiene que adoptar una disposición axial en el THP tras la ciclación de Prins. En el **Esquema 72** se representan los dos posibles THPs en función de cuál sustituyente adopta la disposición axial: en **9** es el grupo éster sobre C₃, mientras que en **9'** es el sustituyente sobre C₂. La formación de uno u otro probablemente esté gobernada por el impedimento estérico de dichos grupos.



Esquema 72

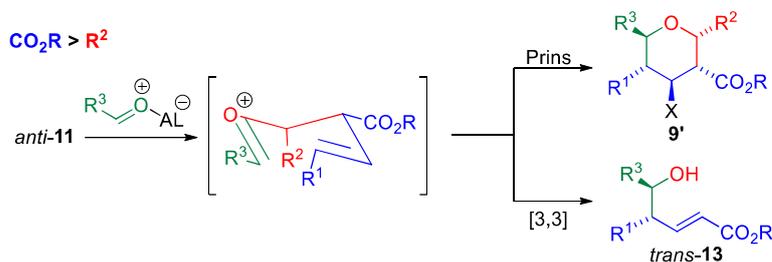
Como ya se comentó anteriormente, al someter a la ciclación de Prins el *anti*-aldol **11a** se obtuvo el THP **9d**, y no su análogo **9d'**, como se deduce del estudio de las constantes de acoplamiento *J* y de los experimentos de GOESY. Esto es debido a que el grupo *i*-Bu del aldol de partida es más voluminoso que su grupo CO₂Et, lo que provoca que sea éste último quien adopte la posición axial en el intermedio de la reacción (**Esquema 73**). Del análisis del mecanismo representado en la ecuación 2 también se deduce que el éster α,β -insaturado *cis*-**13**, obtenido como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope, presenta una olefina con geometría *Z*, por lo que coloca sus grupos éster y alcohol en una disposición espacial adecuada

para que ocurra una lactonización en el propio medio de reacción, originándose así el producto **14**.



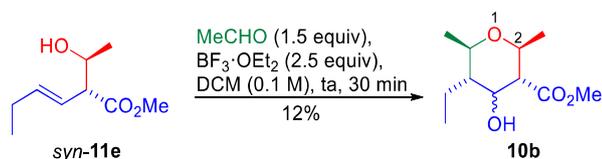
Esquema 73

Por el contrario, si el grupo R^2 fuese menos voluminoso que el CO_2R ($R^2 = Me$, o bien grupos R de mayor tamaño), cabría esperar que los productos de reacción fuesen el THP **9'** y un alcohol *trans*-**13** (Esquema 74). Es decir, el análisis detallado del mecanismo de la reacción permite concluir que la formación de la lactona **14** implica que el THP formado sea **9** y no **9'**, lo que además se ratificó por NMR.



Esquema 74

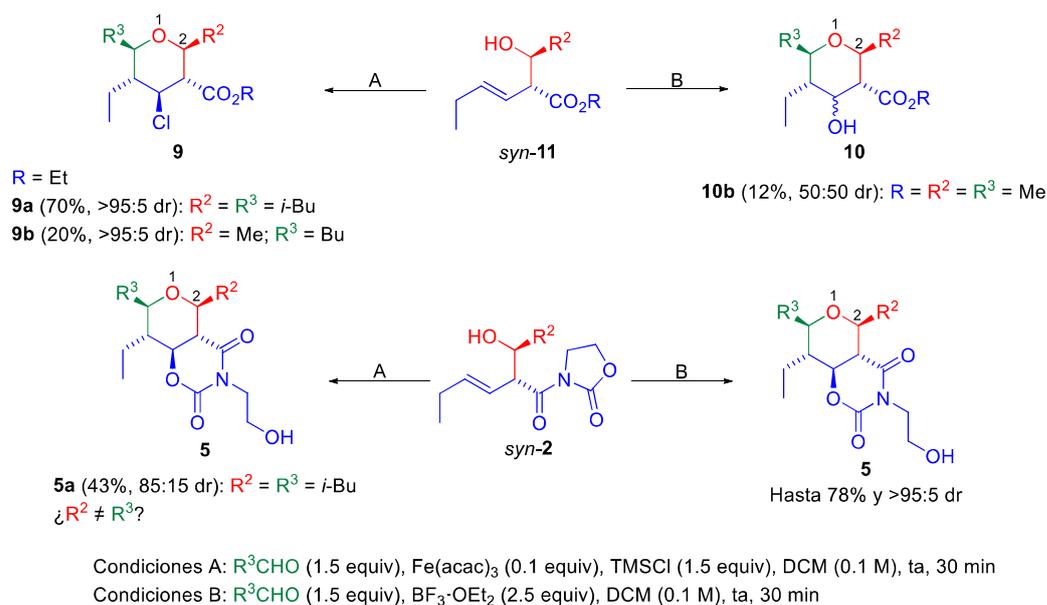
Finalmente, se retomaron los *syn*-aldoles **11** para ensayar una ciclación de Prins no en presencia de sales de Fe(III), sino bajo las condiciones optimizadas para la síntesis de los biciclos **5**, esto es, utilizando un exceso de $BF_3 \cdot OEt_2$. Así, al combinar etanal y el *syn*-aldol **11e** en la ciclación de Prins, se obtuvo el esperado 4-hidroxi-THP 2,3,4,5,6-pentasustituido **10b**, aunque el rendimiento fue paupérrimo (Esquema 75). Peor aún, el producto fue obtenido como una inseparable mezcla 1:1 de epímeros en la posición 4.



Esquema 75

Este resultado nos lleva a concluir que la naturaleza del grupo carbonilo, portado en la posición α de los aldoles de partida, es clave para lograr la ciclación de Prins de forma eficaz, tal y como se recoge, a modo de resumen, en el Esquema 76. Cuando se emplea $BF_3 \cdot OEt_2$

como promotor, la presencia de una α -*N*-acil oxazolidin-2-ona en el aldol de partida (**2**) conduce a THPs con estructura bicíclica (**5**) con excelente rendimiento y total diastereocontrol, mientras que si dicho grupo es reemplazado por un éster (**11**), los THPs **10** se obtienen con un desplome del rendimiento y una pérdida del control estereoquímico de la reacción. Además, el sistema catalítico $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMSCl}$ conduce, con rendimiento moderado, a los mismos biciclos **5** a partir de aldoles portadores de α -*N*-acil oxazolidin-2-onas (**2**); dicho promotor permite la obtención de 4-cloro-THPs (**9**), con excelente rendimiento y diastereoselectividad, al emplear los aldoles con grupos ésteres en α (**11**), siempre y cuando el aldehído empleado en la ciclación de Prins evite el intercambio de cadenas laterales. Este hecho supone un grave inconveniente a la hora de generalizar la metodología de forma análoga a como se realizó con la síntesis de THPs **5**, pero también es necesario aclarar que, durante nuestros estudios de la conversión de **2** a **5** con $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMSCl}$, no se llegó a ensayar ningún caso en que se pudiera producir el intercambio de cadenas laterales en el THP. Trabajos futuros sobre esta línea de investigación dirigida a la síntesis de 4-halo-THPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos (**9**) pasan, necesariamente, por la búsqueda de unas condiciones de reacción que permitan la síntesis de THPs con distintas cadenas de cierre de anillo sin que se produzca el reagrupamiento oxonia-Cope. Un buen punto de partida puede ser un estudio de la influencia de la temperatura de la reacción, o el empleo de otros promotores tales como InCl_3 , FeBr_3 , TMSBr o TMSI .



Esquema 76

Desde el punto de vista del desarrollo de un estudio más completo de la influencia de la naturaleza del grupo carbonilo en la ciclación de Prins se requeriría, por ejemplo, ensayar dicha reacción partiendo de otros compuestos carbonílicos β,γ -insaturados de tipo aldol, tales como ácidos carboxílicos o amidas. Lo ideal para acceder a estos productos sería sintetizar, en primer lugar, el aldol **2** con los grupos R¹ y R² deseados, haciendo uso, para ello, de la adición aldólica de Evans. De esta forma se aprovecharía la diastereoselectividad de esta reacción para acceder, exclusivamente, a la pareja de enantiómeros *syn*. Estos aldoles pueden ser sometidos a

condiciones de hidrólisis²⁴¹ o de transamidación²⁵⁰ para convertir el grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona en ácido carboxílico o en amida, respectivamente.

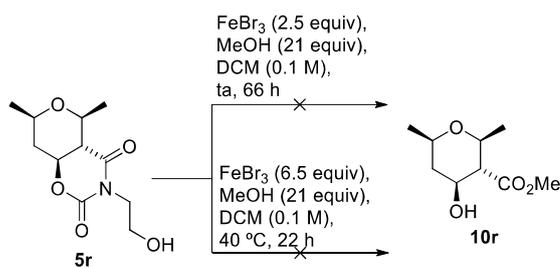
3.9.- Derivatización del anillo 1,3-oxazinan-2,4-diona como herramienta para el acceso de distintos grupos funcionales en el C₃ del tetrahidropirano

En el apartado precedente se mostraron los resultados de nuestros experimentos encaminados a la conversión de distintos aldeos, no portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas, en THPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos, de forma que sus posiciones 3 y 4 estuviesen ocupadas por otros grupos funcionales distintos del anillo de 1,3-oxazinan-2,4-diona que presentan los THPs **5**. Las limitaciones que se desprendieron de dichos experimentos nos obligaron a plantear una nueva estrategia para acceder a THPs no fusionados. Dado que la estrategia EAP permite la síntesis eficaz, incluso a gran escala, de una enorme variedad de bicíclo **5**, resultó lógico dirigir nuestros esfuerzos a la conversión de éstos en otros THPs con distinta funcionalización en las posiciones 3 y 4. En este momento, ya se había comprobado que los bicíclo **5** podían ser almacenados a temperatura ambiente sin necesidad de una atmósfera de Ar y que, además, eran estables frente a calentamientos prolongados a vacío; por tanto, se sospechaba que su alta estabilidad podría ser un hándicap a la hora de derivatizarlos.²⁵¹

En primer lugar, se seleccionó el bicíclo **5r** para ensayar la metanólisis mediada por FeBr₃, siguiendo las condiciones experimentales previamente desarrolladas (**Tabla 13**, entrada 1). Tal y como se muestra en el **Esquema 77**, un primer ensayo dejó intacto el material de partida tras 66 h de reacción; un segundo ensayo, en el que se incrementó la cantidad de FeBr₃ y se calentó a reflujo la mezcla durante 22 h, también condujo a la recuperación del material de partida. No obstante, en este último experimento se identificó la formación de un nuevo compuesto más apolar: tras la purificación cromatográfica se obtuvo una pequeña cantidad de dicho producto (un 20% del peso total del crudo de la reacción), y el análisis por NMR no permitió su identificación porque se encontraba impuro, aunque no parecía que se tratase del deseado THP **10r**.

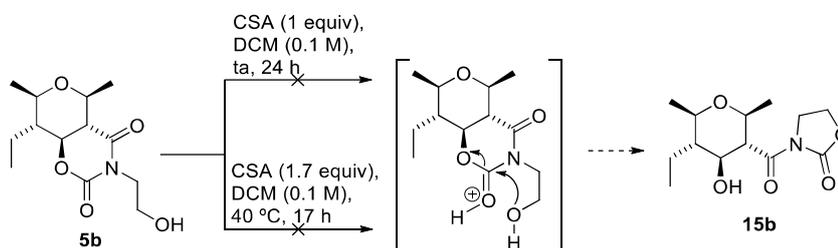
²⁵⁰ (a) Pronin, S. V.; Martínez, A.; Kuznedelov, K.; Severinov, K.; Shuman, H. A.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12172-12184; (b) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621-2632; (c) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345-4348.

²⁵¹ El verbo “derivatizar”, así como sus derivados, no está reconocido por la Real Academia Española, pero su uso en química es común para referirse a “convertir un producto químico en un derivado, es decir, en otro compuesto cuya estructura química sea similar pero que presente propiedades diferentes”.



Esquema 77

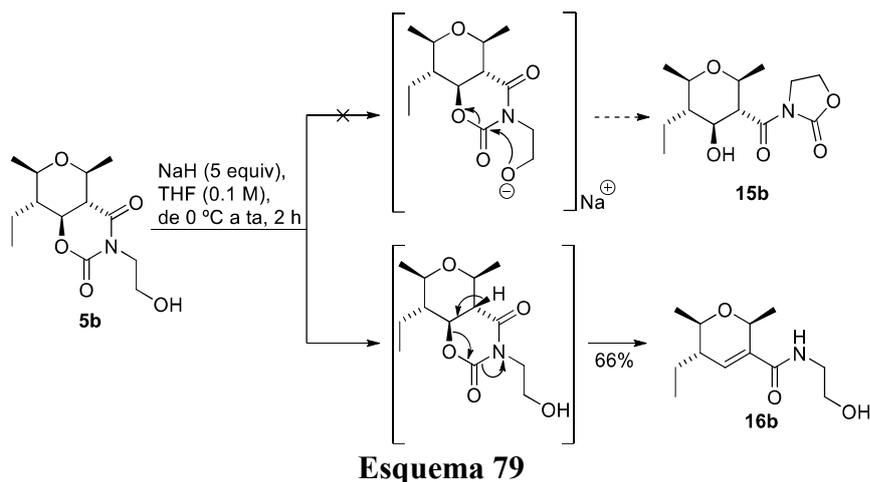
Posteriormente, se seleccionó el THP **5b** para ensayar distintas condiciones de transesterificación. Se creyó que el tratamiento en medio ácido podría favorecer la apertura del anillo de 1,3-oxazin-2,4-diona para generar su isómero de función **15b** (Esquema 78). Sin embargo, el tratamiento con CSA, tanto a temperatura ambiente como a reflujo, mantuvo intacto el biciclo de partida.



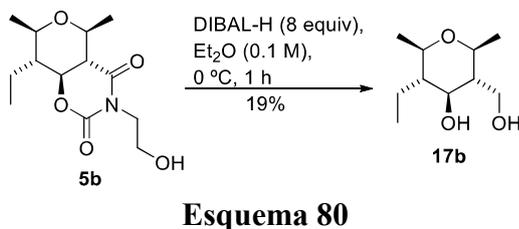
Esquema 78

Simultáneamente, se sometió el mismo sustrato a una transesterificación en medio básico. Al tratar **5b** con un exceso de NaH en THF a 0 °C, se observó la total consumición del biciclo y la formación de un producto mucho más polar. El exhaustivo análisis por NMR reveló que el compuesto obtenido no era el esperado THP **15b**, consecuencia de la búsqueda transesterificación, sino el DHP **16b** (Esquema 79). Este producto se obtuvo debido a que el exceso de NaH permitió la abstracción del protón ácido que ocupa la posición α al carbonilo, con la consecuente reacción de eliminación con pérdida de una molécula de CO₂. Esta reacción de eliminación, similar a una reacción mediada por KHMDS descrita por el grupo de Bull en 2003,²⁵² condujo, con un rendimiento del 66%, al DHP **16b**; este producto es, al fin y al cabo, un derivado no bicíclico del producto **5b**, por lo que satisface el objetivo planteado en el presente apartado.

²⁵² Feuillet, F. J. P.; Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2184-2185.



Seguidamente, se continuó la búsqueda de condiciones de derivatización con la elección de DIBAL-H para ensayar la reducción de los grupos carbonilos presentes en **5b**. Como se recoge en el **Esquema 80**, el tratamiento con un exceso del agente reductor permitió la síntesis del diol **17b**, mucho más polar que el biciclo de partida, con un bajo rendimiento del 19%.



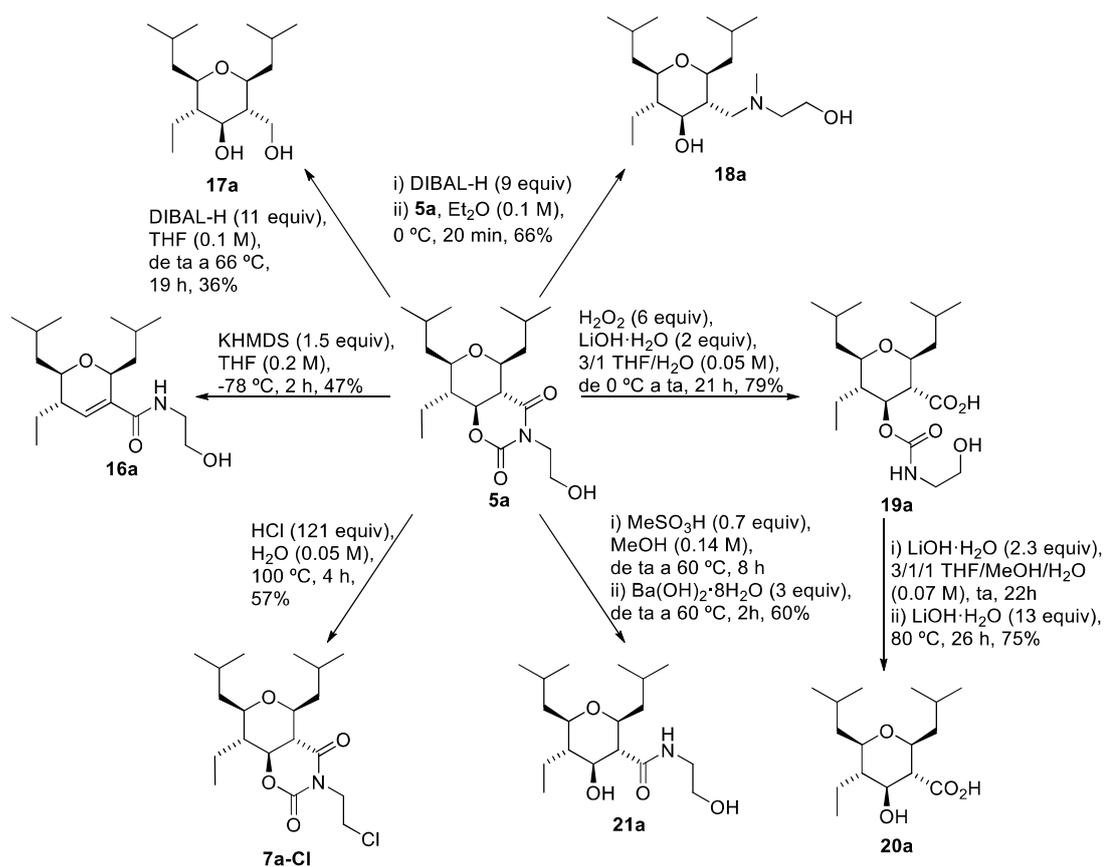
A continuación, se persiguió la síntesis de un β -hidroxiácido mediante la hidrólisis básica de **5b**. Para ello, se ensayaron varias condiciones ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, LiOOH o reflujo con una disolución de NaOH 3.75 M) pero, aunque el análisis por TLC revelaba que el material de partida se consumía, en ningún caso se logró aislar el producto. Esta “desaparición” del producto de las reacciones de hidrólisis, unida al bajo rendimiento obtenido en la reducción con DIBAL-H, nos hizo sospechar que, probablemente, los derivados del biciclo **5b** fuesen demasiado polares, lo que podría implicar su pérdida en los *work-ups* de las reacciones. Para solventar este problema se optó por cambiar el material de partida, recurriéndose al biciclo **5a**, cuyos dos grupos *i*-Bu en las posiciones de cierre de anillo le confieren una menor polaridad, presumiblemente extensible a los derivados que se pudieran obtener a partir de éste. Además, anteriormente se había sintetizado el THP **5a** a gran escala (5.3 g, véase **Esquema 62**), por lo que disponíamos de cantidad suficiente para hacer las reacciones partiendo de, por lo menos, 100 mg, y minimizar así las difícilmente evitables pérdidas de los productos polares que esperábamos obtener. Para nuestro deleite, el biciclo **5a** fue satisfactoriamente transformado en varios derivados con rendimientos generalmente buenos, tal y como se muestra en el **Esquema 81**. En primer lugar, se optó por sintetizar compuestos de tipo **16** y **17** como los descritos en los párrafos anteriores. Así, se ensayó la eliminación en medio básico descrita por el grupo de Bull, lográndose la síntesis del DHP **16a** con un rendimiento del 47%.²⁵² Por su parte, se obtuvo el diol **17a** con un rendimiento del 36% tras el tratamiento de **5a** con un exceso

de DIBAL-H en THF a reflujo.²⁵³ Cuando se repitió la reacción a 0 °C, y con adición lenta del biciclo **5a** sobre el agente reductor, se obtuvo el 4-hidroxi-THP 2,3,4,5,6-pentasustituido **18a**, portador de una amina terciaria en la cadena lateral del C₃, con un rendimiento del 66%; la estructura de este THP, cuya obtención se explica a través de una reducción total de los dos grupos carbonilos, fue confirmada tanto por análisis de masas como por NMR. Con la idea de intentar nuevamente la síntesis de un THP embebido en un β-hidroxiácido, se sometió el biciclo **5a** a una hidrólisis básica descrita en la bibliografía.²⁵⁴ De esta forma, el tratamiento de **5a** con hidroperóxido de litio preparado *in situ* condujo, tras 21 h de reacción, al ácido carboxílico **19a**, portador de un hidroxilo, en forma de carbamato, en su posición β. El grupo carbamato fue exitosamente removido mediante una hidrólisis con LiOH a reflujo, obteniéndose el β-hidroxiácido **20a** con un rendimiento del 59% tras dos pasos de reacción. Los THPs **19a** y **20a** presentaron una solubilidad muy baja en disolventes halogenados. Con **20a** se llevó a cabo un estudio cualitativo de solubilidad en diferentes disolventes deuterados, mostrando la siguiente serie de solubilidad en orden decreciente: DMSO-d₆ >> acetona-d₆ > MeOD >> CDCl₃ > C₆D₆ >>> D₂O (no se disolvió). La derivatización del biciclo **5a** mediante reacciones de hidrólisis básica demostró ser muy dependiente de los reactivos empleados; así, cuando se empleó Ba(OH)₂ en metanol a reflujo,²⁵⁵ la ruptura del anillo de 1,3-oxazinan-2,4-diona condujo, con un rendimiento del 60%, al THP **21a**, portador de un hidroxilo sobre la posición 4 del THP y de una amida secundaria sobre la posición 3. Esta sensibilidad al medio de reacción es muy útil desde el punto de vista sintético, puesto que incrementa la variedad de productos que se pueden obtener a partir de un mismo biciclo **5**. Finalmente, el calentamiento a reflujo de **5a** en una disolución de HCl 6 M permitió obtener el derivado **7a-Cl**, en el que el hidroxilo terminal fue reemplazado por un átomo de cloro, con un rendimiento similar a los obtenidos en la **Tabla 6** (aunque en aquellos casos los compuestos de tipo **7-X** se obtuvieron por medio de una ciclación de Prins mediada por TMSX).

²⁵³ Lange, H.; Huenerbein, R.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Grimme, S.; Hoppe, D. *Synthesis* **2008**, *18*, 2905-2918.

²⁵⁴ Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070-4072.

²⁵⁵ Papillon, J. P. N.; Taylor, R. J. K.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 119-122.



Esquema 81

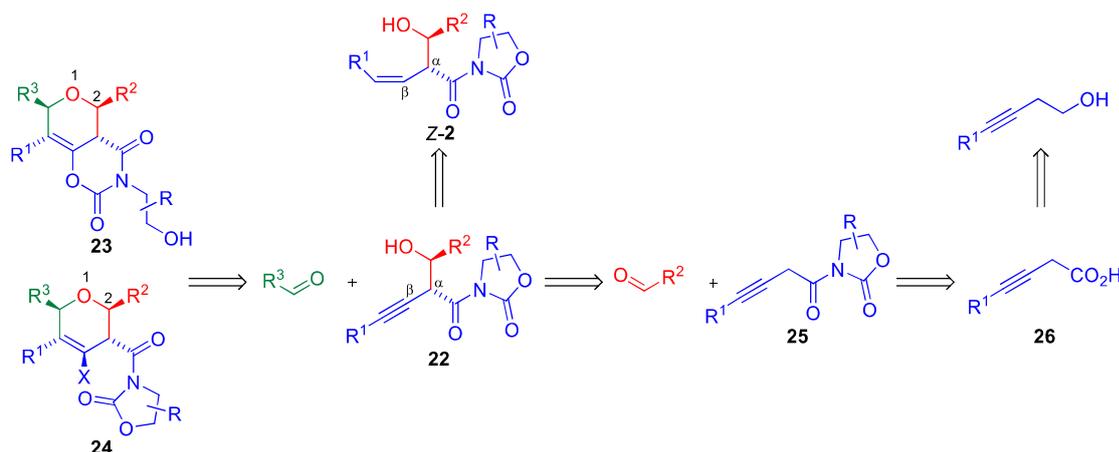
3.10.- Más allá del límite de la ciclación “Evans Aldol-Prins”: exploración de nuevos sustratos

3.10.1.- Utilización de alcoholes homopropargílicos como material de partida

Hasta ahora, la presente memoria ha descrito la utilización de alcoholes homoalílicos como sustratos de la estrategia EAP. Sin embargo, en nuestro grupo de investigación se ha descrito que los alcoholes homopropargílicos, así como los análogos en los que un grupo *N*-tosilo reemplaza al O, son susceptibles de reaccionar en una ciclación de Prins, mediada por el sistema Fe(acac)₃/TMSCl, para generar 3,6-dihidro-2*H*-piranos (DHPs).^{37d} Con la idea de extender nuestra metodología EAP a estos sustratos, se ideó la retrosíntesis mostrada en el **Esquema 82**. Cabría esperar que la ciclación de Prins del alcohol homopropargílico **22**, portador de una *N*-acil oxazolidin-2-ona, condujera a DHPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos, ya sea en forma de compuestos bicíclicos **23**, análogos a los ampliamente descritos **5**, o en la forma “no bicíclica” (**24**), semejante a la que presentan los THPs **1**, **9** y **10**, también sintetizados en apartados anteriores. Además de su interés como sustrato para ciclación de Prins, el aldol **22** también puede actuar como precursor de la familia de aldoles *Z*-**2**, aparentemente accesibles a partir de aquel mediante una hidrogenación con el catalizador de Lindlar.²⁵⁶ Tal como se

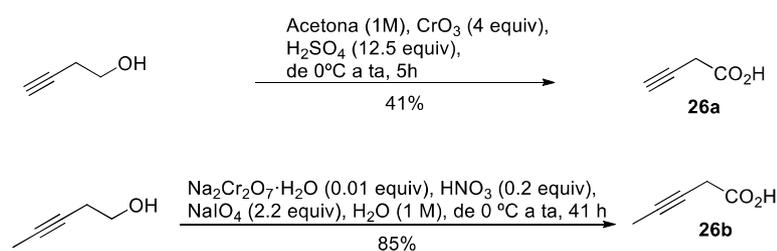
²⁵⁶ Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89-92.

discutió en la entrada 7 de la **Tabla 3**, la obtención de estos *Z*-aldoles, a partir de la adición aldólica de Evans de las correspondientes *N*-acil oxazolidin-2-onas **3**, resultó ser problemática puesto que ocurría una isomerización parcial en el medio de reacción, obteniéndose una mezcla, muy difícil de separar, de los aldoles con olefinas *E* y *Z*. Por tanto, la posibilidad de que los aldoles **22** actúen como precursores de los aldoles *Z*-2 otorga un valor añadido a estas estructuras. La síntesis de **22** se plantea a partir de una adición aldólica de Evans sobre la *N*-acil oxazolidin-2-ona **25**, obtenible a partir del ácido β,γ -insaturado **26**, que a su vez se puede sintetizar mediante la oxidación del correspondiente alcohol.



Esquema 82

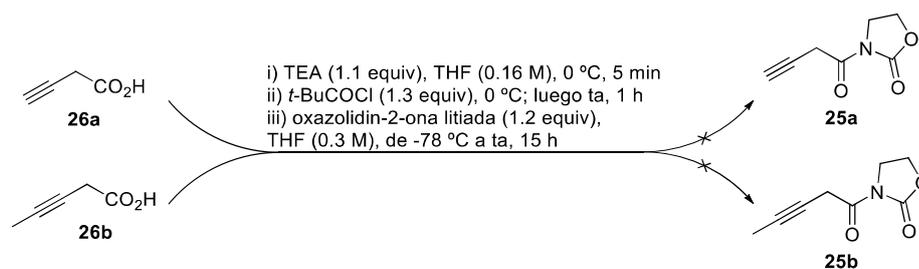
En primer lugar se abordó la síntesis de los ácidos **26a** ($R^1 = H$) y **26b** ($R^1 = Me$) mediante oxidación drástica de los alcoholes precursores (**Esquema 83**). La oxidación de Jones, mediada por un exceso de CrO_3 , del 3-butin-1-ol condujo al ácido carboxílico **26a** con un rendimiento del 41%.²⁵⁷ Por su parte, la oxidación del 3-pentin-1-ol al ácido **26b** se logró con un rendimiento del 85%, empleando el sistema catalítico oxidante $Na_2Cr_2O_7/HNO_3$, que se regenera por acción del $NaIO_4$ (lo que implica usar una cantidad menor del altamente tóxico compuesto de Cr hexavalente).¹⁴²



Esquema 83

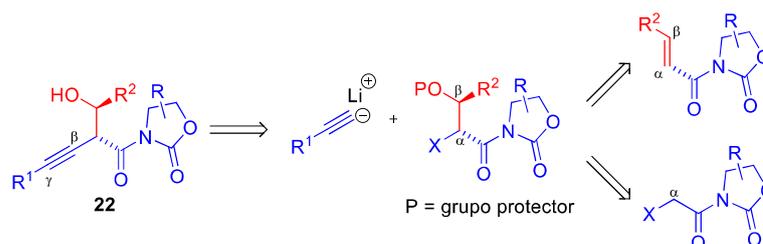
Los ácidos **26a** y **26b** fueron tratados, de forma independiente, bajo las condiciones de formación de *N*-acil oxazolidin-2-ona descritas en la **Tabla 2**. Desafortunadamente, se observó una total descomposición del sustrato en ambos casos, por lo que los productos **25** no pudieron ser obtenidos (**Esquema 84**).

²⁵⁷ (a) Manley, D. W.; Walton, J. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5394-5397. Para el procedimiento original, ver: (b) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.



Esquema 84

Por tanto, los futuros trabajos que se orienten a la síntesis de DHPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos, mediante aplicación de la estrategia EAP, deben partir de la búsqueda de unas condiciones de reacción adecuadas para la obtención del alcohol homopropargílico **22**. Por ejemplo, el **Esquema 85** plantea su obtención a partir del acoplamiento de un alquino de litio con una α -halo- β -hidroxi-*N*-acil oxazolidin-2-ona, cuyo grupo hidroxilo se encuentra convenientemente protegido. En la medida de nuestro conocimiento, existe un único precedente de este tipo de reacción involucrando a un sustrato portador de una *N*-acil oxazolidin-2-ona, obteniéndose, además, un rendimiento excelente.²⁵⁸ La obtención del aldol se plantea a través de una bromohidroxilación asimétrica de una *N*-acil oxazolidin-2-ona α,β -insaturada,²⁵⁹ o bien mediante una adición aldólica.²⁶⁰



Esquema 85

3.10.2.- Aproximación a la síntesis de oxepanos

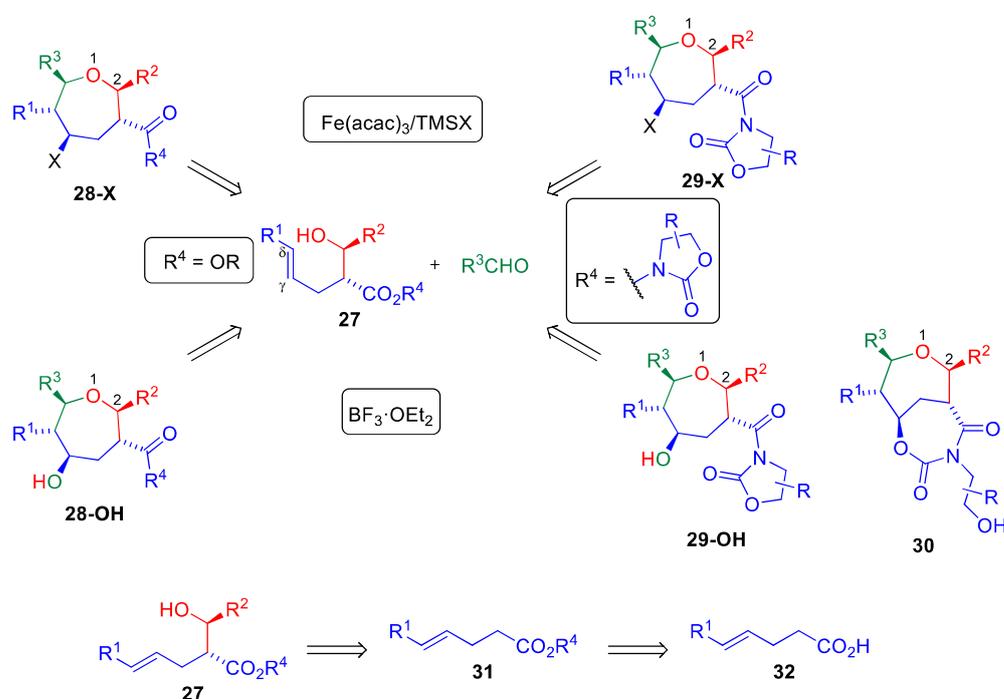
En nuestro grupo de investigación también se ha aplicado la ciclación de Prins a la síntesis de oxepanos.^{38a} Por tanto, una expansión lógica de la metodología EAP aquí desarrollada es su aplicación a la síntesis de oxepanos polisustituídos. Como se refleja en el **Esquema 86**, el sustrato clave para acceder a distintos oxepanos a través de la estrategia EAP es un alcohol γ,δ -insaturado tipo **27**, donde el grupo R^4 en α puede ser tanto un grupo éster como un grupo oxazolidin-2-ona. A partir de un aldol tipo **27** con $R^4 = OR$, cabría esperar que la ciclación EAP condujera a oxepanos tipo **28**, siendo el sustituyente sobre la posición 5 un halógeno o un hidroxilo en función de cuál de las dos condiciones optimizadas hasta ahora se empleen (el sistema $Fe(acac)_3/TMSX$ para el primer caso, y $BF_3 \cdot OEt_2$ para el segundo). Por su parte, la aplicación del tándem $Fe(acac)_3/TMSX$ al aldol **27** ($R^4 = N$ -acil oxazolidin-2-ona) podría habilitar el acceso a un 5-halo-oxepano tal como **29-X**, de forma análoga a como se

²⁵⁸ Li, Y.; Zhou, F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279-282.

²⁵⁹ George, S.; Narina, S. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1375-1378.

²⁶⁰ Son, J. B.; Hwang, M.; Lee, W.; Lee, D.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3897-3900.

planteó inicialmente el protocolo EAP sobre alcoholes β,γ -insaturados para generar 4-halo-THPs (**Esquema 47**). Aunque, por otra parte, y tal y como realmente ocurrió al llevar a la práctica la estrategia EAP sobre aquellos sustratos, no hay que descartar la posibilidad de que los productos obtenidos puedan ser **29-OH** o, incluso, **30**, si extrapolamos la exitosa obtención de los biciclos **5**, formados por dos ciclos de seis miembros fusionados entre sí. La utilización de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como promotor de la ciclación de Prins también podría conducir, siempre y cuando el aldol de partida **27** presente un comportamiento similar al mostrado por los aldoles **2**, a los oxepanos **29-OH** y **30**. En cualquier caso, la obtención de cualquiera de los oxepanos vislumbrados en el **Esquema 86** sería sintéticamente muy interesante, así como un estudio similar al desarrollado durante esta memoria con sus análogos bicíclicos **5** (influencia de los sustituyentes, análisis de la estereoquímica, estudio de la diastereoselectividad, etc.). Por tanto, y siguiendo la analogía de la secuencia sintética planteada en esta memoria, se propuso la síntesis de los aldoles **27** mediante una adición aldólica del correspondiente compuesto carbonílico β,γ -insaturado **31**, obtenible a su vez a partir de un ácido tipo **32** (**Esquema 86**).



Esquema 86

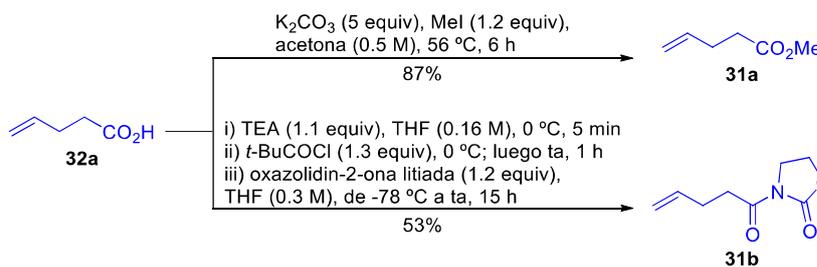
Una vez marcado el objetivo, se comprobó si existía algún producto con la estructura **31** que fuese comercial. Descubrimos que el 4-pentenoato de metilo (**31a**) tiene un precio de 62.20 €/g, mientras que su precursor, el ácido 4-pentenoico (**32a**), se puede adquirir por 0.55 €/g.²⁶¹ Por tanto, se adquirió el ácido carboxílico y se abordó la síntesis del éster **31a**²⁶² a partir de él mediante una reacción de esterificación,²⁶³ además, a partir del mismo ácido se pudo

²⁶¹ Precios consultados en la web de Sigma-Aldrich® el 9 de febrero de 2016, tomando en cuenta el tamaño de envase que presenta la mejor relación €/g.

²⁶² Falck, J. R.; Kumar, P. S.; Reddy, Y. K.; Zou, G.; Capdevilla, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7211-7212.

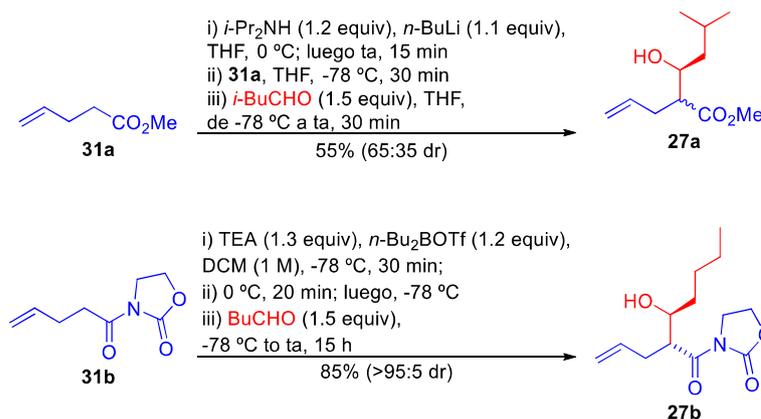
²⁶³ Se obtuvo **31a** con un rendimiento muy bueno, aunque el producto no se pudo secar completamente en el rotavapor debido a que su punto de ebullición, 125 °C, es considerablemente pequeño

obtener, con un rendimiento del 53%, la *N*-acil oxazolidin-2-ona **31b** siguiendo el procedimiento ya descrito (**Esquema 87**).¹³²



Esquema 87

A continuación se llevó a cabo la adición aldólica sobre los dos compuestos carbonílicos **31a** y **31b** (**Esquema 88**). El éster metílico **31a** se trató con LDA preparado *in situ* y, a continuación, se le añadió *i*-BuCHO. De esta forma se pretendía sintetizar el aldol **27a** de forma no diastereocontrolada, lo que permitiría aislar los diastereómeros *syn* y *anti*, y disponer así de dos sustratos diferentes con los que llevar a cabo la ciclación de Prins. No obstante, la cromatografía por columna no permitió separar los dos diastereómeros, indistinguibles también mediante análisis por TLC. El análisis de la mezcla por NMR ratificó que, efectivamente, se había formado los dos aldoles y, aunque no se pudo determinar qué señales eran del *syn* y cuáles eran del *anti*, se estableció que se encontraban en proporción 1.9/1, de acuerdo a la comparación de la integral de varias señales distinguibles y asociables a cada uno de los dos productos (por ejemplo, los H de los OMe y, especialmente, los H de los carbonos inmediatamente unidos al OH). La *N*-acil oxazolidin-2-ona **31b** se sometió a las condiciones de adición aldólica de Evans,¹³¹ por lo que el *syn*-aldol **27b** fue obtenido diastereoselectivamente y, además, con muy buen rendimiento, aunque una pequeña parte del material de partida **31b** no reaccionó y no se pudo separar del aldol final por cromatografía en columna.²⁶⁴

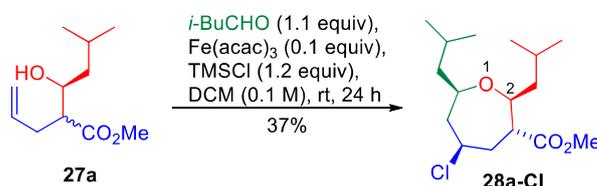


Esquema 88

Para ensayar si estos aldoles eran susceptibles de formar oxepanos vía ciclación de Prins, se escogió **27a** como material de partida. Como aldehído, y dado que éste era el primer ensayo y se partía de una mezcla de diastereómeros como material de partida, se eligió

²⁶⁴ El remanente del material de partida no supone un problema desde el punto de vista sintético, puesto que se ha comprobado en varias ocasiones que la presencia de restos de *N*-acil oxazolidin-2-onas en los aldoles no interfieren en las ciclaciones de Prins.

i-BuCHO para evitar la formación de subproductos de intercambio de cadenas laterales, en caso de que el reagrupamiento oxonia-Cope tuviera especial incidencia. Como promotor de la ciclación de Prins se optó por el sistema Fe(acac)₃/TMSCl (**Esquema 89**). El seguimiento de la reacción se efectuó mediante análisis por TLC, que desde los 10 min reveló la formación de un producto más apolar que el material de partida; a las 6 h parecía haber más cantidad del producto apolar, pero aún quedaba mucho material de partida; la TLC realizada a las 24 h mostraba aún mucho material de partida, así que la reacción se detuvo para analizar el nuevo producto apolar. El análisis del crudo por ¹H-NMR fue esperanzador, ya que aparecían nuevas señales con desplazamientos típicos de H de cierre de anillo; no obstante, lo más llamativo fue comprobar cómo había variado la cantidad relativa de los dos aldoles de partida: la proporción 1.9/1 inicial había dado paso a una relación 1/1, lo que indicaba que uno de los diastereómeros había reaccionado con mayor rapidez que el otro. Alentados por esos resultados, el crudo fue purificado y el producto de la reacción, obtenido con un rendimiento del 37% (74% en base al material de partida recuperado), fue identificado como **28a-Cl**: el análisis por NMR reveló que se trataba de un oxepano, mientras que la espectrometría de masas confirmó la presencia de un átomo de cloro. El análisis espacial del compuesto mediante GOESY nos indicó que la estereoquímica relativa de la molécula es la reflejada en el **Esquema 89**, lo que implicaba que el diastereómero que se había formado mayoritariamente en la aldólica era el *syn* y que, además, éste reaccionó en la ciclación de Prins de forma preferente al diastereómero *anti*. Definitivamente, este primer resultado es muy estimulante de cara a investigar la aplicación de la secuencia EAP a la síntesis de oxepanos. Los trabajos venideros deben incluir, obligatoriamente, el estudio detallado de la estrategia EAP con el aldol **27b**.



Esquema 89

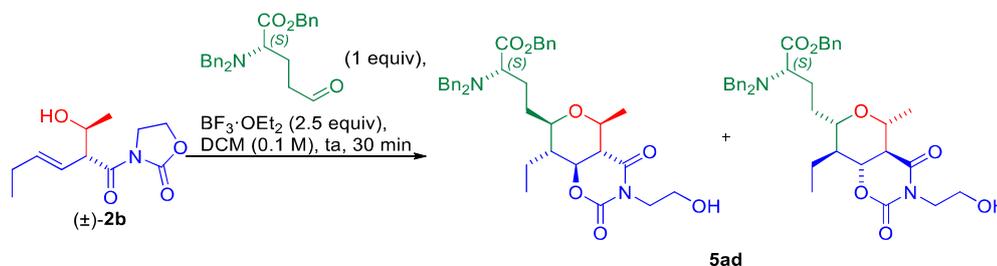
3.10.3.- Aproximación a la síntesis de THPs enantioenriquecidos

Todos los THPs polisustituídos sintetizados a lo largo del presente capítulo han sido obtenidos como mezclas racémicas. Por tanto, la evolución lógica del protocolo EAP es su extrapolación a la síntesis de THPs enantiopuros. En primer lugar, se planteó llevar a cabo la ciclación de Prins con el aldol racémico *syn*-**2b** y un aldehído quiral, de forma que los dos productos de la reacción fuesen diastereómeros entre sí y, por tanto, potencialmente separables por cromatografía. Como aldehído quiral se seleccionó (*S*)-2-(dibencilamino)-5-oxopentanoato de bencilo, descrito en la bibliografía²⁶⁵ y, además, previamente utilizado en nuestro grupo de investigación.²⁶⁶ Tras 30 min de reacción, representada en el **Esquema 90**, el análisis por ¹H-NMR del crudo de la reacción reveló la total consumición tanto del aldol como del aldehído,

²⁶⁵ Rodríguez, M.; Taddei, M. *Synthesis* **2005**, 3, 493-495.

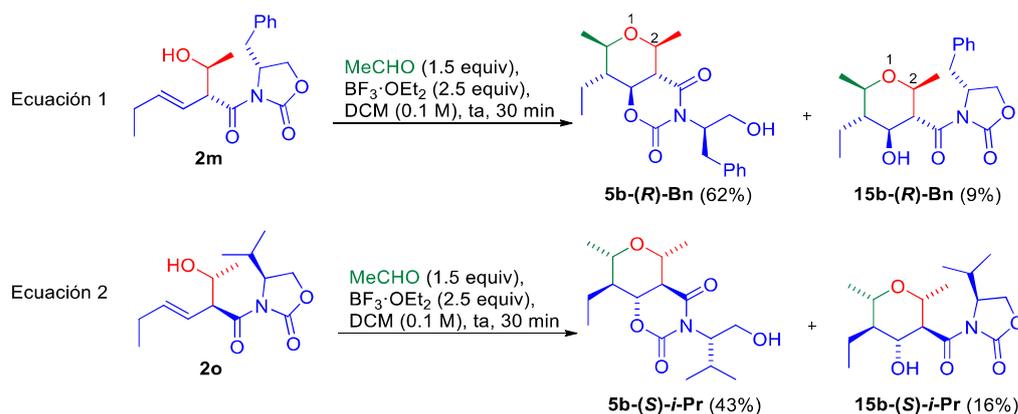
²⁶⁶ Silveira-Dorta, G.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Synlett* **2014**, 25, 2166-2170.

y la aparición de señales típicas de biciclo. El análisis del crudo por TLC reveló la aparición de una serie de productos, con casi idéntico R_F , ligeramente más apolares que el aldol de partida. Tras la purificación por columna cromatográfica, uno de los productos fue satisfactoriamente identificado como el biciclo **5ad**, obtenido con un rendimiento del 38% y, además, ópticamente activo, tal y como se esperaba. No obstante, no fuimos capaces de aislar su diastereómero de la compleja mezcla de productos obtenida en la reacción, ni de determinar cuál de los dos posibles diastereómeros era realmente el producto **5ad**.



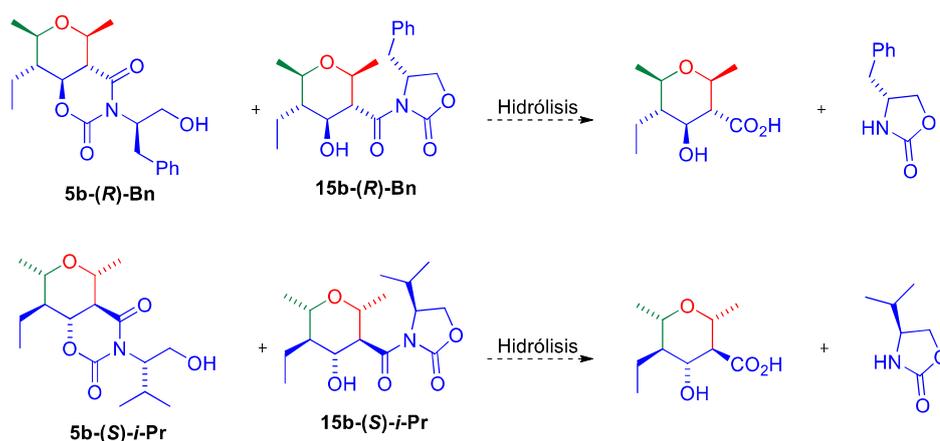
Sin embargo, la metodología EAP se diseñó pensando en el acceso a THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos quirales sin necesidad de recurrir al uso de aldehídos enantiopuros. Como ya se discutió ampliamente en el apartado “3.1.3.- Síntesis de los aldoles”, la utilización de oxazolidin-2-onas quirales en las adiciones aldólicas de tipo Evans permite la creación de dos centros estereogénicos contiguos con total estereocontrol; de esa forma se obtuvieron los cinco aldoles **2l-2p**, y el objetivo de este apartado es estudiar su comportamiento cuando son sometidos a nuestras condiciones optimizadas para la ciclación de Prins. Así, la ciclación de Prins del aldol **2m** con etanal permitió obtener el esperado biciclo **5b-(R)-Bn** con un rendimiento del 62%, pero también condujo al inédito aislamiento, con un 9% de rendimiento, del THP **15b-(R)-Bn** (Esquema 91, ecuación 1).²⁶⁷ Se decidió referirnos a este último producto, isómero de función del biciclo, como un THP-*N*-acil oxazolidin-2-ona (THP-Xc en lo sucesivo, donde Xc representa al auxiliar quiral). Curiosamente, estos THPs-Xc 2,3,4,5,6-pentasustituidos (**15**) eran los que intentamos obtener, sin éxito, a través de la transesterificación de los biciclos **5** (Esquema 78 y Esquema 79). Los THPs tipo **15** no habían sido detectados en ninguna de las ciclaciones de Prins anteriormente estudiadas, por lo que se razonó que la naturaleza quiral del motivo oxazolidin-2-ona estaba implicada en su obtención. Al llevar a cabo la ciclación de Prins entre el etanal y el aldol **2o**, en el que la oxazolidin-2-ona presenta un grupo *i*-Pr en vez de un grupo Bn, se obtuvieron nuevamente tanto el producto bicíclico (43%) como el THP-Xc (16%), tal y como se refleja en la ecuación 2 del Esquema 91. Los análisis por GOESY confirmaron que ambos THPs presentaban todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales, de forma análoga a cuando se empleaban sustratos no quirales.

²⁶⁷ Para la numeración de los THPs enantioenriquecidos se ha tomado como base la numeración de sus análogos no quirales, y se le ha añadido al nombre el grupo funcional, así como la estereoquímica del mismo, que portaba originalmente la oxazolidin-2-ona. De esta forma se pueden localizar más fácilmente las familias de compuestos, p. ej., **5b**, **5b-(R)-Bn** y **5b-(S)-i-Pr** corresponden a biciclos con $R^1 = Et$ y $R^2 = R^3 = Me$.



Esquema 91

En ambos casos, los compuestos tipo THP-Xc fueron sólo ligeramente más apolares que los biciclos, y su total separación por cromatografía en columna fue engorrosa, pero posible. Sin embargo, hay que señalar que tanto los biciclos como los THPs-Xc obtenidos en esas dos reacciones incluyen en su estructura un THP 2,3,4,5,6-pentasustituido con idénticos sustituyentes en las posiciones 2, 5 y 6; además, tal y como se refleja en el **Esquema 92**, cabe esperar que la hidrólisis básica²⁶⁸ de ambos THPs conduzca a un mismo producto, por lo que se podría trabajar con la mezcla de ambos sin necesidad de separarlos. Además, dichas hidrólisis permitirían, por un lado, la recuperación de los auxiliares quirales y, por otro lado, la obtención de dos productos que serían enantiómeros entre sí. Por tanto, se puede considerar que las ciclaciones de Prins del **Esquema 91** han sido tan exitosas como sus precedentes no quirales, ya que la suma de los dos THPs obtenidos en cada reacción alcanza rendimientos del 71% y del 59%, respectivamente. Además, todos los THPs recogidos en dicho esquema presentaron actividad óptica, aunque no se realizaron estudios para comprobar si había ocurrido racemización durante el proceso. Trabajos futuros sobre la variante quiral del protocolo EAP versarán sobre la hidrólisis planteada en el **Esquema 92** para poder determinar, vía HPLC quiral de los enantiómeros obtenidos en esas reacciones, la eficacia estereoquímica del proceso.



Esquema 92

En cualquier caso, la separación de los productos fue obligatoria para poder confirmar sus estructuras, lo que no resultó, en absoluto, trivial: por ejemplo, un primer vistazo a los

²⁶⁸ En las condiciones en las que se sintetizó **20a**, véase el **Esquema 81**.

espectros de **5b-(R)-Bn** y **15b-(R)-Bn** (Figura 41) revela que, efectivamente, son estructuras distintas, pero se antoja complicado distinguir qué espectro corresponde a cada estructura. Por tanto, se planteó llevar a cabo una búsqueda, mediante NMR, de señales que pudieran ser utilizadas para catalogar cualquier producto quiral de Prins como biciclo **5** o como THP-Xc **15**. En la Figura 41 se muestra una comparación de la zona entre 1.8 y 5.0 ppm de los espectros de ^1H -NMR de los cuatro THPs antes mencionados, así como del biciclo racémico **5b**. En este momento es importante señalar una característica que se observó en los experimentos HMBC tanto del compuesto **5b** como de otros muchos biciclos racémicos: en ningún caso se observó correlación entre el H sobre la posición 4 del THP y el carbonilo del carbamato. Desafortunadamente, tampoco se observó dicha correlación en los biciclos **5b-(R)-Bn** y **5b-(S)-i-Pr**: esa correlación hubiese sido clave para poder distinguir los biciclos **5** de los THPs-Xc **15**, en los cuáles la enorme distancia entre H_4 y el carbonilo del carbamato impediría la correlación espacial a larga distancia. Sin embargo, el protón del hidroxilo sí presentó una notable diferencia en los compuestos tipo **15** respecto a los biciclos **5**: en los THPs-Xc **15**, dicho protón se presenta muy bien definido como un doblete y no como la típica señal ancha característica de los alcoholes; tanto el valor de la constante J como las correlaciones COSY con el H_4 y HMBC con los C_3 y C_4 permitieron la correcta identificación del alcohol secundario sobre la posición 4 del THP. Por su parte, en los compuestos bicíclicos **5b-(R)-Bn** y **5b-(S)-i-Pr**, el protón del alcohol presenta correlación COSY con uno de los protones unido al metileno sobre el que se encuentra el hidroxilo. La Figura 41 recoge también la gran diferencia observada en el desplazamiento químico de H_3 , según si forma parte del biciclo o del THP-Xc (hasta 1.68 ppm de diferencia en los compuestos **5b-(R)-Bn** y **15b-(R)-Bn**).

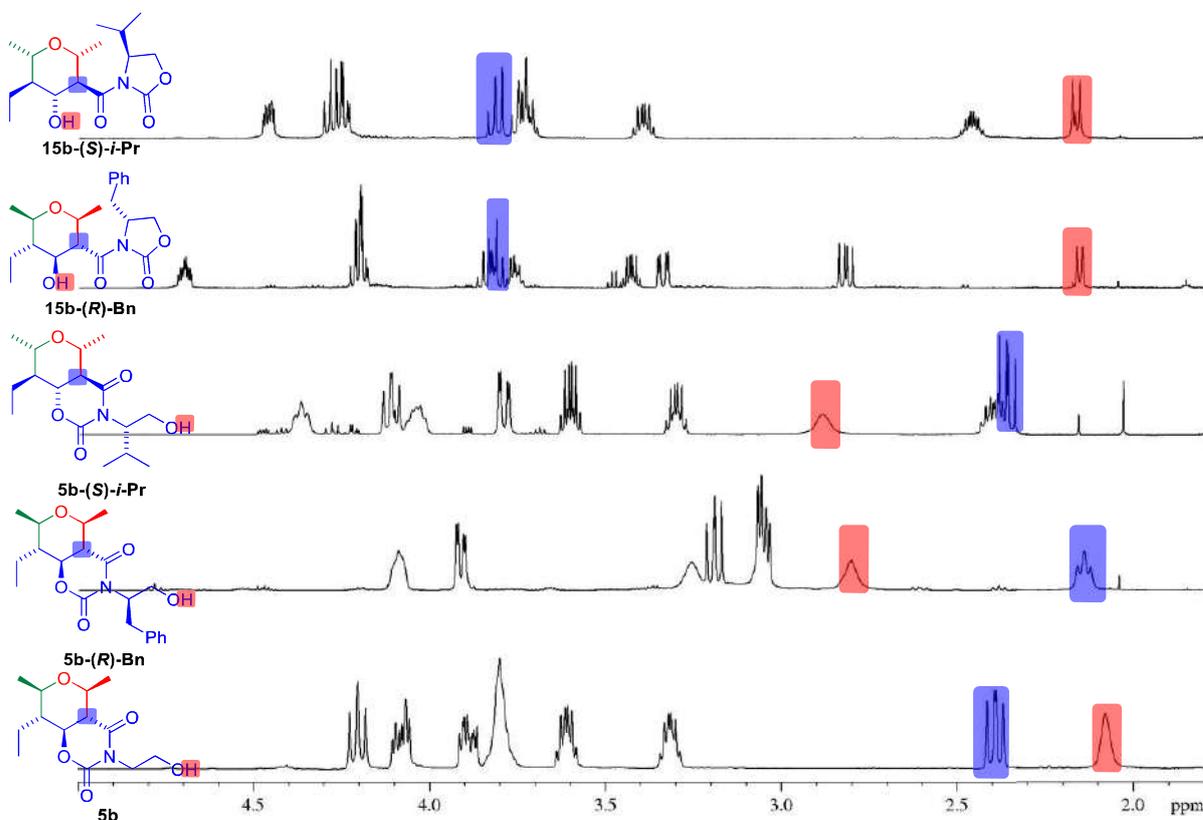


Figura 41

La comparación de los espectros de ^{13}C -NMR de los mismos productos también reveló una serie de diferencias entre los bicíclicos y los THPs-Xc. En la **Figura 42** se muestra una ampliación de la zona comprendida entre 45 y 77 ppm. Es llamativo que los C_2 , C_4 y C_6 de los compuestos bicíclicos **5** aparezcan más separados que sus homólogos de los compuestos **15** (las tres señales se distribuyen a lo largo de 8 ppm en el primer caso, y de menos de 2 ppm en el segundo); sin embargo, esta característica no es muy fiable como pista general para la discriminación entre una estructura tipo **5** o tipo **15**, ya que los desplazamientos de esos carbonos, especialmente los de los C_2 y C_6 , son bastante dependientes de la naturaleza de sus sustituyentes. Aún más llamativa es la diferencia de desplazamiento químico del C_5 (unos 4 ppm) y, sobre todo, del C_3 (unos 6 ppm), generalmente más insensible a la naturaleza de los sustituyentes que porta el THP. De hecho, tal y como se detallará en el párrafo siguiente, la **Tabla 18** recopila los desplazamientos de dicho carbono en los 36 bicíclicos tipo **5** sintetizados hasta el momento, y a partir de ellos se puede calcular un valor medio de $\delta = 48.4 \pm 1.6$ ppm; por tanto, la diferencia del desplazamiento del C_3 en los THPs-Xc respecto a los bicíclicos sí resulta significativa. No obstante, y retomando la **Figura 42**, lo realmente sorprendente de los espectros de ^{13}C -NMR de los bicíclicos enantioenriquecidos es la ausencia de la señal del CH en la posición α al N: sólo al ampliar la línea base se vislumbra una diminuta señal, con un aspecto algo ensanchado, similar al de las señales anchas de los alcoholes en ^1H -NMR. Los espectros de masas de alta resolución confirmaron que nos encontrábamos ante una molécula con la masa esperada, por lo que se llevó a cabo un análisis más detallado de los espectros de NMR. Se encontró que, dependiendo del bicíclico quiral, en ocasiones el DEPT90, el HSQCed o, incluso el HMBC, indicaban sutilmente que esa señal ancha debía corresponder al CH directamente unido al N. Una mayor nitidez se consiguió al registrar el espectro de ^{13}C -NMR a 320 K y empleando C_6D_6 como disolvente, aunque las señales conflictivas nunca se resolvieron con la claridad del resto de señales.

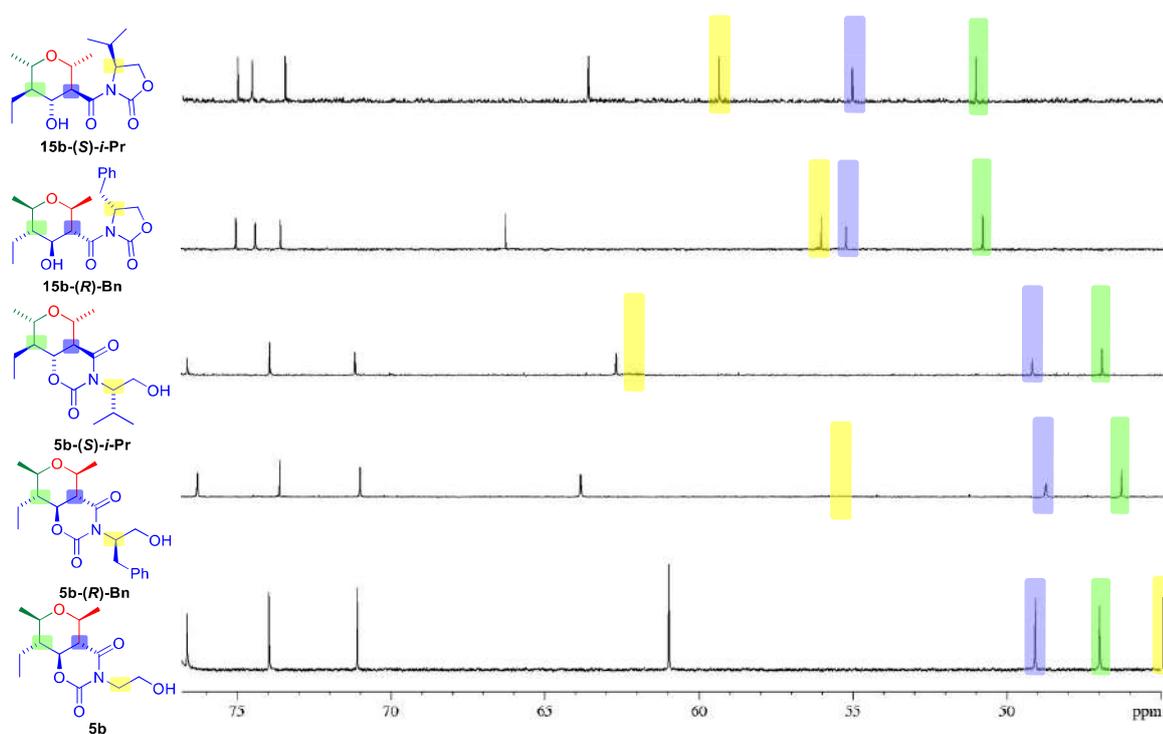


Figura 42

Finalmente, la ampliación de la zona comprendida entre 140 y 180 ppm del espectro de ^{13}C -NMR, recogida en la **Figura 43**, muestra una interesante diferencia en el desplazamiento que presentan los carbonilos de los bicíclicos **5** y de los THPs-Xc **15**. Sin embargo, para poder destacar la enorme utilidad de dicha diferencia, es necesario recopilar algunos desplazamientos de los 36 bicíclicos **5** sintetizados hasta ahora: en la **Tabla 18** se muestran todos los desplazamientos de los carbonilos del carbamato (C_2) y de la amida (C_4), así como los de los carbonos que constituyen la posición 3 del THP (C_{4a}).²⁶⁹ A partir de estos desplazamientos que muestran los compuestos bicíclicos, se puede calcular un valor medio $\delta = 152.3 \pm 0.3$ ppm para el C_2 y $\delta = 169.3 \pm 0.7$ ppm para el C_4 . Por tanto, el mayor desplazamiento encontrado en los carbonilos de los THPs-Xc **15** constituye una característica muy útil para distinguir estas estructuras de los bicíclicos **5**.

Tabla 18. Recopilación de los desplazamientos de ^{13}C -NMR más característicos de los bicíclicos **5 y de los THPs-Xc **15****

THP	δC_2	δC_4	δC_{4a}	THP	δC_2	δC_4	δC_{4a}
5a	152.5	169.6	48.0	5q	152.3	169.2	47.3
5b	152.3	169.3	49.1	5r	152.1	169.0	48.5
5c	152.4	169.4	49.2	5s	152.1	168.9	48.8
5d	152.4	169.4	49.2	5t	152.1	169.0	48.8
5e	152.4	169.3	49.1	5u	151.3	168.4	43.7
5f	152.3	169.2	49.1	5v	152.5	170.0	42.4
5g	152.0	168.9	48.7	5w	152.4	169.6	47.4
5h	152.3	169.3	49.0	5x	152.4	169.5	47.8
5h'	152.7	169.7	50.0	5y	152.3	169.4	46.8
5i	152.2	169.1	49.0	5z	152.3	169.3	47.3
5j	152.1	169.0	49.0	5aa	152.4	169.4	49.2
5k	152.1	168.9	49.0	5ab	152.5	169.5	47.2
5l	152.1	169.0	49.0	5ac-Bn	152.2	169.1	49.1
5m	152.3	169.2	49.1	5ac	153.2	173.0	51.9
5m'	152.4	169.2	49.2	5ad	152.4	169.3	49.1
5n	152.5	169.5	47.5	5b-(R)-Bn	151.9	169.4	48.8
5o	152.5	169.6	47.6	5b-(S)-i-Pr	152.3	169.8	49.3
5p	152.2	168.5	48.3	15b-(R)-Bn	154.4	174.2	55.3
5p'	152.0	168.4	48.3	15b-(S)-i-Pr	155.2	174.0	55.1

²⁶⁹ En esta ocasión, la numeración se corresponde, por comodidad a la hora de comparar con la numeración de las moléculas que se recoge en el apartado “5.- *Experimental section*”, con la de aquella sección, que está basada en el nombre IUPAC de los compuestos.

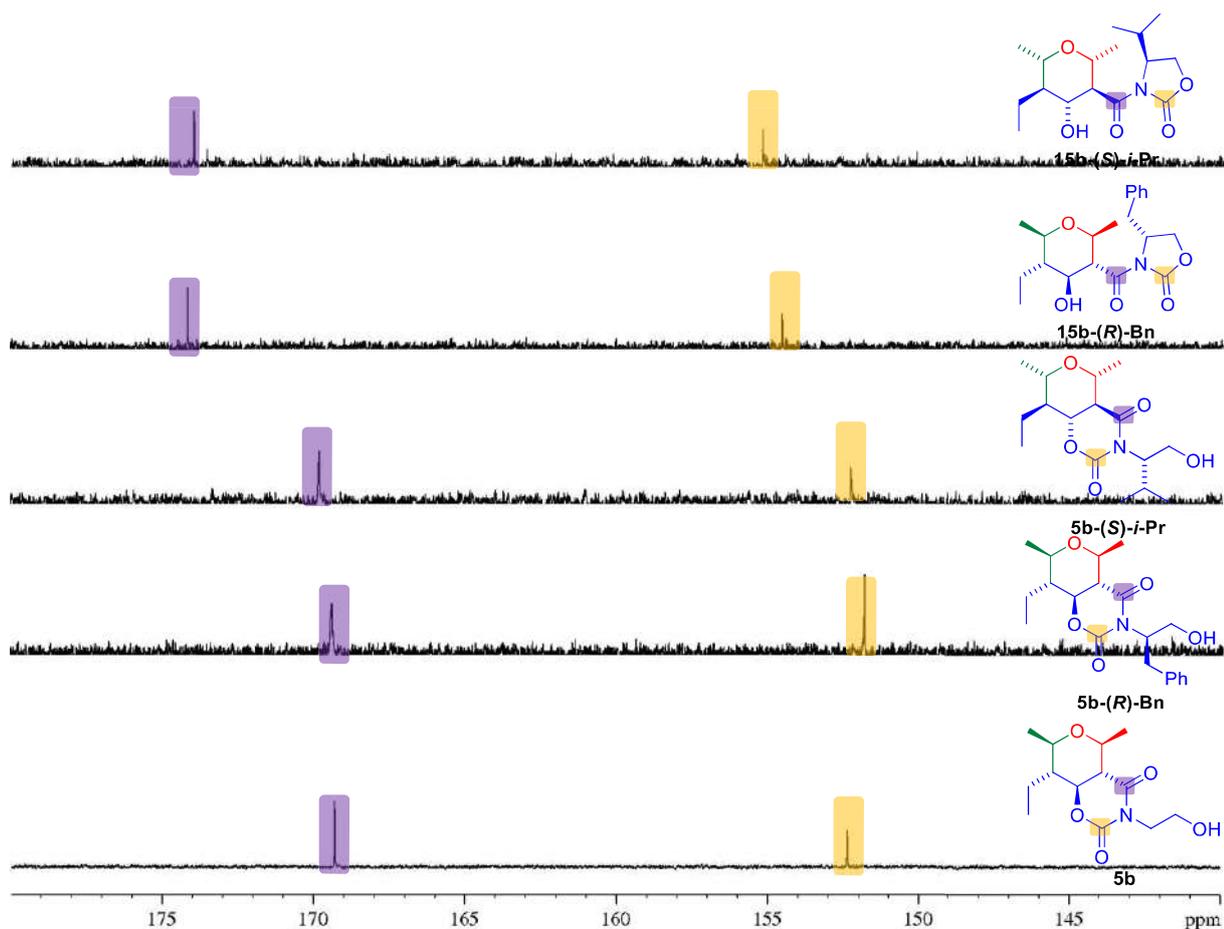


Figura 43

Otra diferencia entre los bicíclicos **5b** y los THPs-Xc **15b** radica en su aspecto: tanto unos como otros son aceitosos, pero los segundos son apreciablemente más viscosos que los primeros, llegando incluso a solidificar a baja temperatura. Evidentemente, la naturaleza líquida o sólida de estos compuestos dependerá de los sustituyentes que porten, pero dado un bicíclico y un THP-Xc con los mismos sustituyentes, resulta muy útil esta observación como primera aproximación a la discriminación entre una estructura u otra. Más interesante, por su carácter no dependiente de los sustituyentes, es el patrón de fragmentación observado en la espectrometría de masas de baja resolución. Por ejemplo, los bicíclicos quirales **5** suelen presentar un pico correspondiente a la pérdida del fragmento CH_2OH , y otro correspondiente a la ganancia de dos unidades de masa más la pérdida de la cadena unida al N; curiosamente, en los bicíclicos **5** no quirales, esas fragmentaciones no aparecían. Por su parte, en los THPs-Xc **15** aparecen picos correspondientes a la pérdida de la oxazolidin-2-ona o de la *N*-acil oxazolidin-2-ona; estas pérdidas son más posibles en los THPs-Xc **15** que en los bicíclicos **5**, ya que en aquellos la oxazolidin-2-ona está formando parte del sistema bicíclico y no es tan sencilla su ruptura. Todos esos picos correspondientes a fragmentaciones características de un tipo de THP (ya sea bicíclico o THP-Xc) aparecen, en ocasiones, en los espectros de masas del otro isómero, aunque en esos casos la intensidad de las señales es mucho menor.

En la **Figura 44** se resumen todas las características, detalladas a lo largo de los párrafos anteriores, que son propias de los dos tipos de isómeros. El resto de THPs quirales sintetizados,

que se discutirán a continuación, satisfacen dichas características, lo que demuestra el carácter general de las mismas y su utilidad para la determinación estructural de estos compuestos.

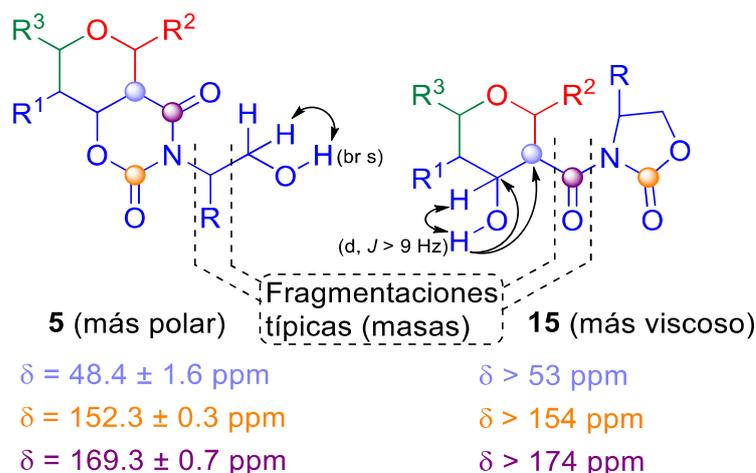
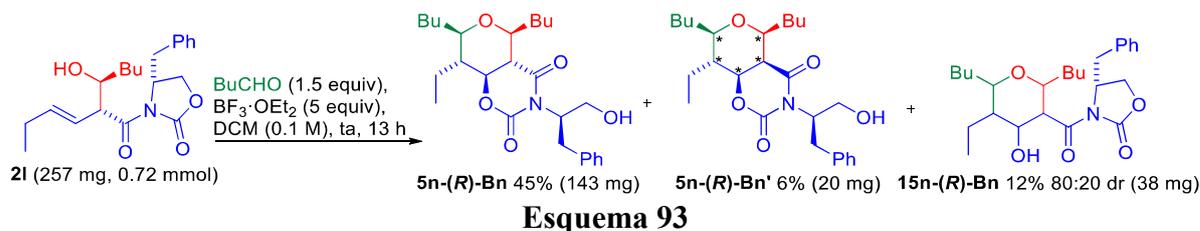


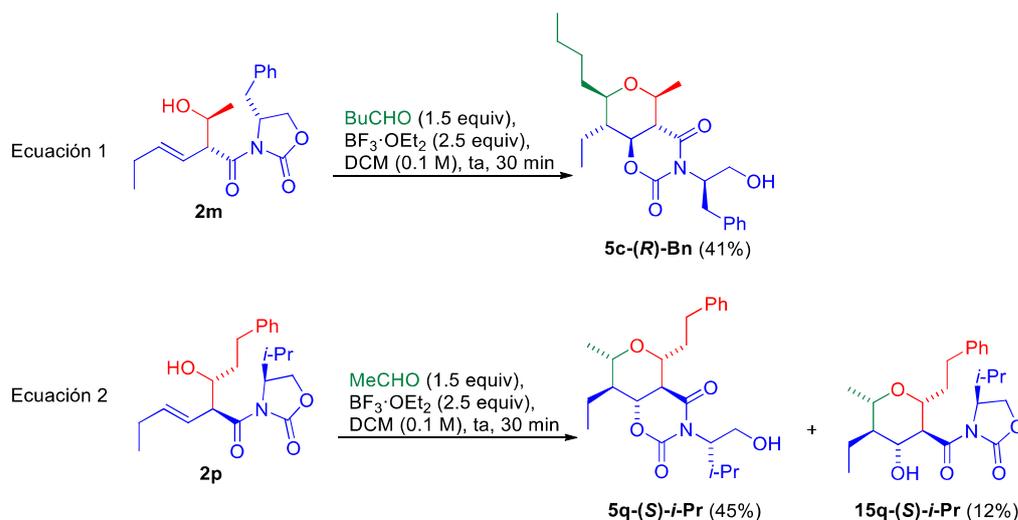
Figura 44

Una vez comprobado que la estrategia EAP es aplicable a sustratos quirales, e identificados los dos tipos de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos que se obtienen, se continuó con el estudio de la misma. Por ejemplo, dado que las ciclaciones antes descritas se efectuaron con poca cantidad de sustrato, se decidió ensayar la ciclación de Prins con BuCHO y 257 mg del aldol **21** (**Esquema 93**). Nuevamente, el producto mayoritario fue el biciclo, con un 45% de rendimiento, mientras que del THP-Xc se obtuvo con un 12%. Aunque en los ejemplos anteriores tanto los biciclos **5** como los THP-Xc **15** se habían obtenido diastereoselectivamente, en esta ocasión el producto **15n-(R)-Bn** se obtuvo como una mezcla de diastereómeros (80:20 dr). Sin embargo, lo más llamativo de esta reacción fue el aislamiento de una pequeña cantidad (6%) del compuesto **5n-(R)-Bn'**. El valor de $\delta = 169.7$ ppm encontrado para el carbonilo de la amida, así como el patrón de fragmentación del espectro de masas, revelaba que se trataba de un compuesto con estructura bicíclica. Finalmente, gracias a los espectros obtenidos por GOESY, se pudo determinar que se trataba de un biciclo cuyo THP presentaba un entorno relativo *cis-cis-trans-trans* (**Esquema 93**); la obtención de este producto fue totalmente inesperada, ya que debería provenir de un *anti*-aldol y no de un *syn*-aldol. En el resto de ciclaciones asimétricas de Prins que se discuten en este apartado no se detectó la formación de un biciclo con estas características, quizás porque la escala de reacción empleada en este caso fue mayor, o por el mayor impedimento estérico asociado a las dos cadenas laterales que presenta el producto final. En cualquier caso, es un resultado a tener en cuenta para futuras investigaciones en esta línea.



Otro de los aspectos estudiados en esta variante quiral del protocolo EAP fue la combinación de aldoles y aldehídos para obtener THPs con distintas cadenas en las posiciones

de cierre de anillo. Gratificadamente, y al igual que ocurría con la versión no quiral, el uso de 2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permitió la obtención de los productos deseados sin la detección de subproductos con intercambio de cadenas, por lo que el reagrupamiento oxonia-Cope no competía con la ciclación de Prins (**Esquema 94**). Así, la ciclación de Prins del aldol **2m** con BuCHO permitió la síntesis del biciclo **5c-(R)-Bn** con un rendimiento del 41%, aunque en esta ocasión no fuimos capaces de detectar si se habían formado trazas del THP-Xc (**Esquema 94**, ecuación 1). En cambio, al someter el aldol **2p** y MeCHO a la ciclación de Prins sí se observó la formación tanto del biciclo **5q-(S)-i-Pr** como del THP-Xc **15q-(S)-i-Pr**, y ambos fueron aislados, permitiendo calcular un rendimiento total del 57% (**Esquema 94**, ecuación 2).

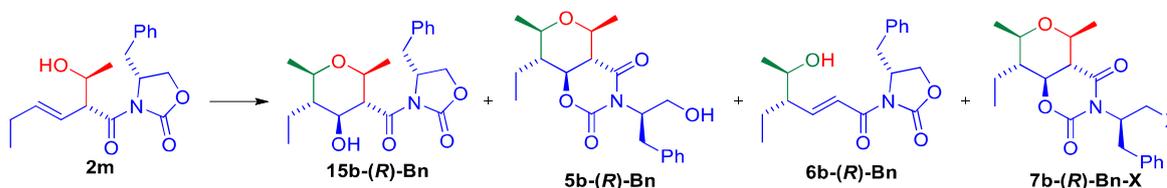


Esquema 94

Después de sintetizar esta pequeña batería de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituidos ópticamente activos, se decidió modificar las condiciones de reacción con la intención de favorecer la formación de uno u otro isómero. Para ello se realizó un nuevo cribado de los ácidos de Lewis que habían dado mejor resultado en la ciclación de Prins no asimétrica, tomando como sustrato modelo el aldol **2m** y tratándolo con MeCHO (**Tabla 19**). En la entrada 1 se recoge el resultado mostrado anteriormente en el **Esquema 91**, correspondiente al uso de 2.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que permitió la obtención de un 62% del biciclo **5b-(R)-Bn** y un 9% del THP-Xc **15b-(R)-Bn**. En la entrada 2 se muestra el resultado obtenido al disminuir la carga del promotor a 0.05 equiv: al igual que ocurría en la variante no quiral (**Tabla 5**, entrada 4), se logró la total consumición del aldol de partida, pero se requirió un mayor tiempo de reacción (16 h) y se obtuvo un 12% del producto **6b-(R)-Bn**, isómero del aldol de partida obtenido como consecuencia del reagrupamiento oxonia-Cope; bajo estas condiciones, se obtuvo el doble del THP-Xc **15b-(R)-Bn**, aunque el biciclo **5b-(R)-Bn** continuó siendo el producto mayoritario. Cuando se seleccionó el tándem $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMSCl}$ como promotor, se aislaron únicamente el biciclo **15b-(R)-Bn** (25%) y el isómero reagrupado **6b-(R)-Bn** (19%); aunque con este sistema promotor no se formó el THP-Xc, la caída del rendimiento del biciclo desaconseja su uso (entrada 3). Un resultado prácticamente idéntico al anterior se obtuvo al emplear 1.5 equiv de InCl_3 (entrada 4). El resultado más interesante de este cribado se muestra en la entrada 5: al emplear 3 equiv de FeBr_3 como promotor, no se detectó formación de THP-Xc y se obtuvieron cantidades de biciclo y de producto reagrupado similares a las

anteriores, pero también se obtuvo un 21% del compuesto **7b-(R)-Bn-Br**. Para su correcta identificación fue de vital ayuda el análisis de masas, que reveló la presencia de un átomo de Br y de un patrón de fragmentación característico de una estructura bicíclica. Su estructura es similar a la del compuesto **7b**, obtenido en una ciclación de Prins mediada por TMSBr (Tabla 6, entrada 5).

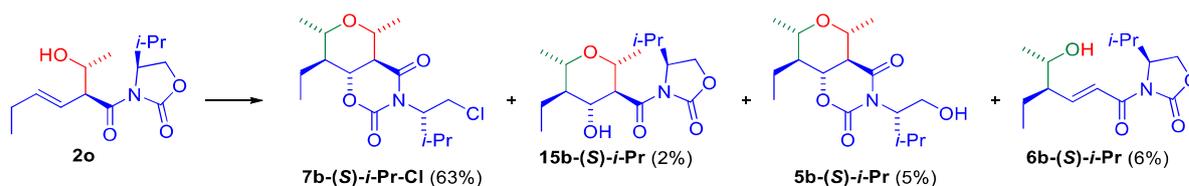
Tabla 19. Cribado de ácidos de Lewis^a



Entrada	Ácido de Lewis	Eq	t (h)	15b (%) ^b	5b (%) ^b	6b (%) ^b	7b (%) ^b
1	BF ₃ ·OEt ₂	2.5	0.5	9	62	-	-
2	BF ₃ ·OEt ₂	0.05	16	18	55	12	-
3	Fe(acac) ₃ /TMSCl	0.6/1.7	3	-	25	19	-
4	InCl ₃	1.5	17	-	25	20	-
5	FeBr ₃	3	5	-	14	21	21

^a Condiciones de reacción: MeCHO (1.5 equiv), ácido de Lewis, DCM (0.1 M). ^b Rendimiento del producto aislado.

El aislamiento del halo-biciclo **7b-(R)-Bn-Br** nos animó a ensayar una de las condiciones óptimas de reacción dirigida a la síntesis de ese tipo de estructuras. Así, al tratar el aldol **2o** con MeCHO en presencia del tándem BF₃·OEt₂/TMSCl (Tabla 6, entrada 4), se obtuvo como producto mayoritario el cloro-biciclo **7b-(S)-i-Pr-Cl** con un rendimiento del 63%; junto a él, también se detectaron pequeñas cantidades del resto de productos habituales de esta reacción (Esquema 95).

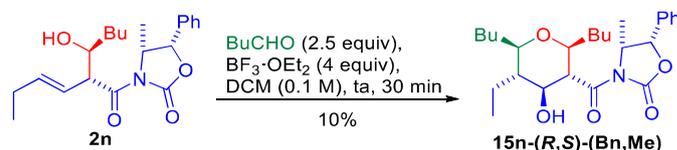


Condiciones: MeCHO (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (1 equiv), TMSCl (3 equiv), DCM (0.1 M), ta, 45 min

Esquema 95

Como último experimento de esta exploración de la estrategia EAP asimétrica, se decidió estudiar la ciclación de Prins entre el BuCHO y el aldol **2n** (Esquema 96). Éste es el primer ejemplo en el que se utiliza un aldol quiral cuya oxazolidin-2-ona presenta sustituyentes sobre las posiciones adyacentes al N y al O, ya que los aldoles antes estudiados sólo presentaban un sustituyente en la posición contigua al N. Las sospechas que albergábamos sobre el mecanismo de la ciclación de Prins, que serán detalladas en el apartado siguiente, nos invitaban a pensar que con este sustrato sólo se obtendría un THP-Xc del tipo **15**, y no un compuesto bicíclico. De acuerdo al análisis por TLC y por ¹H-NMR del crudo de la reacción, el material de partida se había consumido totalmente tras 30 min de reacción, aunque tanto la TLC como el espectro presentaban un aspecto descorazonadamente complejo. Tras la purificación por

cromatografía en columna se logró aislar el THP-Xc **15n-(R,S)-(Bn,Me)** con un paupérrimo rendimiento del 10%, y no fuimos capaces de identificar ningún otro producto. Su estructura de THP-Xc fue inequívocamente establecida, ya que el producto satisface todas las características, tanto de NMR como de análisis de masas, recogidas en la **Figura 44**. Finalmente, se ensayaron cuatro variantes de la misma reacción en las que se emplearon otros promotores (1.5 equiv de InCl_3 , 1.3 equiv de FeCl_3 , 5 equiv de FeBr_3 y 0.5/1.5 equiv de $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMSCl}$), pero en todos los casos se obtuvo una mezcla compleja tras solamente 30 min de reacción.

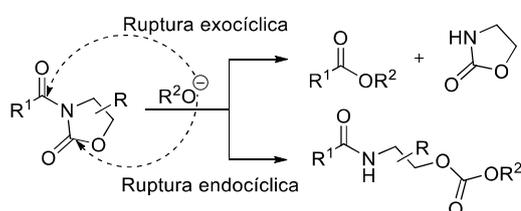


Esquema 96

3.11.- Mecanismo de la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas

3.11.1.- Precedentes bibliográficos

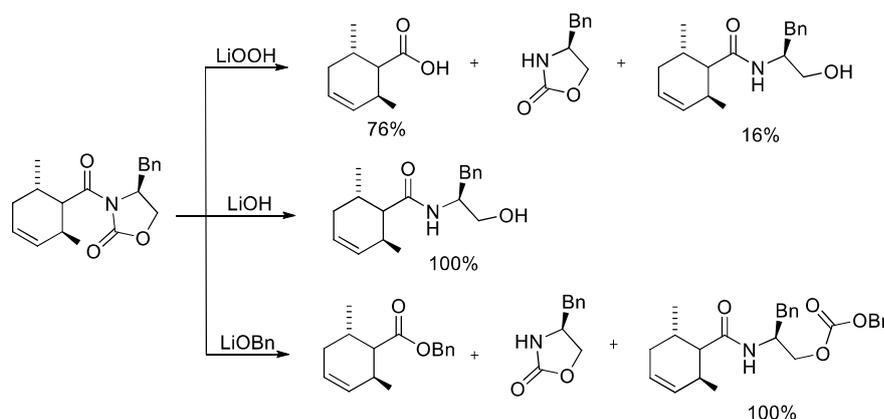
En primer lugar, y para entender bien la conversión de las *N*-acil oxazolidin-2-onas en 1,3-oxazinano-2,4-dionas, debemos remontarnos a los trabajos originales de David E. Evans, el padre de la química de las oxazolidin-2-onas como auxiliares quirales, y diferenciar los dos carbonilos que presentan las *N*-acil oxazolidin-2-onas: uno se halla formando parte de un anillo de cinco miembros (carbonilo endocíclico), y el otro se encuentra unido al nitrógeno y fuera del anillo (carbonilo exocíclico). Evans describió que una de las mayores ventajas de la utilización de las oxazolidin-2-onas como auxiliares quirales era su fácil recuperación una vez empleadas para introducir quiralidad. Así, el método para recuperar la oxazolidin-2-ona y generar un compuesto carbonílico enantiopuro implicaba una desacilación o, dicho de otro modo, una ruptura exocíclica de la *N*-acil oxazolidin-2-ona mediante el ataque de un nucleófilo sobre el carbonilo exocíclico de la misma. El nucleófilo empleado tenía que ser capaz de ofrecer una alta regioselectividad para evitar el ataque sobre el carbonilo endocíclico, es decir, se debía evitar la ruptura endocíclica, puesto que conducía a la formación de una amida y a la no recuperación (al menos directamente) del auxiliar quiral (**Esquema 97**).



Esquema 97

Durante los primeros años del desarrollo de la química de las oxazolidin-2-onas como auxiliares quirales, la recuperación de éstas se llevaba a cabo mediante una ruptura exocíclica regioselectiva, generalmente a través de reacciones de transesterificación (empleando reactivos como LiOBn , $\text{Ti}(\text{OBn})_4$ y BrMgOMe), transaminación con $\text{Me}_2\text{AlN}(\text{OR})\text{R}$, hidrólisis con

LiOH y reducción con LiBH₄. De entre todos esos reactivos, el LiOBn era el que conllevaba una mejor regioselectividad en el ataque sobre el carbonilo exocíclico. Sin embargo, en 1987, Evans detectó que en sustratos muy impedidos,²⁷⁰ al emplear tanto LiOBn como LiOH se obtenía, exclusivamente, el producto de ruptura endocíclica; con estos sustratos impedidos, la ruptura exocíclica se logró mayoritariamente mediante la hidrólisis con LiOOH (**Esquema 98**).²⁴¹ A raíz de este trabajo se prosiguió la búsqueda reactivos que fueran capaces de favorecer el proceso exocíclico frente al endocíclico; por ejemplo, algunos años más tarde se descubrió que tioles litiados funcionaban mejor que el LiOOH en sustratos impedidos.²⁷¹ Otra manera de evitar la ruptura endocíclica consiste en utilizar oxazolidin-2-onas 5,5-disustituidas (a menudo denominadas *SuperQuats*), cuyo elevado impedimento estérico en el anillo favorece la hidrólisis exclusiva del carbonilo exocíclico.²⁷² De la lectura de los trabajos anteriores se concluye que la ruptura endocíclica de las oxazolidin-2-onas conduce a un reagrupamiento en su estructura, dando lugar a un compuesto portador de una amida cuyo nitrógeno está unido a una cadena de dos átomos de carbono con un alcohol (protegido o no) terminal. Este motivo estructural es, precisamente, el que presentan nuestros biclos **5** obtenidos mediante la ciclación de Prins de aldoles portadores de *N*-acil oxazolidin-2-onas **2**.



Esquema 98

Una vez estudiado el comportamiento de las oxazolidin-2-onas frente a nucleófilos, se decidió buscar en la bibliografía la conversión de dichos auxiliares en 1,3-oxazinano-2,4-dionas. Para ello se realizó en Scifinder[®] la búsqueda representada en el **Esquema 99**, que condujo a un total de doce trabajos diferentes en los que esa reacción general hacía acto de presencia.²⁷³ A continuación, se resumen los aspectos más destacados de muchos de los mismos, así como de algunas referencias relevantes que aparecen mencionados en ellos, siempre dentro del contexto de la síntesis de 1,3-oxazinano-2,4-dionas a partir de oxazolidin-2-onas. De esta forma se cubrirá el periodo de tiempo comprendido entre finales de

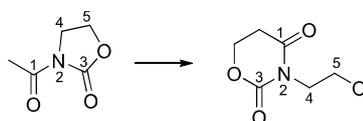
²⁷⁰ Impedimento no asociado a los sustituyentes de la oxazolidin-2-ona, sino en la región directamente unida al carbonilo exocíclico.

²⁷¹ Para el uso de LiS(CH₂)₁₁CH₃, ver: (a) Rikimaru, K.; Yanagisawa, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2004**, *1*, 41-44; para el uso de LiS(CH₂)₇CH₃, ver: (b) Narasaka, K.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305-1318; para el uso de LiSBn, ver: (c) Damon, R. E.; Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849-2852.

²⁷² Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Sanganee, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *4*, 387-398.

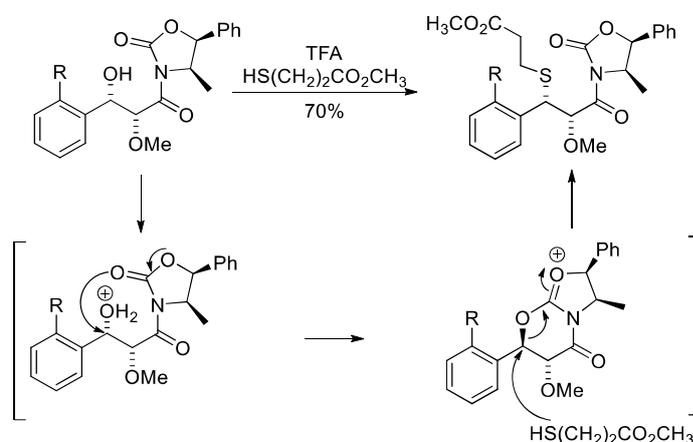
²⁷³ Búsqueda realizada a fecha 1 de marzo de 2016. La numeración permite señalar la posición de los átomos que aparecen en el reactivo y el producto.

los años 80 (es decir, poco después de que las oxazolidin-2-onas irrumpieran en la bibliografía química) y principios de este siglo, cuando los ejemplos aislados (y siempre involuntarios) de síntesis de 1,3-oxazinano-2,4-dionas dieron paso a un estudio que sistematizaba su obtención.



Esquema 99

Una primera pista de la formación de este tipo de heterociclos de seis miembros aparece en 1989.²⁷⁴ En dicho trabajo, Ku *et al.* no detectan la formación del anillo de 1,3-oxazinano-2,4-diona, pero especulan su formación para justificar la retención de la configuración en el proceso mostrado en el **Esquema 100**. Ahí se muestra cómo un alcohol, proveniente de una adición aldólica de Evans, fue tratado con un tiol en presencia de TFA, obteniéndose un tioéter con total retención de la configuración en el centro donde se había producido la reacción de sustitución. Los autores asumen que ocurre una doble reacción de sustitución: en la primera de ellas, y una vez convertido el hidroxilo en un buen grupo saliente por acción del TFA, la oxazolidin-2-ona actúa como nucleófilo en una S_N2 intramolecular, formando un sistema bicíclico [4.3.0]; a través de una segunda S_N2, se forma el tioéter y se regenera el anillo de oxazolidin-2-ona. Es decir, que en este proceso la oxazolidin-2-ona no actúa como un mero espectador.



Esquema 100

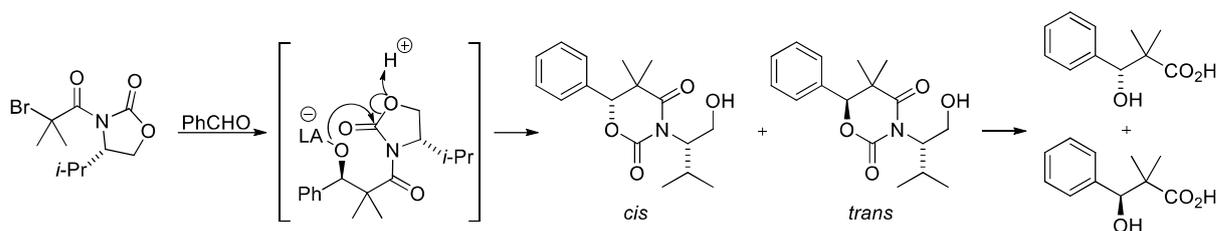
Ese mismo año se publicó el aislamiento de una 1,3-oxazinano-2,4-diona. En su camino hacia la síntesis total enantioselectiva del antibiótico antitumoral neoxazolomycina,²⁷⁵ Kende *et al.* publicaron en 1989 un trabajo en el que abordaban la síntesis del motivo estructural α,α -dimetil- β -hidroxi ácido presente en su estructura.²⁷⁶ Hasta el momento de publicación del trabajo, la única síntesis enantioselectiva de derivados de α,α -dimetil- β -hidroxi ácidos se había

²⁷⁴ Ku, T. W.; Gleason, G. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3487-3491.

²⁷⁵ Para ver la síntesis de la neoxazolomycina, que involucra la preparación de una 1,3-oxazinano-2,4-diona, ver: (a) ref. 254; para una síntesis posterior que también implica la preparación de la misma 1,3-oxazinano-2,4-diona, ver: (b) Onyango, E. O.; Tsurumoto, J.; Imai, N.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6703-6705.

²⁷⁶ Kende, A. S.; Kawamura, K.; Orwat, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5821-5824.

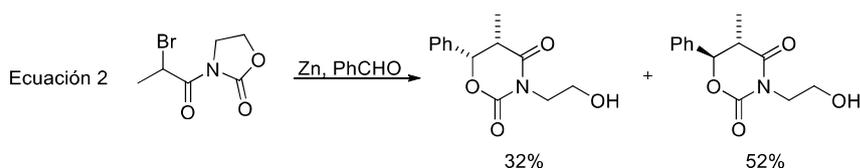
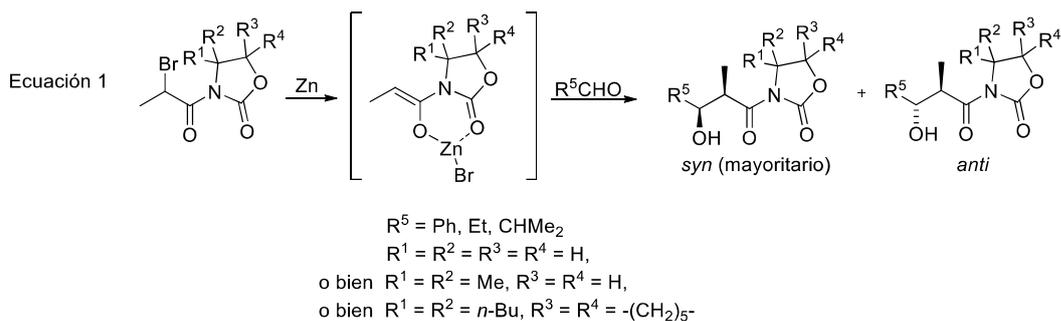
llevado a cabo mediante reacciones aldólicas asimétricas, pero con bajo exceso enantiomérico. Kende *et al.* propusieron una reacción aldólica de tipo Reformatsky partiendo de una α -bromo *N*-acil oxazolidin-2-ona. Sin embargo, cuando este sustrato fue sometido a la adición aldólica, el correspondiente aldol evolucionó en el medio de reacción para generar las correspondientes 1,3-oxazinano-2,4-dionas epiméricas (**Esquema 101**). Uno u otro diastereómero fueron obtenidos mayoritariamente al cambiar las condiciones en las que se efectuó la aldólica: un enolato de litio condujo principalmente al producto *trans*, mientras que enolatos de boro y estaño favorecieron la formación del *cis*. En cualquier caso, ambos diastereómeros pudieron ser hidrolizados en presencia de LiOH para obtener las moléculas inicialmente buscadas con excelente enantioselectividad. Los autores señalan que el ataque *in situ* intramolecular que sufre la β -hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-ona se ve favorecido por el efecto Thorpe-Ingold.²⁷⁷



El siguiente ejemplo de 1,3-oxazinano-2,4-dionas en la bibliografía aparece también de la mano de la reacción de Reformatsky.²⁷⁸ En 1991, el grupo de Terashima llevó a cabo los primeros ejemplos altamente diastereoselectivos de la reacción de Reformatsky que involucraban enolatos de zinc (**Esquema 102**, ecuación 1). En todos los casos obtuvieron los aldoles deseados, excepto cuando se hizo reaccionar la *N*-acil oxazolidin-2-ona no quiral con benzaldehído (**Esquema 102**, ecuación 2); en ese caso se obtuvo una mezcla de 1,3-oxazinano-2,4-dionas, debido a que el producto de la adición aldólica, un alcóxido de zinc de la β -hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-ona, actuaba *in situ* como nucleófilo en un ataque intramolecular sobre el carbonilo endocíclico de la *N*-acil oxazolidin-2-ona.

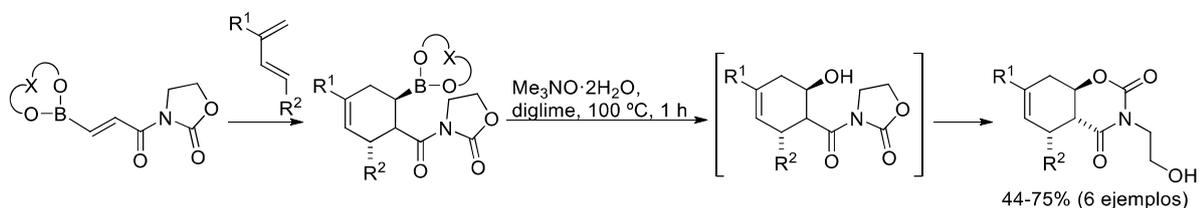
²⁷⁷ Este efecto, también conocido como efecto *gem*-dimetilo o de compresión de ángulo, consiste en el incremento de la reactividad de dos sustituyentes de un centro tetraédrico cuando se aumenta el tamaño de los otros dos sustituyentes. Para la primera observación del efecto, ver: Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. II* **1915**, 107, 1080-1106.

²⁷⁸ Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2821-2834.



Esquema 102

Poco después, Narasaka *et al.* hicieron reaccionar β -boril *N*-acil oxazolidin-2-onas con distintos dienos en reacciones asimétricas de Diels-Alder en presencia de un reactivo quiral de titanio.²⁷⁹ Los ciclohexenos así obtenidos fueron oxidados, en presencia del dihidrato del *N*-óxido de la trimetilamina, con la intención de transformar el grupo borilo en hidroxilo; sin embargo, en el medio de reacción las *N*-acil oxazolidin-2-onas sufrieron la apertura del anillo como consecuencia del ataque nucleofílico del hidroxilo sobre el carbonilo exocíclico (**Esquema 103**). Este problema fue subsanado con la previa conversión del grupo *N*-acil oxazolidin-2-onas en un grupo tioéster.^{271a}



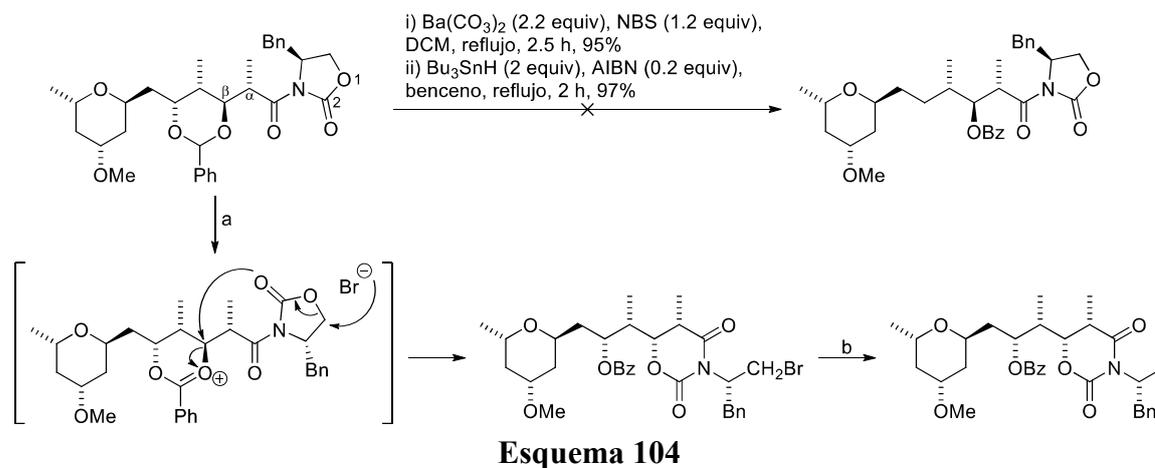
Esquema 103

A la vista de estos tres últimos ejemplos, parece que la formación de las 1,3-oxazinano-2,4-dionas obedece al ataque nucleófilo intramolecular de un alcóxido sobre el carbonilo endocíclico de la oxazolidin-2-ona. Sin embargo, en 1999 aparece un trabajo interesantísimo, ya que la 1,3-oxazinano-2,4-diona que se aísla tiene que generarse, forzosamente, a través de un mecanismo diferente (que está más en consonancia con el indicado en el primer ejemplo, véase el **Esquema 100**).²⁸⁰ Los autores habían planeado una apertura de un acetal de bencilideno a través de una bromación radicalaria con NBS y posterior reducción con Bu_3SnH , para obtener así un alcohol secundario protegido como benzoilo (**Esquema 104**). No obstante, el producto realmente obtenido sólo podía explicarse como consecuencia de un ataque del bromuro sobre la posición 5 de la oxazolidin-2-ona, lo que originaría su apertura y un ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular *in situ* de su carbonilo endocíclico sobre el carbono en β . La

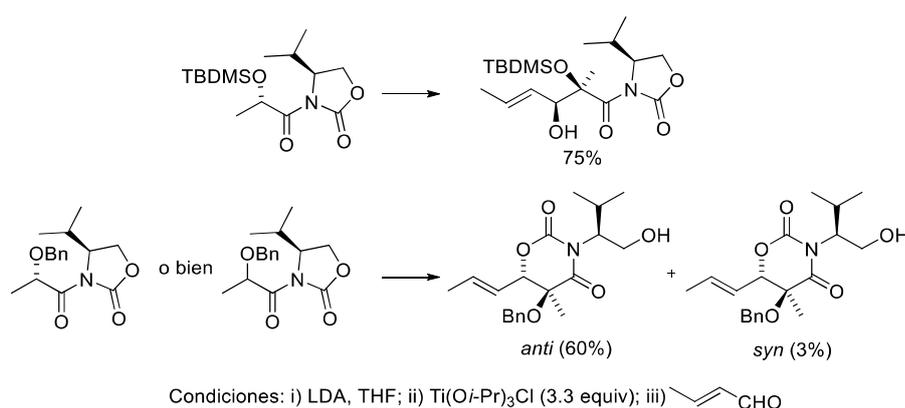
²⁷⁹ Narasaka, K.; Yamamoto, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5743-5754.

²⁸⁰ Keck, G. E.; Lundquist, G. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4482-4491.

1,3-oxazinano-2,4-diona así obtenida fue reducida, en la segunda reacción, por acción del Bu_3SnH para originar el producto indicado en el **Esquema 104**.



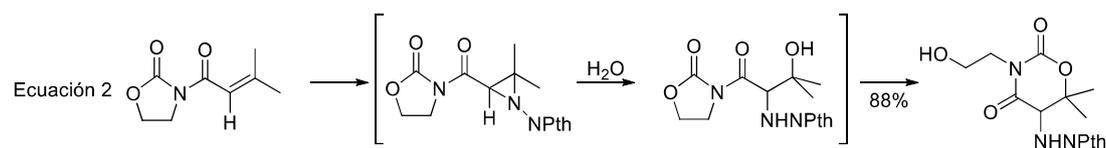
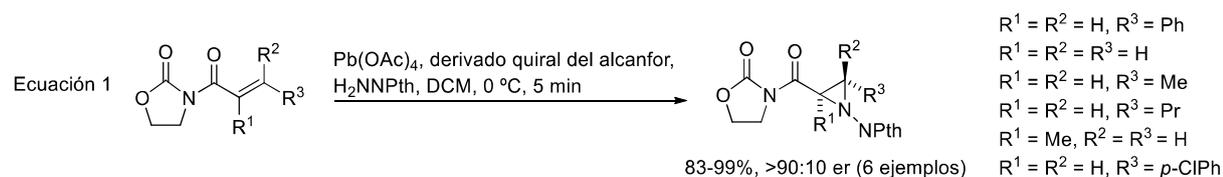
A principios del nuevo siglo se publica un trabajo en el que se vuelve a observar el ataque de un alcóxido metálico (en este caso de titanio) sobre el carbonilo endocíclico de una *N*-acil oxazolidin-2-ona. El grupo de Kobayashi accedió, mediante la reacción aldólica del enolato quiral de un derivado de ácido láctico, a productos poseedores de un alcohol terciario en α y uno secundario en β .²⁸¹ Como se observa en el **Esquema 105**, la estereoquímica del alcohol terciario se controló por la elección del grupo protector del lactato inicial. Llamativamente, además de controlar la estereoquímica, el grupo protector condujo a la formación de distintos tipos de productos. Por un lado, cuando el alcohol inicial estaba protegido como un sililéter, el producto obtenido fue el típico aldol de Evans. Por otra parte, cuando el grupo protector fue un bencilo, el aldol cicló en el medio de reacción para generar una 1,3-oxazinano-2,4-diona; además, al partir del derivado sin estereoquímica definida en α , se obtuvo el mismo producto, lo que demuestra que se genera un único enolato condicionado por la estereoquímica de la oxazolidin-2-ona.



El siguiente ejemplo lo encontramos en un trabajo, publicado en 2002, que versa sobre la aziridinación enantioselectiva de la olefina presente en *N*-acil oxazolidin-2-onas

²⁸¹ Kamino, T.; Murata, Y.; Kawai, N.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5249-5252.

α,β -insaturadas.²⁸² Como se observa en la ecuación 1 del **Esquema 106**, la reacción objetivo se llevó a cabo con varios sustratos, obteniendo los productos deseados tras un corto tiempo de reacción con buenos rendimientos y relaciones enantioméricas. En el contexto de la presente reseña bibliográfica, resulta particularmente interesante el resultado encontrado en el único ejemplo que empleó como sustrato una olefina trisustituida, ya que condujo a la obtención de una 1,3-oxazinano-2,4-diona (**Esquema 106**, ecuación 2). Los autores proponen que en primer lugar se forma el anillo de aziridina, para posteriormente sufrir una apertura por ataque de una molécula de agua generando un amino alcohol. Este alcohol terciario, en presencia del ácido de Lewis, ataca al carbonílico endocíclico de la oxazolidin-2-ona, tal como ya se ha detallado en ejemplos anteriores.



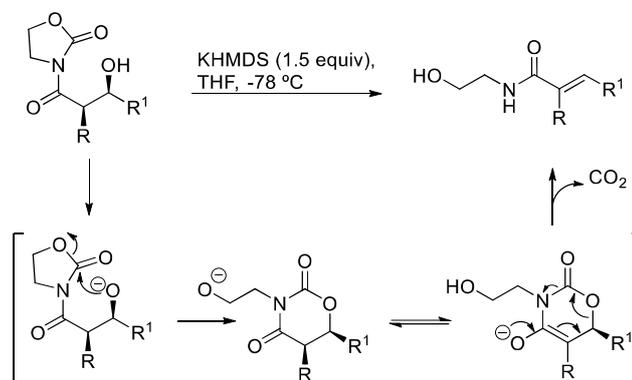
Esquema 106

Todos los precedentes mostrados hasta ahora han consistido en ejemplos puntuales, donde las 1,3-oxazino-2,4-dionas fueron obtenidas como productos no deseados, consecuencia del reagrupamiento de las *N*-acil oxazolidin-2-onas. Sin embargo, en el primer lustro del siglo, el grupo de Bull supo sacar provecho de esta reacción con fines metodológicos. Así, en 2003, publicaron la conversión de β -hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-onas en amidas *E*- α,β -insaturadas trisustituidas por tratamiento con KHMDS.²⁸³ Los autores propusieron que la alta diastereoselectividad encontrada se debía precisamente a un mecanismo basado en la apertura endocíclica de la *N*-acil oxazolidin-2-ona: de esta forma se generaba en el medio la correspondiente 1,3-oxazinano-2,4-diona, cuya forma enólica favorecía el desprendimiento de CO_2 y la consecuente formación de las amidas deseadas (**Esquema 107**). Para demostrar esta propuesta, los autores sintetizaron una 1,3-oxazinano-2,4-diona por tratamiento de una β -hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-ona con 0.1 equiv de Et_2Zn , en un protocolo inspirado en el trabajo sobre alcóxidos de zinc desarrollado por Terashima y comentado anteriormente;²⁷⁸ cuando dicha 1,3-oxazinano-2,4-diona fue tratada con KHMDS, se obtuvo la correspondiente amida diastereoselectivamente, demostrando así que, efectivamente, la 1,3-oxazinano-2,4-diona era un intermedio de la reacción. Estos resultados animaron al grupo de investigación a publicar el primer (y hasta la fecha, el único) trabajo centrado específicamente en la conversión de las β -hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-onas (es decir, los

²⁸² Yang, K.-S.; Chen, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1107-1109.

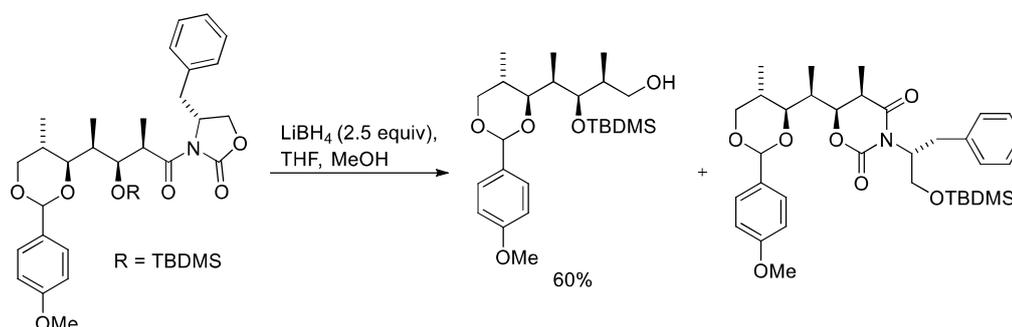
²⁸³ Para la publicación original, ver: (a) ref. 252; para una versión extendida de dicha publicación, que incluye más ejemplos, ver: (b) Feuillet, F. J. P.; Cheeseman, M.; Mahon, M. F.; Bull, S. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2976-2989.

productos de la adición aldólica de Evans) en 1,3-oxazinano-2,4-dionas, aportando más de una docena de ejemplos y estudiando la influencia de la esteoquímica del aldol de partida (*syn/anti*) en la esteoquímica presente en la 1,3-oxazinano-2,4-diona final.²⁸⁴



Esquema 107

Con posterioridad a los trabajos de Bull han aparecido nuevos casos puntuales de formación de 1,3-oxazinano-2,4-dionas. Mickel *et al.* obtuvieron esta estructura al intentar recuperar el auxiliar quiral de una *N*-acil oxazolidin-2-ona cuyo β-hidroxilo se encontraba protegido como sililéter; al tratarla con LiBH₄ en THF/EtOH, se obtuvo el producto reducido deseado, con un rendimiento del 60%, junto a otros cuatro subproductos entre los que figuraba una 1,3-oxazinano-2,4-diona con el alcohol terminal sililado (**Esquema 108**).²⁸⁵



Esquema 108

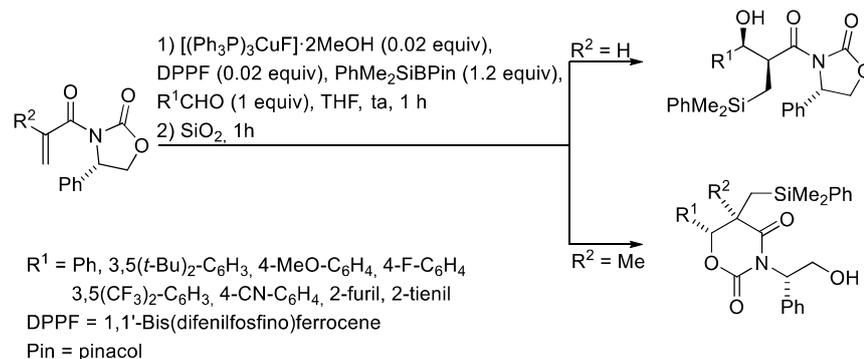
En los dos últimos ejemplos de esta discusión, la obtención de las 1,3-oxazinano-2,4-dionas está nuevamente favorecida por el aumento de la reactividad del aldol como consecuencia del efecto Thorpe-Ingold.²⁷⁷ En 2008 se detectó la formación de estas estructuras a través de una reacción de Reformatsky (con un sustrato similar al mostrado en el **Esquema 101**), en la que el aldol sufría el reagrupamiento cuando la reacción se efectuaba a temperatura ambiente en presencia de CrCl₂ o SnCl₂ como ácidos de Lewis; por otra parte, cuando se empleó SmI₂ o SnCl₂ a -78 °C, se logró aislar la β-hidroxi *N*-acil oxazolidin-2-ona.²⁸⁶ Finalmente, en 2010 se publicó la obtención de ocho 1,3-oxazinano-2,4-dionas

²⁸⁴ Feuillet, F. J. P.; Niyadurupola, G.; Green, R.; Cheeseman, M.; Bull, S. D. *Synlett* **2005**, 7, 1090-1094.

²⁸⁵ Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Koch, G.; Kuesters, E.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Seeger-Weibel, M.; Schmid, E.; Hirni, A.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Bach, A.; Chen, S.; Chen, W.; Geng, P.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R. Jr.; Lee, G. T.; McKenna, J.; Ramsey, T. M.; Repič, O.; Rogers, L.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 107-112.

²⁸⁶ Kögl, M.; Brecker, L.; Warrass, R.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 16, 2714-2730.

5,5,6-trisustituidas a partir de una reacción aldólica sililativa de *N*-acil oxazolidin-2-onas α,β -insaturadas.²⁸⁷ Cuando el sustrato no presentaba un sustituyente en α , se aislaron los correspondientes aldoles; no obstante, cuando un metilo ocupaba esa posición, se obtuvieron las 1,3-oxazinano-2,4-dionas con rendimientos comprendidos entre el 59-90% y con relaciones diastereoméricas superiores a 80:20 (**Esquema 109**). Además, en la medida de nuestro conocimiento, este trabajo es el único que adjunta una representación de una 1,3-oxazinano-2,4-diona obtenida por análisis de rayos X.



Esquema 109

El estudio de estos precedentes bibliográficos será tenido en cuenta a continuación para la elaboración de una propuesta mecanística que permita explicar la formación de nuestras estructuras bicíclicas **5**, inéditas al mostrar un THP fusionado a la 1,3-oxazinano-2,4-diona.

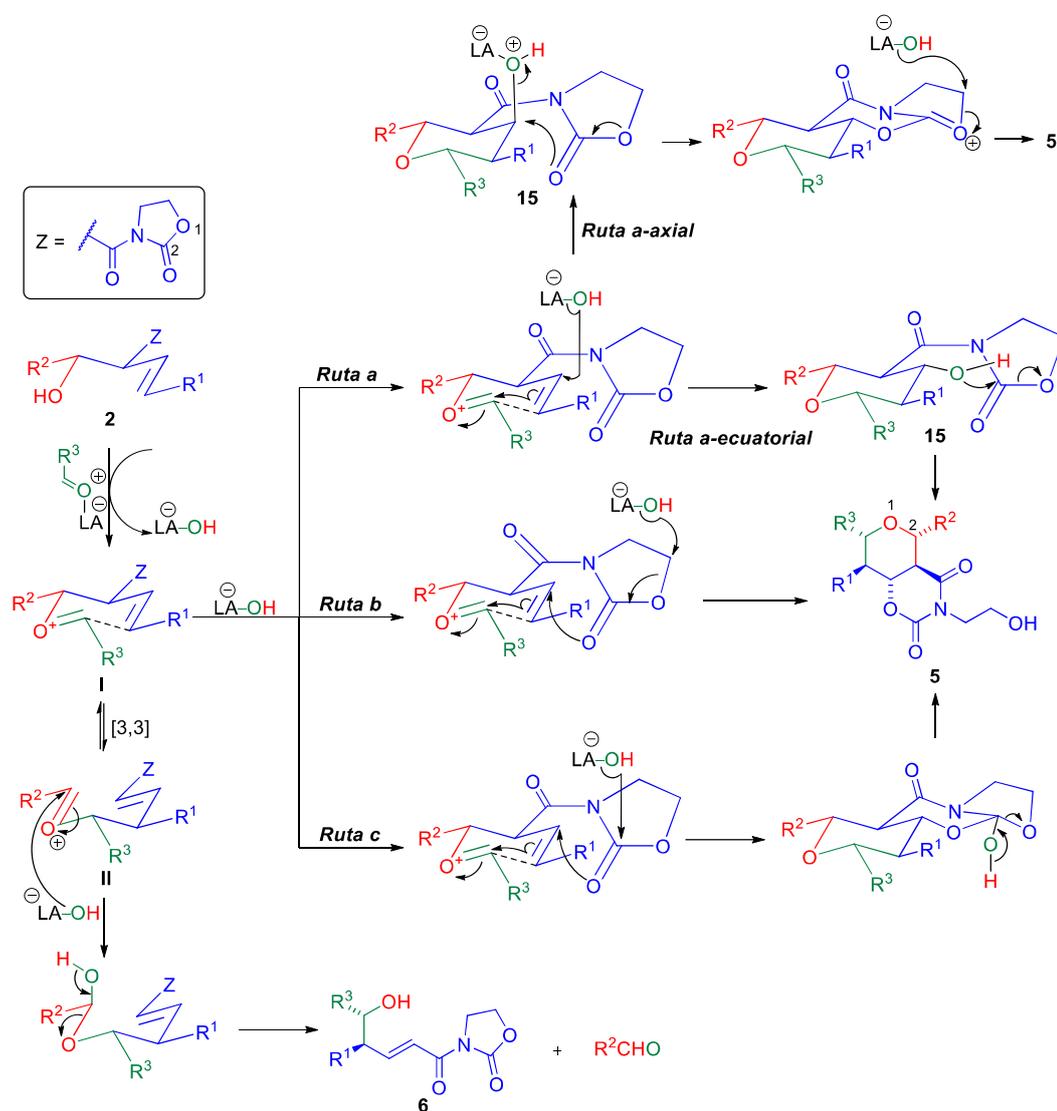
3.11.2.- Propuesta mecanística de la ciclación de Prins conducente a 1,3-oxazinano-2,4-dionas

En el apartado “3.3.- Optimización de la síntesis de tetrahidropiranos 2,3,4,5,6-pentasustituídos” se discutió que el empleo de un exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ era clave para la conversión de un alcohol β,γ -insaturado, portador de una *N*-acil oxazolidin-2-ona en α (**2**), en la estructura bicíclica **5**, minimizando el reagrupamiento oxonia-Cope que conduce a la formación del producto **6**. Hasta ahora se ha hecho hincapié en la excelente diastereoselectividad, así como en la elevada tolerancia a diversos grupos funcionales, de esta ciclación de Prins, resaltando, además, que permite la creación de cuatro nuevos enlaces σ : el enlace C-C entre las posiciones 5 y 6 del THP, el enlace C-O entre las posiciones 1 y 6, el enlace C-O que involucra la posición 4 del THP y el enlace C-O que aparece en la pequeña cadena alifática unida al N del heterociclo 1,3-oxazinano-2,4-diona. Los tres primeros enlaces son los que típicamente se forman en una ciclación de Prins, aunque el enlace exocíclico que involucra a la posición 4 del THP varía según cuál sea el nucleófilo empleado para la captura del intermedio carbocatiónico. Por su parte, la formación del cuarto enlace σ se debe al ya mencionado reagrupamiento del grupo *N*-acil oxazolidin-2-ona, y está relacionada con la obtención de las inéditas estructuras bicíclicas **5**, en vez de una estructura tipo THP-*N*-acil

²⁸⁷ Welle, A.; Petriguet, J.; Tinant, B.; Wouters, J.; Riant, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10980-10983.

oxazolidin-2-ona (THP-Xc) **15**. El objetivo de este apartado es bosquejar una propuesta mecanística que permita explicar la formación de estas estructuras.

Así, en el **Esquema 110** se recogen diferentes propuestas para explicar la formación de **5**, así como la ruta que conduce al alcohol **6**. El mecanismo de la ciclación de Prins comienza involucrando la adición del alcohol insaturado sobre el compuesto carbonílico, activado por el ácido de Lewis (LA), para formar el catión oxocarbenio **I** y liberar un anión hidróxido al medio. La formación del alcohol reagrupado **6** es fácilmente razonable a través del reagrupamiento [3,3] sigmatrópico del tipo oxonia-Cope, a través del cual el intermedio **I** se convierte en su homólogo **II**, que seguidamente recibe el ataque del hidróxido para formar un hemiacetal cuya eliminación conduce al alcohol **6** y a la liberación de una molécula de aldehído R^2CHO al medio.²⁰



Esquema 110

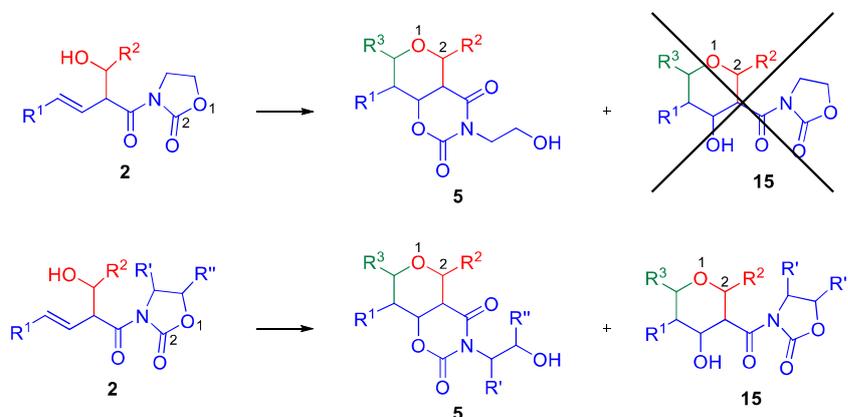
Sin embargo, la explicación detallada concerniente a la obtención diastereoselectiva del bicyclo **5** requiere un análisis más profundo, ya que una vez formado el intermedio **I**, éste podría recibir el ataque nucleofílico del hidróxido para transformarse en **5** a través de, al menos, cuatro

rutas diferentes. Las rutas **a-axial**, **b** y **c** implican la formación del enlace C₄-O del THP a través de un ataque nucleofílico del oxígeno del carbonilo endocíclico de la *N*-acil oxazolidin-2-ona. Por su parte, en la ruta **a-ecuatorial**, primero se produce el ataque nucleofílico intermolecular del hidróxido sobre **I** para, una vez formado el THP-Xc **15**, generarse la estructura bicíclica a partir de un nuevo ataque nucleofílico, esta vez intramolecular, que involucra al mismo grupo OH. Estas cuatro rutas encuentran soporte en la bibliografía descrita en el subapartado anterior:

- Se puede entender la propuesta planteada en la **ruta c** como resultado de una ruptura endocíclica similar a la observada por Evans y recogida en el **Esquema 97**.
- El mecanismo recogido en el **Esquema 100** implica un ataque intramolecular del carbonilo endocíclico de la *N*-acil oxazolidin-2-ona muy similar al propuesto en la primera etapa de la ruta **a-axial**.
- La obtención del producto halogenado en la reacción del **Esquema 104** requiere, necesariamente, un ataque del bromuro sobre el C₅ de la oxazolidin-2-ona, en un proceso similar al que contempla la **ruta b**.
- Salvando los dos ejemplos anteriores, el resto de la bibliografía plasmada en los **Esquema 100-Esquema 109** plantea la formación de los anillos de 1,3-oxazinano-2,4-diona mediante un ataque intramolecular de un hidroxilo sobre el carbonilo endocíclico de la *N*-acil oxazolidin-2-ona, es decir, en línea con lo planteado en la ruta **a-ecuatorial**.

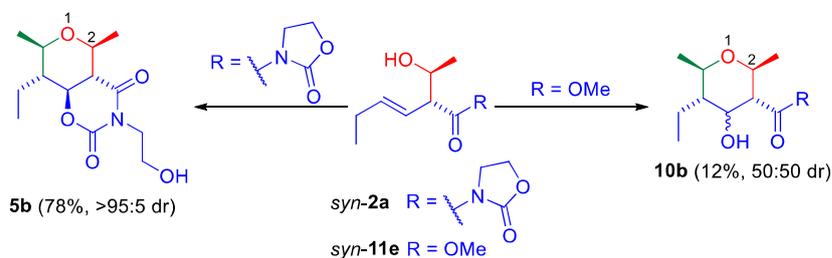
A lo largo de esta sección se han recopilado varios experimentos que son de gran apoyo para decantarnos por una u otra propuesta mecanística. Por ejemplo, resulta interesante comparar el distinto comportamiento observado en la ciclación de Prins al emplear aldoles simétricos y asimétricos. Como se discutió en el apartado “3.10.3.- Aproximación a la síntesis de THPs *enantioenriquecidos*”, cuando la oxazolidin-2-ona presenta sustituyentes en su posición 4 se obtuvieron, además de los típicos biciclos **5**, los THPs-Xc **15**, tal y como se recuerda en el **Esquema 111**. Aparentemente, de las cuatro rutas planteadas en el **Esquema 110**, la **ruta b** es la que debe verse más afectada por el mayor impedimento estérico que presentan las oxazolidin-2-onas quirales frente a las no quirales. Esta observación nos invita a pensar que cuando la oxazolidin-2-ona es quiral, los dos tipos de productos se forman a partir de dos mecanismos diferentes: los biciclos se formarían a partir de la **ruta b**, mientras que los THPs-Xc lo harían mediante la **ruta a-ecuatorial** (la ruta **a-axial** se descarta ya que, en los THPs-Xc, el sustituyente sobre la posición 4 del THP adquiere una disposición ecuatorial, y no axial, cuando se parte de *syn*-aldoles). En los sustratos asimétricos, la presencia de un grupo voluminoso (Bn o *i*-Pr) en la posición 4 de la oxazolidin-2-ona dificulta el ataque del hidróxido sobre la posición 5 de la misma (**ruta b**), lo que entonces favorece que éste ataque directamente la que será la posición 4 del THP (**ruta a-ecuatorial**). Aun así, incluso cuando la oxazolidin-2-ona es quiral, los productos mayoritarios siguen siendo los biciclos, lo que supone que el mecanismo predominante es el recogido en la **ruta b**. Por otra parte, cuando la oxazolidin-2-ona no es quiral, el impedimento estérico desaparece y el anión hidróxido ataca exclusivamente su posición 5, formándose la estructura bicíclica **5** tras el ataque intramolecular del carbonilo endocíclico sobre la futura posición 4 del THP. Este razonamiento permite explicar, por un lado, por qué no se detectan los THPs-Xc **15** cuando se parte de aldoles **2** no

quirales; además, por otro lado, también permite explicar la exclusiva obtención del THP-Xc **15n-(R,S)-(Bn,Me)** cuando se partió de un aldol cuya oxazolidin-2-ona presentaba sustituyentes tanto en las posiciones 4 como 5 (**Esquema 96**): en este caso, la presencia del sustituyente sobre el C₅ imposibilita el ataque del hidróxido, por lo que éste se produce únicamente sobre el futuro C₄ del THP (**ruta a-ecuatorial**).



Esquema 111

La elevada diastereoselección observada en la ciclación de Prins también puede ofrecer pistas sobre el curso mecanístico de este proceso. En el **Esquema 112** se resumen las reacciones previamente discutidas en el **Esquema 76**: los *syn*-aldoles **2a** y **11e** se diferencian, únicamente, en la naturaleza del grupo unido al carbonilo (una *N*-acil oxazolidin-2-ona frente a un éster metílico). Sin embargo, al ser sometidos a las mismas condiciones de ciclación de Prins, el resultado es muy distinto: cuando no está presente la *N*-acil oxazolidin-2-ona, la introducción del hidróxido en la posición 4 del THP se produce con nula diastereoselectividad, lo que implica que la *N*-acil oxazolidin-2-ona no actúa como un mero espectador en la ciclación de Prins, sino que gobierna la estereoquímica de ese centro. De acuerdo al **Esquema 110**, los THPs-Xc **15** obtenidos, en primera instancia, en las dos **rutas a**, pueden evolucionar a un mismo biciclo **5** con todos los sustituyentes adoptando posiciones ecuatoriales. No obstante, esta conversión de **15** a **5** nunca fue observada cuando se trabajó con *N*-acil oxazolidin-2-onas quirales, por lo que en base a esto parece más probable el mecanismo planteado en la **ruta b** o, en todo caso, el planteado en la **ruta c**.

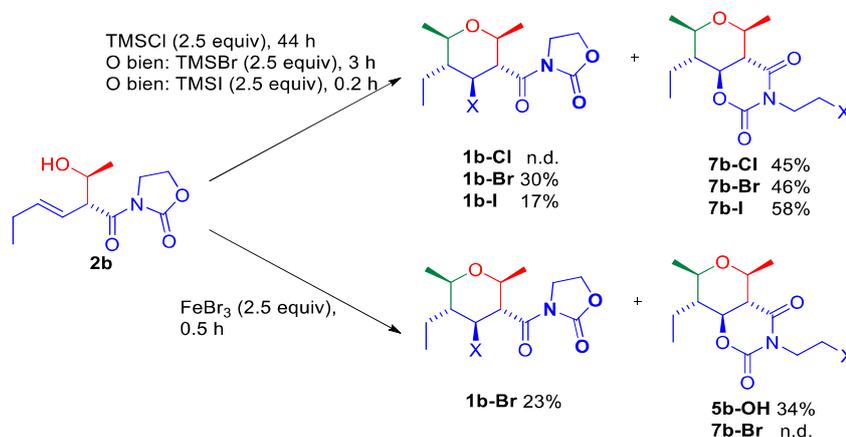


Condiciones B: MeCHO (1.5 equiv), BF₃·OEt₂ (2.5 equiv), DCM (0.1 M), ta, 30 min

Esquema 112

El análisis efectuado en los dos párrafos anteriores nos hizo decantarnos por la **ruta b** como propuesta mecanística inicial para el protocolo EAP. En este momento resulta interesante recopilar, también con fines de análisis mecanístico, algunos de los resultados previamente

discutidos en la **Tabla 6 (Esquema 113)**. Allí se describió como, al emplear determinados promotores halogenados para la ciclación de Prins, generalmente se obtuvo una mezcla de 4-halo-THPs-Xc (**1-X**) y halo-biciclos (**7-X**) análoga a la de productos **15/5** obtenidos en el protocolo EAP asimétrico. En esas reacciones también se desprende \ominus LA-OH al medio de reacción, pero el hidróxido tiene que competir, como nucleófilo, con el exceso de haluro proveniente del promotor. Cuando se empleó un exceso de TMSCl se obtuvo, tras 44 h de reacción, un 45% del halo-biciclo **7b-Cl**, pero no se detectó la formación del correspondiente 4-cloro-THP-Xc **1b-Cl**. Por su parte, cuando TMSBr y TMSI fueron utilizados como promotores, los productos mayoritarios en ambos casos fueron los biciclos **7**, probablemente formados a través de un proceso mecanístico como el de la **ruta b**; en estos casos sí se aisló una pequeña cantidad de los THPs-Xc **1** cuya obtención, de acuerdo a su estereoquímica todo-*trans*, obedece necesariamente a la **ruta a-ecuatorial**, en consonancia también con trabajos previos de nuestro grupo de investigación.³⁷ Al sustituir el TMSBr por FeBr₃ como promotor y fuente de bromuro, se obtuvo el esperado **1b-Br**, pero lo sorprendente fue el aislamiento del biciclo **5b** (X = OH) en lugar del biciclo **7b-Br** (X = Br), puesto que se esperaba una mezcla de los dos compuestos bromados, tal y como había ocurrido al usar TMSBr. Es decir, que cuando la fuente de anión bromuro era la sal FeBr₃, no parecía que tuviera lugar el proceso mecanístico de la **ruta b** (al menos siendo el bromuro el nucleófilo).²⁸⁸ Una búsqueda bibliográfica nos desveló que los alcoholes son susceptibles de convertirse en ioduros y bromuros por tratamiento con TMSI²⁸⁹ y TMSBr,²⁹⁰ respectivamente. Este hallazgo nos hizo plantearnos si la síntesis de los biciclos **7b-X** se producía a través de un ataque nucleofílico del haluro sobre la oxazolidin-2-ona (**ruta b**), o bien a través de una reacción S_N2 del hidroxi-biciclo **5b**, independientemente de cómo se forme éste.



Esquema 113

Si bien la literatura científica nos había demostrado que el TMSBr y el TMSI promueven *per se* la halogenación de los alcoholes, el TMSCl no es capaz de llevar a cabo dicha conversión

²⁸⁸ Sin embargo, la variante quiral de este ensayo, recogida en la entrada 5 de la **Tabla 19**, condujo al aislamiento de un 14% del hidroxi-biciclo y de un 21% del bromo-biciclo. No se logró aislar el correspondiente bromo-THP-Xc, y la complejidad del crudo de la reacción impidió determinar si se había formado o no.

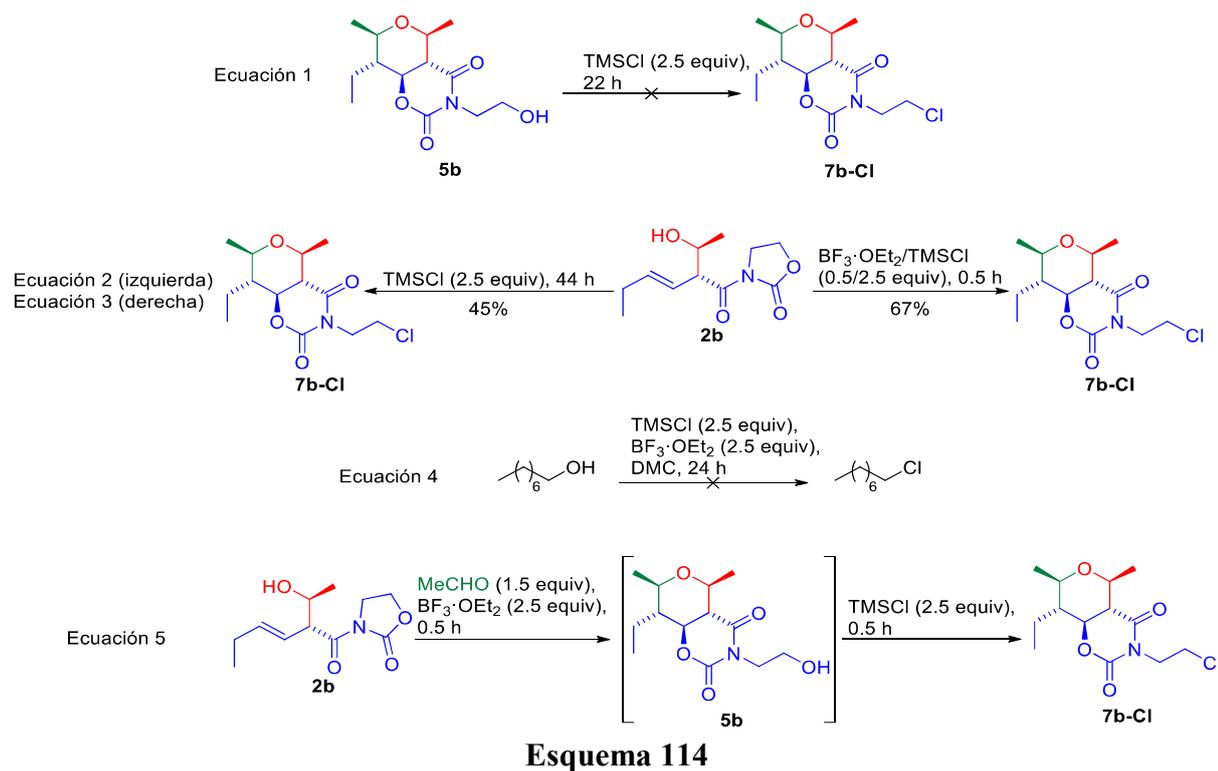
²⁸⁹ Jung, M. E.; Ornstein, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *31*, 2659-2662.

²⁹⁰ Jung, M. E.; Hatfield, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4483-4486.

sin la presencia de algún aditivo, como por ejemplo SeO_2 ²⁹¹ o DMSO .²⁹² De hecho, como se muestra en la ecuación 1 del **Esquema 114**, se comprobó que, efectivamente, el TMSCl era incapaz de transformar el hidroxibiciclo **5b** en el clorobiciclo **7b-Cl**. Por tanto, el 45% de rendimiento obtenido, tras 44 h de reacción, en la conversión de **2b** en **7b-Cl**, sí parecía indicar que el cloruro estaba actuando como nucleófilo en un mecanismo como el de la **ruta b** (ecuación 2). Para esa misma reacción, y tal como se indicó en la entrada 4 de la **Tabla 6** (y en el **Esquema 95** en su variante quiral), el rendimiento mejoró y el tiempo de reacción disminuyó hasta 2 h cuando se adicionaron 0.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Esquema 114**, ecuación 3); sin embargo, en ese último ensayo se plantea la posibilidad de que el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ esté realmente promoviendo la formación del hidroxibiciclo **5b** y que éste, incapaz de clorarse en presencia exclusiva de TMSCl (ecuación 1), sí sea capaz de clorarse en presencia del sistema $\text{TMSCl}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Para comprobar si dicho *tándem* era capaz de convertir alcoholes en cloruros, se adicionó 2.5 equiv de cada uno de dichos reactivos sobre una disolución de *n*-octanol en DCM (0.1 M); tras 24 h de reacción, el análisis, tanto por TLC como por $^1\text{H-NMR}$, del crudo de la reacción, indicó que sólo había alcohol de partida (ecuación 4). Sin embargo, cuando el alcohol **2b** se sometió a las condiciones optimizadas del protocolo EAP y, una vez que el análisis por TLC reveló que se había consumido **2b** y formado **5b**, se adicionaron 2.5 equiv de TMSCl , sí se logró la completa conversión de **5b** en **7b-Cl** (ecuación 5). Este resultado parece contradictorio con el mostrado en la ecuación 4, ya que allí el sistema $\text{TMSCl}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ era incapaz de mediar la cloración, por lo que quizás en el transcurso de la ciclación de Prins se libere algún producto que sea el que realmente promueva la halogenación. En cualquier caso, y retomando la discusión principal de este apartado, lo que se concluye de esta discusión sobre los **Esquema 113** y **Esquema 114** es que en el protocolo EAP conducente a THPs halogenados parecen estar involucradas la **ruta a-ecuatorial** y la **ruta b** del **Esquema 110**.

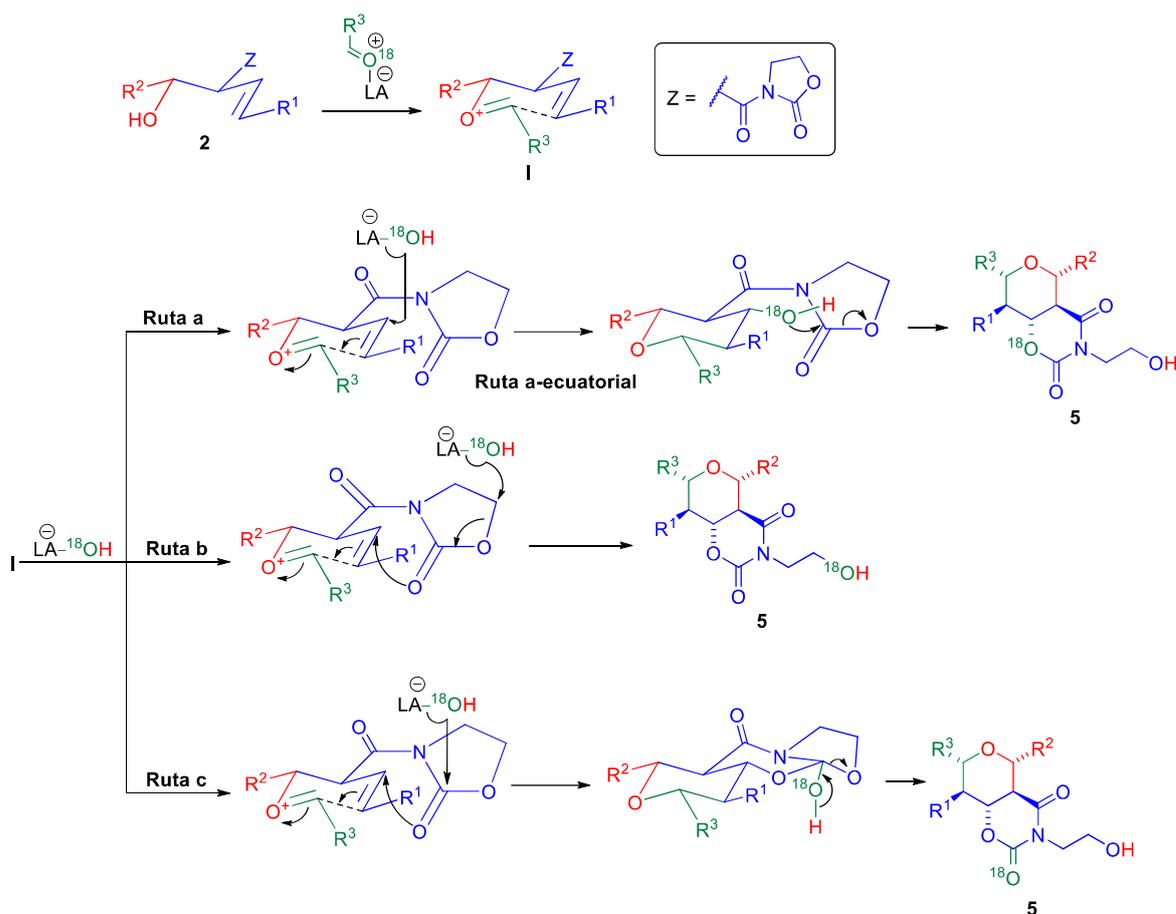
²⁹¹ Lee, J. G.; Kang, K. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3634-3637.

²⁹² Snyder, D. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2638-2639.



Esquema 114

Recapitulando, se tiene la sospecha de que la inédita formación de las estructuras bicíclicas obedece a un mecanismo como el mostrado en el **Esquema 110** en su **ruta b**. Actualmente, en nuestro grupo de investigación se están desarrollando cálculos teóricos para tratar de validar esta propuesta. Además, a continuación, se plantea una propuesta de experimentos que también pueden ser de gran utilidad para discriminar el mecanismo de este proceso. En el **Esquema 115** se plantea un estudio basado en el marcaje isotópico, que ya ha sido previamente utilizado en estudios mecanísticos de la ciclación de Prins para evaluar la incidencia del reagrupamiento oxonia-Cope.²¹ Es trivial que los biciclos obtenidos en el protocolo EAP serán idénticos independientemente de cuál sea la ruta mecanística involucrada; no obstante, el hecho de emplear un aldehído enriquecido en ^{18}O en la ciclación de Prins implica que este ^{18}O ocupará un lugar distinto en la molécula según cuál sea el mecanismo que tenga lugar. De esta forma, las variaciones en el desplazamiento de las señales de los C enlazados al ^{18}O en el espectro de ^{13}C -NMR podrían ser útiles para determinar en qué posición se encuentra dicho isótopo y, por consiguiente, cómo ha tenido lugar su incorporación en la molécula. Así, la **ruta a-ecuatorial** conduciría al enriquecimiento en ^{18}O del carbonilo del grupo amida, la **ruta a-axial** (no mostrada) y la **ruta b** permitirían el enriquecimiento del hidroxilo terminal y la **ruta c** permitiría el acceso a una mayor cantidad de ^{18}O en el carbonilo del carbamato.



Esquema 115

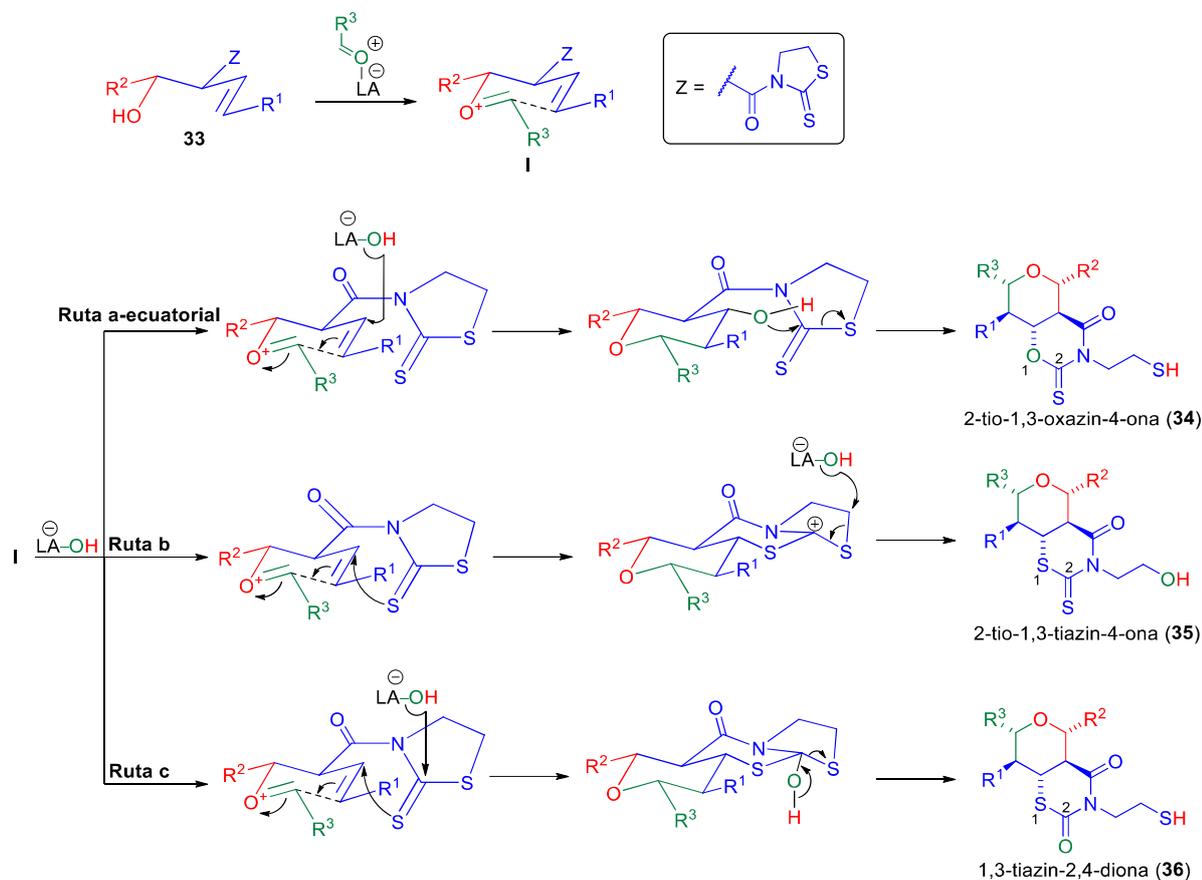
Otra pista del mecanismo de la reacción se podría desprender de la aplicación del protocolo EAP a aldoles portadores de *N*-acil tiazolidina-2-tionas en α (**33**). Estos compuestos son análogos a los aldoles **2**, en los que los dos oxígenos de la oxazolidin-2-ona han sido reemplazados por átomos de azufre. Las tiazolidina-2-tionas se pueden obtener fácilmente, a partir de un amino alcohol y disulfuro de carbono en medio básico, tanto en su forma no quiral²⁹³ como quiral,²⁹⁴ para posteriormente ser aciladas y sometidas a una adición aldólica; aunque las *N*-acil tiazolidina-2-tionas sean compatibles con el tándem de reactivos habitual de las adiciones aldólicas de Evans (*i*-Pr₂EtNH/*n*-Bu₂BOTf), el *work-up* oxidativo tiene que ser sustituido por la simple adición de una disolución tampón acuosa con pH = 7, puesto que de lo contrario puede ocurrir una oxidación indeseada del azufre.²⁹⁵ De esta forma, y dada la similitud del oxígeno al azufre, es de esperar que al someter un aldol genérico **33** a la ciclación de Prins se obtenga un compuesto bicíclico tipo **5**. Sin embargo, y siempre y cuando estos aldoles se comporten igual que sus isómeros oxigenados, la naturaleza del compuesto bicíclico debería variar en función de cuál sea la ruta mecanística involucrada (**Esquema 116**). Así, si el mecanismo de la reacción se rige por la ruta **a-ecuatorial**, el biciclo presentaría los átomos de azufre sobre el carbono de la posición 2 y en la cadena lateral (compuesto **34**); si el mecanismo obedece a la **ruta b** (o a la **ruta a-axial**, no representada en el **Esquema 116**), los átomos de

²⁹³ Chen, N.; Jia, W.; Xu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *33*, 5841-5846.

²⁹⁴ (a) Morales-Nava, R.; Fernández-Zertuche, M.; Ordóñez, M. *Molecules*, **2011**, *16*, 8803-8814; (b) Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604-6607.

²⁹⁵ Hsiao, C.-N.; Liu, L.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2201-2206.

azufre se ubicarían en la posición 1 y sobre el carbono de la posición 2 (compuesto **35**); finalmente, si la **ruta c** corresponde al mecanismo de la reacción, los azufres estarían en la posición 1 y en la cadena lateral (compuesto **36**).



Los biciclos **34-36** serían fácilmente diferenciables a través de sus espectros de ^1H y ^{13}C -NMR: en la **Tabla 20** se recogen las predicciones de los desplazamientos calculadas por ChemBioDraw[®] para las señales más representativas de los compuestos **34b**, **35b** y **36b** (en los que $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$).

Tabla 20. Predicción (ppm) de los desplazamientos más relevantes de ^1H y ^{13}C -NMR para los biciclos disulfurados

Compuesto	H _{4a}	H ₈	H _{8a} , C _{8a}	NCH ₂ CH ₂ XH	NCH ₂ CH ₂ XH	C ₂
34b	2.44	1.40	3.90, 69.7	3.50	2.82, 35.5	186.9
35b	2.71	1.67	2.84, 36.3	3.39	3.62, 57.6	191.8
36b	2.63	1.59	3.11, 32.7	3.78	2.82, 35.5	165.3

Finalmente, es interesante resaltar que, si nuestras predicciones son ciertas y el mecanismo de la reacción transcurre según la **ruta b**, los bicíclidos **35** obtenidos a partir de los aldoles disulfurados **33** podrían ser precursores de THPs 2,3,4,5,6-pentasustituídos portadores de tioles en la posición 4, unas estructuras inéditas en la bibliografía química. Aunque dichas estructuras densamente sustituidas no aparezcan descritas en la literatura, sí existen algunos productos naturales portadores de THPs con tioles en su posición 4, que podrían ser accesibles haciendo uso de esta metodología.²⁹⁶ “*Pero esa es otra historia y debe ser contada en otra ocasión*”, como bien apuntaba Michael Ende en *La historia interminable*...

²⁹⁶ (a) Wang, X.; Shaaban, K. A.; Elshahawi, S. I.; Ponomareva, L. V.; Sunkara, M.; Zhang, Y.; Copley, G. C.; Hower, J. C.; Morris, A. J.; Kharel, M. K.; Thorson, J. S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1441-1447; (b) Tsukamoto, M.; Nakajima, S.; Murooka, K.; Naito, M.; Suzuki, H.; Hirayama, M.; Hirano, K.; Kojiri, K.; Suda, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 687-693.

4.- Conclusions

A general and rapid method for the synthesis of treasured 2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs with good yields and excellent diastereoselectivities was developed. β,γ -Unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-ones were selected as starting materials and were submitted to an unprecedented combination of the Evans aldol addition and the Prins cyclization. This novel Evans Aldol-Prins (EAP) strategy was presented in two fashions: a “two-steps” protocol and a simplified “one-pot” approach.

In the “two-steps” protocol, the first step consisted in a highly diastereoselective Evans aldol addition. In the second step, the key Prins cyclization was mediated by 2.5 equiv of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, avoiding the use of metal, toxic or expensive promoters and suppressing undesired competitive oxonia-Cope rearrangement. The reaction proved to be extremely robust, and the THPs were obtained with yields up to 78% and diastereoselectivities generally superior to 95:5. The products exhibited a unique tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione core. The methodology tolerated a huge variety of substituents and also permitted the control of the substitution pattern of the THP by the fine tuning of the stereochemistry of the substrate. Indeed, the access to THPs with the substitution design present in the core of natural products clavosolide A and kendomycin was shown as proof of the synthetic utility of this methodology.

An even simpler strategy to achieve the target THPs was developed: the “one-pot” EAP protocol, in which β,γ -unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-ones were consecutively subjected to the Evans aldol addition and to the Prins cyclization, without isolating the aldol products. This one-pot variation allowed the generation of five new σ -bonds and five new contiguous stereocenters in just one process, starting from a molecule with no chiral centres.

Additionally, these bicyclic structures were also obtained in a halogenated version. The 1,3-oxazinane-2,4-dione ring was efficiently removed from the THP ring allowing the transformation of the bicycles into several derivatives. 4-Halo-2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs were also obtained from aldols bearing *N*-acyl oxazolidin-2-ones or ester groups in the α position. A 5-chloro-2,3,5,7-tetrasubstituted oxepane was obtained from a γ,δ -unsaturated alcohol bearing an ester group in the α position. 2,3,4,5-tetrasubstituted THFs were also detected as by-products when aromatic aldehydes or cyclohexanone were employed as carbonylic compounds in the Prins cyclization. The asymmetric version of the “two-steps” EAP protocol was essayed, achieving optically active THPs.

Aldols bearing *N*-acyl oxazolidin-2-ones in the α position were efficiently submitted for the first time to a Lewis acid-based transesterification, employing 2.5 equiv of FeCl_3 to allow the mild transformation in the presence of MeOH or *i*-PrOH.

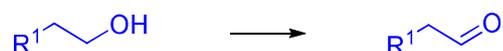
5.- Experimental section

5.1.- General experimental methods

A 3.3 M solution of acetaldehyde in DCM was prepared by diluting 23 mL of commercial and volatile acetaldehyde in 100 mL of dry DCM; the molarity of the solution was checked by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy; the solution was stored at 2-8 °C under Ar, being stable for at least 12 months. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (bp = 129 °C) was distilled and stored at -18 °C under Ar. For further details, see “Annex III”.

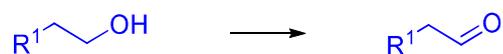
5.2.- General experimental procedures²⁹⁷

5.2.1.- General procedure for the Parikh-Doering oxidation²⁹⁸



The alcohol $\text{R}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ was dissolved in DCM (0.4 M), and then to the solution were added, sequentially and under an Ar atmosphere, DMSO (11.4 equiv), TEA (6 equiv) and $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (4 equiv). When TLC analysis revealed that the reaction was complete (2 h approx.), the reaction mixture was diluted with DCM and poured into a separatory funnel. After that, a 5% HCl aqueous solution was added and the biphasic system was slowly shaken. The layers were separated and the organic layer was sequentially washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. Normally, the crude may be purified by flash chromatography or used in the following reaction without further purification.

5.2.2.- General procedure for the PCC-oxidation²⁹⁹



To an orange suspension of PCC (2 equiv) in DCM (0.27 M) was added, under Ar atmosphere, the alcohol $\text{R}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. The reaction mixture turned into a thick dark brown suspension, and it was stirred until TLC analysis revealed full conversion of the starting material (2 h approx.). After that, Et_2O (2.75 mL/mmol of alcohol) and silica gel 60 (35-70 mesh; 1.38 g/mmol alcohol) were sequentially added and the resulting suspension was stirred for 30 min. Then, the suspension was filtered through a Celite[®] pad, which was generously rinsed with several portions of Et_2O until TLC analysis revealed no more retained

²⁹⁷ The following general experimental procedures are listed according to the order in which they were employed and described in this chapter.

²⁹⁸ Adapted from Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507 (ref. 143).

²⁹⁹ Adapted from Kocsis, L. S.; Benedetti E.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4430-4433 (ref. 145).

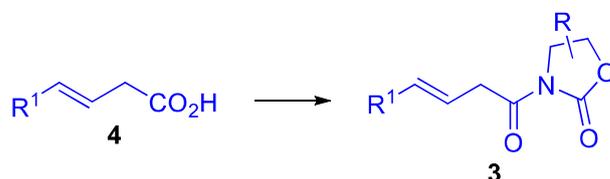
product in the pad. The organic layer was concentrated under reduced pressure to yield a crude that may be purified by flash chromatography or used in the following reaction without further purification.

5.2.3.- General procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids **4**³⁰⁰



A mixture of the aldehyde R^1CH_2CHO ,³⁰¹ malonic acid (1.1 equiv) and NMM (1.1 equiv), prepared under Ar, was heated at 95 °C³⁰² until the reaction was complete (2-8 h approx.).³⁰³ After that, the mixture was cooled to 0 °C, treated with a 2 M aqueous solution of H_2SO_4 (1.1 equiv) and extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography to yield acids **4**. Acids **4a** ($R^1 = Et$) and **4b** ($R^1 = H$) are commercially available and they were used as received without further purification. Carboxylic acid **4c** ($Z, R^1 = Me$) is also commercial, or it may be prepared according to the literature procedure.¹⁴² Carboxylic acids were stored at -18 °C under Ar atmosphere, being stable for at least two years.

5.2.4.- General procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones **3**³⁰⁴



All the subsequent operations were carried out under an Ar atmosphere. To a solution of the carboxylic acid in dry THF (0.16 M) was added, at 0 °C, TEA (1.1 equiv). After 5 min, pivaloyl chloride (1.3 equiv) was added at 0 °C too, obtaining a suspension of the mixed acid anhydride that was stirred 1 h at rt. Meanwhile, in another flask, a solution of the oxazolidin-2-one (1.3 equiv) in dry THF (0.3 M) was cooled to -78 °C, treated dropwise with a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (1.2 equiv) and kept at that temperature until it was poured³⁰⁵ into the -78 °C cooled suspension of the anhydride. After that, the mixture was

³⁰⁰ Adapted from Zhang, S.-J.; Hu, W.-X. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3093-3100 (ref. 133).

³⁰¹ It can be even used an aldehyde freshly obtained through a Parikh-Doering oxidation, or a PCC-mediated oxidation, without further purification.

³⁰² It was checked that the inner temperature was about 80 °C.

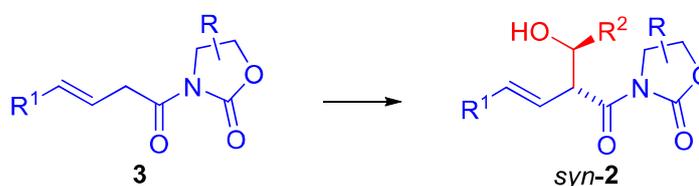
³⁰³ Longer reaction time could lead to a bigger amount of the undesired α,β -isomer. These reactions were monitored by TLC analysis, or by 1H -NMR analysis of aliquots taken of the reaction medium and then treated with a few drops of a 2 M aqueous solution of H_2SO_4 and a few drops of EtOAc. The reaction times required for the synthesis of all the acids **4** can be consulted in **Table 1**.

³⁰⁴ Adapted from Morita, A.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1613-1616 (ref. 132).

³⁰⁵ A slow addition is not required.

allowed to warm to rt, and after 15 h it was stopped with a saturated NH_4Cl aqueous solution. Then, it was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography to yield the desired compound **3**. The *N*-acyl oxazolidin-2-ones is usually slightly more apolar than the starting carboxylic acid; other more apolar unidentified by-products are usually obtained in this reaction. Non-chiral compounds with the structure of **3** are stable for six months if they are properly stored at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, although they begin to decompose after that time. Asymmetric compounds with the structure of **3** are stable for at least two years if they are properly stored at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere.

5.2.5.- General procedure for the synthesis of the *syn*-aldols **2**³⁰⁶



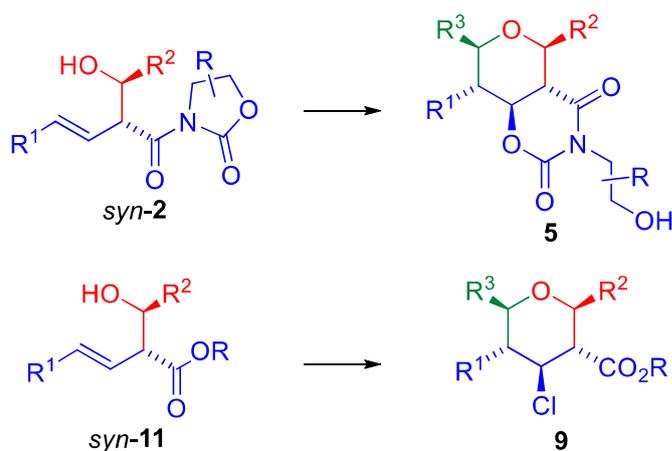
All the subsequent operations were carried out under an Ar atmosphere. A solution of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones in dry DCM (1 M) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. TEA (1.3 equiv) and a 1 M solution of *n*- Bu_2BOTf ³⁰⁷ in DCM (1.2 equiv) were dropped sequentially, and then the mixture was stirred at that temperature for 30 min. After that, it was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and after 20 min it was re-cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the aldehyde R^2CHO (1.5 equiv) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 15 h,³⁰⁸ the mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and it was applied an oxidative work-up: it was sequentially added a pH = 7 buffer solution (1.1 mL/mmol of *N*-acyl oxazolidin-2-ones), MeOH (2.6 mL/mmol of *N*-acyl oxazolidin-2-ones) and a 35 wt. % solution of H_2O_2 in water (1.1 mL/mmol of *N*-acyl oxazolidin-2-ones). The layers were then separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated.³⁰⁹ The crude was purified by flash chromatography (the homoallylic alcohol is usually slightly more polar than the starting *N*-acyl oxazolidin-2-ones) to yield the desired compound. Stored at $-18\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, aldols were stable for at least two years.

³⁰⁶ Adapted from Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129 (ref. 131).

³⁰⁷ This solution is normally stable for at least 12 months if it is properly stored under Ar at rt. However, septum can suffer damage by reiterative drilling of the needles, allowing then the entrance of moisture to the solution; this process can liberate TfOH, whom can direct to the obtaining of undesired by-products. The reaction is also sensitive to the concentration of this reagent (ref. 164).

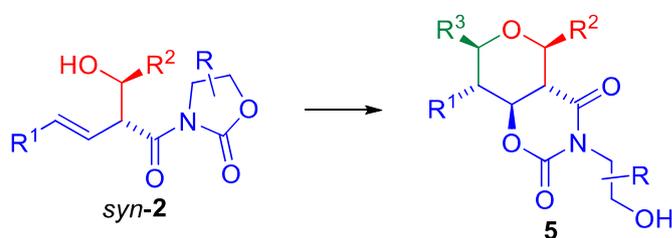
³⁰⁸ TLC analysis usually shows that the reaction is complete after 1 h, although longer reaction times does not worsen the yield.

³⁰⁹ A non-aqueous simplified work-up is also valid: a small amount of silica gel 60 (35-70 mesh) was added, the solvent was removed in the rotavap and the silica-supported crude was purified.

5.2.6.- General procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization

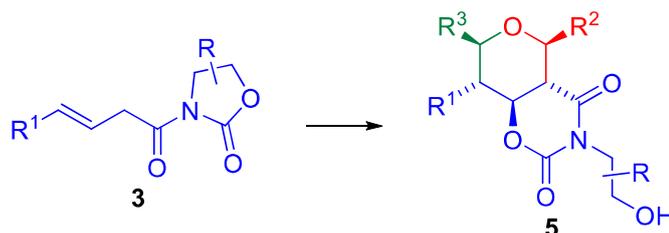
To a solution of the aldol and the aldehyde $R^3\text{CHO}$ (1.5 equiv) in DCM (0.1 M) were sequentially added, under Ar atmosphere, TMSCl (1 equiv) and Fe(acac)₃ (0.1 equiv). Once TLC analysis revealed full conversion of the starting material (less than 30 min), the reaction was quenched by adding H₂O and the mixture was poured into a separatory funnel where the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with DCM, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography.

5.2.7.- General procedure for the Prins cyclization



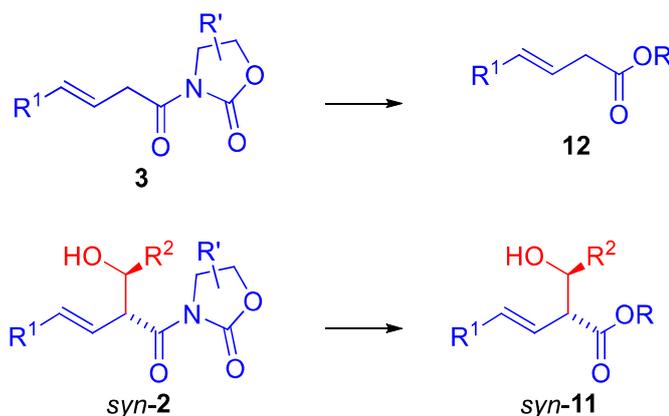
To a solution of the homoallylic alcohol and the aldehyde $R^3\text{CHO}$ (1.5 equiv) in dry DCM (0.1 M) was added, under Ar atmosphere, BF₃·OEt₂ (2.5 equiv). Once TLC analysis showed full conversion of the starting material (less than 30 min), the mixture was quenched with H₂O. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated.³⁰⁹ The crude was purified by flash chromatography (the bicycle is usually slightly more apolar than the starting homoallylic alcohol) to yield the desired product; traces of an UV-visible polar by-product, the 2-oxonia-Cope rearranged isomer **6**, could be punctually detected. Bicycles **5** are highly stable, and they can be stored at rt without an Ar atmosphere without decomposition for at least two years.

5.2.8.- General procedure for the one-pot Evans Aldol-Prins (*one-pot* EAP) cyclization



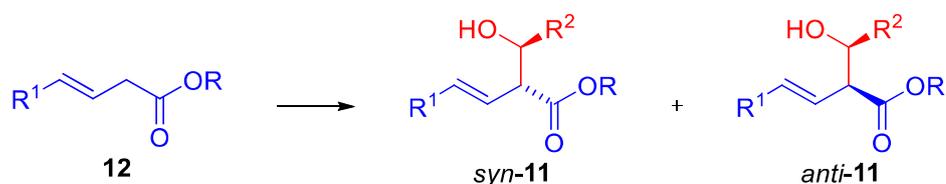
A solution of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones in dry DCM (1 M) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. TEA (1.3 equiv) and a 1 M solution of *n*-Bu₂BOTf in DCM (1.2 equiv) were dropped under an Ar atmosphere sequentially and the mixture was stirred at that temperature for 30 min. Then, it was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and after 20 min it was re-cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the aldehyde **R²CHO** (1 equiv) was added and the mixture was allowed to warm to rt. After 15 h, the aldehyde **R³CHO** (1 equiv) and BF₃·OEt₂ (2.5 equiv) were sequentially added under an Ar atmosphere. Once TLC analysis revealed full conversion of the starting material (less than 30 min), the mixture was quenched and purified as described above in the general procedure for the Prins cyclization.

5.2.9.- General procedure for the FeCl₃-based transesterification

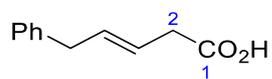


To a solution of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones in DCM (0.1 M) were sequentially added, under Ar atmosphere, ROH (20 equiv) and FeCl₃ (2.5 equiv). The reaction mixture was stirred until TLC analysis revealed full conversion of the starting material (20 h approx.), and then H₂O was added. The mixture was poured into a separatory funnel where the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with DCM, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography.

5.2.10.- General procedure for the LDA-based aldol additions.



All the subsequent operations were carried out under an Ar atmosphere. To an ice-cooled solution of *i*-Pr₂NH (1.2 equiv) in THF (0.2 M regarding to ester **12**) was added a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (1.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 15 min, and then cooled to -78 °C. A solution of ester **12** in THF (0.2 M) was dropwise added and the mixture was kept at that temperature for 30 min. After that, a solution of R²CHO (1.2 equiv) in THF (0.2 M) was dropwise added and the mixture, with a total concentration of 0.07 M, was allowed to warm to rt. Once completed, a saturated NH₄Cl aqueous solution was added and the mixture was poured into a separatory funnel where the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography.

5.3.- Procedure and characterization of each product³¹⁰5.3.1.- Description of the β,γ -unsaturated carboxylic acids **4**5.3.1.1.- (*E*)-5-Phenylpent-3-enoic acid (**4d**)

Hydrocinnamaldehyde (1 mL, 6.84 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25) title compound **4d** (662 mg, 55%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$).

Appearance: yellowish oil.

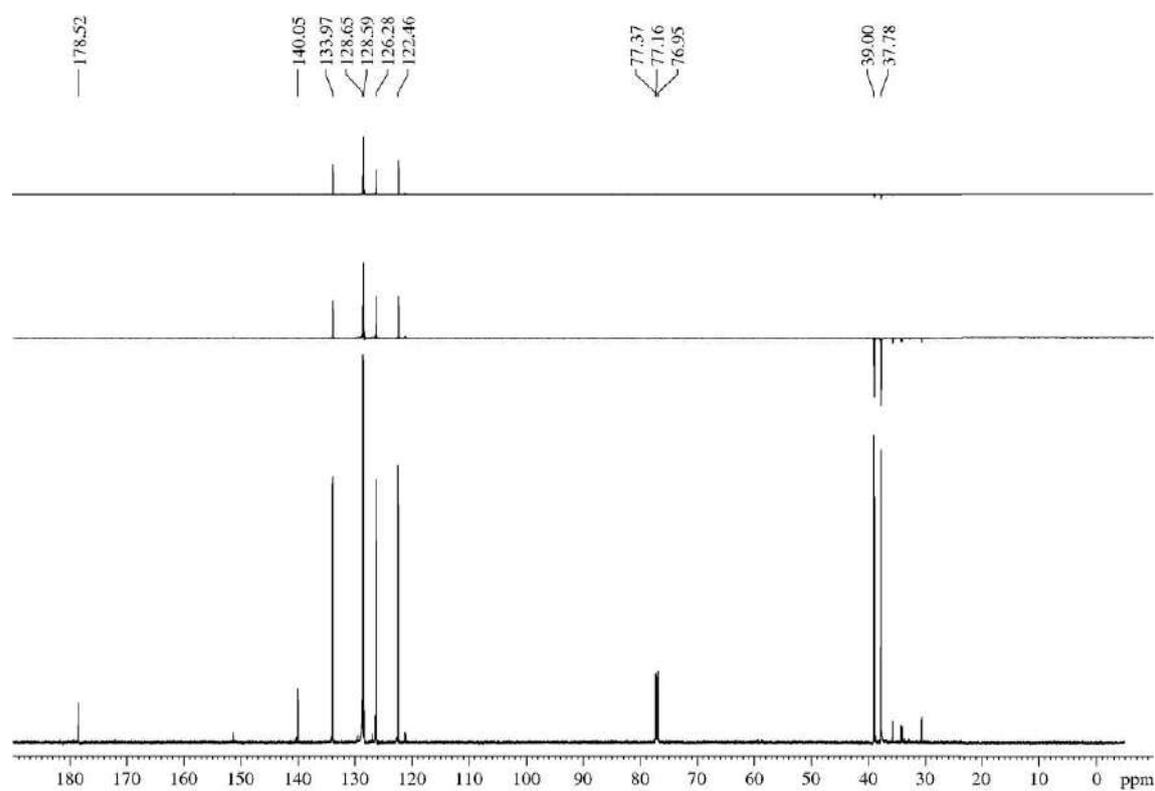
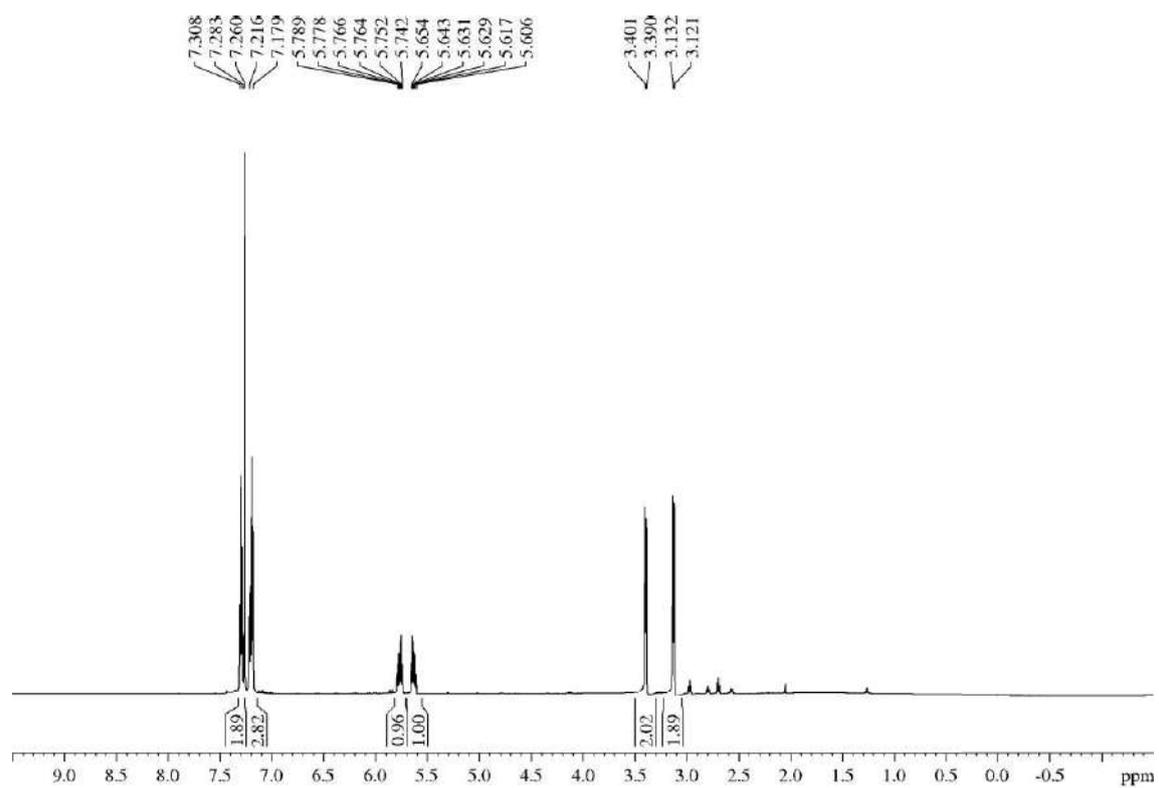
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

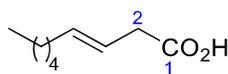
¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 3.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₂), 3.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₅), 5.63 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H, H₃), 5.77 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H, H₄), 7.18-7.22 (m, 3H, Ph), 7.28-7.31 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 37.8 (t, C₂), 39.0 (t, C₅), 122.5 (d, C₃), 126.3 (d, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 134.0 (d, C₄), 140.1 (s, Ph), 178.5 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₂O₂Na [(M + Na)⁺]: 199.0735, found 199.0739.

³¹⁰ The following products are grouped in families that are listed according to the order in which they were synthesized in this chapter.



5.3.1.2.- (E)-Non-3-enoic acid (4e)

Freshly distilled heptaldehyde (1 mL, 7.19 mmol; bp = 153 °C) was submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids. The crude was purified by flash chromatography (13 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), affording **4e** (863 mg, 77%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$). This compound has been previously reported, and all data were consistent with those published in the literature.³¹¹

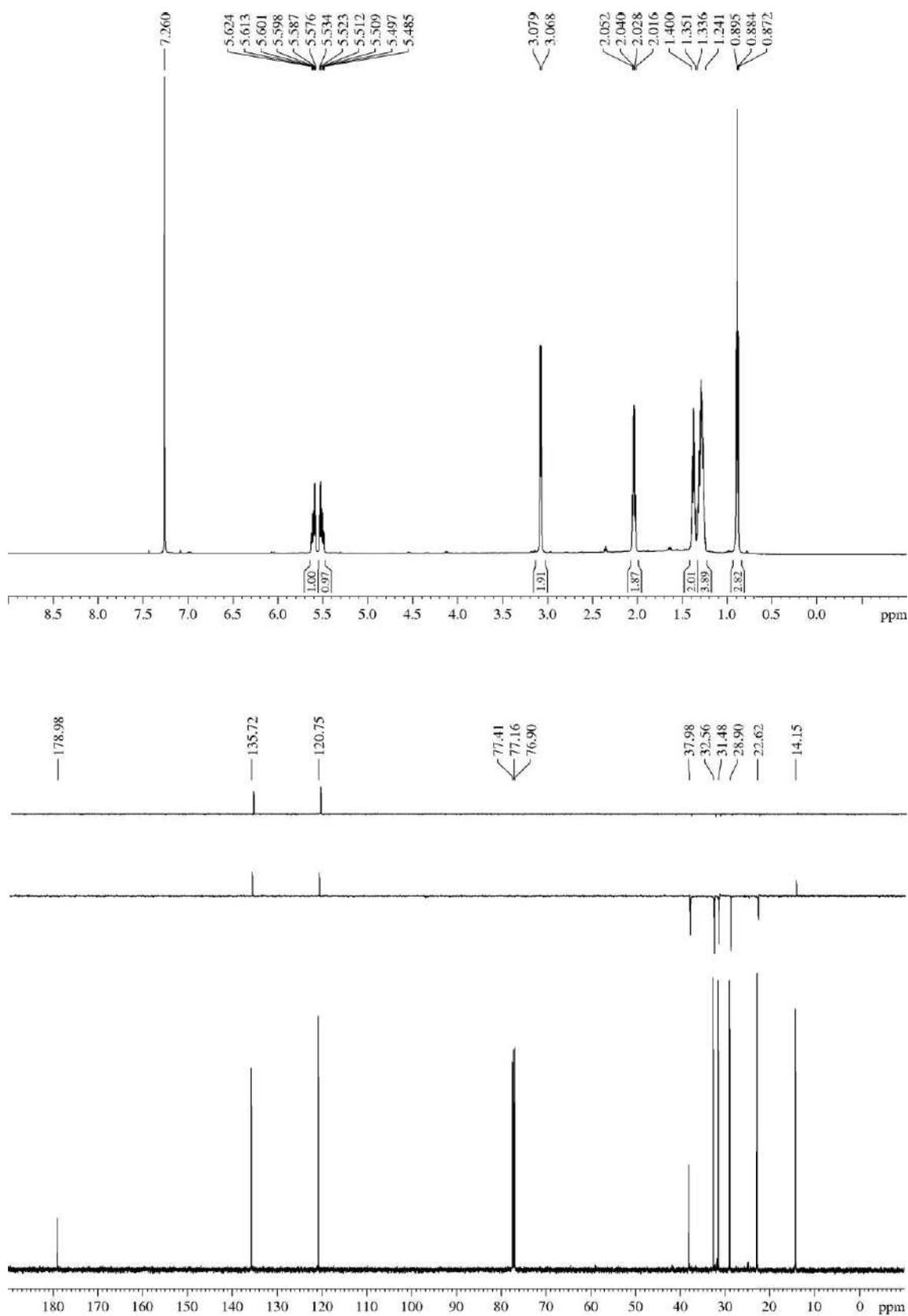
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.34 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

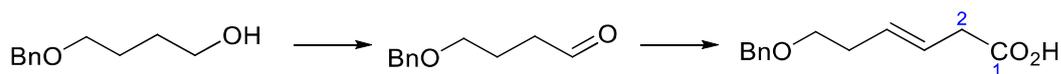
¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₉), 1.24-1.34 (m, 4H, 2xH₇, 2xH₈), 1.35-1.40 (m, 2H, H₆), 2.03 (dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H, H₅), 3.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₂), 5.51 (dt, $J = 15.5, 6.6$ Hz, 1H, H₃ or H₄), 5.60 (dt, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 1H, H₃ or H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 14.2 (q, C₉), 22.6 (t, C₈), 28.9 (t, C₆), 31.5 (t, C₇), 32.6 (t, C₅), 38.0 (t, C₂), 120.8 (d, C₃), 135.7 (d, C₄), 179.0 (s, C₁).

³¹¹ See compound **1i** in the *Supp. Info* of the following reference: Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169-3171.



5.3.1.3.- (*E*)-6-(Benzyloxy)hex-3-enoic acid (**4f**)



Commercial, or easily obtainable according to the literature,³¹² 4-(benzyloxy)butan-1-ol (1.52 g, 8.43 mmol) was submitted to a Parikh-Doering oxidation: firstly the alcohol was dissolved in DCM (21 mL, 0.4 M), and then to the solution were added, sequentially and under an Ar atmosphere, DMSO (6.7 mL, 11.4 equiv), TEA (7 mL, 6 equiv) and SO₃·Py (5.48 g, 4 equiv). After 2 h, TLC analysis revealed that the reaction was complete. The reaction mixture was diluted with DCM (100 mL) and poured into a separatory funnel. After that, a 5% HCl aqueous solution (100 mL) was added and the biphasic system was slowly shaken. The layers were separated and the organic layer was sequentially washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated.

The crude was submitted, without further purification, to the general procedure for the synthesis of the β,γ-unsaturated carboxylic acids. After purification by flash chromatography (10 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), acid **4f** (925 mg, 50% after two steps, β,γ:α,β > 95:5) was obtained.

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

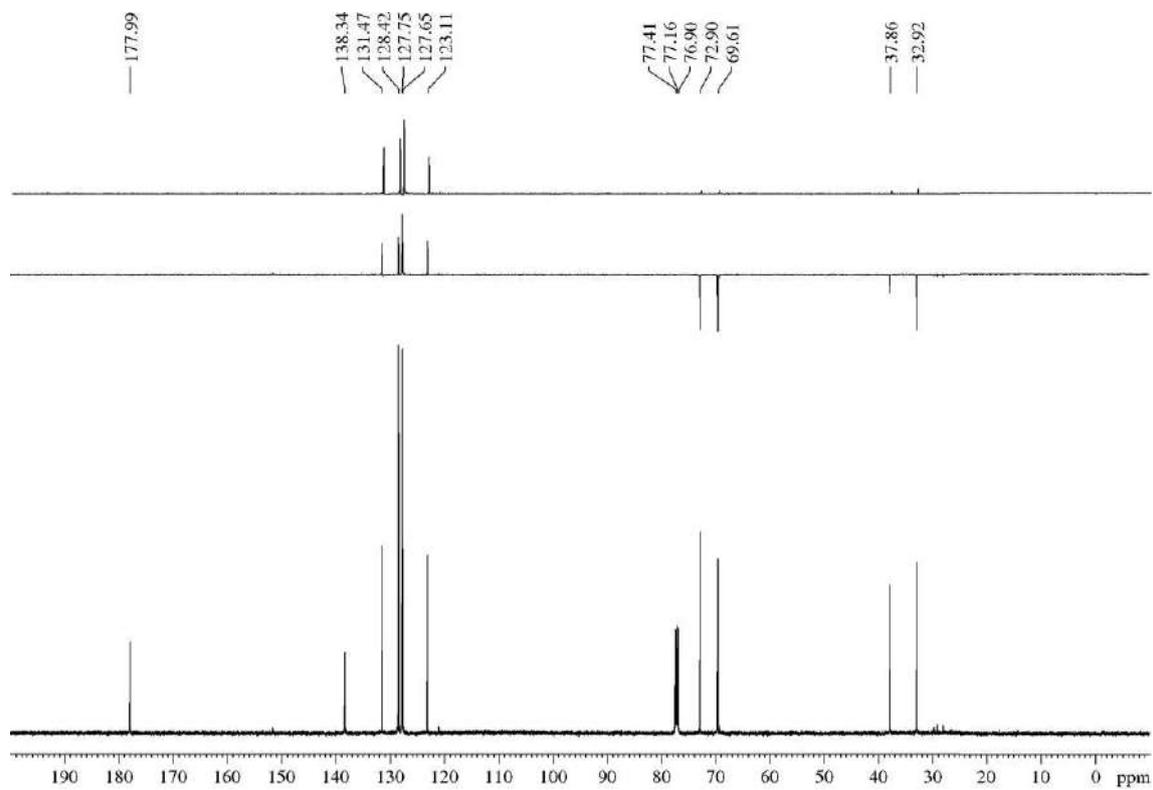
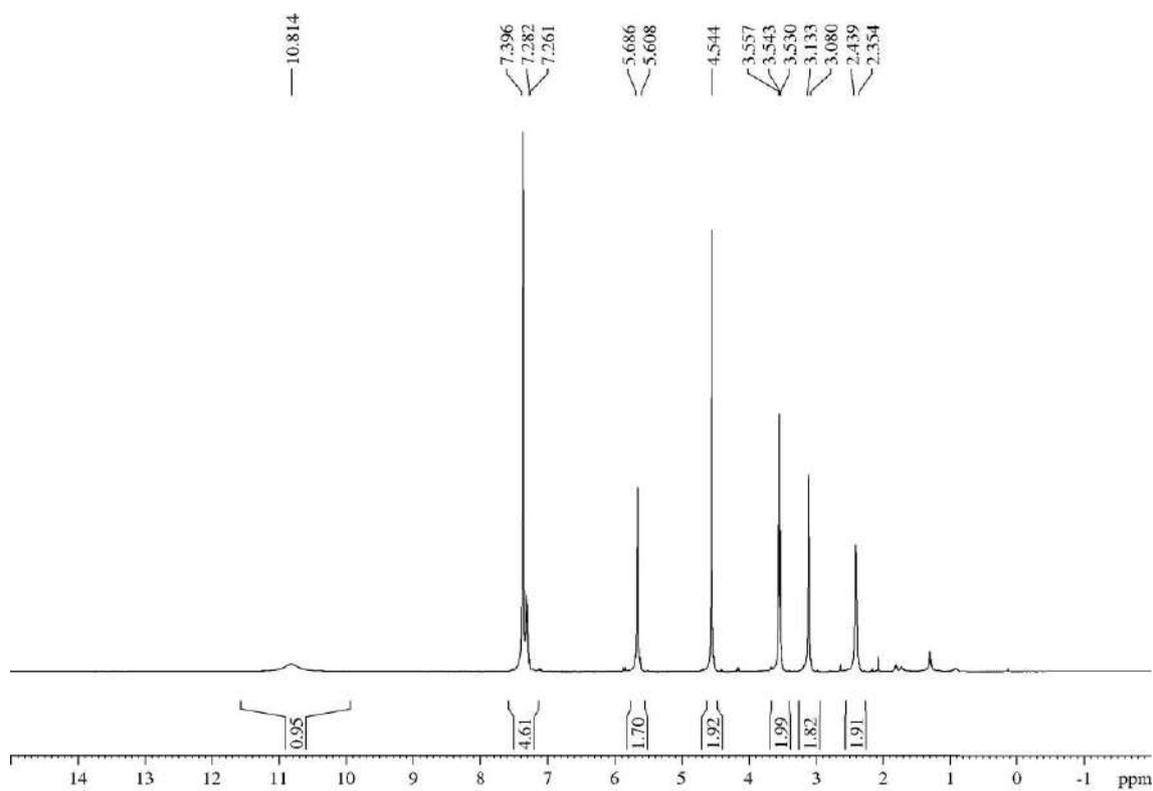
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 2.35-2.44 (m, 2H, H₅), 3.08-3.13 (m, 2H, H₂), 3.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₆), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 5.61-5.69 (m, 2H, H₃, H₄), 7.28-7.40 (m, 5H, Ph), 10.8 (br s, 1H, CO₂H).

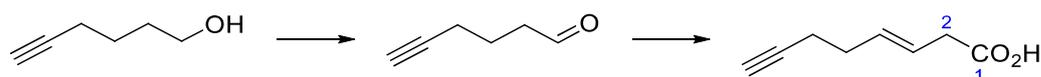
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 32.9 (t, C₅), 37.9 (t, C₂), 69.6 (t, C₆), 72.9 (t, PhCH₂O), 123.1 (d, C₃), 127.7 (d, Ph), 127.8 (d, 2C, Ph), 128.4 (d, 2C, Ph), 131.5 (d, C₄), 138.3 (s, Ph), 178.0 (s, CO₂H).

MS (EI) m/z (relative intensity): 220 (M)⁺ (1), 175 (M – CO₂H)⁺ (1), 160 (22), 91 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆O₃ [(M)⁺]: 220.1099, found 220.1108.

³¹² García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428 (ref. 144).



5.3.1.4.- (E)-Oct-3-en-7-ynoic acid (4g)

5-Hexyn-1-ol (1 mL, 8.71 mmol) was submitted to the general procedure for the PCC-mediated oxidation. The crude was submitted, without further purification, to the general method for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40) carboxylic acid **4g** (689 mg, 58% after two steps, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$).

Appearance: amorphous yellowish solid.

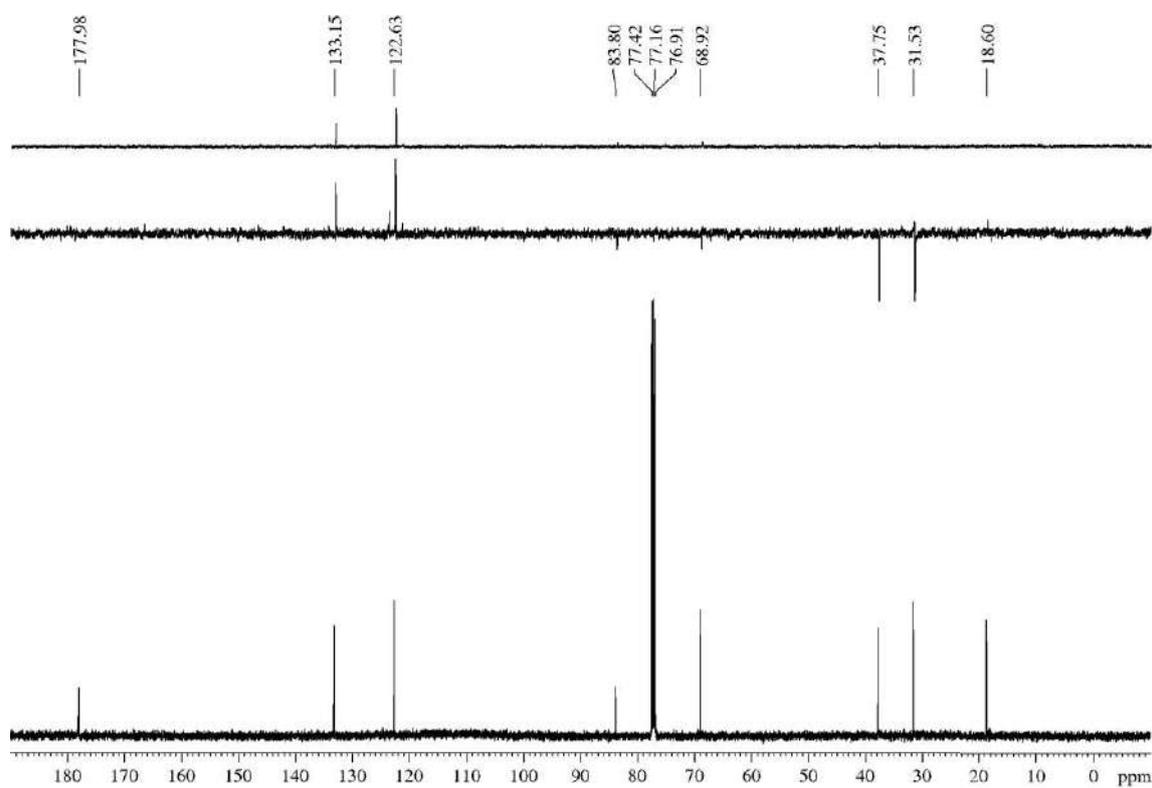
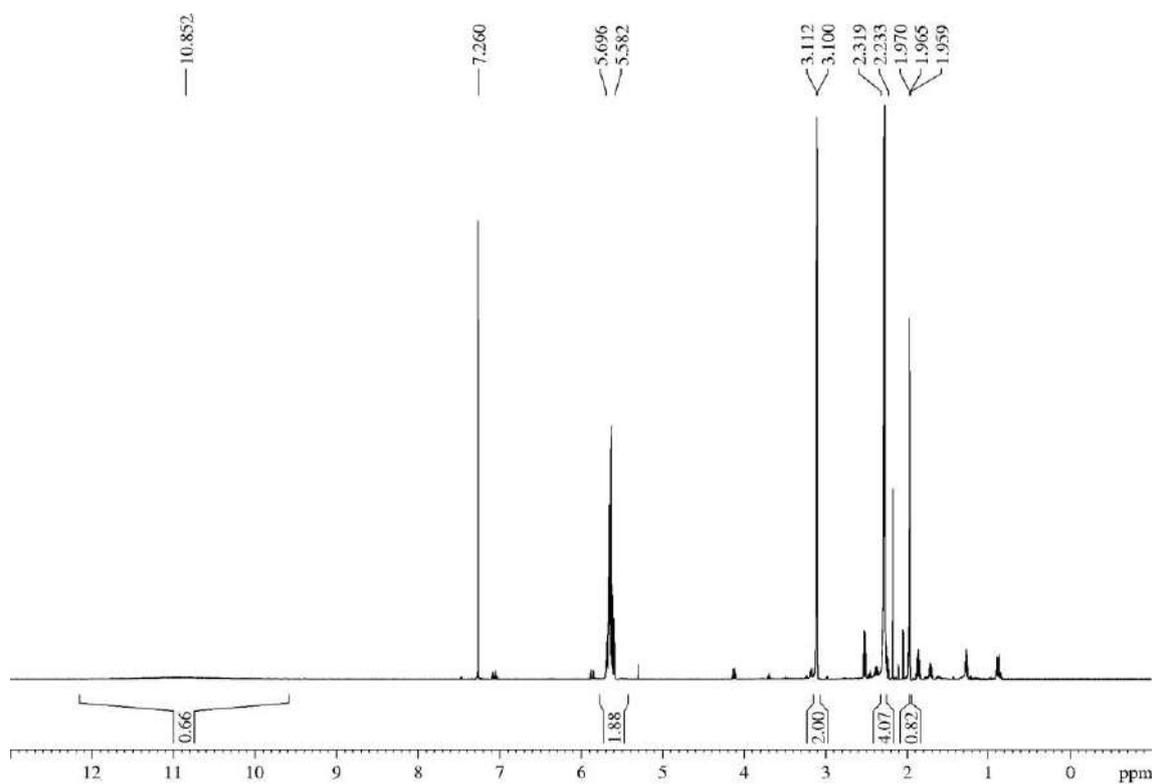
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

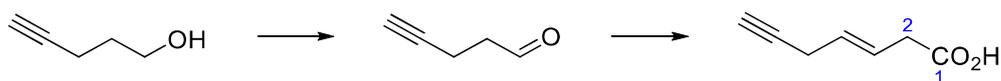
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.97 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₈), 2.23-2.32 (m, 4H, H₅, H₆), 3.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H₂), 5.58-5.70 (m, 2H, H₃, H₄), 10.9 (br s, 1H, CO₂H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 18.6 (t, C₆), 31.5 (t, C₅), 37.8 (t, C₂), 68.9 (d, C₈), 83.8 (s, C₇), 122.6 (d, C₃), 133.2 (d, C₄), 178.0 (s, C=O₂H).

MS (EI) m/z (relative intensity): 137 (M – H)⁺ (13), 99 (10), 93 (100), 79 (75).

HRMS: calcd for C₈H₉O₂ [(M – H)⁺]: 137.0603, found 137.0599.



5.3.1.5.- (E)-Hept-3-en-6-ynoic acid (4h)

4-Pentyn-1-ol (332 mg, 3.96 mmol) was submitted to the general procedure for the PCC-mediated oxidation. The crude was submitted, without further purification, to the general method for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) carboxylic acid **4h** (53 mg, 11% after two steps, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$).

Appearance: amorphous yellowish solid.

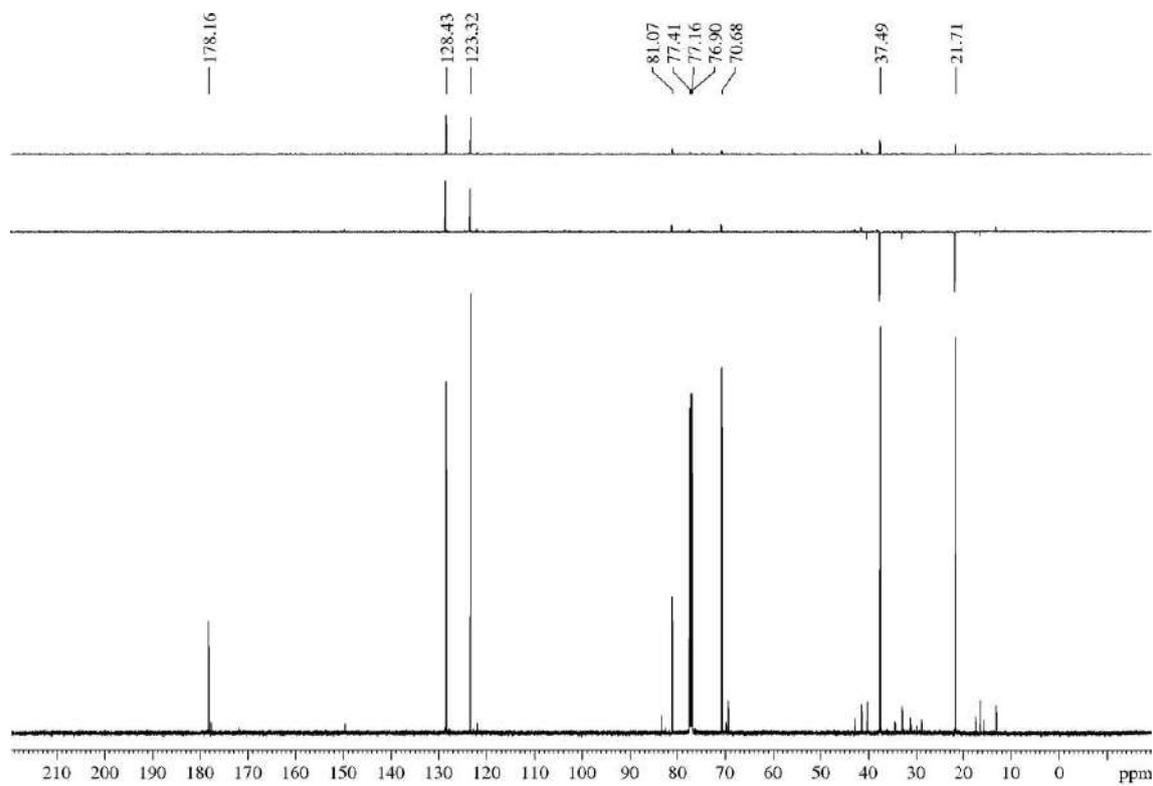
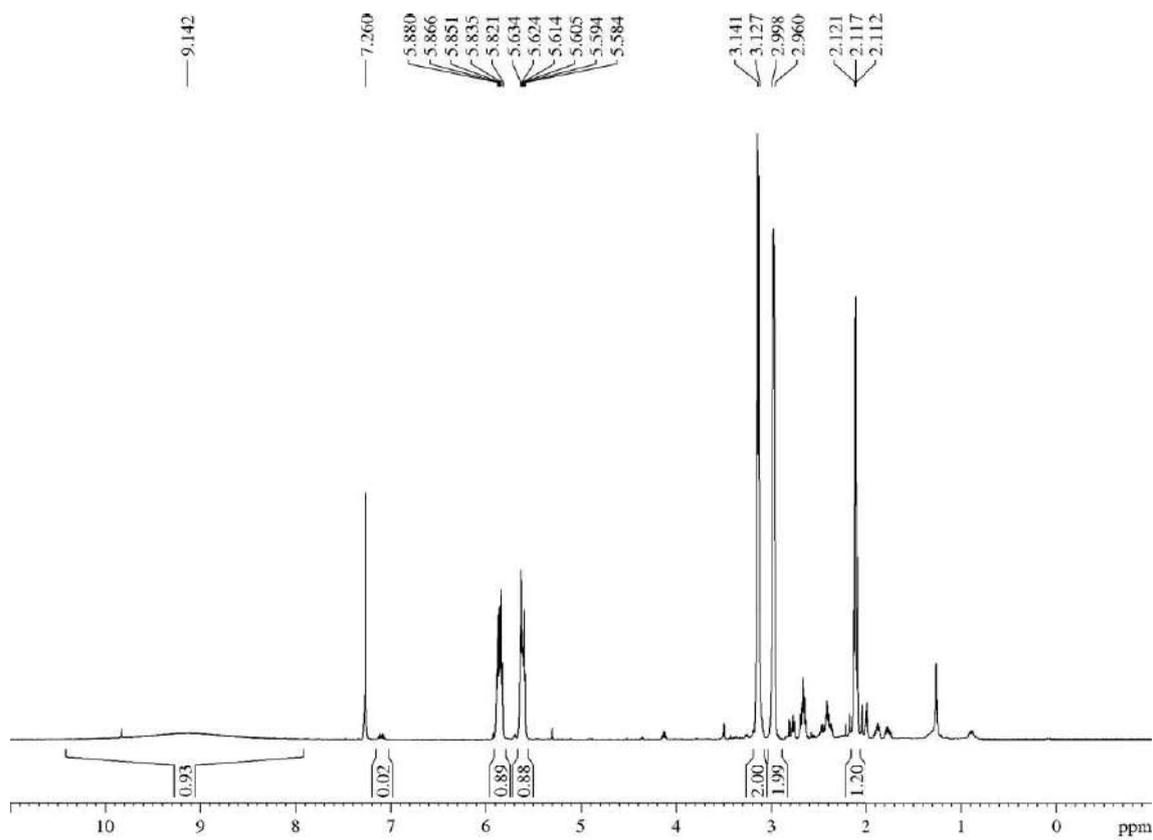
R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

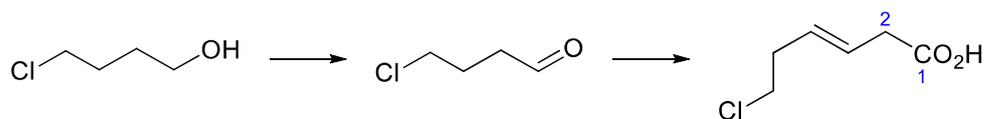
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 2.12 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₇), 2.96-3.00 (m, 2H, H₅), 3.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₂), 5.61 (dt, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H, H₄), 5.85 (dt, $J = 15.4, 7.1$ Hz, 1H, H₃), 9.14 (br s, 1H, CO₂H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 21.7 (t, C₅), 37.5 (t, C₂), 70.7 (d, C₇), 81.1 (s, C₆), 123.3 (d, C₃), 128.4 (d, C₄), 178.2 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 123 (M – H)⁺ (11), 79 (M – CO₂H)⁺ (89), 77 (100), 65 (19).

HRMS: calcd for C₇H₇O₂ [(M – H)⁺]: 123.0446, found 123.0445.



5.3.1.6.- (E)-6-Chlorohex-3-enoic acid (4i)

4-Chlorobutan-1-ol (2 mL, 18.04 mmol) was submitted to the general procedure for the PCC-mediated oxidation. The crude was submitted, without further purification, to the general method for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20) carboxylic acid **4i** (891 mg, 33% after two steps, $\beta,\gamma:\alpha,\beta$ 80:20).

Appearance: amorphous white solid.

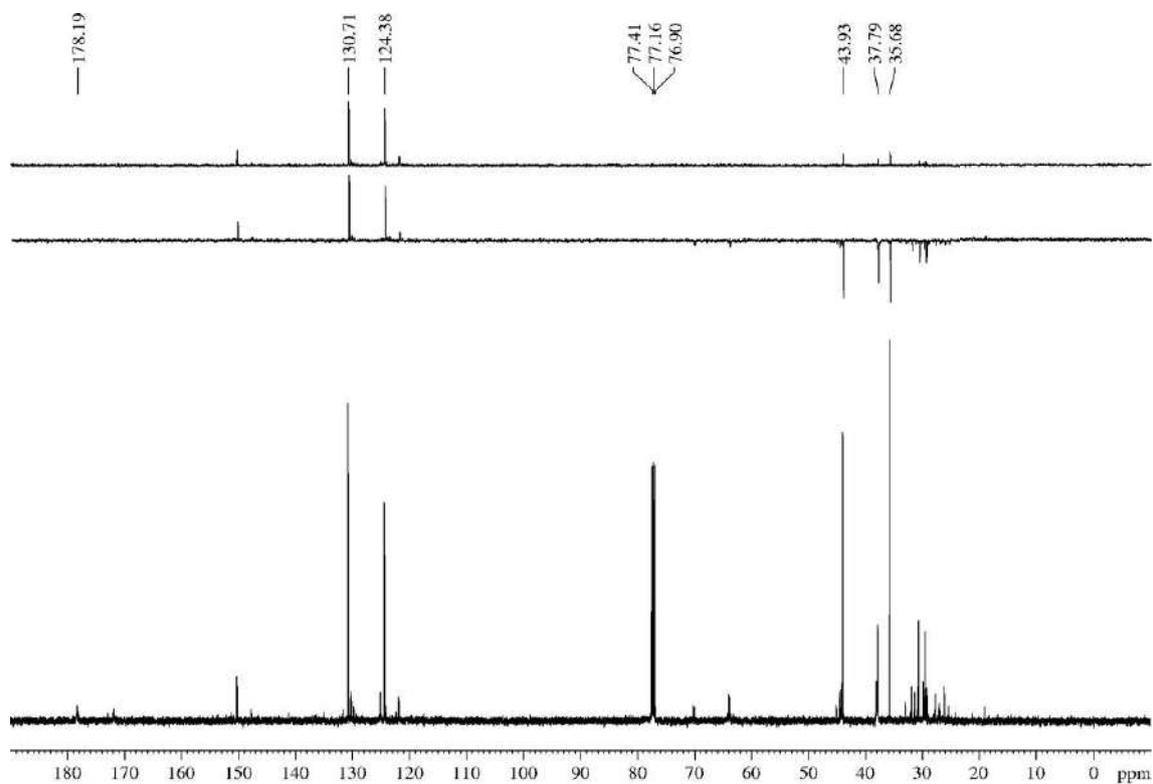
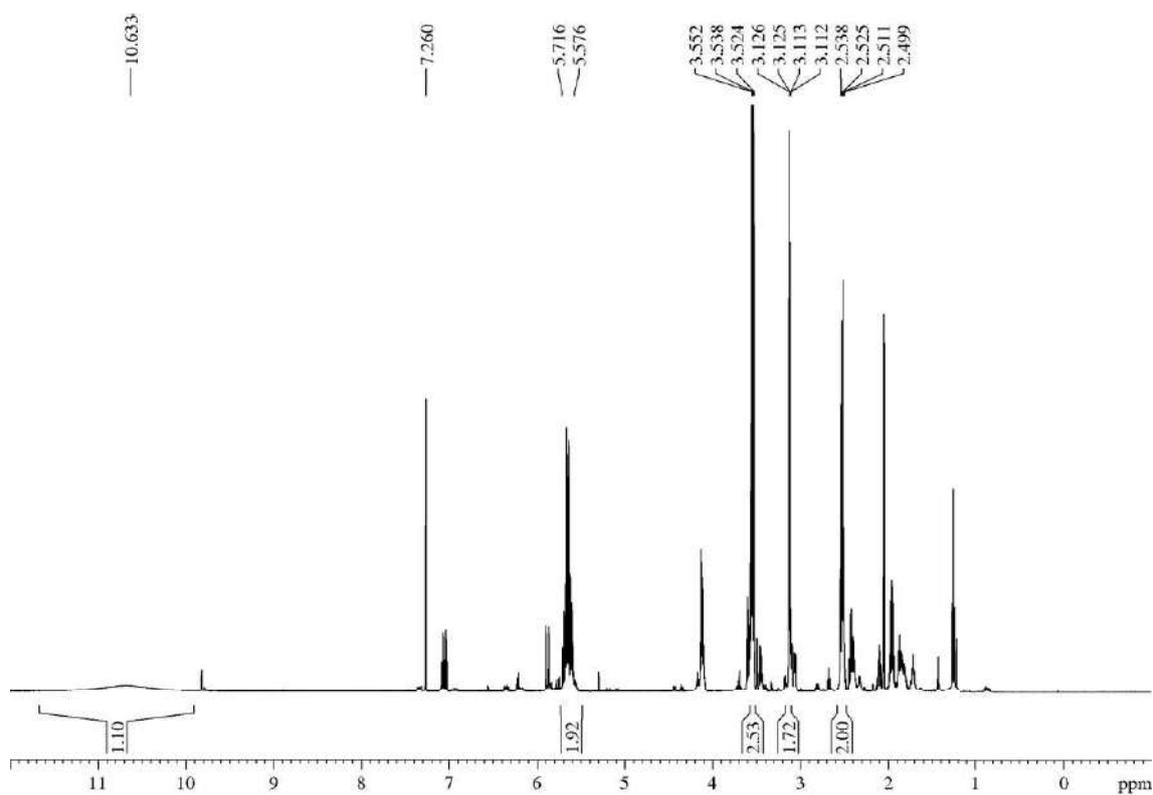
R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

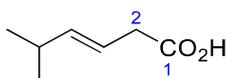
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 2.52 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H, H₅), 3.12 (dd, $J = 6.3, 0.6$ Hz, 2H, H₂), 3.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₆), 5.58-5.72 (m, 2H, H₃, H₄), 10.63 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 35.7 (t, C₅), 37.8 (t, C₂), 43.9 (t, C₆), 124.4 (d, C₃), 130.7 (d, C₄), 178.2 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 150 (M)⁺ (3), 113 (M - Cl)⁺ (30), 105 (18), 67 (100).

HRMS: calcd for C₆H₉O₂Cl [(M)⁺]: 150.0262, found 150.0259.



5.3.1.7.- (E)-5-Methylhex-3-enoic acid (4j)

3-Methylbutanal (500 mg, 5.81 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (15 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) carboxylic acid **4i** (535 mg, 72%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$). This compound has been previously reported, and all data were consistent with those published in the literature.³¹³

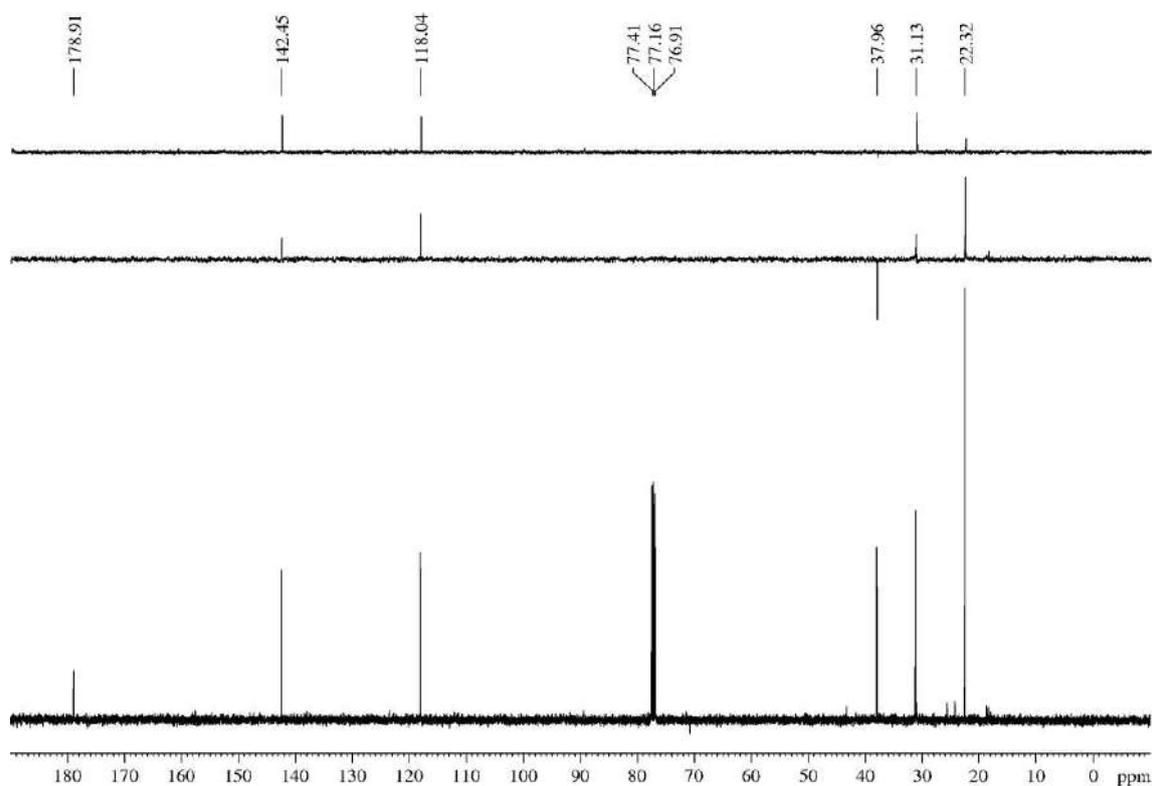
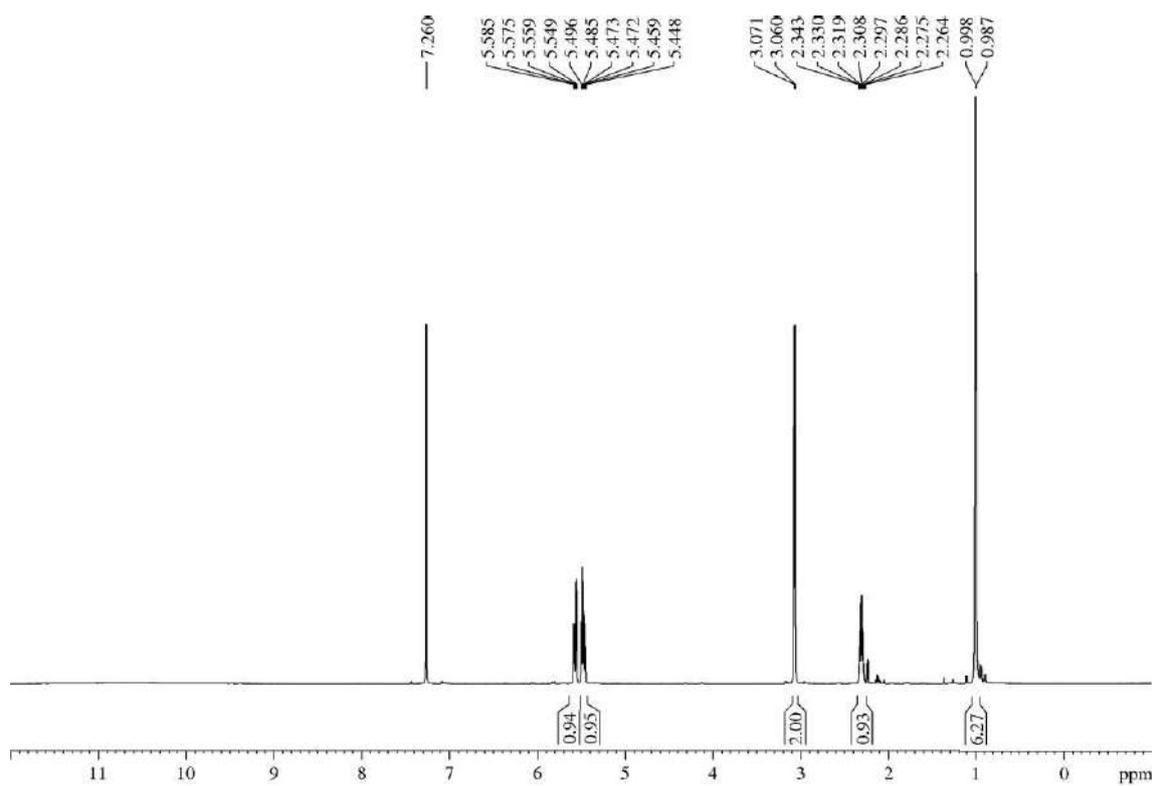
Appearance: yellowish oil.

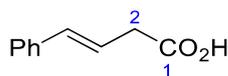
R_F: 0.28 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, C₅(CH₃)₂), 2.30 (dsept, $J = 6.7$, 6.7 Hz, 1H, H₅), 3.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H₂), 5.47 (dt, $J = 15.5$, 6.8 Hz, 1H, H₃), 5.57 (dd, $J = 15.5$, 6.4 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 22.3 (q, 2C, C₅(CH₃)₂), 31.1 (d, C₅), 38.0 (t, C₂), 118.0 (d, C₃), 142.5 (d, C₄), 178.9 (s, C₁).

³¹³ See page S10 in the *Supp. Info* of the following reference: Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734-3735.



5.3.1.8.- (E)-4-Phenylbut-3-enoic acid (4k)

2-Phenylacetaldehyde (458 mg, 3.43 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (23 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40) title compound **4k** (333 mg, 60%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$). This compound has been previously reported, and all data were consistent with those published in the literature.³¹⁴

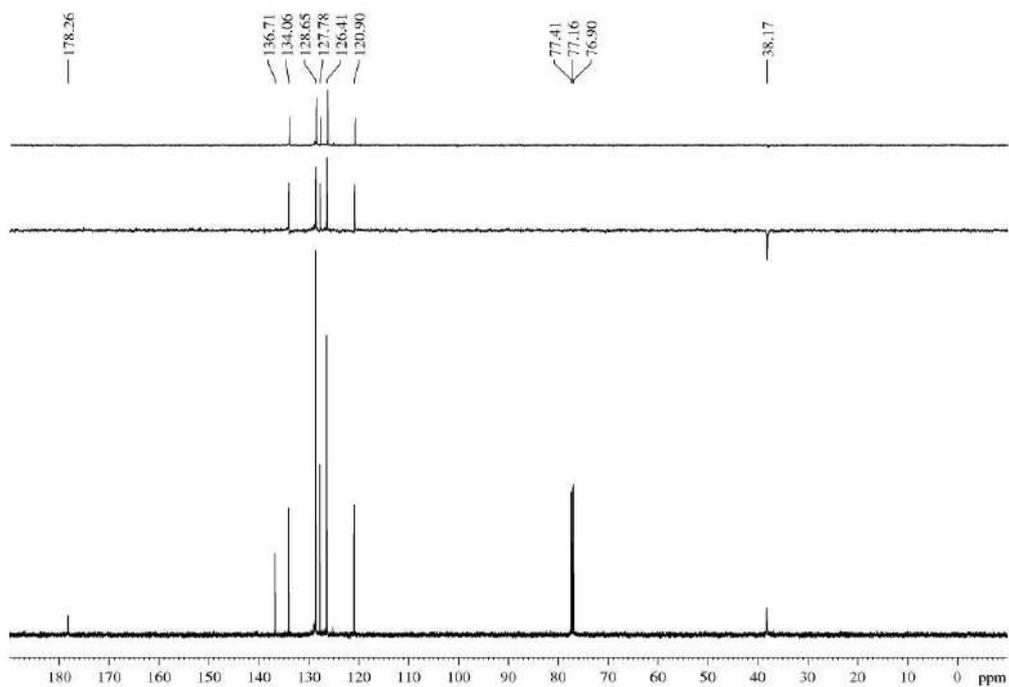
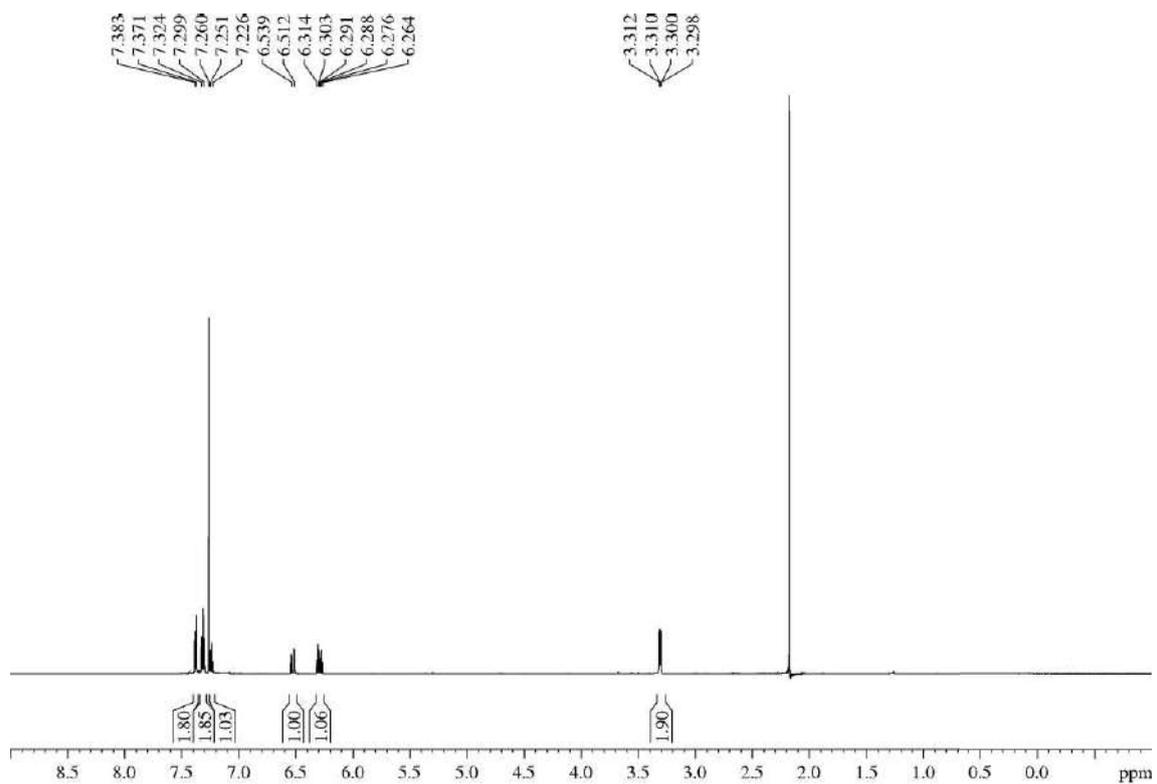
Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

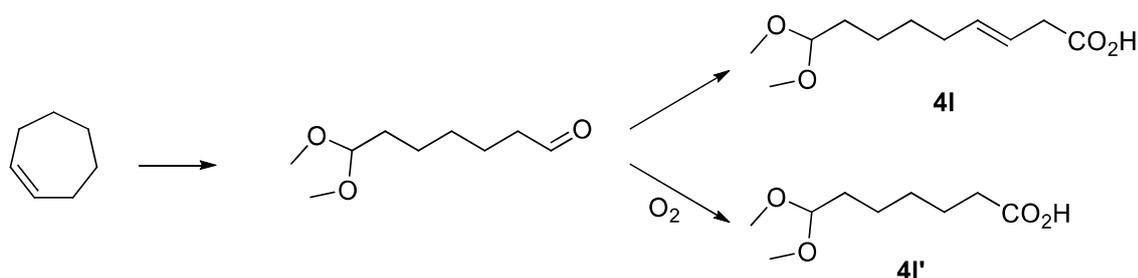
¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 3.31 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2H, H₂), 6.29 (dt, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H, H₃), 6.53 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₄), 7.23-7.25 (m, 1H, Ph), 7.30-7.32 (m, 2H, Ph), 7.37-7.38 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 38.2 (t, C₂), 120.9 (d, C₃), 126.4 (d, 2C, Ph), 127.9 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 134.1 (d, C₄), 136.7 (s, Ph), 178.3 (s, C₁).

³¹⁴ See page S3 in the *Supp. Info* of the following reference: Izquierdo, J.; Rodríguez, S.; González, F. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3856-3859.



5.3.1.9.- (*E*)-9,9-Dimethoxynon-3-enoic acid (**4l**) and 7,7-dimethoxyheptanoic acid (**4l'**)

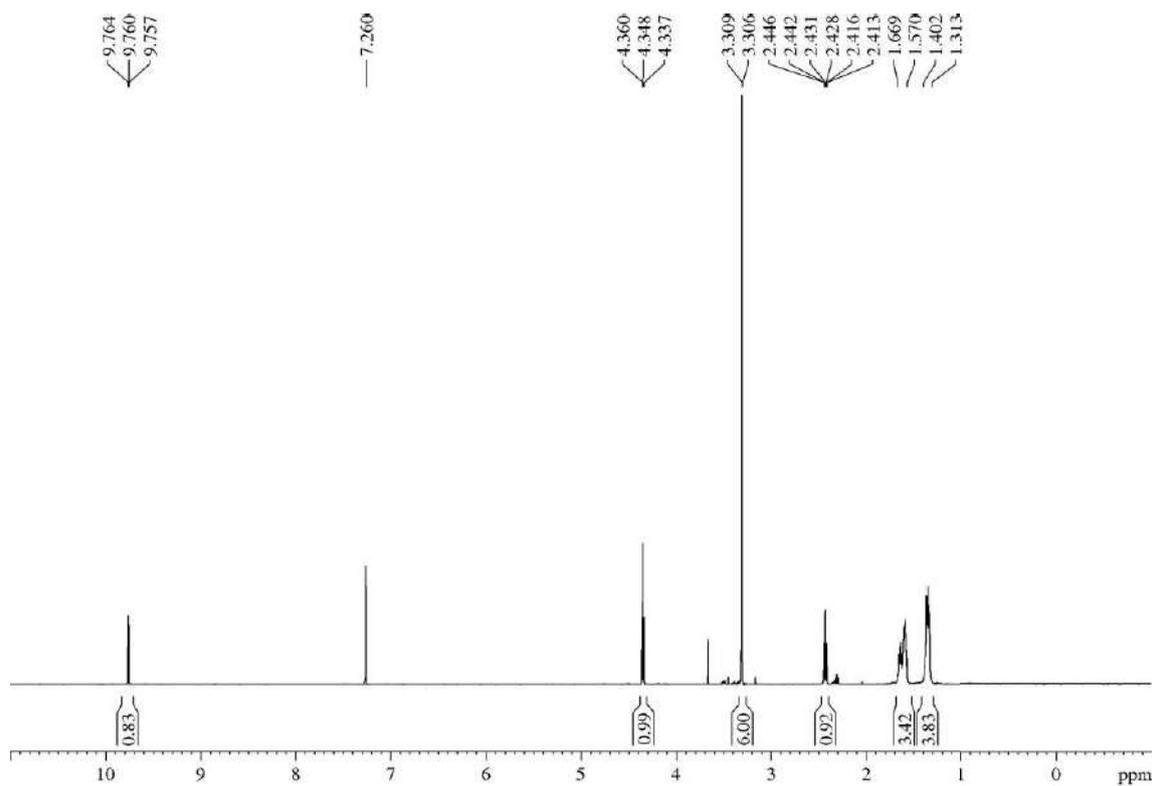


A solution of cycloheptene (2.5 mL, 20.78 mmol) in DCM (100 mL, 0.2 M) and MeOH (20 mL, 498.72 mmol, 24 equiv) was prepared in a two-neck flask. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and ozone was bubbled (4 L/min flow) until the solution turned dark blue (20 min). Then, oxygen was bubbled for 5 min, the cold bath was removed and then, at rt and under Ar atmosphere, *p*-TsOH (1.1 g, 6.40 mmol, 0.3 equiv) was added and the mixture was stirred for 1.5 h. After that, NaHCO₃ (6.98 g, 83.12 mmol, 4 equiv) was added and the suspension was stirred for 15 min. Next, PPh₃ (11 g, 41.56 mmol, 2 equiv) was slowly added and the mixture was stirred for 12 h. Then, the reaction was quenched with H₂O (100 mL) and was poured into a separatory funnel, where the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15) to yield 7,7-dimethoxyheptanal (1.54 g, 43%) as a yellowish oil. This compound has been previously reported, and all data were consistent with those published in the literature.³¹⁵

R_F: 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.31-1.40 (m, 4H, H₄, H₅), 1.57-1.67 (m, 4H, H₃, H₆), 2.43 (td, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 2H, H₂), 3.306 (s, 3H, MeO), 3.309 (s, 3H, MeO), 4.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H₇), 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H₁).

³¹⁵ See compound **26** in the *Supp. Info* of the following reference: Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.



7,7-Dimethoxyheptanal (1.52 g, 8.73 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids, with the following modification: the reaction was quenched with H₂O (5 mL) because the acetal group may be sensitive to the 2 M aqueous solution of H₂SO₄ employed in the common work-up. After purification by flash chromatography (24 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), acid **4I** (510 mg, 27%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta > 95:5$) was obtained as majority product. Traces of acid **4I'** were also obtained. We also detected that the reference sample of 7,7-dimethoxyheptanal spontaneously became acid **4I'**, hence we concluded that the aldehyde is extremely sensitive to the atmospheric oxygen.

(E)-9,9-Dimethoxynon-3-enoic acid (4I):

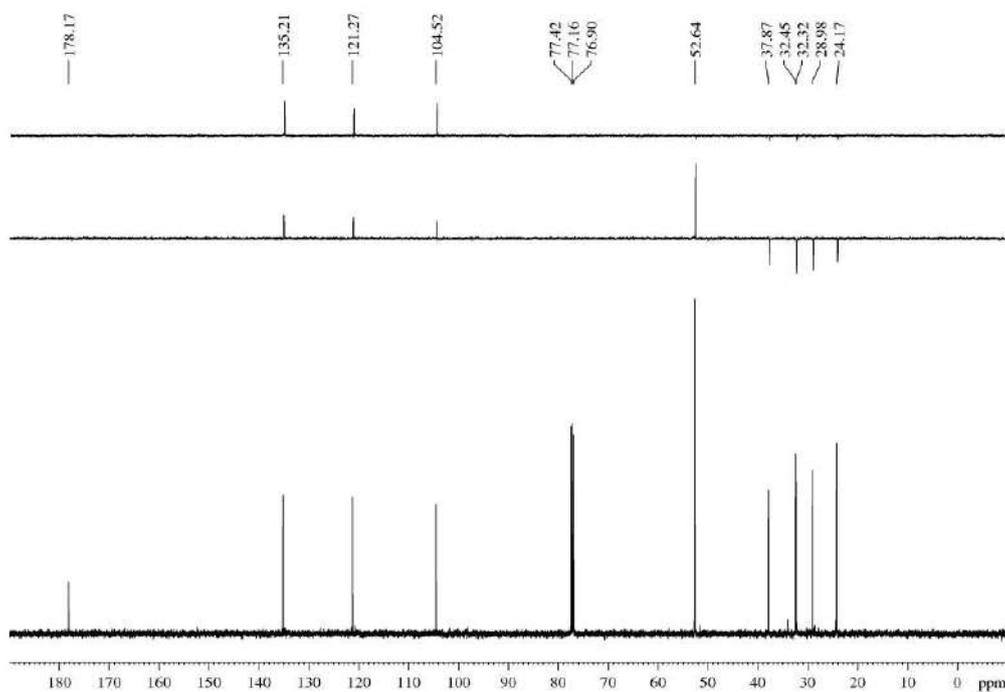
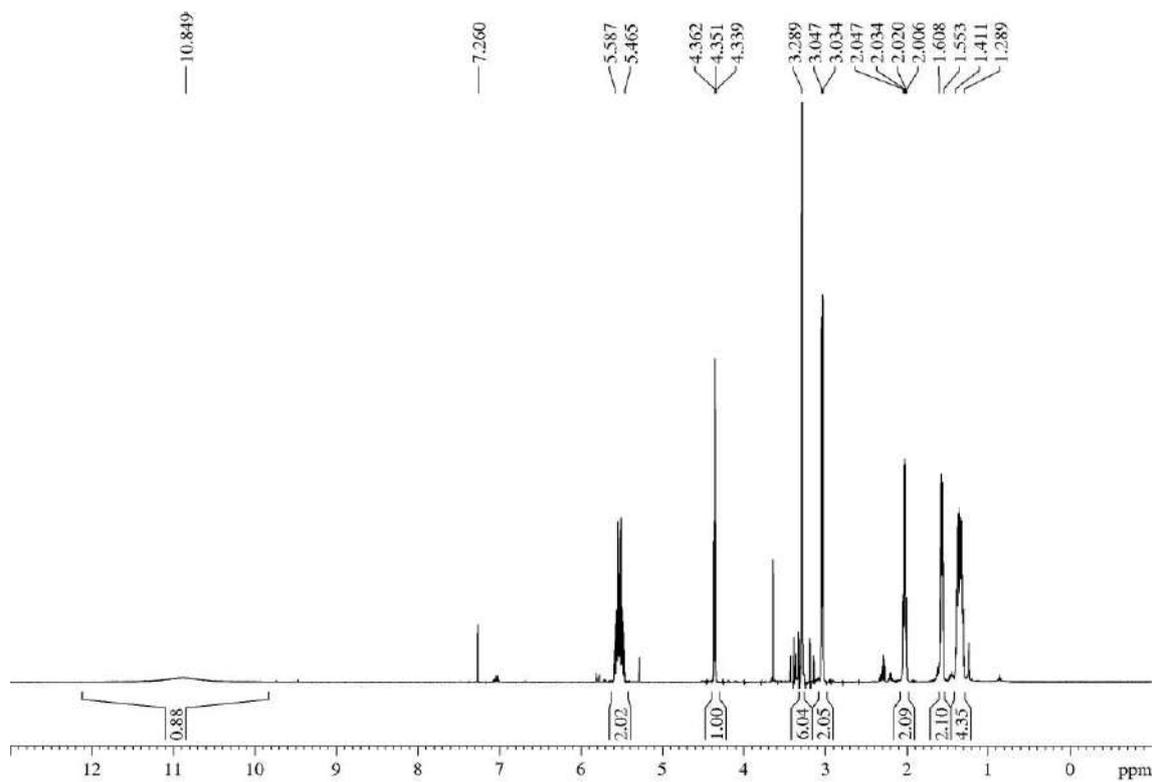
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 30/70).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.29-1.41 (m, 4H, H₆, H₇), 1.55-1.61 (m, 2H, H₈), 2.03 (dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H, H₅), 3.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₂), 3.29 (s, 6H, MeO), 4.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H₉), 5.47-5.59 (m, 2H, H₃, H₄), 10.85 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 24.2 (t, C₇), 29.0 (t, C₆), 32.3 (t, C₅), 32.5 (t, C₈), 37.9 (t, C₂), 52.6 (q, 2C, MeO), 104.5 (d, C₉), 121.3 (d, C₃), 135.2 (d, C₄), 178.2 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₁H₂₀O₄Na [(M + Na)⁺]: 239.1259, found 239.1257.



7,7-Dimethoxyheptanoic acid (41'):

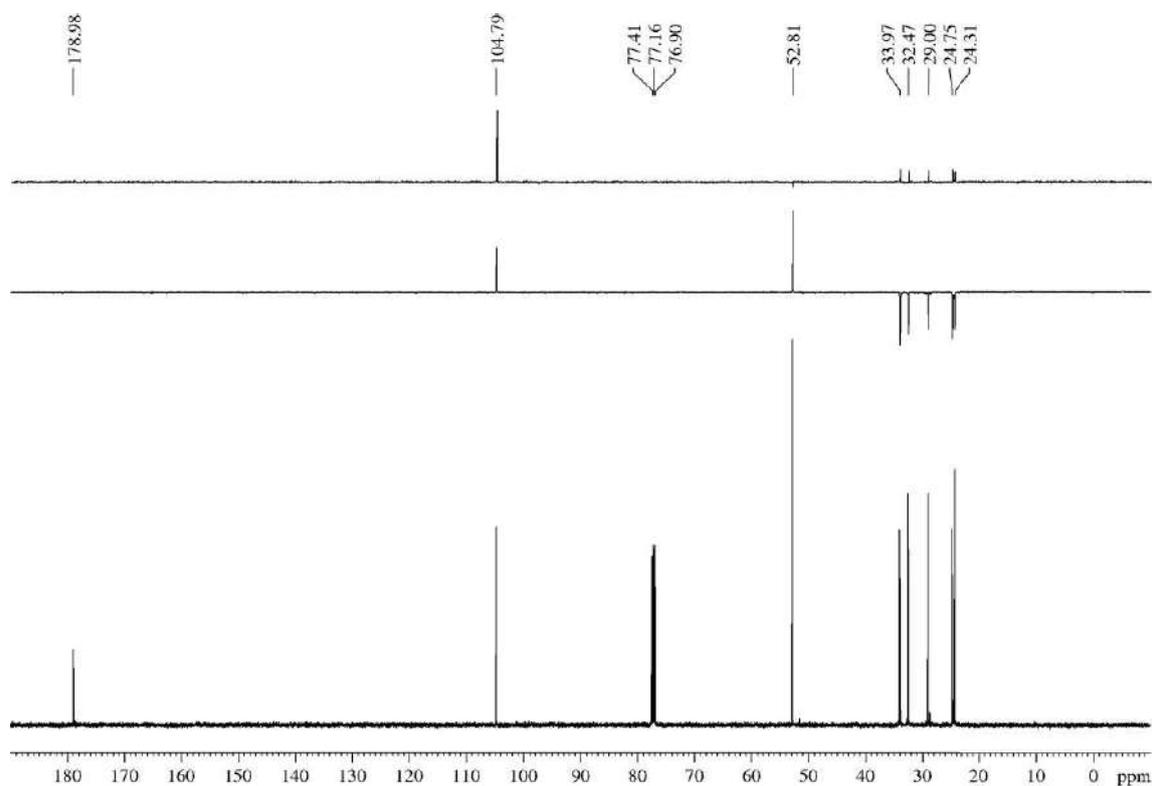
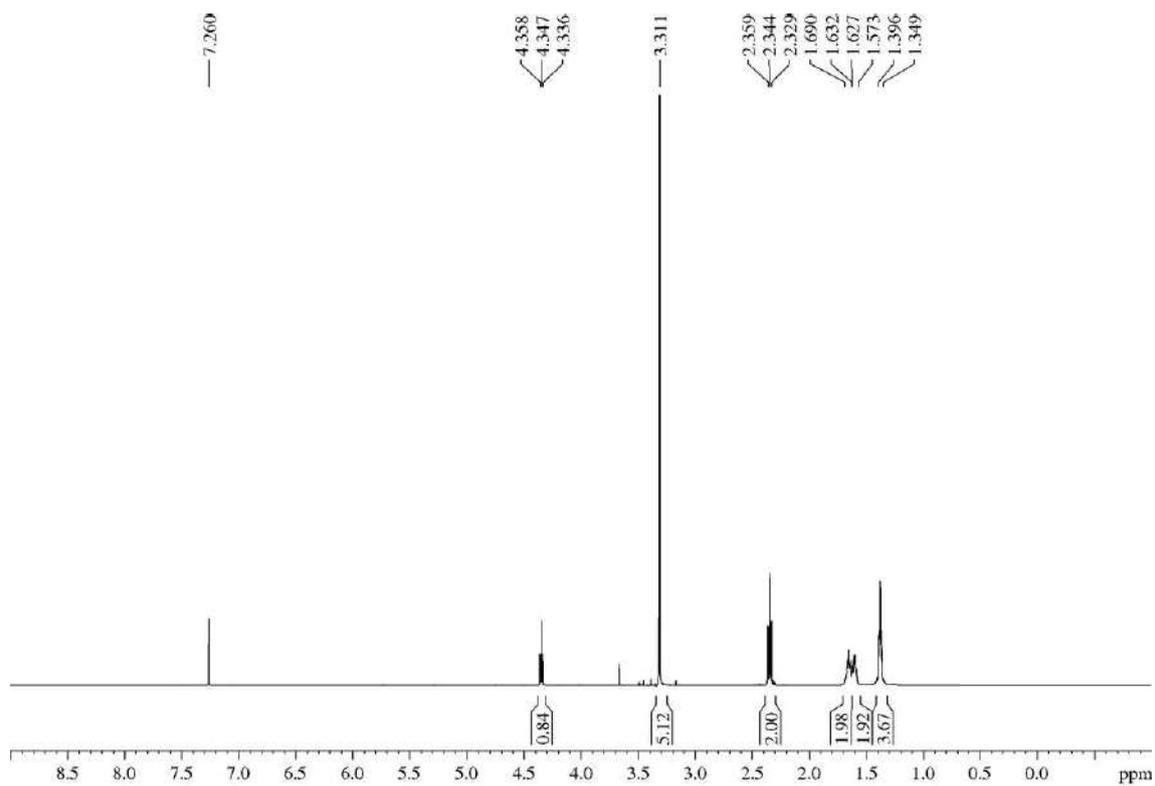
Appearance: colourless oil.

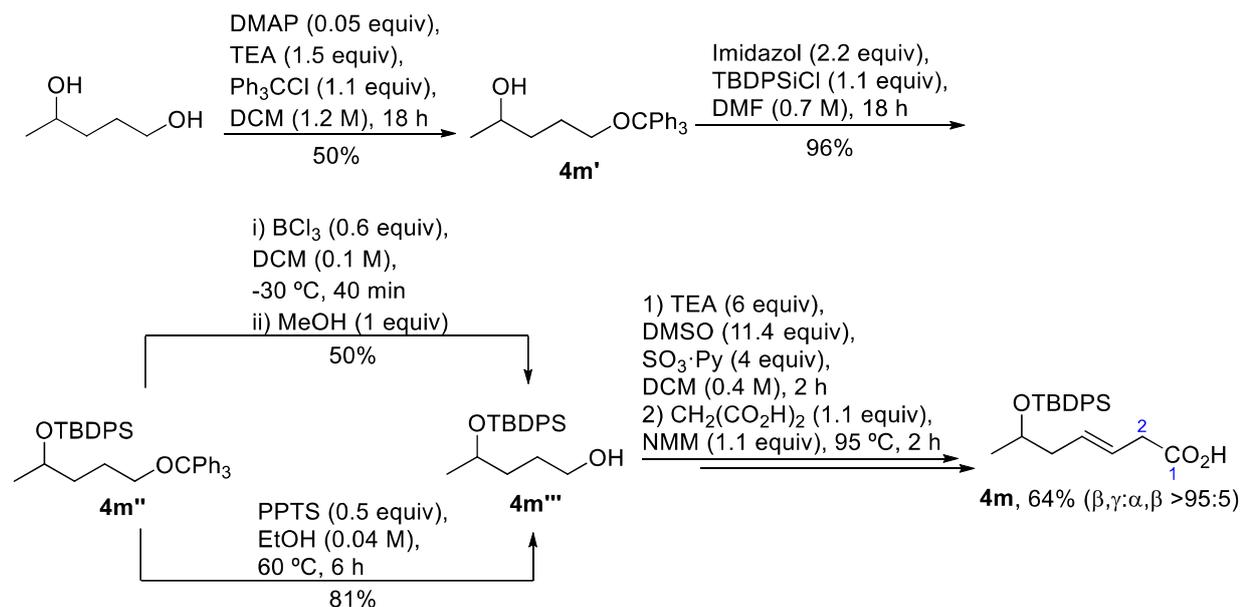
R_F: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 30/70).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.35-1.40 (m, 4H, H₄, H₅), 1.57-1.63 (m, 2H, H₃), 1.63-1.69 (m, 2H, H₆), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 3.31 (s, 6H, MeO), 4.35 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H₇).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 24.3 (t, C₅), 24.8 (t, C₃), 29.0 (t, C₄), 32.5 (t, C₆), 34.0 (t, C₂), 52.8 (q, 2C, MeO), 104.8 (d, C₇), 179.0 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₉H₁₈O₄Na [(M + Na)⁺]: 213.1103, found 213.1104.



5.3.1.10.- (*E*)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)hept-3-enoic acid (**4m**)

To a solution of pentane-1,4-diol (2 mL, 18.8 mmol) in DCM (16 mL, 1.2 M) was sequentially added DMAP (117 mg, 0.9 mmol, 0.05 equiv), TEA (4 mL, 28.5 mmol, 1.5 equiv) and TrCl (5.9 g, 20.6 mmol, 1.1 equiv). After 24 h, H_2O (30 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over MgSO_4 , filtered concentrated and purified by flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to yield 5-(trityloxy)pentan-2-ol (**4m'**, 3.3 g, 50%).

A solution of **4m'** (2.90 g, 8.4 mmol) in DMF (12 mL, 0.7 M) was sequentially treated with imidazole (1.27 g, 18.4 mmol, 2.2 equiv) and TBDPSCl (2.6 mL, 9.2 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred for 17 h and then was diluted with EtOAc (100 mL), washed with H_2O (3x100 mL) and with brine (2x100 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield *tert*-butyldiphenyl((5-(trityloxy)pentan-2-yl)oxy)silane (**4m''**, 3.80 g, 80%).

A solution of **4m''** (83.4 mg, 0.14 mmol) in DCM (1.4 mL, 0.1 M) was cooled to -30 °C and BCl_3 (0.09 mL, 0.086 mmol, 0.6 equiv) was dropwise added. The mixture was stirred at that temperature for 1 h, and then was quenched by adding MeOH (6 μL , 0.14 mmol, 1 equiv). After that, a saturated NaHCO_3 aqueous solution (5 mL) was added, the mixture was stirred for 5 min, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5x5 mL). The combined organic layers were washed with brine (2x20 mL), dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to yield 4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pentan-1-ol (**4m'''**, 24 mg, 50%).³¹⁶

Alternatively, to a solution of **4m''** (2.6 g, 4.5 mmol) in EtOH (100 mL, 0.04 M) was added PPTS (570 mg, 2.3 mmol, 0.5 equiv), and the mixture was heated at 60 °C for 6 h. After

³¹⁶ Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Sharma, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 263-265 (ref. 147).

that, the solvent was removed under vacuum, the crude was dissolved in EtOAc (100 mL), washed with H₂O (100 mL) and then with brine (100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (see above) to yield alcohol **4m'''** (1.25 g, 81%).³¹⁷

Alcohol **4m'''** (1.24 g, 3.7 mmol) was submitted to the general procedure for the Parikh-Doering oxidation. Then, the crude was immediately submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ-unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), acid **4m** (897 mg, 64%, β,γ:α,β >95:5).

Appearance: amorphous white solid.

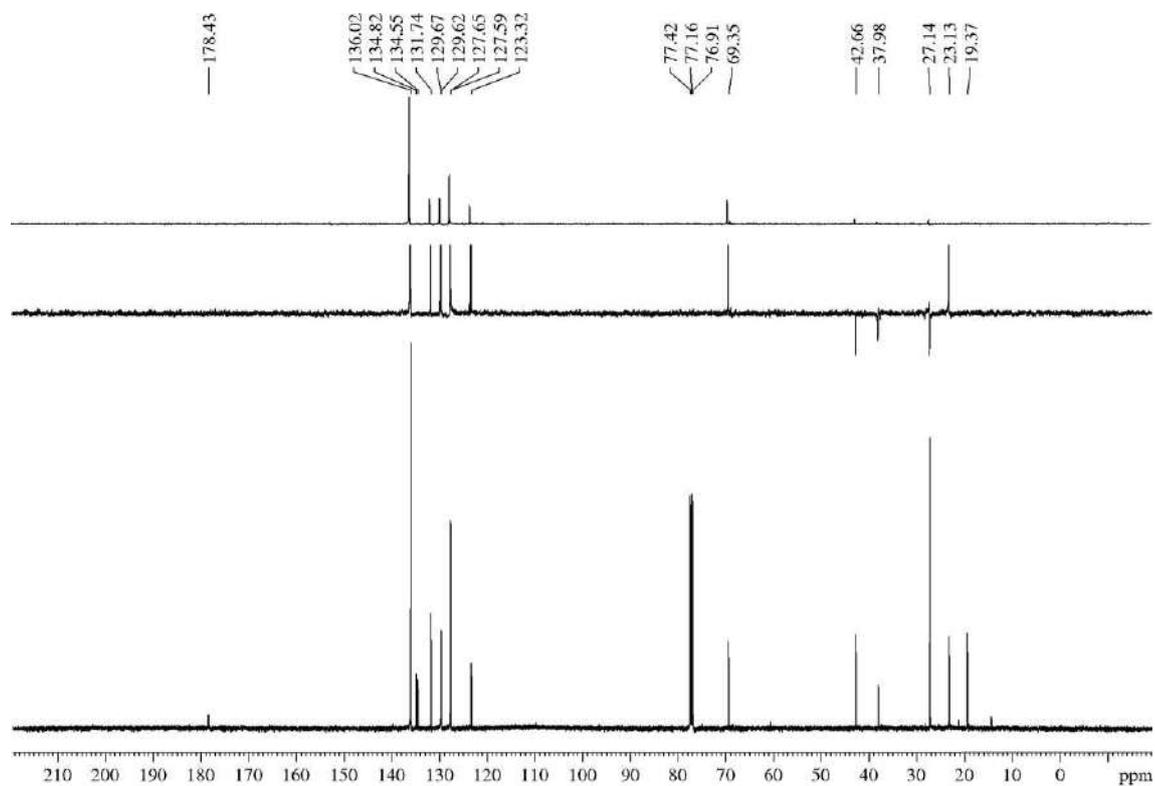
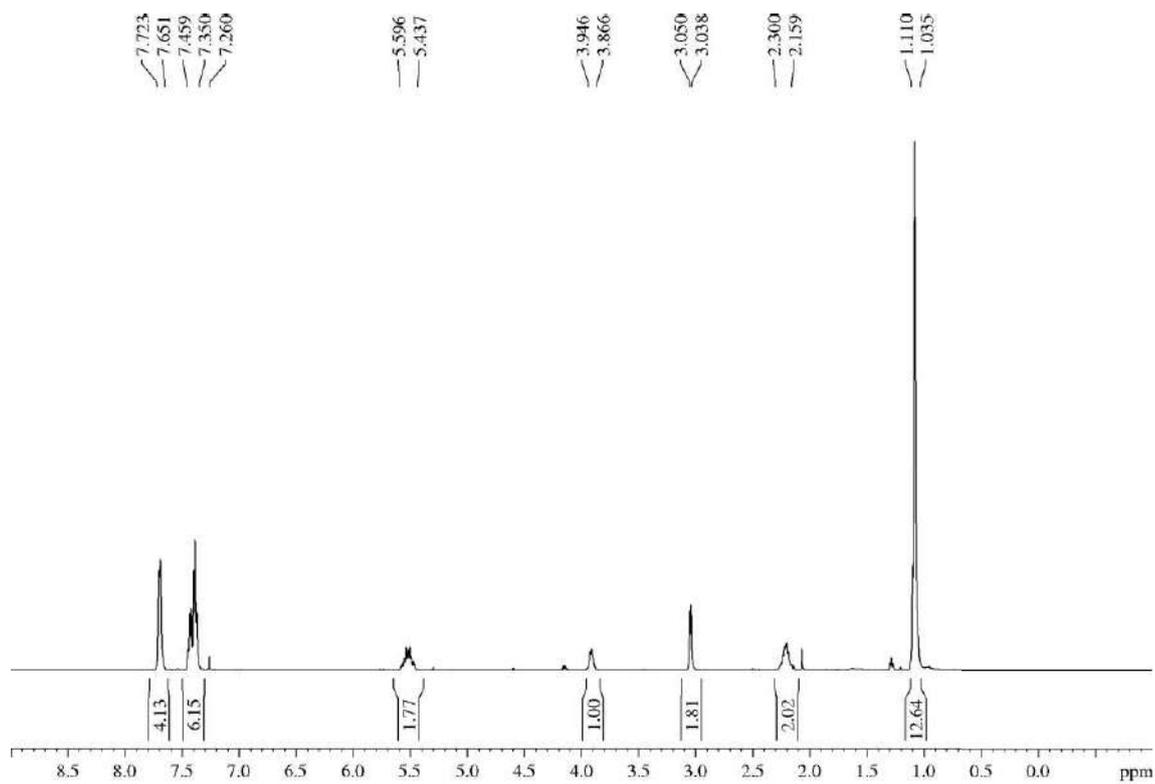
R_F: 0.52 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.04-1.11 (m, 12 H, H₇, 3xSiC(Me)₃), 2.16-2.30 (m, H₅), 3.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₂), 3.87-3.95 (m, 1H, H₆), 5.44-5.60 (m, 2H, H₃, H₄), 7.35-7.46 (m, 6H, Ph), 7.65-7.72 (m, 4H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 19.4 (s, SiC(Me)₃), 23.1 (q, C₇), 27.1 (q, 3xSiC(Me)₃), 38.0 (t, C₅), 42.7 (t, C₂), 69.4 (d, C₆), 123.3 (d, C₃), 127.6 (d, Ph), 127.7 (d, Ph), 129.6 (d, Ph), 129.7 (d, Ph), 131.7 (d, C₄), 134.6 (d, Ph), 134.8 (d, Ph), 136.0 (d, 4C, Ph), 178.4 (s, CO₂H).

HRMS: calcd for C₂₃H₃₀O₃NaSi [(M + Na)⁺]: 405.1862, found 405.1869.

³¹⁷ Mouné, S.; Niel, G.; Busquet, M.; Eggleston, I.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3332-3339 (ref. 148).



Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

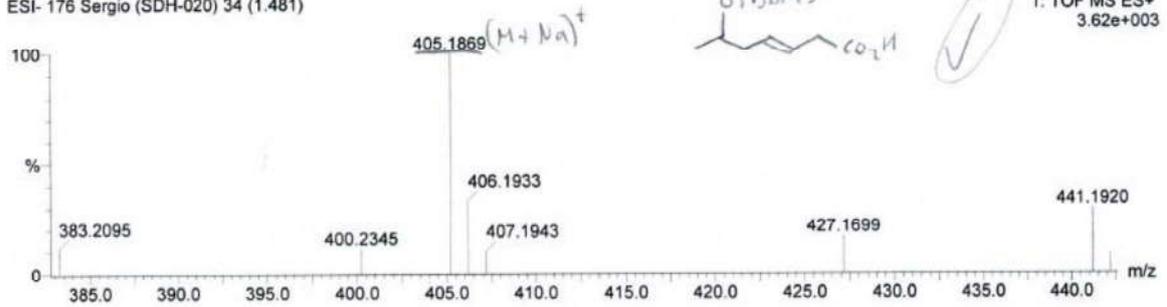
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

2327 formula(e) evaluated with 10 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

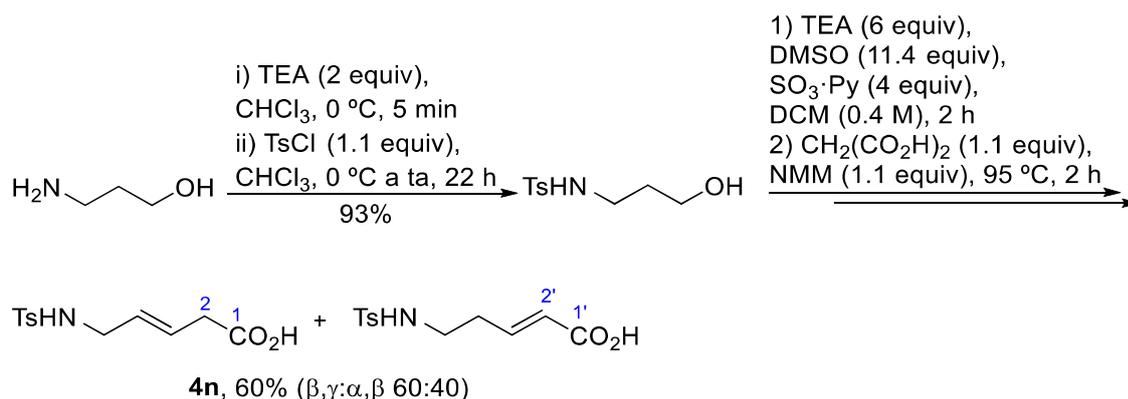
Elements Used:

C: 0-50 H: 0-120 N: 0-2 O: 0-10 Na: 0-1 Si: 0-1

ESI- 176 Sergio (SDH-020) 34 (1.481)

1: TOF MS ES+
3.62e+003Minimum: 20.00
Maximum: 100.00100.0 5.0 -10.0
1000.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
<u>405.1869</u>	100.00	405.1873	-0.4	-1.0	4.5	78.0	C17 H29 N2 O9
		<u>405.1862</u>	0.7	<u>1.7</u>	9.5	1.9	<u>C23 H30 O3 Na Si</u> (M+Na) ⁺
		405.1880	-1.1	-2.7	-3.5	99.3	C11 H34 N2 O10 Na Si
		405.1855	1.4	3.5	17.5	0.6	C29 H25 O2
		405.1886	-1.7	-4.2	12.5	0.3	C25 H29 O3 Si
		405.1889	-2.0	-4.9	5.5	48.5	C20 H30 O7 Na
		405.1849	2.0	4.9	1.5	110.8	C15 H30 N2 O9 Na

5.3.1.11.- (E)-5-((4-Methylphenyl)sulfonamido)pent-3-enoic acid (**4n**)

To an ice-cooled solution of 3-aminopropan-1-ol (0.45 mL, 5.87 mmol) in CHCl_3 (0.9 mL, 6.5 M) was dropwise added TEA (1.6 mL, 11.49 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred for 5 min, and then a solution of TsCl (1.21 g, 6.35 mmol, 1.1 equiv) in CHCl_3 (1.4 mL, 4.5 M) was dropwise added. TLC analysis revealed that the reaction was completed after 22 h.³¹⁸ The reaction was quenched with a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were consecutively washed with a 5% w/v citric acid solution (20 mL), H_2O (20 mL), a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution (20 mL) and brine (20 mL), and then were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, EtOAc) allowed the isolation, as an amorphous white solid, of *N*-(3-hydroxypropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.25 g, 93%).

N-(3-hydroxypropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.18 mmol) was submitted to the general procedure for the Parikh-Doering oxidation. Then, the crude was immediately submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, EtOAc), acid **4n** (382 mg, 65%, $\beta,\gamma:\alpha,\beta$ 60:40).

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3):³¹⁹ 2.37-2.40 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$), 2.66 (s, 3H, MePhSO_2), 3.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_5), 3.06-3.12 (m, 2H, $\text{H}_{5'}$), 3.52-3.57 (m, 2H, H_2), 5.10 (br s, 1H, HNC_5), 5.28 (br s, 1H, $\text{HNC}_{5'}$), 5.50 (dt, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H, H_3), 5.70 (dt, $J = 15.1, 7.0$ Hz, 1H, H_4), 5.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H_2'), 6.88 (dt, $J = 15.7, 7.1$ Hz, 1H, H_3'), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, MePhSO_2), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, MePhSO_2).

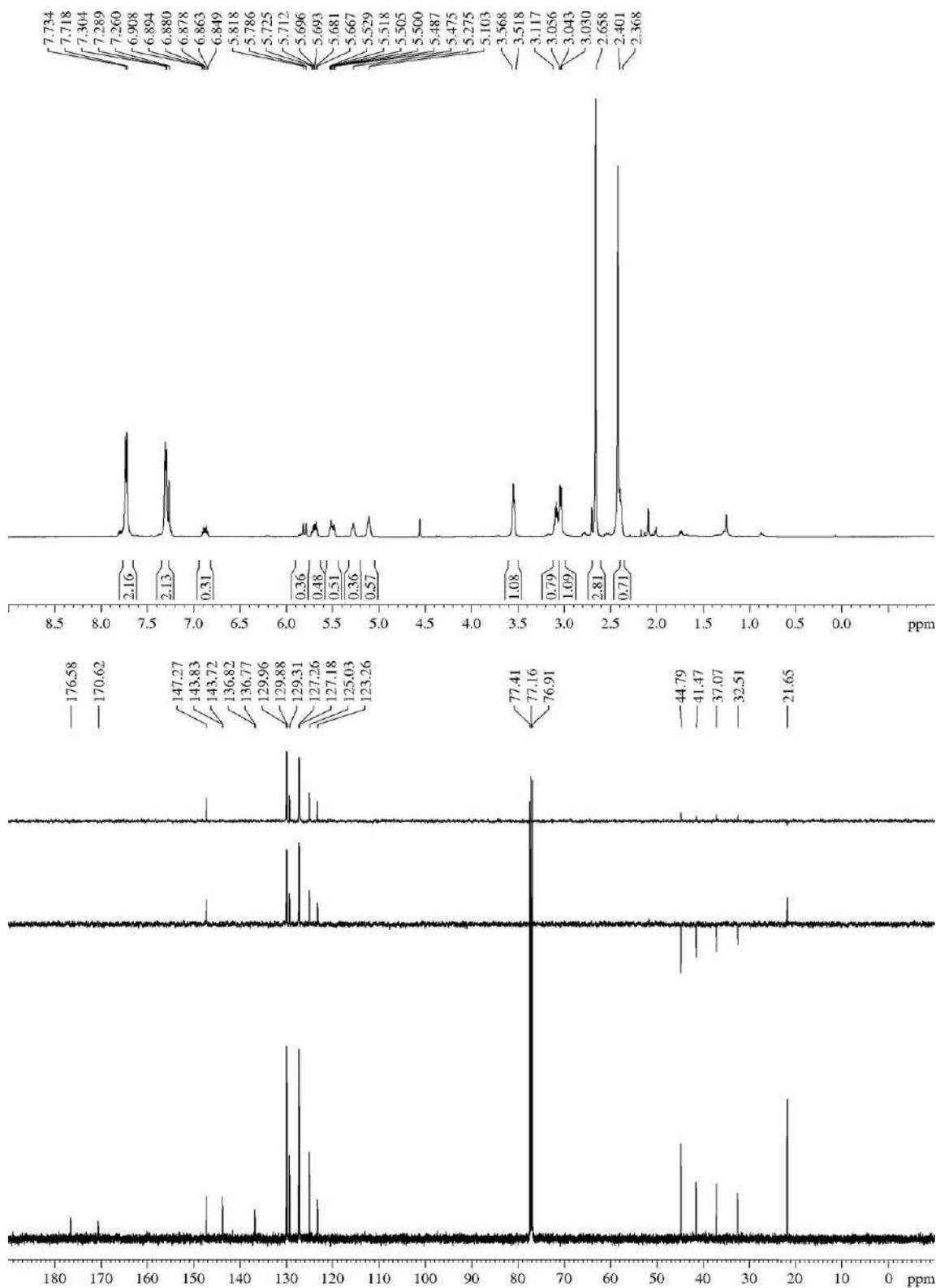
¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3):³¹⁹ 21.6 (q, 2C, $2\times\text{MePhSO}_2$), 32.5 (t, $\text{C}_{4'}$), 37.1 (t, C_5), 41.5 (t, $\text{C}_{5'}$), 44.8 (t, C_2), 123.3 (d, $\text{C}_{2'}$), 125.0 (d, C_4), 127.2 (d, $2\times\text{MePhSO}_2$), 127.3 (d, $2\times\text{MePhSO}_2$), 129.3 (d, C_3), 129.9 (d, $2\times\text{MePhSO}_2$), 130.0 (d, $2\times\text{MePhSO}_2$), 136.77 (s, MePhSO_2), 136.82

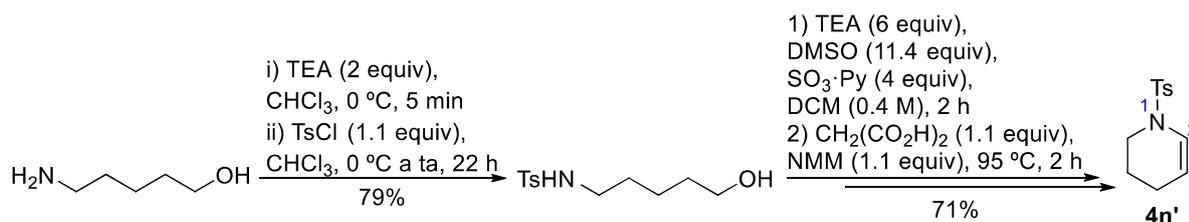
³¹⁸ For the TLC analysis, an aliquot of the reaction was diluted with EtOAc and quenched with a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution. Vanillin, KMnO_4 or I_2 were appropriate in order to monitor the reaction. Signals of both isomers have been assigned.

³¹⁹ Signals of both isomers have been assigned.

(s, MePhSO₂), 143.7 (s, MePhSO₂), 143.8 (s, MePhSO₂), 147.3 (d, C_{3'}), 170.6 (s, C_{1'}), 176.6 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₂H₁₄NO₄S [(M - H)⁺]: 268.0644, found 268.0641.



5.3.1.12.- 1-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (**4n'**)

To an ice-cooled solution of 5-aminopentan-1-ol (0.61 g, 5.87 mmol) in CHCl_3 (0.9 mL, 6.5 M) was dropwise added TEA (1.6 mL, 11.49 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred for 5 min, and then a solution of TsCl (1.21 g, 6.35 mmol, 1.1 equiv) in CHCl_3 (1.4 mL, 4.5 M) was dropwise added. TLC analysis revealed that the reaction was completed after 22 h.³²⁰ The reaction was quenched with a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were consecutively washed with a 5% w/v citric acid solution (20 mL), H_2O (20 mL), a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution (20 mL) and brine (20 mL), and then were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (7 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 40/60) allowed the isolation, as an amorphous white solid, of *N*-(5-hydroxypentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1.18 g, 79%).

N-(5-hydroxypentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (620 mg, 2.41 mmol) was submitted to the general procedure for the Parikh-Doering oxidation.³²¹ Then, the crude was immediately submitted to the general procedure for the synthesis of the β,γ -unsaturated carboxylic acids and yielded, after purification by flash chromatography (39 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7), heterocycle **4n'** (407 mg, 71%) instead of the expected carboxylic acid.

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.64 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

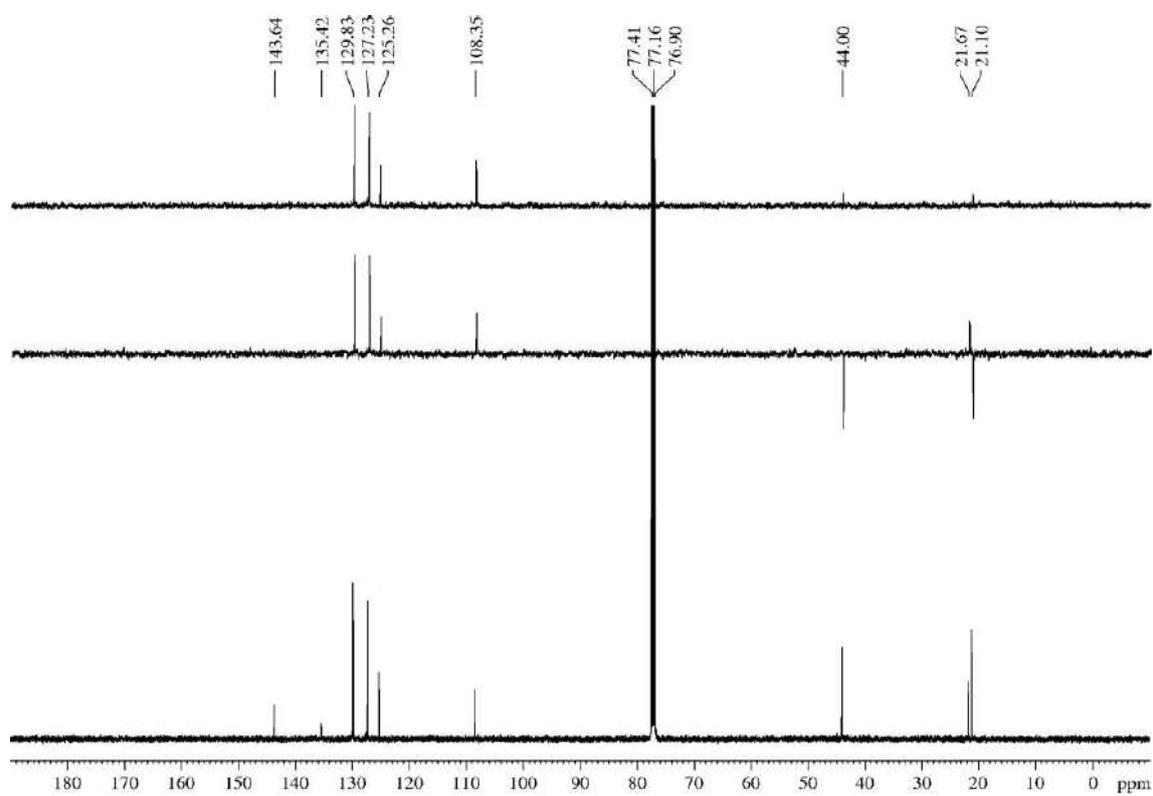
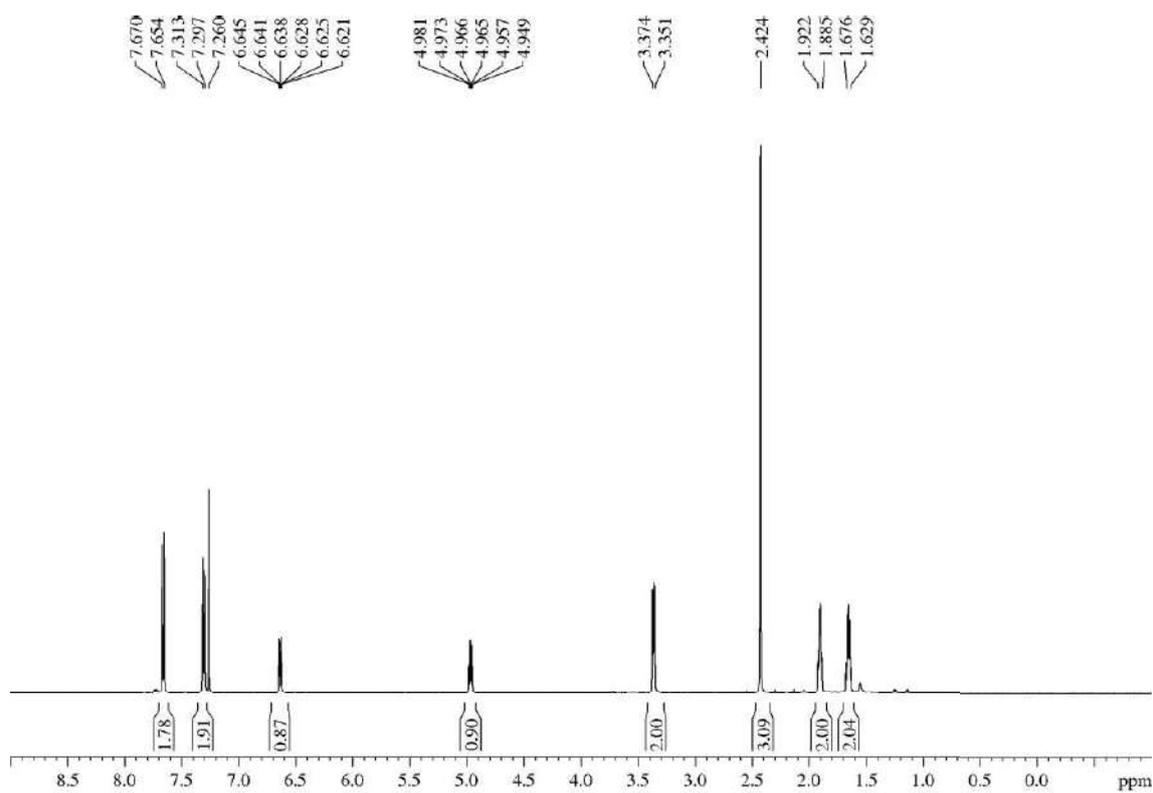
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3): 1.63-1.68 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.42 (s, SO_2PhMe), 3.35-3.37 (m, 2H), 4.97 (dt, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3): 21.1 (t, 2C, C_4, C_5), 21.7 (q, SO_2PhMe), 44.0 (t, C_6), 108.4 (d, C_3), 125.3 (d, C_2), 127.2 (d, 2C, Ph), 129.8 (d, 2C, Ph), 135.4 (s, Ph), 143.6 (s, Ph).

HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$ [(M + Na)⁺]: 260.0721, found 260.0726.

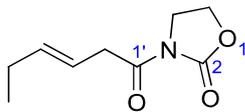
³²⁰ For the TLC analysis, an aliquot of the reaction was diluted with EtOAc and quenched with a 5% w/v NaHCO_3 aqueous solution. Vanillin, KMnO_4 or I_2 were appropriate in order to monitor the reaction. Signals of both isomers have been assigned.

³²¹ Alternatively, the crude was submitted to the general procedure for the PCC-mediated oxidation, although in that case the yield decreased to a 41%.



5.3.2.- Description of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones **3**

5.3.2.1.- (*E*)-3-(Hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**3a**)



trans-3-Hexenoic acid (**4a**, 7.5 mL, 61.4 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3a** (7.68 g, 68%).

Appearance: yellow oil.

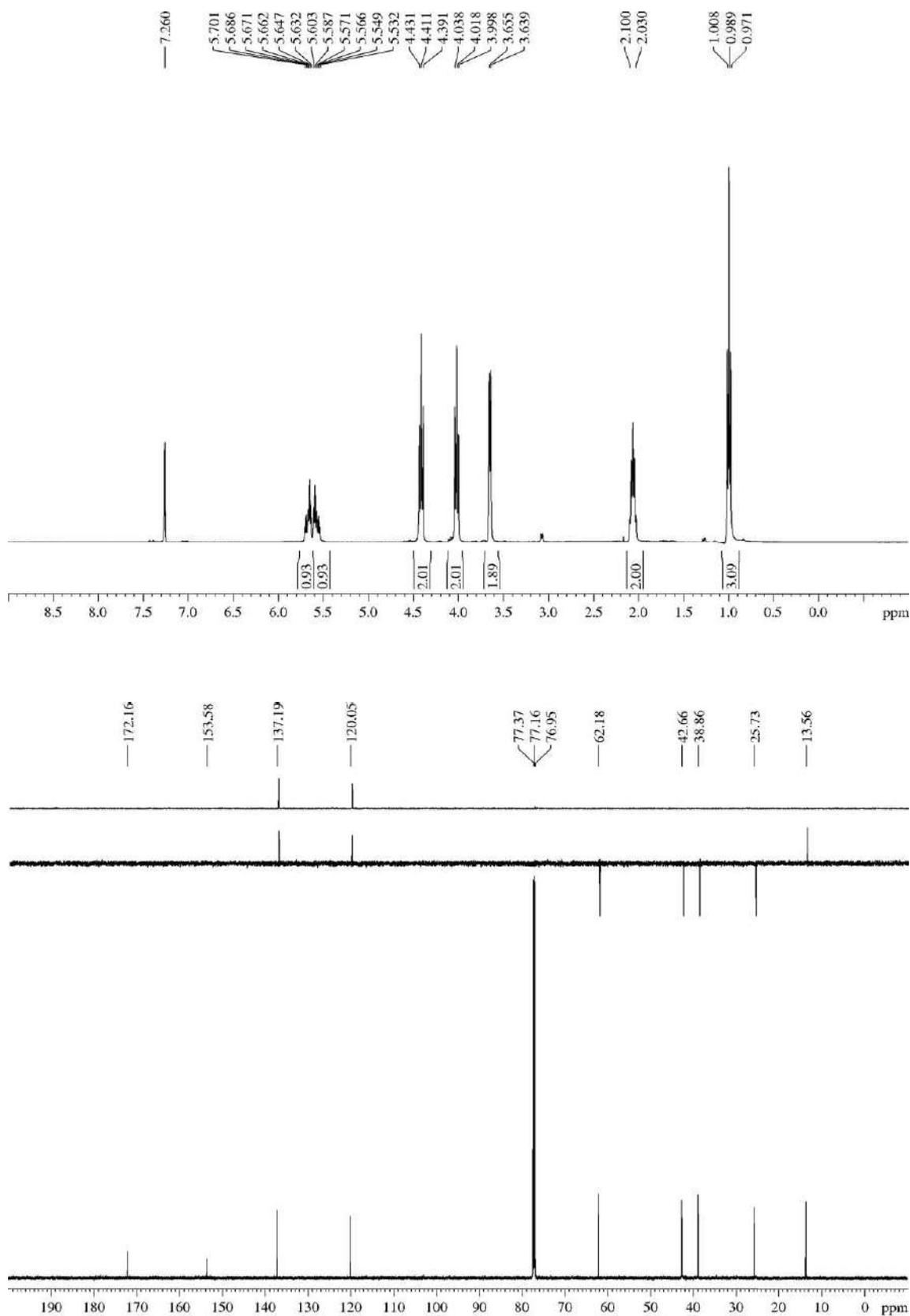
R_F: 0.48 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

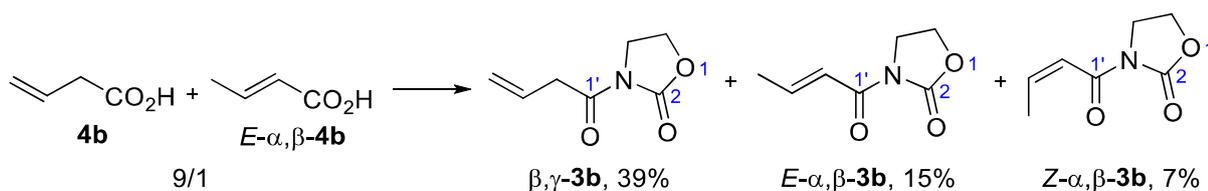
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 2.03-2.10 (m, 2H, H₅), 3.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₂), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 4.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅), 5.57 (dt, *J* = 15.4, 6.5 Hz, 1H, H₃), 5.67 (dt, *J* = 15.4, 6.0 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 25.7 (t, C₅), 38.9 (t, C₂), 42.7 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 120.1 (d, C₃), 137.2 (d, C₄), 153.6 (s, C₂), 172.2 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 183 (M)⁺ (26), 96 (M – H – oxazolidin-2-one)⁺ (100), 88 (31), 81 (80).

HRMS: calcd for C₉H₁₃NO₃ [(M)⁺]: 183.0895, found 183.0890.



5.3.2.2.- 3-(But-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**3b**)

3-Butenoic acid³²² (**4b**, 2 mL, 23.5 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones. Partial isomerization of the starting material occurred during the process, because ¹H-NMR analysis of the crude revealed a mixture of the desired product 3-(but-3-enoyl)oxazolidin-2-one (β,γ-**3b**) and its isomers (*E*)-3-(but-2-enoyl)oxazolidin-2-one (*E*-α,β-**3b**) and (*Z*)-3-(but-2-enoyl)oxazolidin-2-one (*Z*-α,β-**3b**) in a 3.3/1.3/1 proportion.³²³ Purification by flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) allowed us to separate *Z*-α,β-**3b** (253 mg, 7%, yellow oil)³²⁴ from the mixture, but desired β,γ-**3b** and minority *E*-α,β-**3b** eluted together (1.98 g, 54% of a 2.5/1 mixture, thick colourless oil).³²⁵ The NMR spectra showed were recorded from a fraction which showed a 2/1 mixture of the desired product β,γ-**3b** with *E*-α,β-**3b** (according to the relationship of the integrals of several signals, e.g., δ = 5.93-6.00 ppm vs δ = 7.12-7.18 ppm in ¹H-NMR). The desired major product is described below.

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.27 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 3.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂'), 4.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄'), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅'), 5.18-5.19 (m, 1H, H₄''), 5.20-5.22 (m, 1H, H₄'''), 5.93-6.00 (m, 1H, H₃'').

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 39.9 (t, C₂''), 42.6 (t, C₄'), 62.2 (t, C₅'), 119.3 (t, C₄''), 129.8 (d, C₃''), 153.6 (s, C₂'), 171.4 (s, C₁'').

MS (EI) m/z (relative intensity): 155 (M)⁺ (7), 127 (5), 88 (15), 68 (M - 1 -oxazolidin-2-one)⁺ (100).

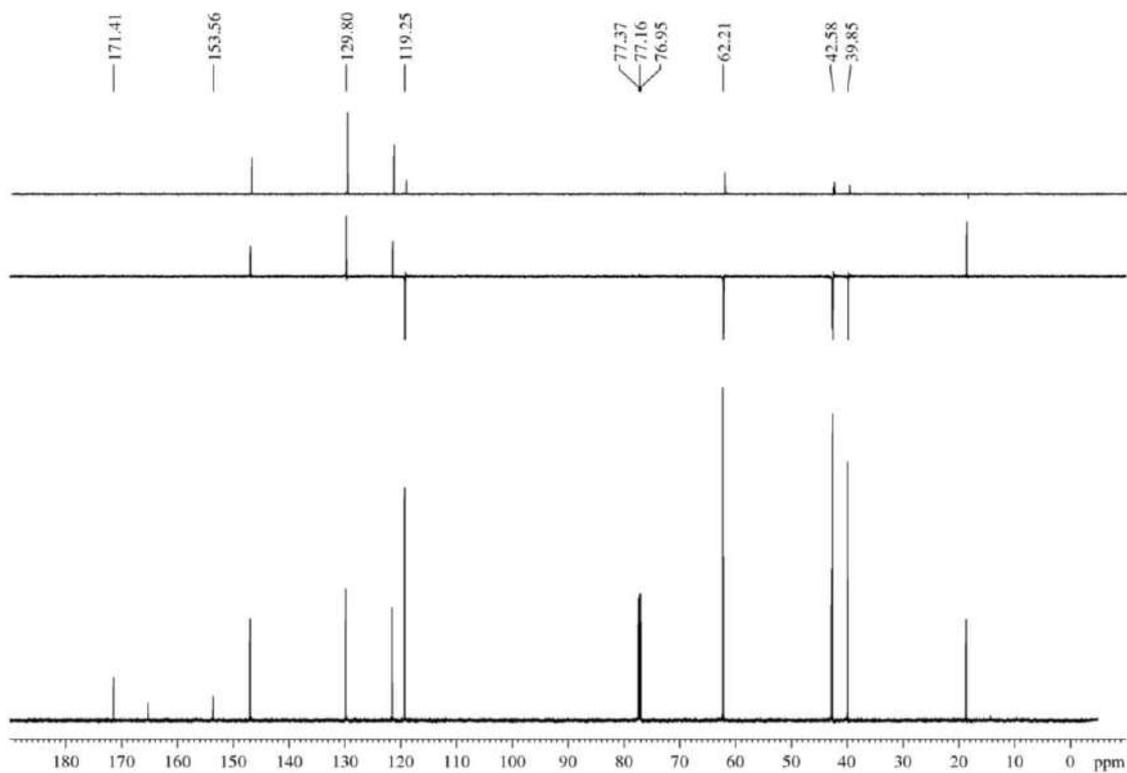
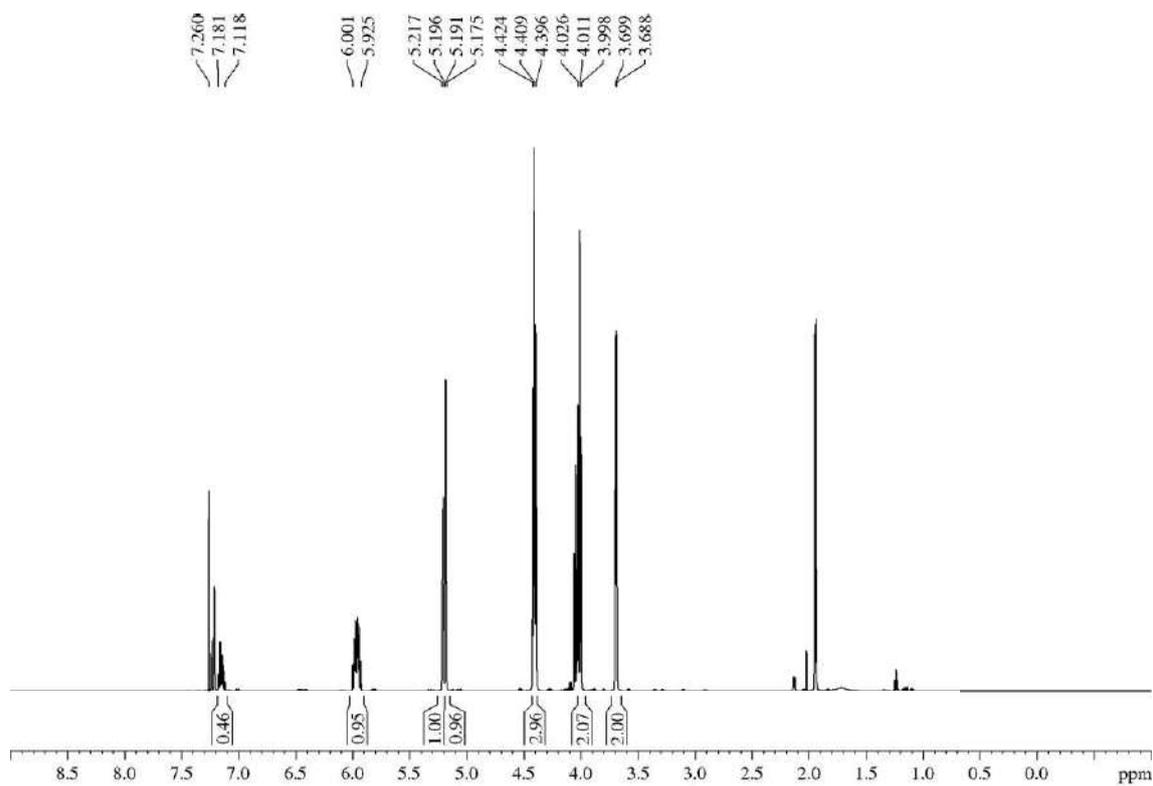
HRMS: calcd for C₇H₉NO₃ [(M)⁺]: 155.0582, found 155.0579.

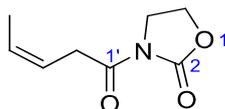
³²² ¹H-NMR analysis of the starting acid showed that it was mixed with a 10% of (*E*)-but-2-enoic acid (its α,β-isomer).

³²³ By-products *E*-α,β-**3b** and *Z*-α,β-**3b** have been previously described in the following reference: Heffernan, S. J.; Beddoes, J. M.; Mahon, M. F.; Hennessy A. J.; Carbery, D. R. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 2314-2316 (*Supp. Info* page 11).

³²⁴ *R_F* 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

³²⁵ It is described that compound *E*-α,β-**3b** reacts in an aldol addition providing the same β,γ-unsaturated alcohol **2** expected to be obtained from β,γ-**3b**. Thus, this mixture is not a problem since a synthetic point of view. For previously reported examples, see ref. 156.



5.3.2.3.- (Z)-3-(Pent-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3c)

Acid **4c** (212 mg, 2.12 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **3c** (268 mg, 75%).

Appearance: yellow oil.

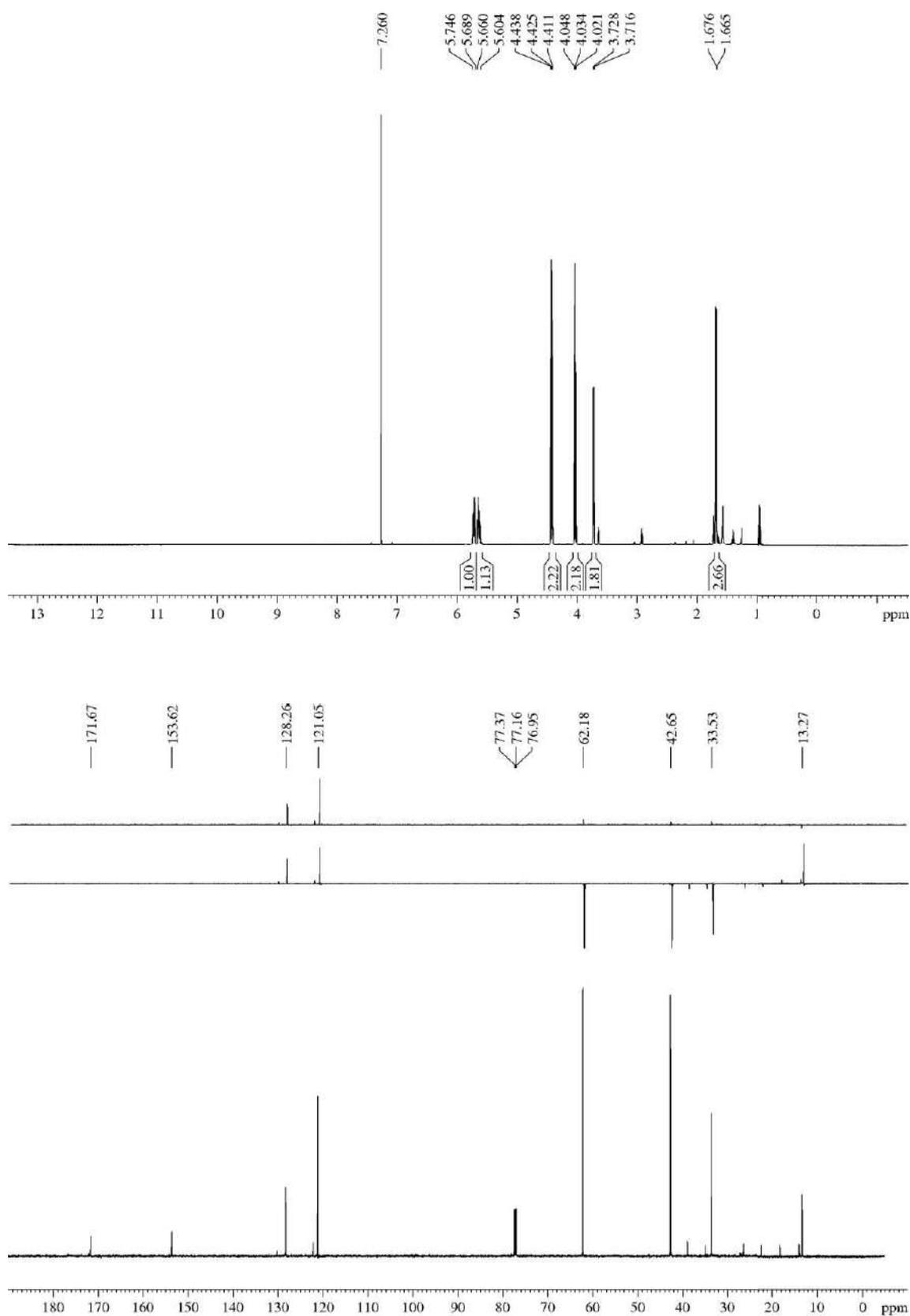
R_F: 0.59 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

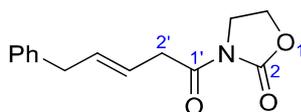
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.67 (dm, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅'), 3.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₂'), 4.03 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄'), 4.42 (t, *J* = 8.3 Hz, H₅'), 5.60-5.66 (m, 1H, H₃'), 5.69-5.75 (m, 1H, H₄').

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.3 (q, C₅'), 33.5 (t, C₂'), 42.7 (t, C₄'), 62.2 (t, C₅'), 121.1 (d, C₃'), 128.3 (d, C₄'), 153.6 (s, C₂'), 171.7 (s, C₁').

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 169 (M)⁺ (4), 88 (15), 82 (100), 55 (27).

HRMS: calcd for C₈H₁₁NO₃ [(M)⁺]: 169.0739, found 169.0745.



5.3.2.4.- (E)-3-(5-Phenylpent-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3d)

Acid **4d** (138 mg, 0.79 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (24 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3d** (116 mg, 60%).

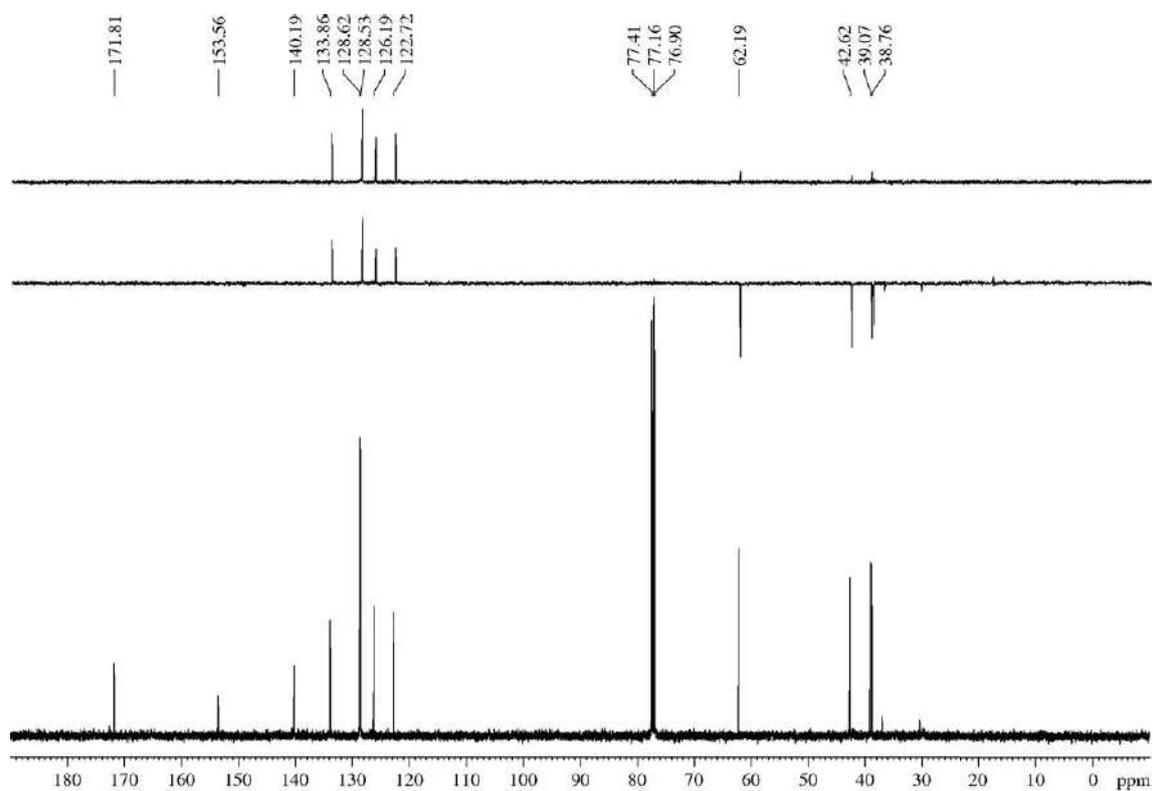
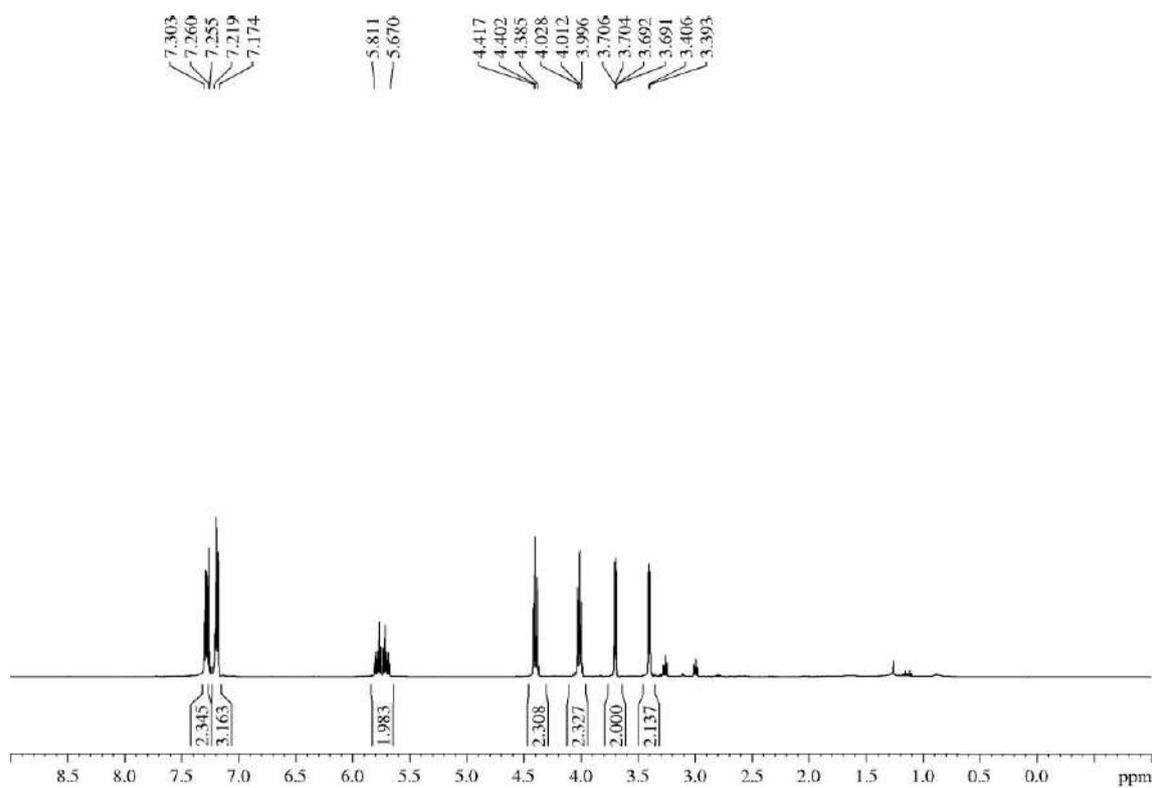
Appearance: yellowish oil.

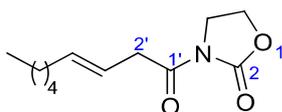
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.47 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 3.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_{2'}), 3.70 (dd, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H, H_{5'}), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 4.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 5.67-5.81 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}), 7.17-7.22 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 38.8 (t, C_{2'}), 39.1 (t, C_{5'}), 42.6 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 122.7 (d, C_{3'}), 126.2 (d, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 133.9 (d, C_{4'}), 140.2 (s, Ph), 153.6 (s, C₂), 171.8 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₄H₁₅NO₃Na [(M + Na)⁺]: 268.0950, found 268.0944.



5.3.2.5.- (E)-3-(Non-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3e)

Acid **4e** (200 mg, 1.29 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (30 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50), compound **3e** (267 mg, 90%).

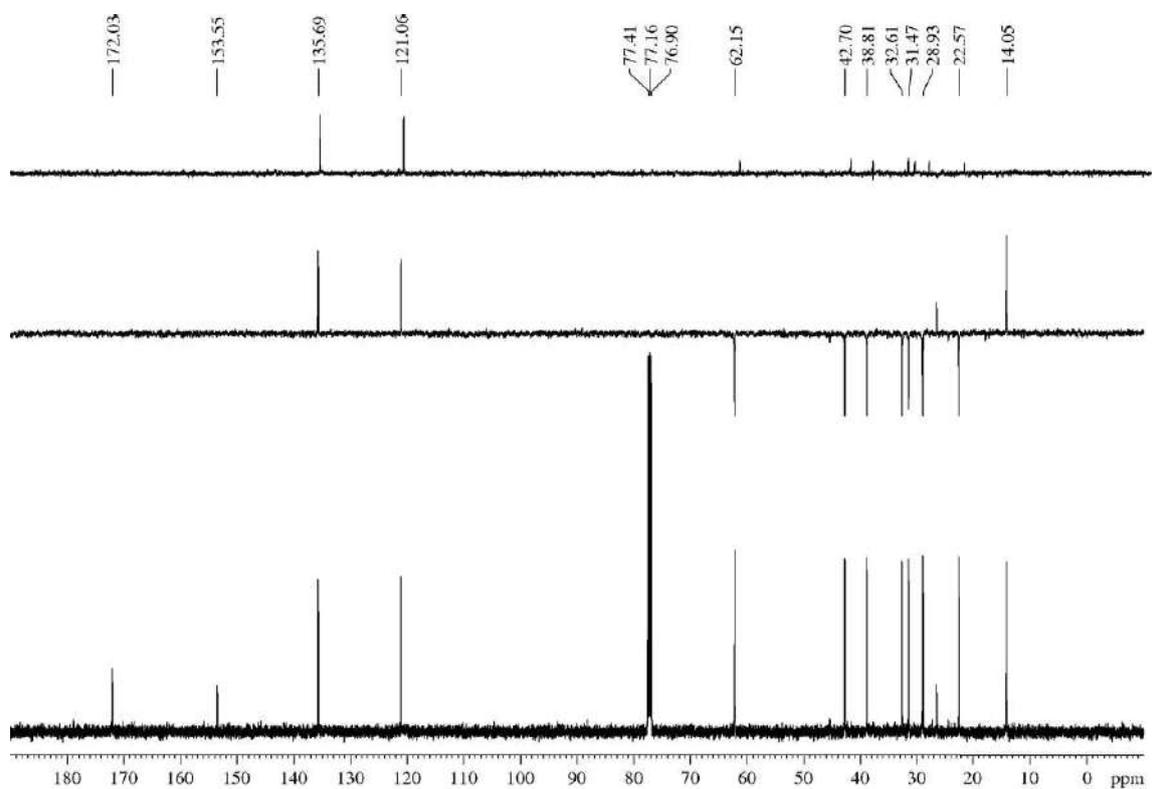
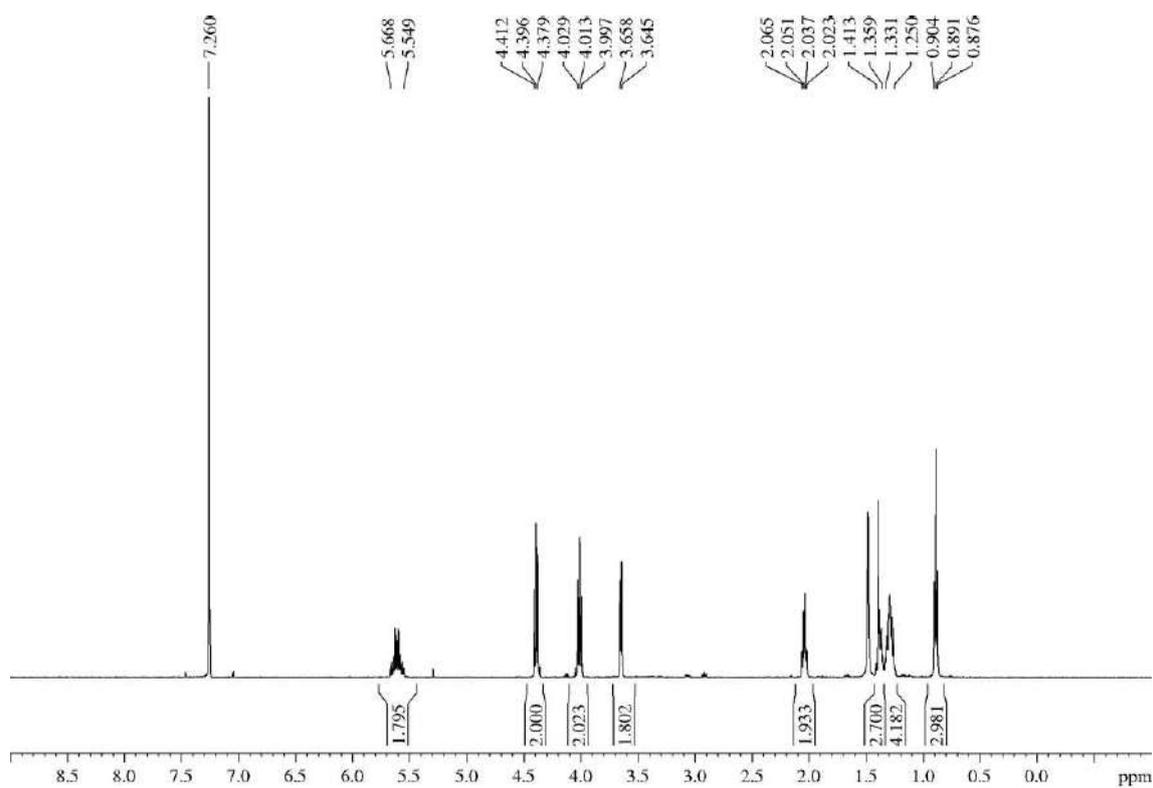
Appearance: yellowish oil.

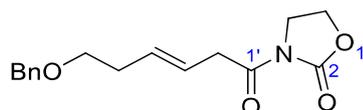
R_F: 0.38 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₉), 1.25-1.33 (m, 4H, CH₂ from alkyl chain), 1.36-1.41 (m, 2H, CH₂ from alkyl chain), 2.04 (dt, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₅), 3.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₂), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 4.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅), 5.55-5.67 (m, 2H, H₃, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q, C₉), 22.6 (t, CH₂ from alkyl chain), 28.9 (t, CH₂ from alkyl chain), 31.5 (t, CH₂ from alkyl chain), 32.6 (t, CH₂ from alkyl chain), 38.8 (t, C₂), 42.7 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 121.1 (d, C₃), 135.7 (d, C₄), 153.6 (s, C₂), 172.0 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₂H₁₉NO₃Na [(M + Na)⁺]: 248.1263, found 248.1268.



5.3.2.6.- (E)-3-(6-(Benzyloxy)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3f)

Acid **4f** (190 mg, 0.87 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3f** (150 mg, 60%).

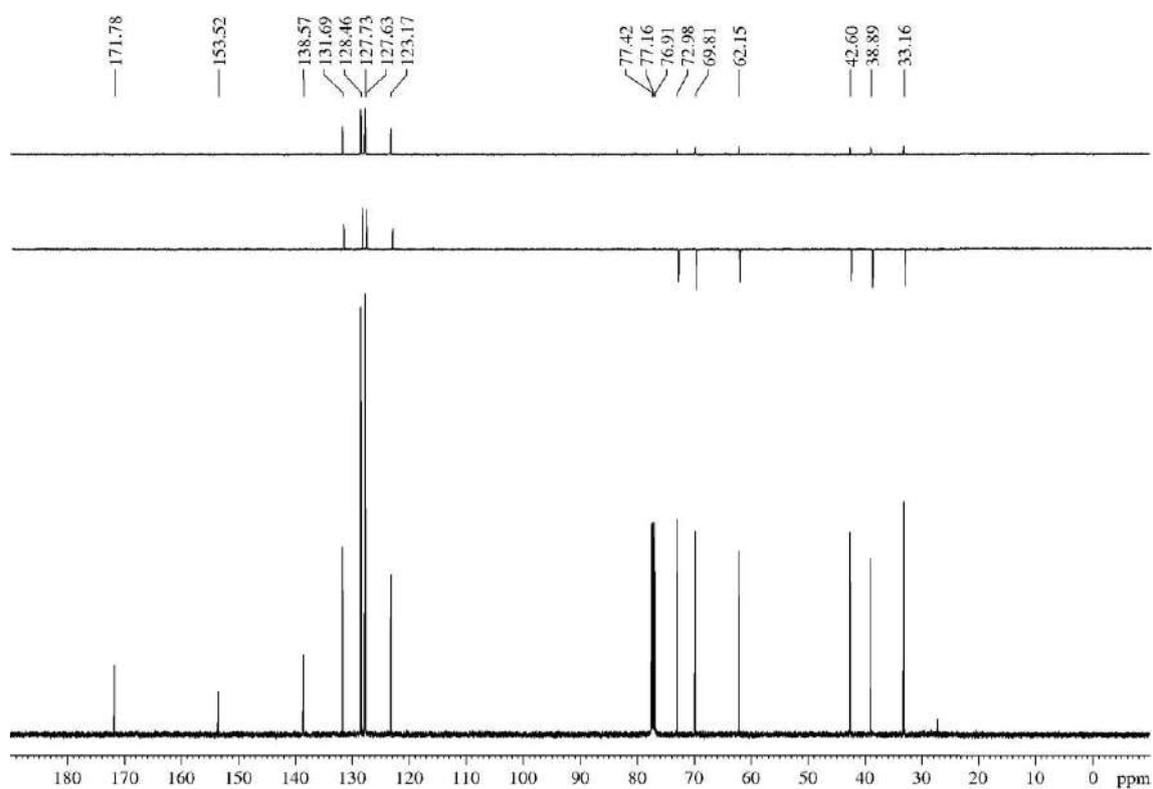
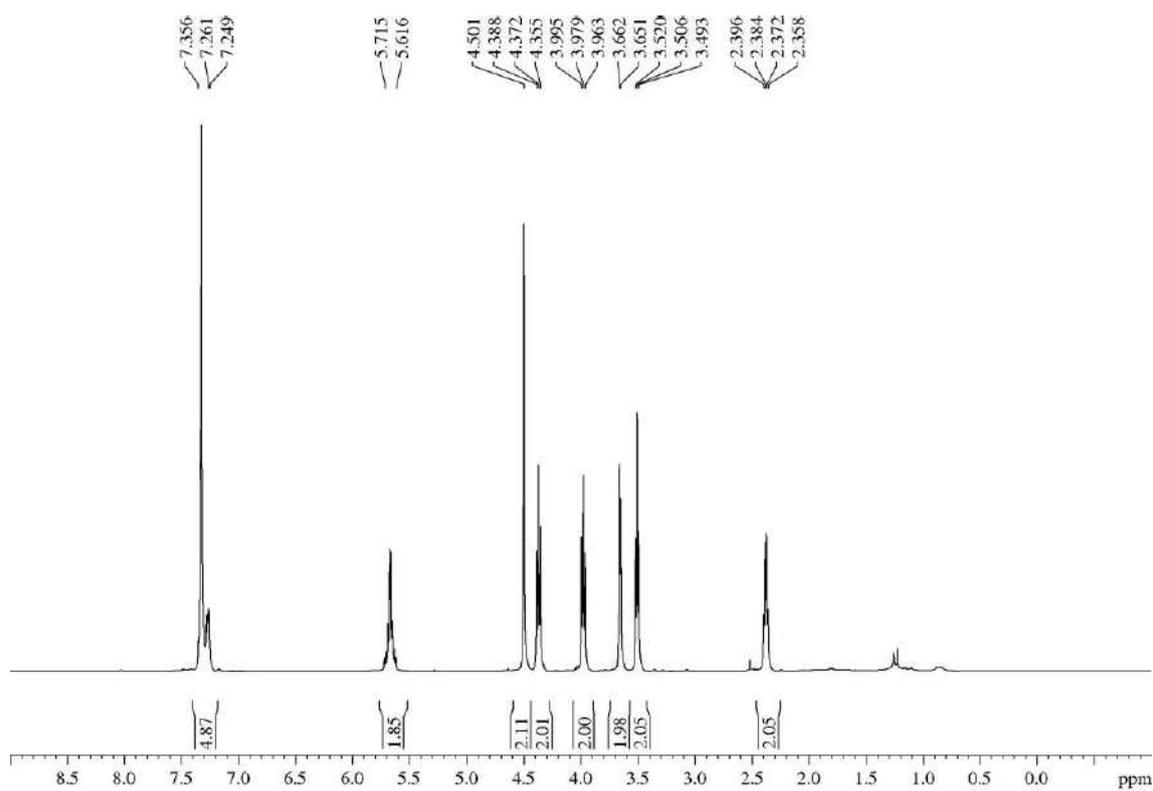
Appearance: amorphous white solid.

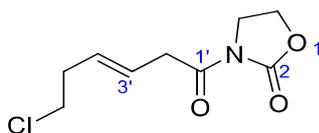
R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.50 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 2.38 (dt, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 2H, H_{5'}), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_{6'}), 3.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H_{2'}), 3.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 4.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 4.50 (s, 2H, PhCH₂O), 5.62-5.72 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}), 7.25-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 33.2 (t, C_{5'}), 38.9 (t, C_{2'}), 42.6 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 69.8 (t, C_{6'}), 73.0 (t, PhCH₂O), 123.2 (d, C_{3'}), 127.6 (d, Ph), 127.7 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 131.7 (d, C_{4'}), 138.6 (s, Ph), 153.5 (s, C₂), 171.8 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₉NO₄Na [(M + Na)⁺]: 312.1212, found 312.1220.



5.3.2.7.- (*E*)-3-(6-Chlorohex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**3g**)

A $\beta,\gamma:\alpha,\beta$ 80:20 mixture of acid **4i** (879 mg, 5.92 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3g** (319 mg, 25%) as a $\beta,\gamma:\alpha,\beta$ 80:20 inseparable mixture. Only the majority desired product is described.

Appearance: amorphous white solid.

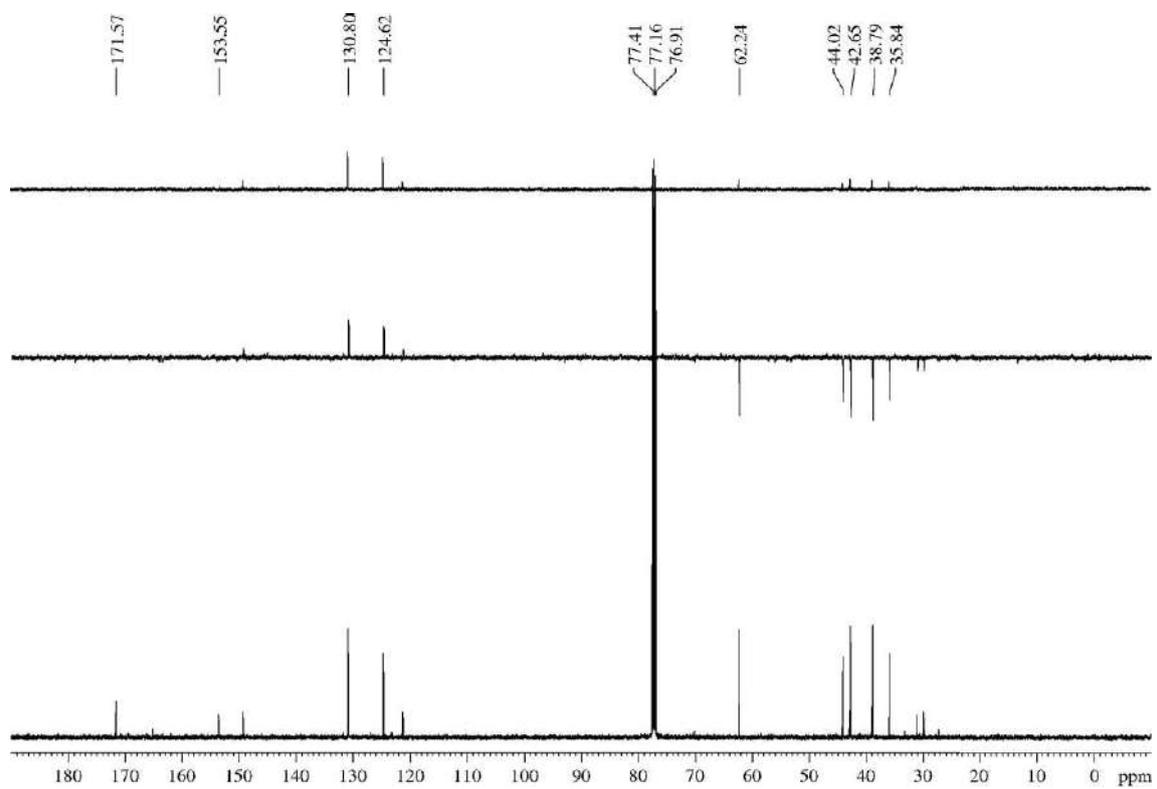
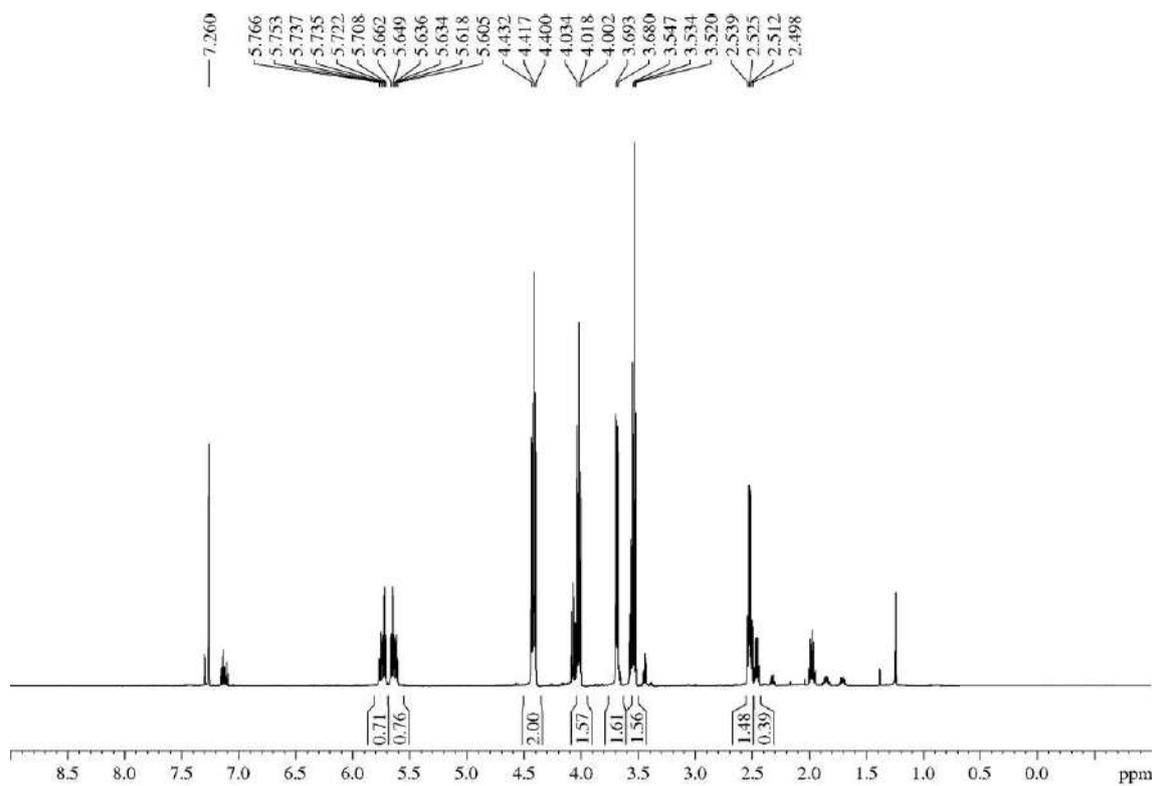
R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

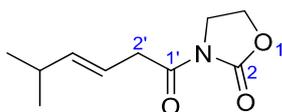
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 2.52 (dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H, H_{5'}), 3.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_{6'}), 3.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_{2'}), 4.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, H₄), 4.42 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, H₅), 5.63 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H, H_{3'} or H_{4'}), 5.74 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H, H_{3'} or H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 35.8 (t, C_{5'}), 38.8 (t, C_{2'}), 42.7 (t, C₄), 44.0 (t, C_{6'}), 62.2 (t, C₅), 124.6 (d, H_{3'} or H_{4'}), 130.8 (d, H_{3'} or H_{4'}), 153.6 (s, C₂), 171.6 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 217 (M)⁺ (6), 168 (M – CH₂Cl)⁺ (11), 131 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (22), 103 (M – *N*-acyloxazolidin-2-one)⁺ (5), 81 (100).

HRMS: calcd for C₉H₁₂ClNO₃ [(M)⁺]: 217.0506, found 217.0497.



5.3.2.8.- (E)-3-(5-Methylhex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3h)

Acid **4j** (109 mg, 0.85 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (20 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **3h** (104 mg, 62%).

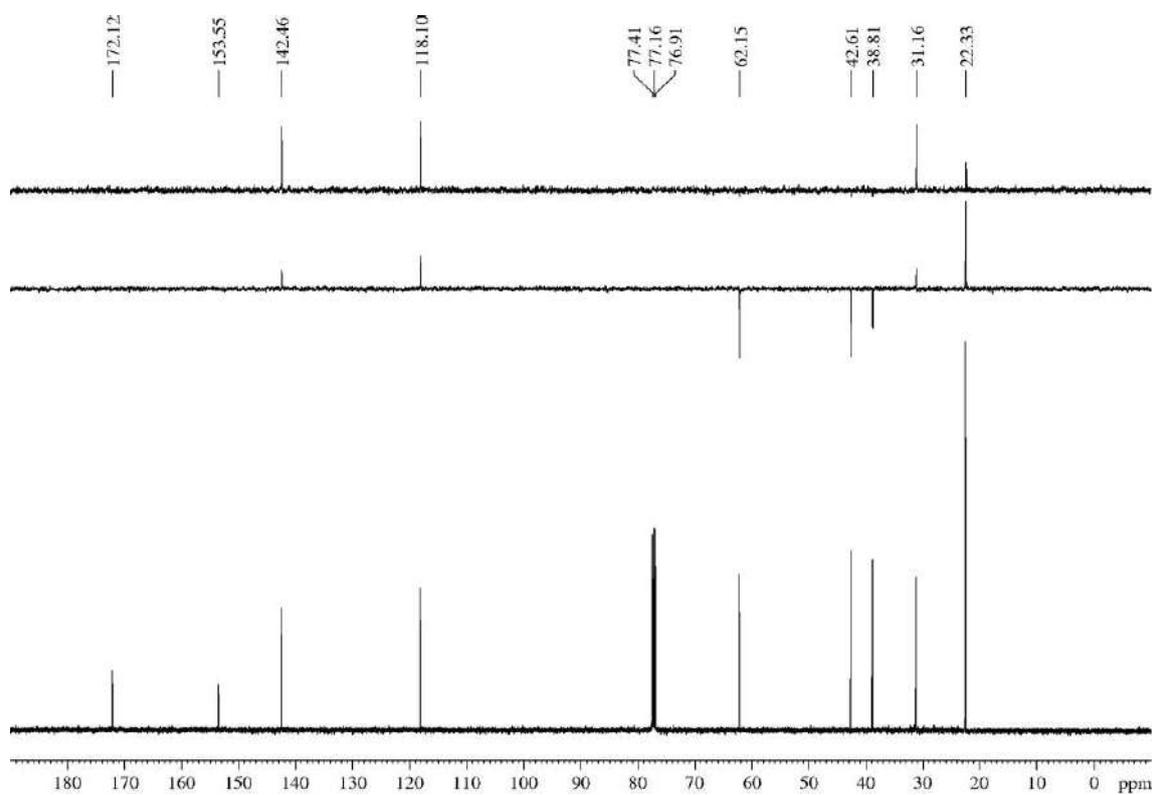
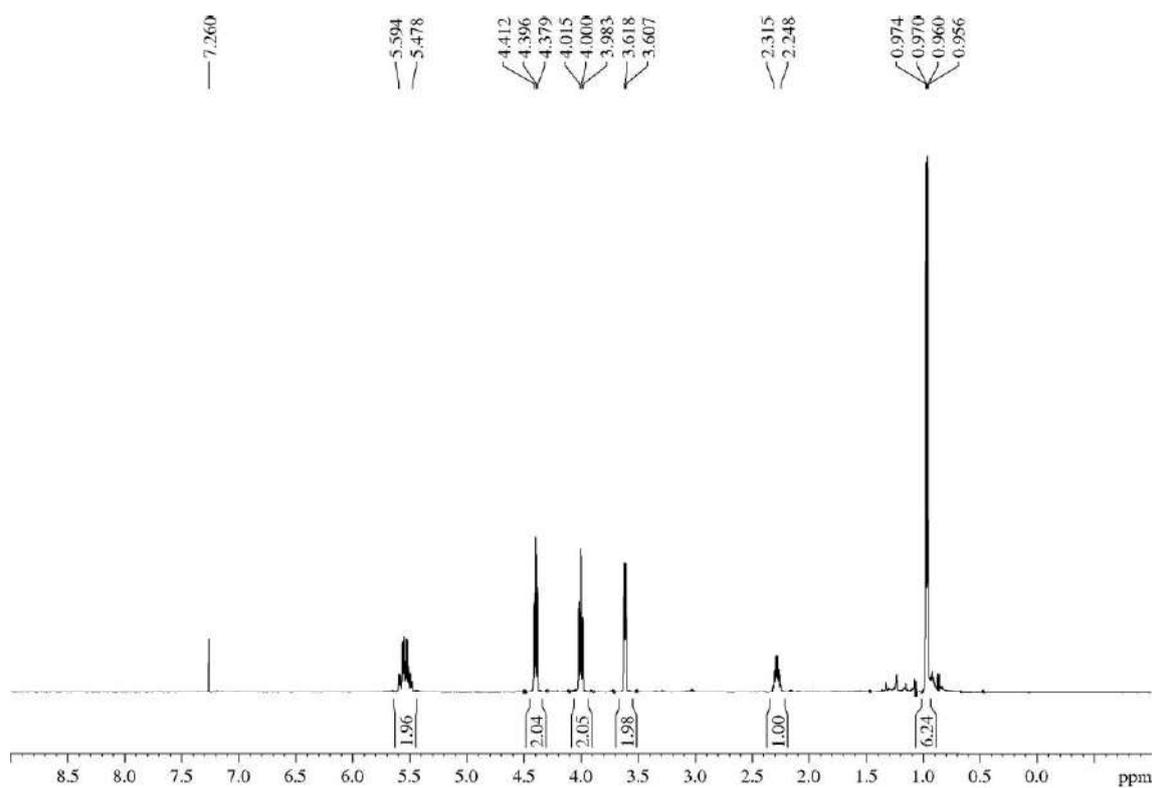
Appearance: yellowish oil.

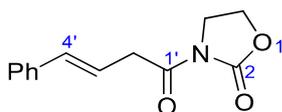
R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C_{5'}(CH₃)₂), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C_{5'}(CH₃)₂), 2.25-2.32 (m, 1H, H_{5'}), 3.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H_{2'}), 4.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄), 4.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₅), 5.48-5.59 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 22.3 (q, 2C, C_{5'}(CH₃)₂), 31.2 (d, C_{5'}), 38.8 (t, C_{2'}), 42.6 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 118.1 (d, C_{3'}), 142.5 (d, C_{4'}), 153.5 (s, C₂), 172.1 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₀H₁₅NO₃Na [(M + Na)⁺]: 220.0950, found 220.0955.



5.3.2.9.- (E)-3-(4-Phenylbut-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3i)

Acid **4k** (400 mg, 2.47 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (42 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3i** (108 mg, 19%).

Appearance: yellow solid.

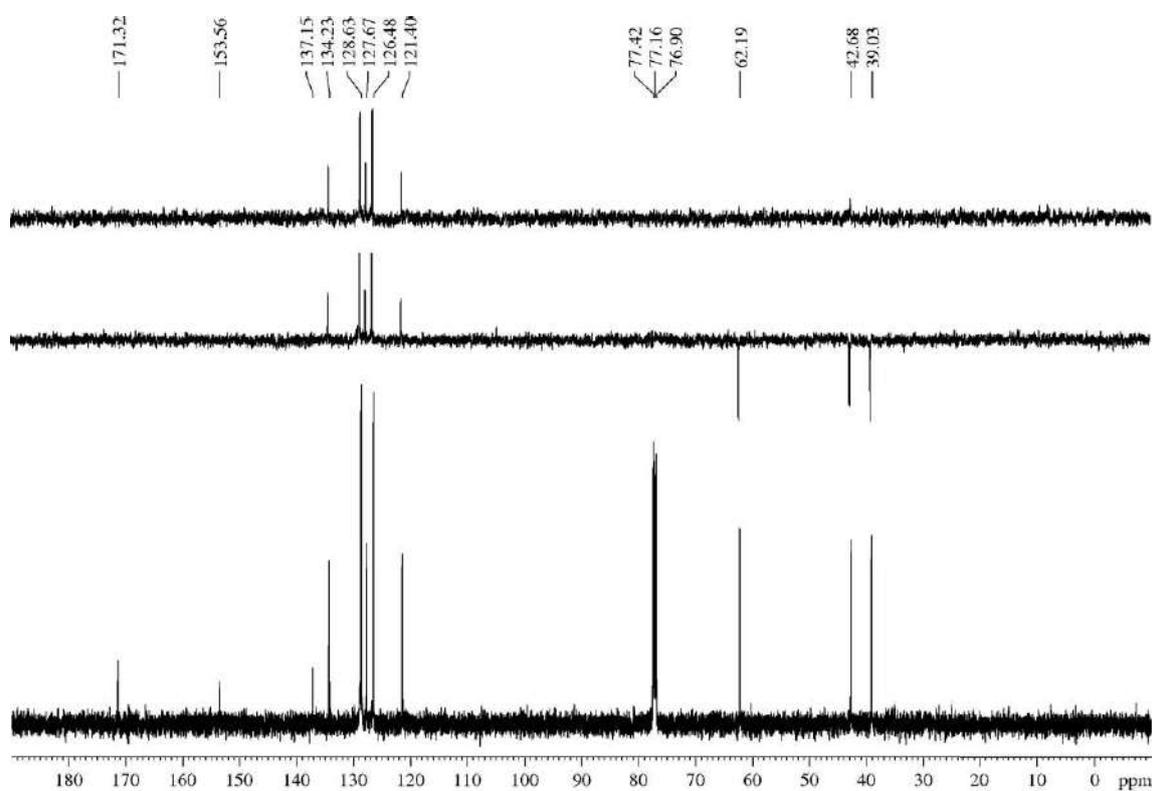
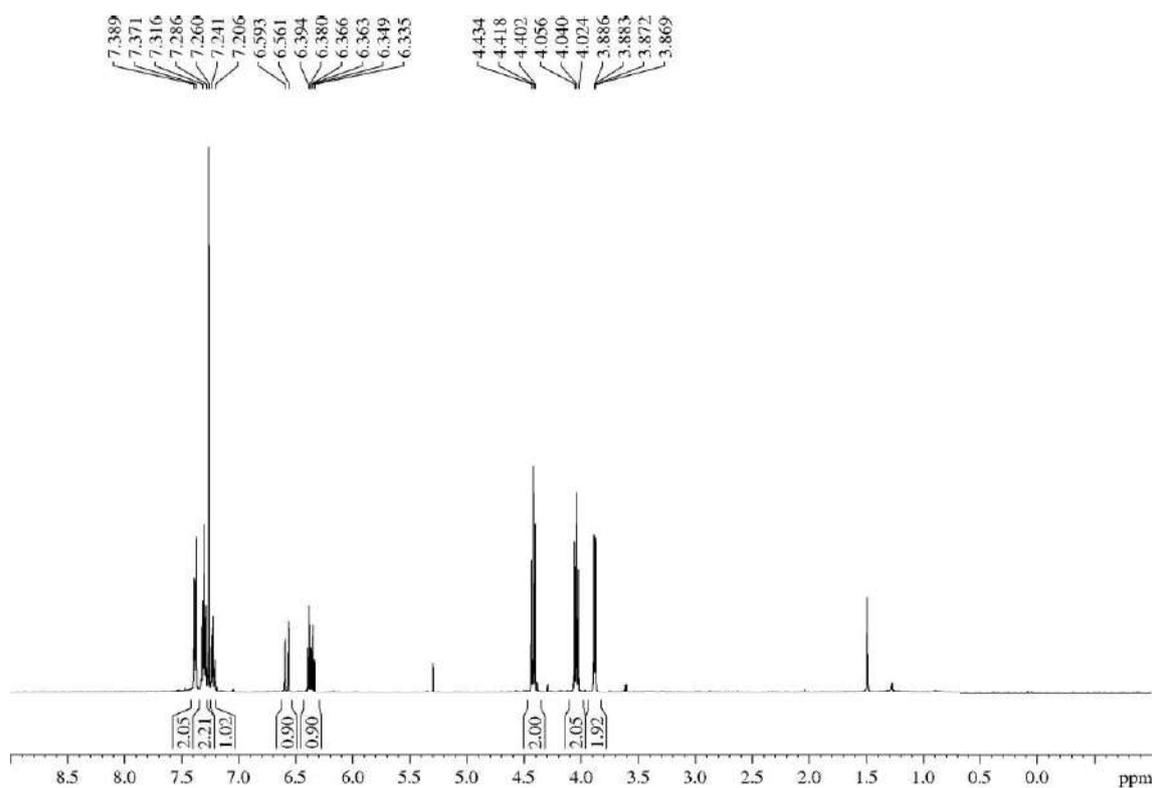
R_F: 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 70/30 four times).

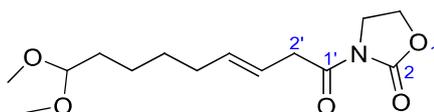
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 3.88 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H, H_{2'}), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 6.37 (dt, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1H, H_{3'}), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_{4'}), 7.21-7.24 (m, 1H, Ph), 7.29-7.32 (m, 2H, Ph), 7.37-7.39 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 39.0 (t, C_{2'}), 42.7 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 121.4 (d, C_{3'}), 126.5 (d, 2C, Ph), 127.7 (d, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 134.2 (d, C_{4'}), 137.2 (s, Ph), 153.6 (s, C₂), 171.3 (s, C_{1'}).

MS (EI) m/z (relative intensity): 232 (M + 1)⁺ (4), 231 (M)⁺ (24), 145 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (10), 144 (M – 1 – oxazolidin-2-one)⁺ (100), 117 (M – *N*-acyloxazolidin-2-one)⁺ (13), 77 (Ph)⁺ (1).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₃NO₃ [(M)⁺]: 231.0895, found 231.0898.



5.3.2.10.- (E)-3-(9,9-Dimethoxynon-3-enoyl)oxazolidin-2-one (3j)

Acid **4i** (297 mg, 1.37 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (30 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **3j** (298 mg, 76%).

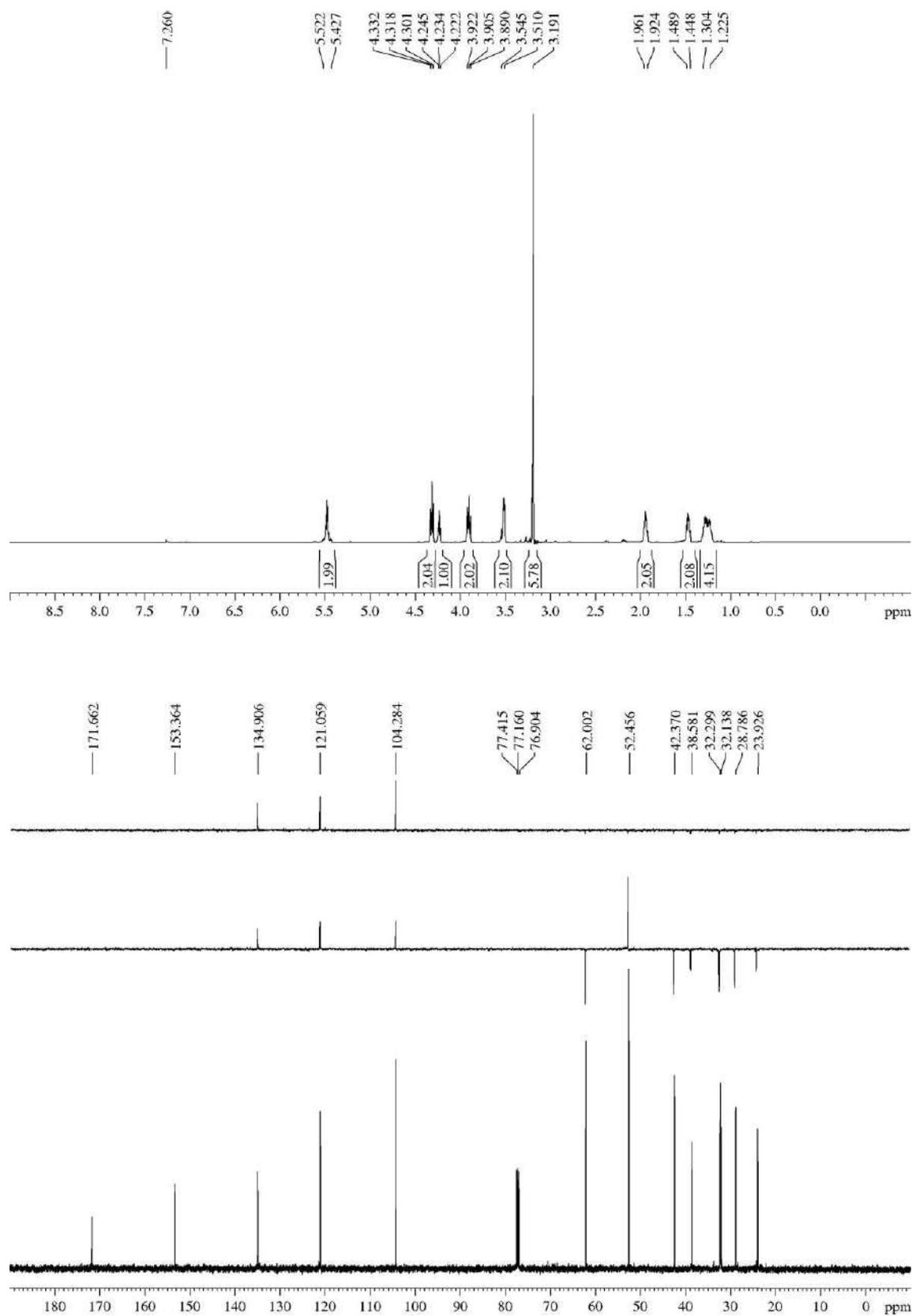
Appearance: yellowish oil.

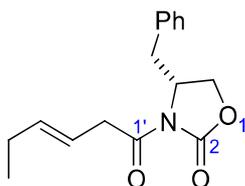
R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 30/70).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.23-1.30 (m, 4H, H_{6'}, H_{7'}), 1.45-1.49 (m, 2H, H_{8'}), 1.92-1.96 (m, 2H, H_{5'}), 3.19 (s, 6H, 2xMeO), 3.51-3.55 (m, 2H, H_{2'}), 3.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 4.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{9'}), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 5.43-5.52 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 23.9 (t, C_{7'}), 28.8 (t, C_{6'}), 32.1 (t, C_{5'}), 32.3 (t, C_{8'}), 38.6 (t, C_{2'}), 42.4 (t, C₄), 52.5 (q, 2C, MeO), 62.0 (t, C₅), 104.3 (d, C_{9'}). 121.1 (d, C_{3'}), 134.9 (d, C_{4'}), 153.4 (s, C₂), 171.7 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 308.1474, found 308.1472.



5.3.2.11.- (*R,E*)-4-Benzyl-3-(hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**3k**)

Acid **4a** (1 mL, 8.18 mmol) and (*R*)-4-benzyloxazolidin-2-one (1.61 g, 9.00 mmol, 1.1 equiv) were submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones. Purification by flash chromatography (11 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25) provided title compound together with rests of pivaloyl chloride. To remove that contaminant, the mixture was solved in Et₂O (30 mL) and washed with H₂O (10x30 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to yield product **3k** (2.00 g, 90%).

Appearance: yellowish oil.

RF: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 70/30), 0.85 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

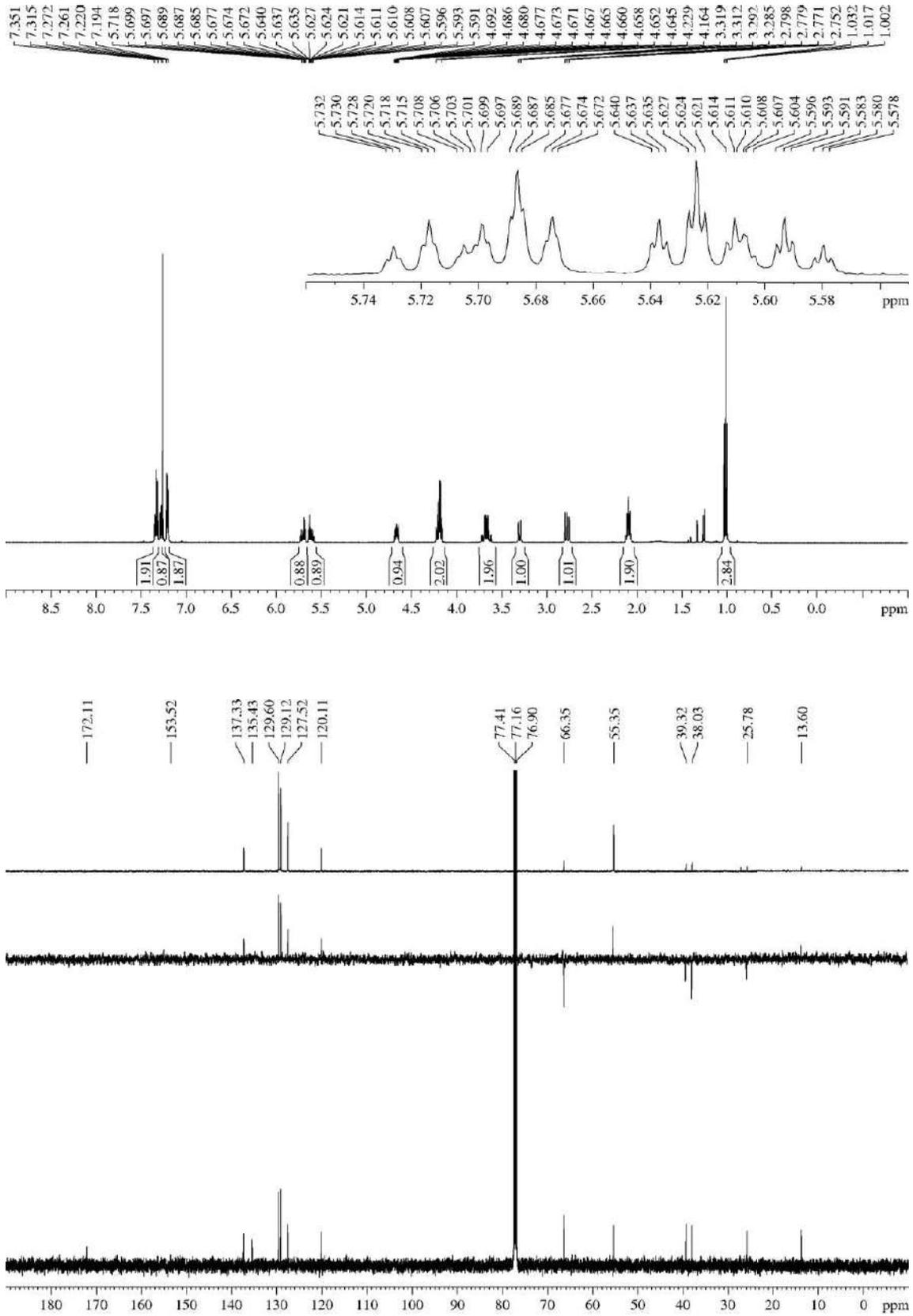
$[\alpha]_D^{25}$ -64.7 (*c* 1.0, CHCl₃)

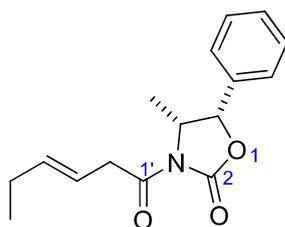
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆'), 2.06-2.13 (m, 2H, H₅'), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz, 1H, 1xPhCH₂C₄), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H, 1xPhCH₂C₄), 3.61-3.73 (m, 2H, H₂'), 4.16-4.23 (m, 2H, H₅'), 4.67 (ddt, *J* = 9.6, 7.5, 3.2 Hz, 1H, H₄'), 5.61 (dtt, *J* = 15.6, 6.6, 1.3 Hz, 1H, H₃'), 5.70 (dtt, *J* = 15.6, 6.1, 1.3 Hz, 1H, H₄'), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆'), 25.8 (t, C₅'), 38.0 (t, C₂' or PhCH₂C₄), 39.3 (t, C₂' or PhCH₂C₄), 55.4 (d, C₄), 66.4 (t, C₅), 120.1 (d, C₃'), 127.5 (d, Ph), 129.1 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 135.4 (s, Ph), 137.3 (d, C₄'), 153.5 (s, C₂), 172.1 (s, C₁').

MS (EI) m/z (relative intensity): 273 (M)⁺ (55), 178 (28), 97 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (55), 96 (100).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₉NO₃ [(M)⁺]: 273.1365, found 273.1362.



5.3.2.12.- (4*R*,5*S*)-3-((*E*)-Hex-3-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (**31**)

Acid **4a** (0.3 mL, 2.46 mmol) and (4*R*,5*S*)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (523 mg, 2.95 mmol, 1.2 equiv) were submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (32 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), compound **31** (581 mg, 87%).

Appearance: colourless oil.

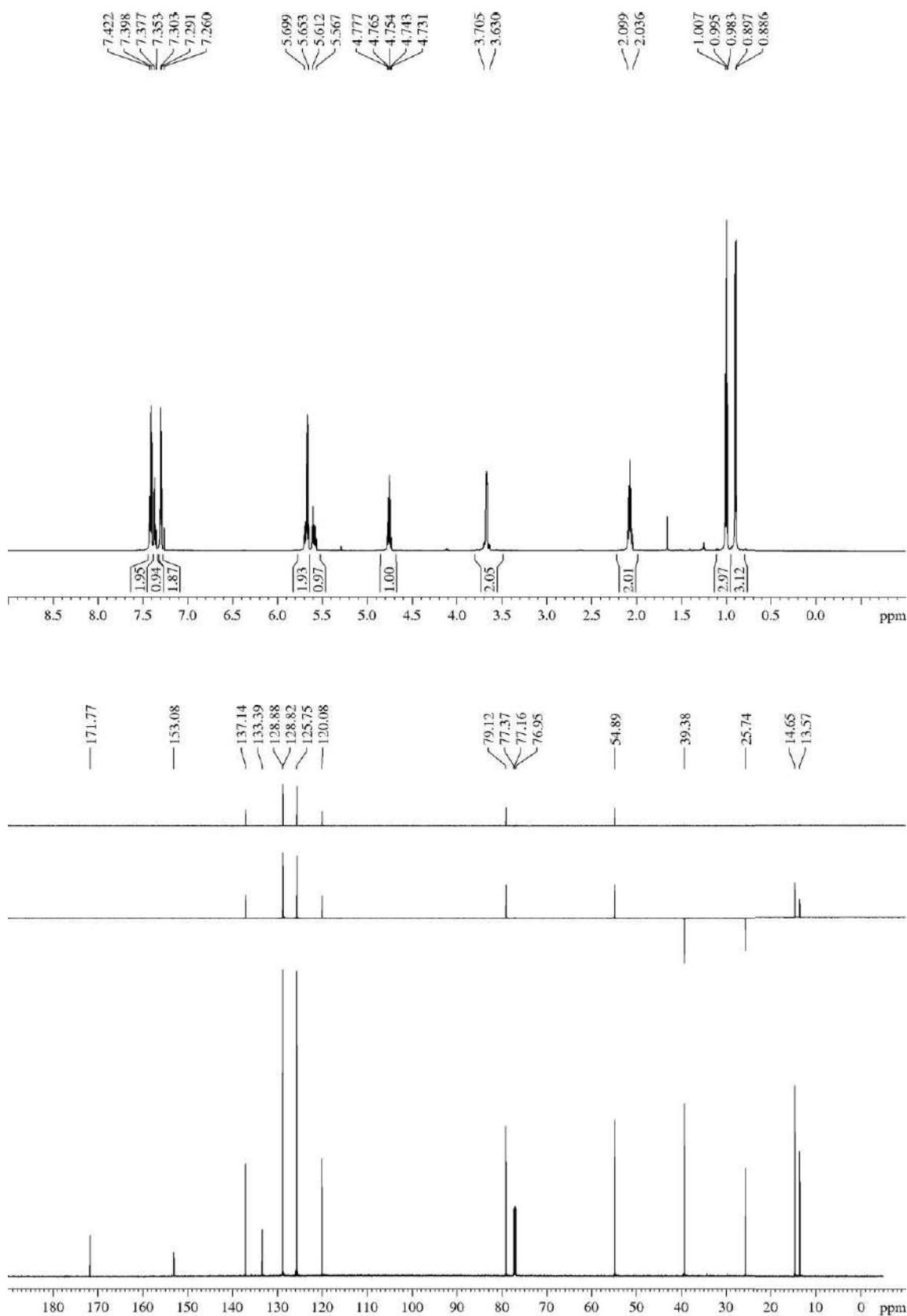
R_F: 0.19 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.62 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

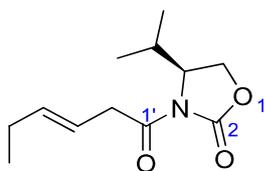
$[\alpha]_D^{25} +29.8$ (*c* 1.1, CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃C₄), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₆), 2.04-2.10 (m, 2H, H₅), 3.63-3.71 (m, 2H, H₂), 4.75 (dq, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, H₄), 5.57-5.61 (m, 1H, H₅), 5.65-5.70 (m, 2H, H₃, H₄), 7.29-7.30 (m, 2H, Ph), 7.35-7.38 (m, 1H, Ph), 7.40-7.42 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 14.7 (q, CH₃C₄), 25.7 (t, C₅), 39.4 (t, C₂), 54.9 (d, C₄), 79.1 (d, C₅), 120.1 (d, C₃), 125.8 (d, 2C, Ph), 128.8 (d, 2C, Ph), 128.9 (d, Ph), 133.4 (s, Ph), 137.1 (d, C₄), 153.1 (s, C₂), 171.8 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₉NO₃Na [(M + Na)⁺]: 296.1263, found 296.1261.



5.3.2.13.- (*S,E*)-3-(Hex-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**3m**)

Acid **4a** (0.5 mL, 4.09 mmol) and (*S*)-4-isopropylloxazolidin-2-one (641 mg, 4.91 mmol, 1.2 equiv) were submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (32 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), compound **3m** (765 mg, 83%).

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 three times).

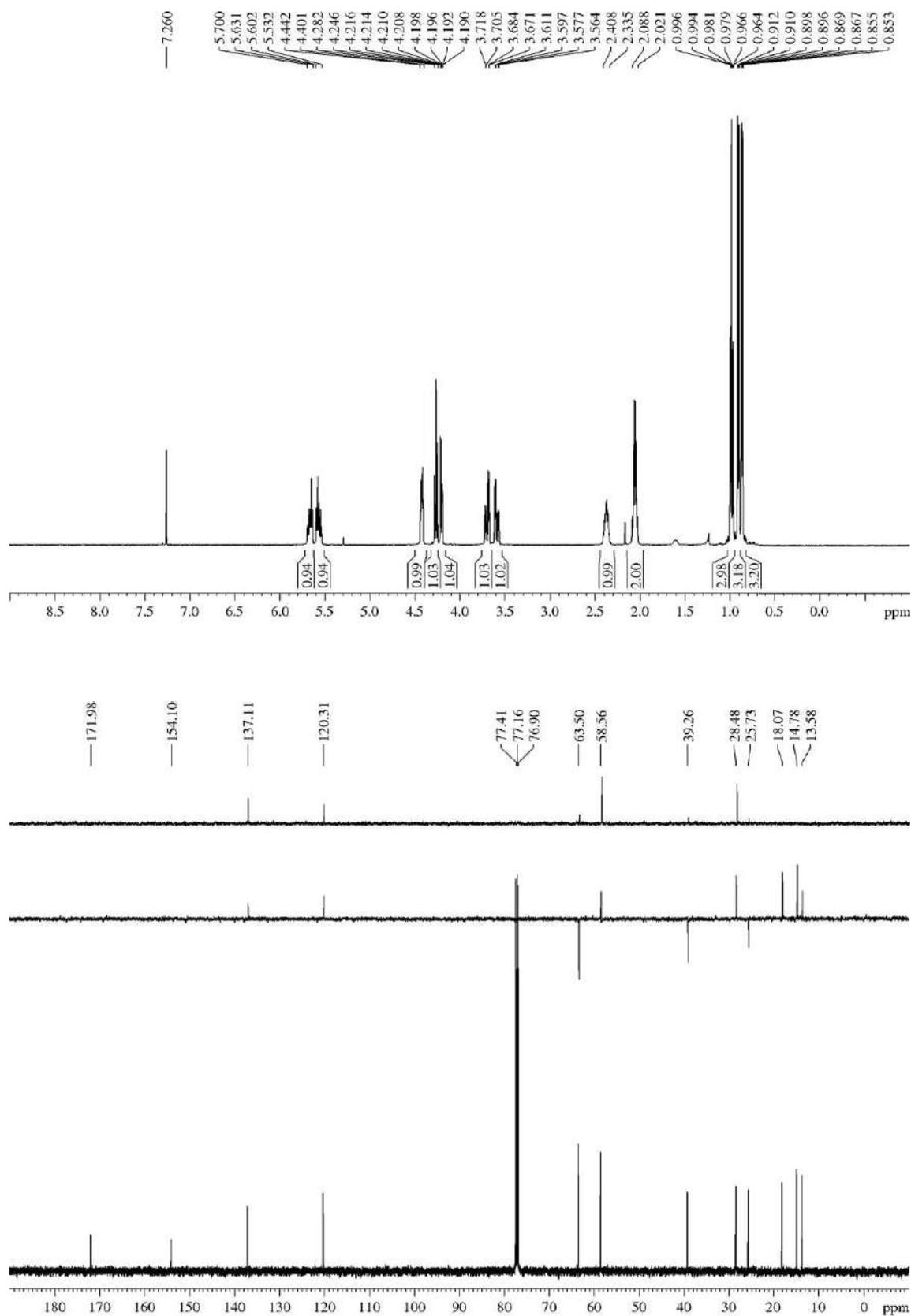
$[\alpha]_D^{25} +75.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

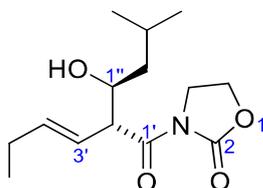
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.86 (dd, *J* = 6.8, 0.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC₄), 0.90 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 3H, 1x(CH₃)₂CHC₄), 0.98 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 3H, H₆'), 2.02-2.09 (m, 2H, H₅'), 2.34-2.41 (m, 1H, (CH₃)₂CHC₄), 3.59 (dd, *J* = 16.7, 6.6 Hz, 1H, H₂'), 3.70 (dd, *J* = 17.0, 6.7 Hz, 1H, H₂'), 4.20 (ddd, *J* = 9.1, 3.0, 0.9 Hz, 1H, H₅), 4.25-4.28 (m, 1H, H₅), 4.40-4.44 (m, 1H, H₄), 5.53-5.60 (m, 1H, H₃'), 5.63-5.70 (m, 1H, H₄').

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆'), 14.8 (q, (CH₃)₂CHC₄), 18.1 (q, (CH₃)₂CHC₄), 25.7 (t, C₅'), 28.5 (d, (CH₃)₂CHC₄), 39.3 (t, C₂'), 58.6 (d, C₄), 63.5 (t, C₅), 120.3 (d, C₃'), 137.1 (d, C₄'), 154.1 (s, C₂), 172.0 (s, C₁').

MS (EI) m/z (relative intensity): 225 (M)⁺ (19), 210 (M – Me)⁺ (1), 130 (42), 96 (M – H – oxazolidin-2-one)⁺ (100).

HRMS: calcd for C₁₂H₁₉NO₃ [(M)⁺]: 225.1365, found 225.1376.



5.3.3.- Description of the aldols **2**5.3.3.1.- 3-((*R**,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**2a**)

N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (1.02 g, 5.57 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **2a** (1.21 g, 81%).

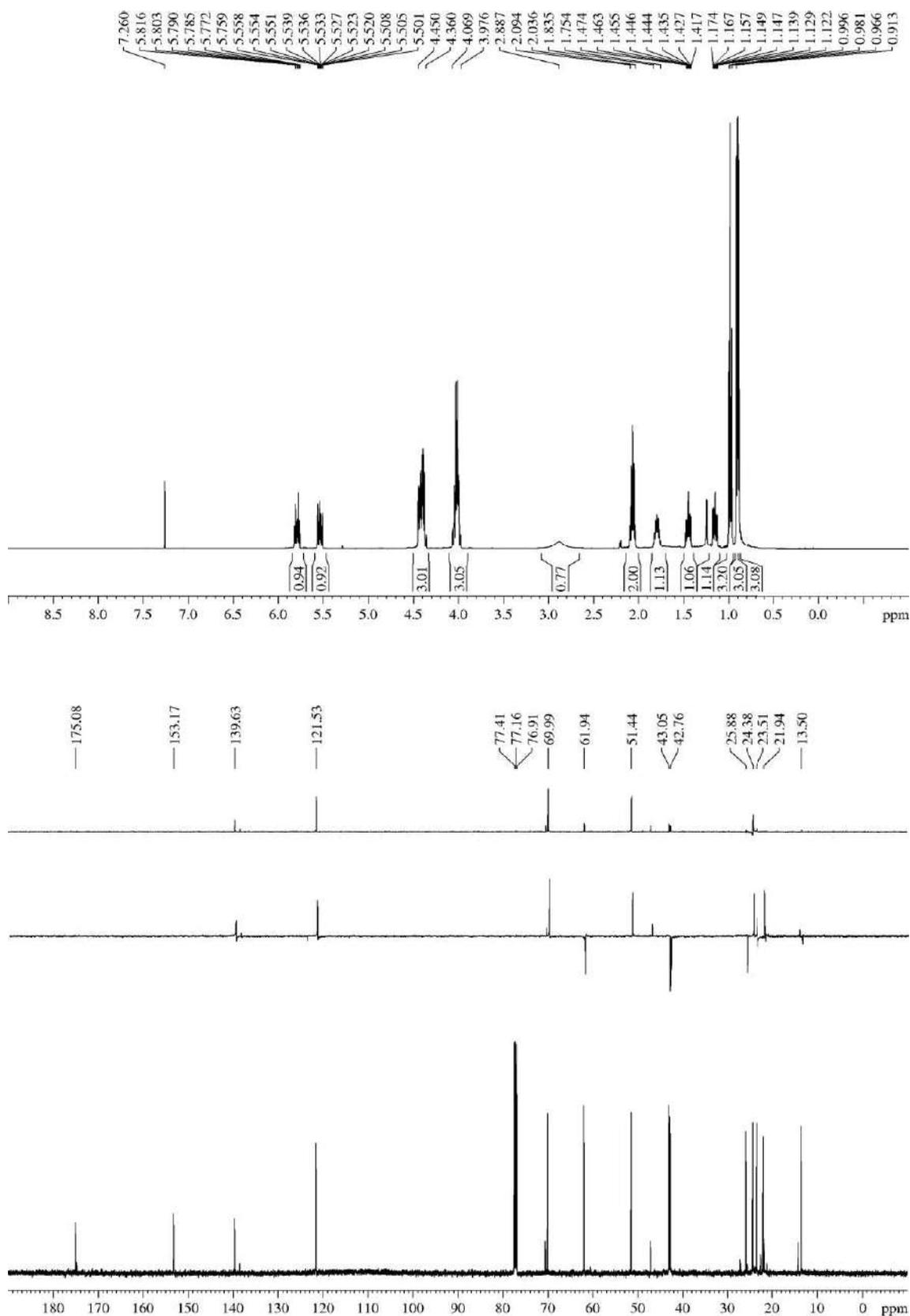
Appearance: thick colourless oil.

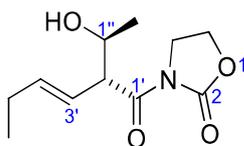
RF: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 1.15 (ddd, *J* = 13.8, 8.6, 3.8 Hz, 1H, H_{2''}), 1.45 (ddd, *J* = 13.8, 9.2, 5.2 Hz, 1H, H_{2''}), 1.75-1.84 (m, 1H, H_{3''}), 2.04-2.09 (m, 2H, H_{5'}), 2.89 (br s, 1H, OH), 3.98-4.07 (m, 3H, 2xH₄, H_{2'}), 4.36-4.45 (m, 3H, 2xH₅, H_{1''}), 5.53 (ddt, *J* = 15.6, 9.2, 1.6 Hz, 1H, H_{3'}), 5.79 (dt, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C_{6'}), 21.9 (q, CH(CH₃)₂), 23.5 (q, CH(CH₃)₂), 24.4 (d, C_{3''}), 25.9 (t, C_{5'}), 42.8 (t, C_{2''}), 43.1 (t, C₄), 51.4 (d, C_{2'}), 61.9 (t, C₅), 70.0 (d, C_{1''}), 121.5 (d, C_{3'}), 139.6 (d, C_{4'}), 153.2 (s, C₂), 175.1 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 292.1525, found 292.1519.



5.3.3.2.- 3-((*R,*E*)-2-((*S**)-1-Hydroxyethyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**2b**)**

N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (2.14 g, 11.69 mmol) and acetaldehyde (5.3 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2b** (1.98 g, 75%).

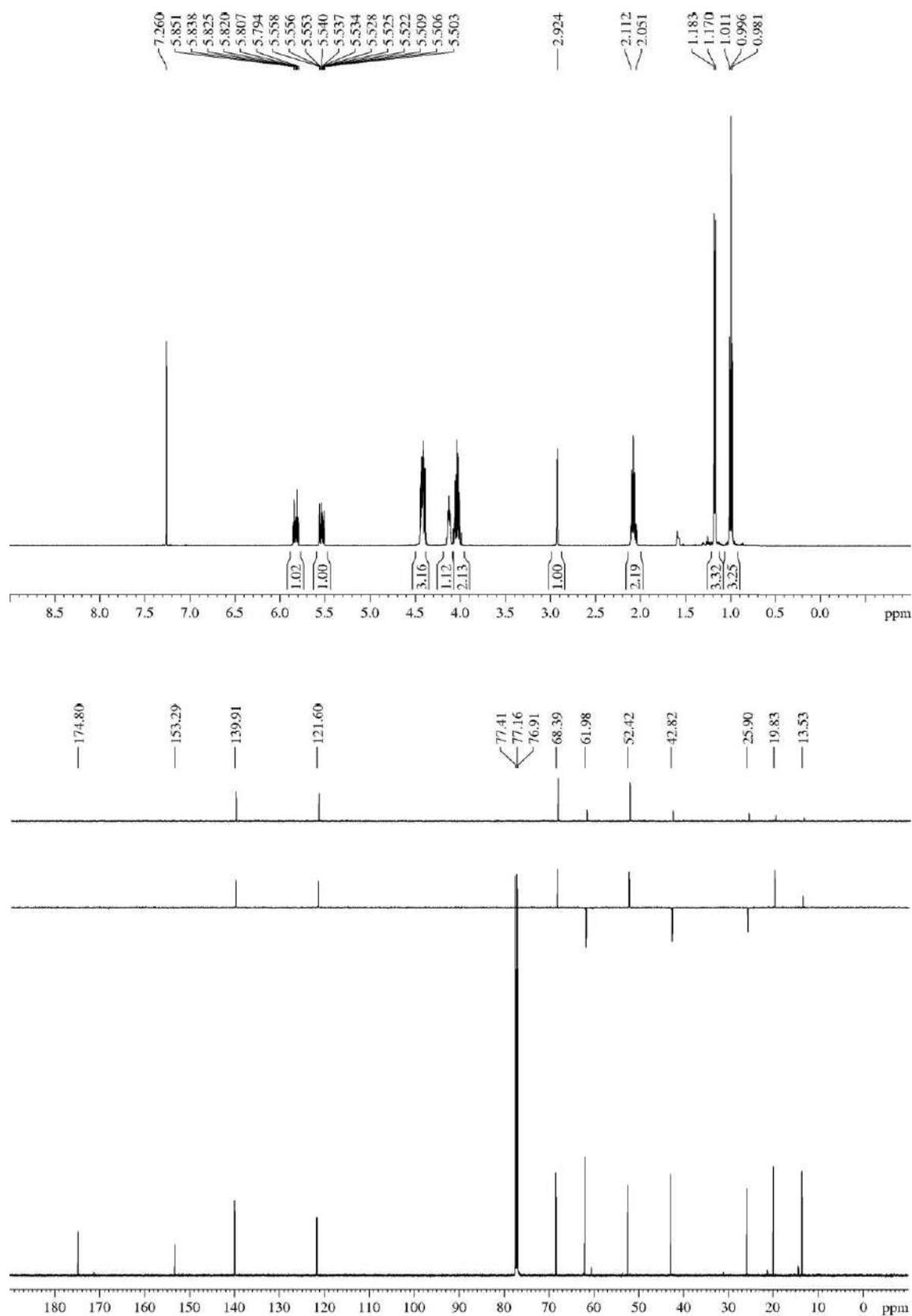
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

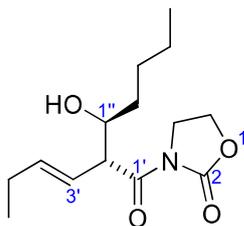
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{2''}), 2.05-2.11 (m, 2H, H_{5'}), 2.92 (br s, 1H, OH), 3.99-4.08 (m, 2H, H₄), 4.10-4.15 (m, 1H, H_{2'}), 4.39-4.46 (m, 3H, 2xH₅, H_{1''}), 5.53 (ddt, *J* = 15.4, 9.3, 1.4 Hz, 1H, H_{3'}), 5.82 (dt, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C_{6'}), 19.8 (q, C_{2''}), 25.9 (t, C_{5'}), 42.8 (t, C₄), 52.4 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 68.4 (d, C_{1''}), 121.6 (d, C_{3'}), 139.9 (d, C_{4'}), 153.3 (s, C₂), 174.8 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₇NO₄Na [(M + Na)⁺]: 250.1055, found 250.1053.



5.3.3.3.- 3-((2*R,3*S**)-2-((*E*)-But-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2c)³²⁶**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (1.38 g, 7.51 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2c** (1.70 g, 84%).

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.50 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

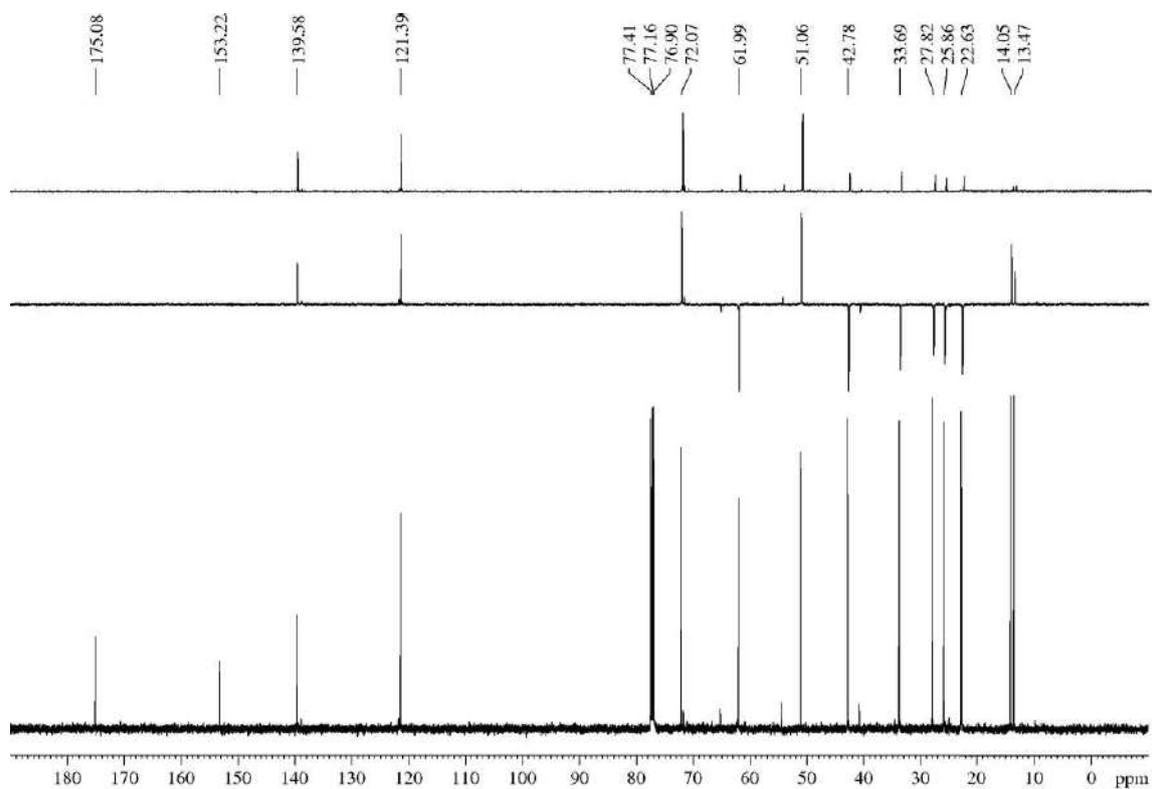
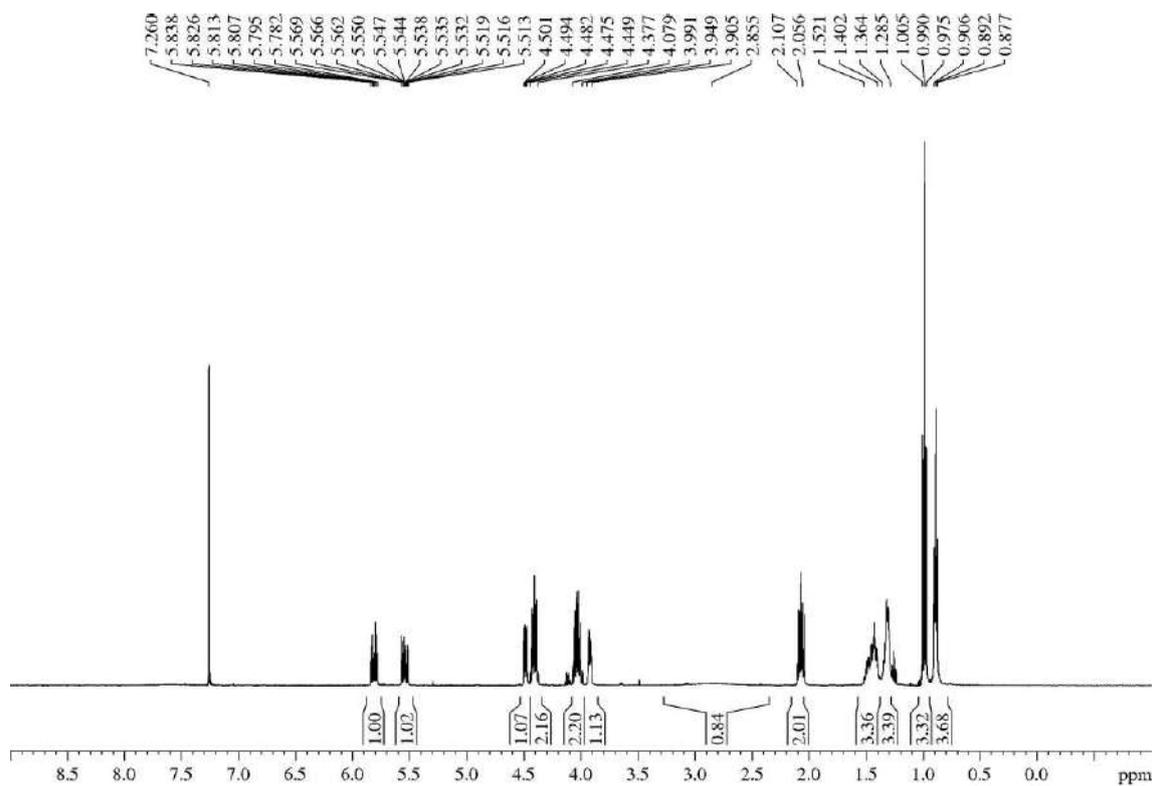
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{5''}), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{6'}), 1.29-1.36 (m, 3H, C_{1''}(CH₂)₃), 1.40-1.52 (m, 3H, C_{1''}(CH₂)₃), 2.06-2.11 (m, 2H, H_{5'}), 2.86 (br s, 1H, OH), 3.91-3.95 (m, 1H, H_{2'}), 3.99-4.08 (m, 2H, H₄), 4.38-4.45 (m, 2H, H₅), 4.49 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H, H_{1''}), 5.54 (ddt, *J* = 15.6, 9.3, 1.5 Hz, 1H, H_{3'}), 5.81 (dt, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C_{6'} or C_{5''}), 14.1 (q, C_{5''} or C_{6'}), 22.6 (t, C_{4''}), 25.9 (t, C_{3''}), 27.8 (t, C_{5'}), 33.7 (t, C_{2''}), 42.8 (t, C₄), 51.1 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 72.1 (d, C_{1''}), 121.4 (d, C_{3'}), 139.6 (d, C_{4'}), 153.2 (s, C₂), 175.1 (s, C_{1'}).

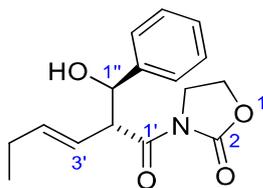
MS (EI) m/z (relative intensity): 251 (M – H₂O)⁺ (1), 183 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (84), 114 (20), 96 (100).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₁NO₃ [(M – H₂O)⁺]: 251.1521, found 251.1530.

³²⁶ According to the IUPAC name, the main chain attached to C_{2'} is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.



5.3.3.4.- 3-((*R,*E*)-2-((*R**)-Hydroxy(phenyl)methyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2d)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (2.34 g, 12.79 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2d** (2.98 g, 81%).

Appearance: colourless oil.

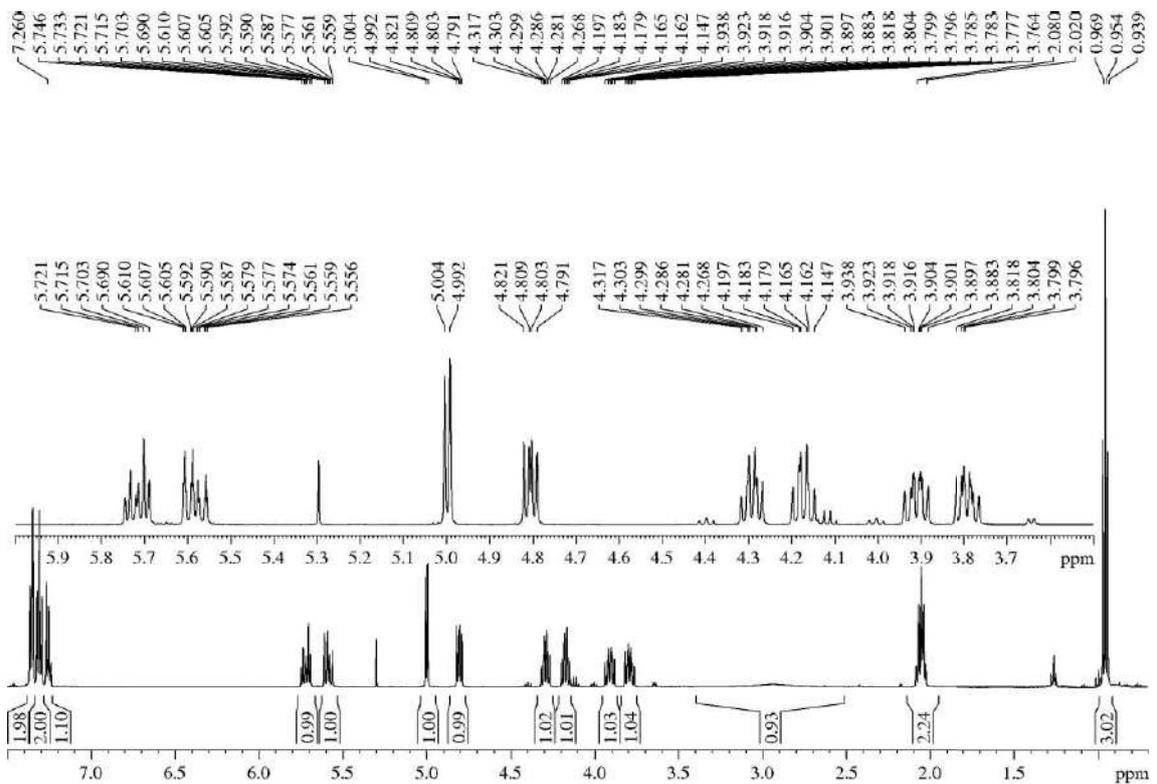
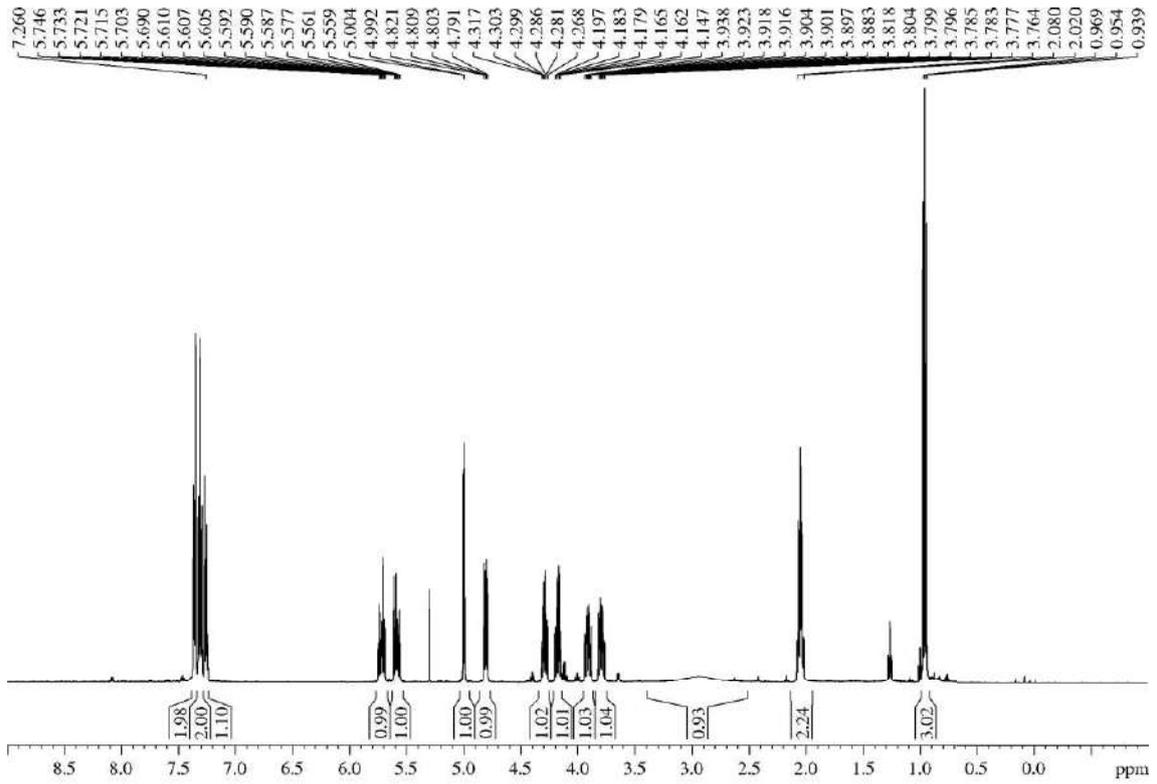
R_F: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 2.02-2.08 (m, 2H, H_{5'}), 2.95 (br s, 1H, OH), 3.79 (ddd, *J* = 11.0, 9.5, 6.7 Hz, 1H, H₄), 3.91 (ddd, *J* = 11.0, 9.5, 7.3 Hz, 1H, H₄), 4.17 (td, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H, H₅), 4.29 (td, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H, H₅), 4.81 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, H_{2'}), 5.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{1''}), 5.58 (ddt, *J* = 15.4, 9.1, 1.5 Hz, 1H, H_{3'}), 5.72 (dt, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H, H_{4'}), 7.24-7.28 (m, 1H, Ph), 7.29-7.33 (m, 2H, Ph), 7.34-7.37 (m, 2H, Ph).

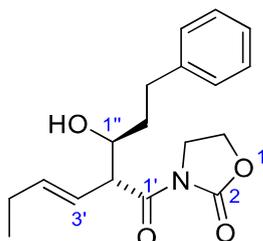
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.4 (q, C_{6'}), 25.8 (t, C_{5'}), 42.7 (t, C₄), 54.1 (d, C_{2'}), 61.9 (t, C₅), 72.1 (d, C_{1''}), 122.1 (d, C_{3'}), 126.9 (d, 2C, Ph), 127.9 (d, Ph), 128.2 (d, 2C, Ph), 140.1 (d, C_{4'}),³²⁷ 140.8 (s, Ph), 152.9 (s, C₂), 173.7 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₉NO₄Na [(M + Na)⁺]: 312.1212, found 312.1215.

³²⁷ Due to a typographical error, in our publication about the EAP protocol (ref. 1) this signal was assigned to C_{2'}.



5.3.3.5.- 3-((*R,*E*)-2-((*S**)-1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2e)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (1.56 g, 8.53 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (27 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **2e** (2.2 g, 81%).

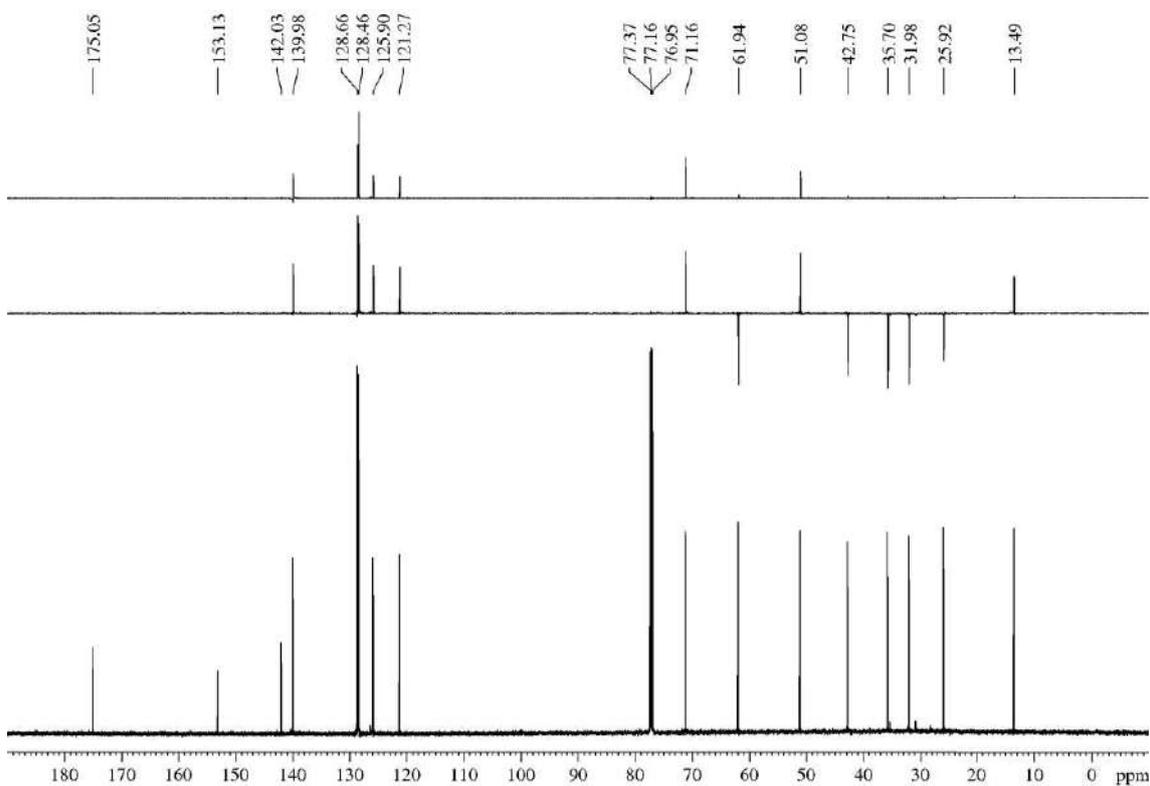
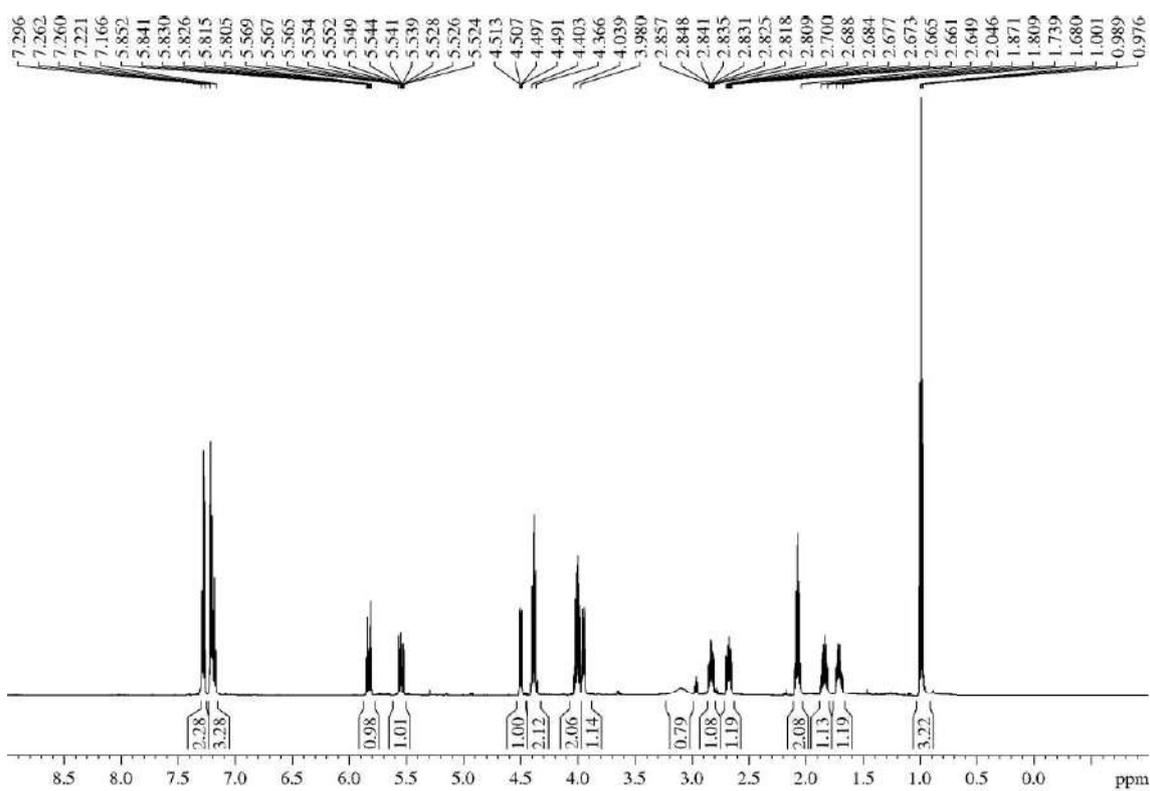
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.21 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

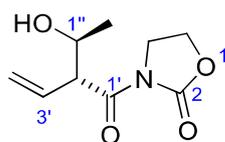
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆'), 1.68-1.74 (m, 1H, H₂''), 1.81-1.87 (m, 1H, H₂''), 2.05-2.10 (m, 2H, H₅'), 2.68 (ddd, *J* = 16.2, 9.6, 7.1 Hz, 1H, H₃''), 2.83 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 5.3 Hz, 1H, H₃''), 3.10 (br s, 1H, OH), 3.93-3.97 (m, 1H, H₁''), 3.98-4.04 (m, 2H, H₄'), 4.37-4.40 (m, 2H, H₅'), 4.50 (dd, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 1H, H₂'), 5.55 (ddt, *J* = 15.5, 9.3, 1.3 Hz, 1H, H₃'), 5.83 (dt, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1H, H₄'), 7.17-7.22 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C₆'), 25.9 (t, C₅'), 32.0 (t, C₃''), 35.7 (t, C₂''), 42.8 (t, C₄'), 51.1 (d, C₂'), 61.9 (t, C₅'), 71.2 (d, C₁''), 121.3 (d, C₃'), 125.9 (s, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 140.0 (d, C₄'), 142.0 (s, Ph), 153.1 (s, C₂'), 175.1 (s, C₁').

HRMS: calcd for C₁₈H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 340.1525, found 340.1529.



5.3.3.6.- 3-((*R*^{*})-2-((*S*^{*})-1-Hydroxyethyl)but-3-enoyl)oxazolidin-2-one (**2f**)



A 2.5/1 mixture of *N*-acyl oxazolidin-2-ones β,γ -**3b** and *E*- α,β -**3b** (830 mg, 5.36 mmol) and acetaldehyde (2.4 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the aldol addition. As expected, ¹H-NMR analysis of the crude revealed that both isomers evolved to the desired aldol **2f**.³²⁵ The crude was purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), and compound **2f** (808 mg, 76%) was isolated as a colourless oil.

Appearance: colourless oil.

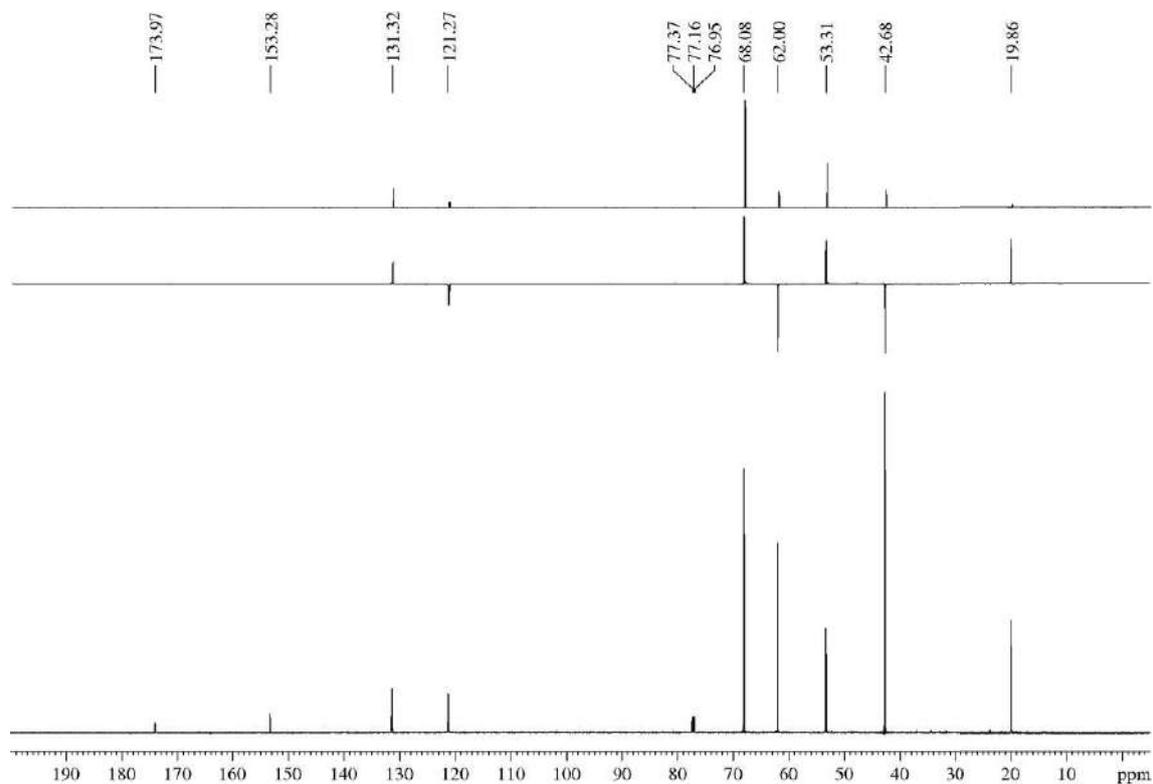
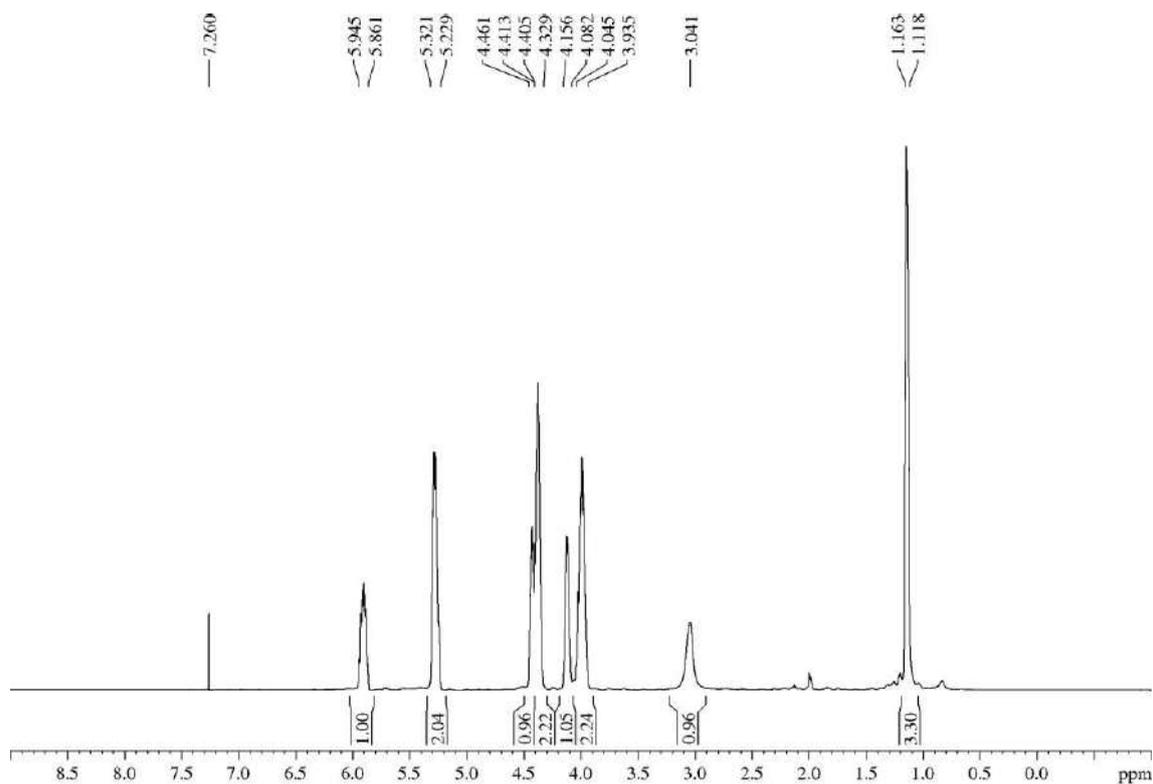
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 50/50), 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times), 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 50/50 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 1.12-1.16 (m, 3H, H_{2''}), 3.04 (br s, 1H, OH), 3.94-4.04 (m, 2H, H₄), 4.08-4.16 (m, 1H, H_{1''}), 4.32-4.40 (m, 2H, H₅), 4.41-4.46 (m, 1H, H_{2'}), 5.23-5.32 (m, 2H, H_{4'}), 5.86-5.95 (m, 1H, H_{3'}).

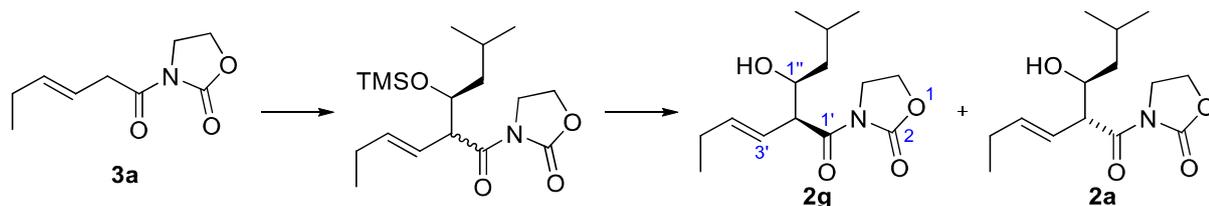
¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 19.9 (q, C_{2''}), 42.7 (t, C₄), 53.3 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 68.1 (d, C_{1''}), 121.3 (t, C_{4'}), 131.3 (d, C_{3'}), 153.3 (s, C₂), 174.0 (s, C_{1'}).

MS (EI) m/z (relative intensity): 198 (M – H)⁺ (1), 181 (M – H₂O)⁺ (1), 155 (M – C(OH)HCH₃)⁺ (35), 68 (100).

HRMS: calcd for C₉H₁₂NO₄ [(M – H)⁺]: 198.0766, found 198.0770.



5.3.3.7.- 3-((S*,E)-2-((S*)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2g)



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (884 mg, 4.83 mmol) was dissolved in dry EtOAc (12 mL, 0.4 M) and treated, sequentially and under Ar atmosphere, with MgCl₂ (47 mg, 0.48 mmol, 0.1 equiv), NaSbF₆ (375 mg, 1.45 mmol, 0.3 equiv), TEA (1.4 mL, 9.67 mmol, 2 equiv), isovaleraldehyde (0.64 mL, 5.80 mmol, 1.2 equiv) and TMSCl (0.93 mL, 7.25 mmol, 1.5 equiv). After 4 days, the TLC analysis revealed the presence of starting material together with two new apolar products (*R_F* 0.64 and 0.58, *n*-hexane/EtOAc 80/20). The resulting slurry was filtered through a pad of celite, eluting with Et₂O (300 mL), and the solvent was removed under reduced pressure to yield a yellowish oil. Silylated precursor of the product was detected via HRMS (calcd for C₁₇H₃₁NO₄SiNa [(M + Na)⁺] 364.1920, found 364.1923.). The residue was immediately dissolved in dry methanol (100 mL, 0.05 M), cooled to 0 °C and treated with TFA (0.77 mL, 10.1 mmol, 2.1 equiv). Once TLC analysis revealed full conversion (30 min approx.), the solvent was evaporated, the crude was purified by flash chromatography (26 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25) and desired *anti*-aldol **2g** (37 mg, 3% after two steps) was obtained together with undesired and previously described *syn*-aldol **2a** (28 mg, 2% after two steps).

Appearance: thick colourless oil.

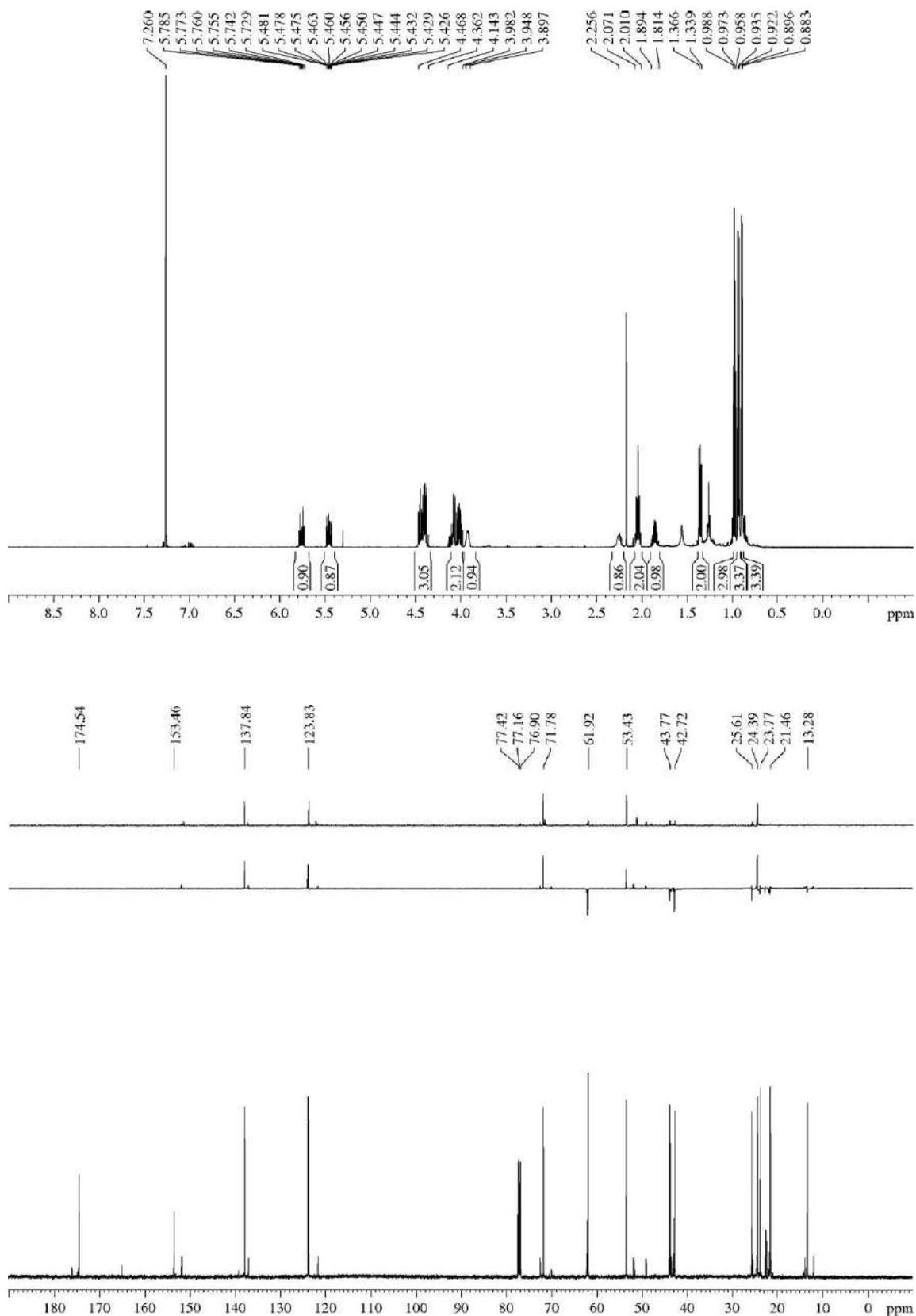
R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

mp 55 °C (from DCM/*n*-hexane).

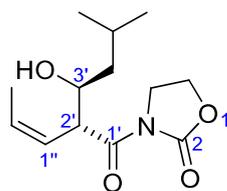
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₆), 1.34-1.37 (m, 2H, H₂'), 1.81-1.89 (m, 1H, H₃'), 2.01-2.07 (m, 2H, H₅'), 2.26 (br s, 1H, OH), 3.90-3.95 (m, 1H, H₂'), 3.98-4.14 (m, 2H, 2xH₄), 4.36-4.47 (m, 3H, 2xH₅, H₁'), 5.45 (ddt, *J* = 15.6, 9.1, 1.5 Hz, 1H, H₃'), 5.76 (dt, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.3 (q, C₆'), 21.5 (q, CH(CH₃)₂), 23.8 (q, CH(CH₃)₂), 24.4 (d, C₃'), 25.6 (t, C₅'), 42.7 (t, C₂'), 43.8 (t, C₄'), 53.4 (d, C₂'), 61.9 (t, C₅'), 71.8 (d, C₁'), 123.8 (d, C₃'), 137.8 (d, C₄'), 153.5 (s, C₂'), 174.5 (s, C₁').

HRMS: calcd for C₁₄H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 292.1525, found 292.1527.



5.3.3.8.- 3-((2*R**,3*S**)-3-Hydroxy-5-methyl-2-((*Z*)-prop-1-en-1-yl)hexanoyl)oxazolidin-2-one (**2h**)



N-acyl oxazolidin-2-one **3c** (126 mg, 0.75 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition. ¹H-NMR analysis of the crude revealed that isomerization occurred under the employed reaction conditions, because desired aldol **2h** was detected as a 2/1 mixture of the *Z*- and *E*-isomers. Desired **2h**-*Z*-isomer (91 mg, 48%) was obtained as a thick colourless oil after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20).

Appearance: thick colourless oil.

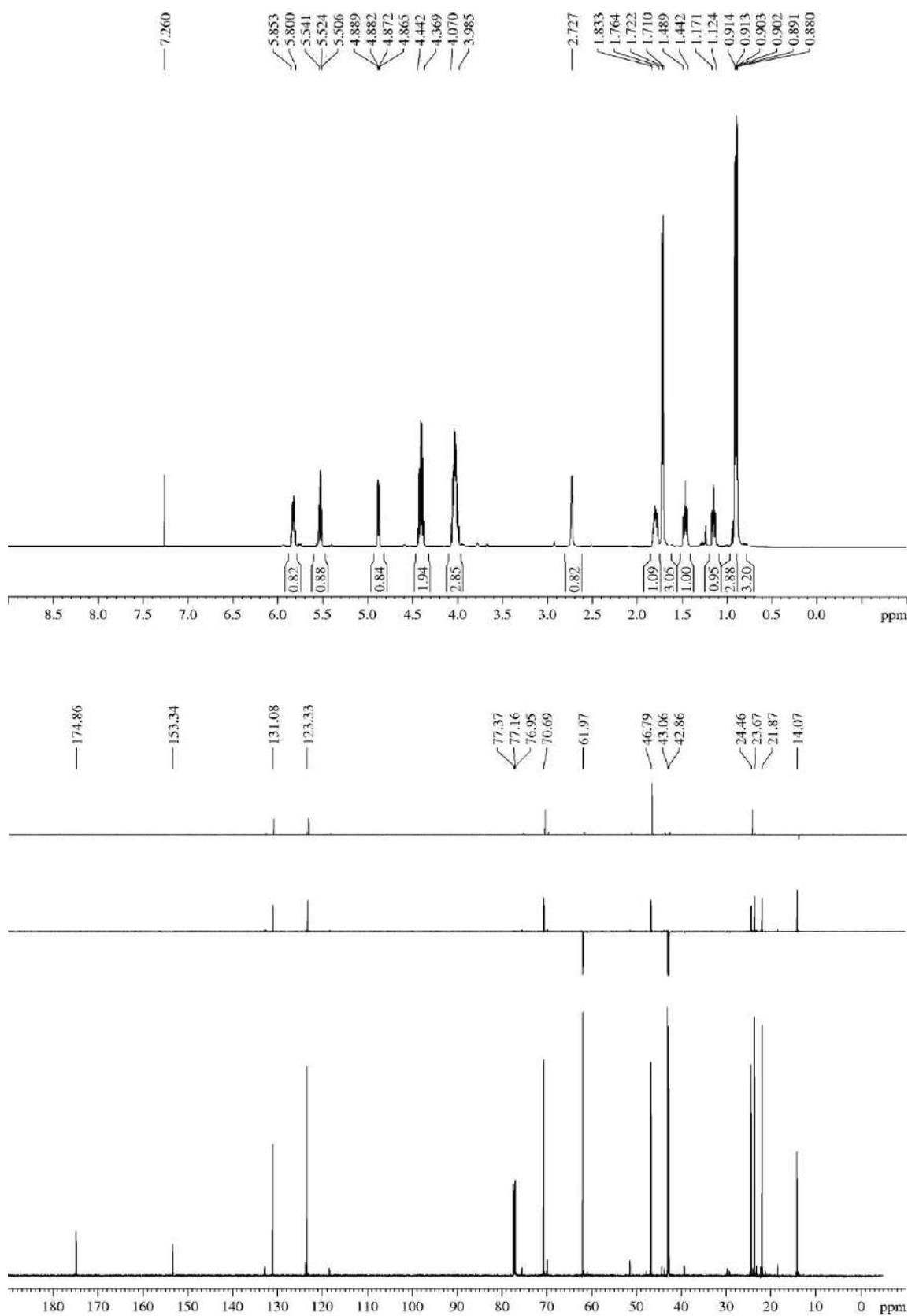
R_F: 0.21 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times). *E*-isomer: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (dd, *J* = 6.7, 0.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.12-1.17 (m, 1H, H_{4'}), 1.44-1.49 (m, 1H, H_{4'}), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{3''}), 1.76-1.83 (m, 1H, H_{5'}), 2.73 (br, 1H, OH), 3.99-4.07 (m, 3H, H₄, H_{3'}), 4.37-4.44 (m, 2H, H₅), 4.88 (dd, *J* = 10.1, 3.9 Hz, 1H, H_{2'}), 5.52 (dd, *J* = 10.6, 10.6 Hz, 1H, H_{1''}), 5.80-5.85 (m, 1H, H_{2''}).

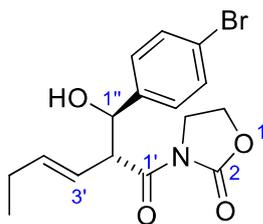
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q, C_{3''}), 21.9 (q, CH(CH₃)₂), 23.7 (q, CH(CH₃)₂), 24.5 (d, C_{5'}), 42.9 (t, C₄ or C_{4'}), 43.1 (t, C₄ or C_{4'}), 46.8 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 70.7 (d, C_{3'}), 123.3 (d, C_{1''}), 131.1 (d, C_{2''}), 153.3 (s, C₂), 174.9 (s, C_{1'}).

MS (EI) m/z (relative intensity): 238 (M – OH)⁺ (1), 169 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (52), 142 (M – *N*-acyloxazolidin-2-one)⁺ (6), 82 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₁NO₄ [(M)⁺]: 255.1471, found 255.1460.



5.3.3.9.- 3-((*R,*E*)-2-((*R**)-(4-Bromophenyl)(hydroxy)methyl)hex-3-enyl)oxazolidin-2-one (**2i**)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (994 mg, 5.43 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (17 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2i** (1.18 g, 59%).

Appearance: white solid.

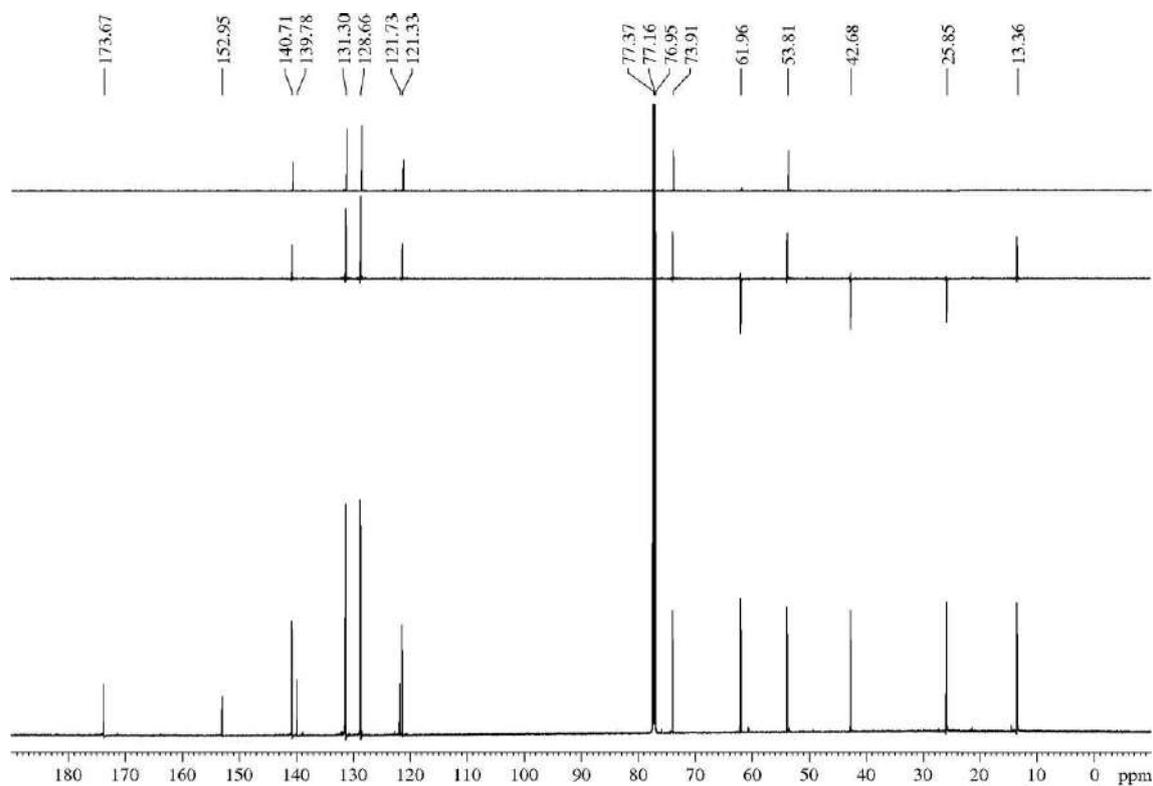
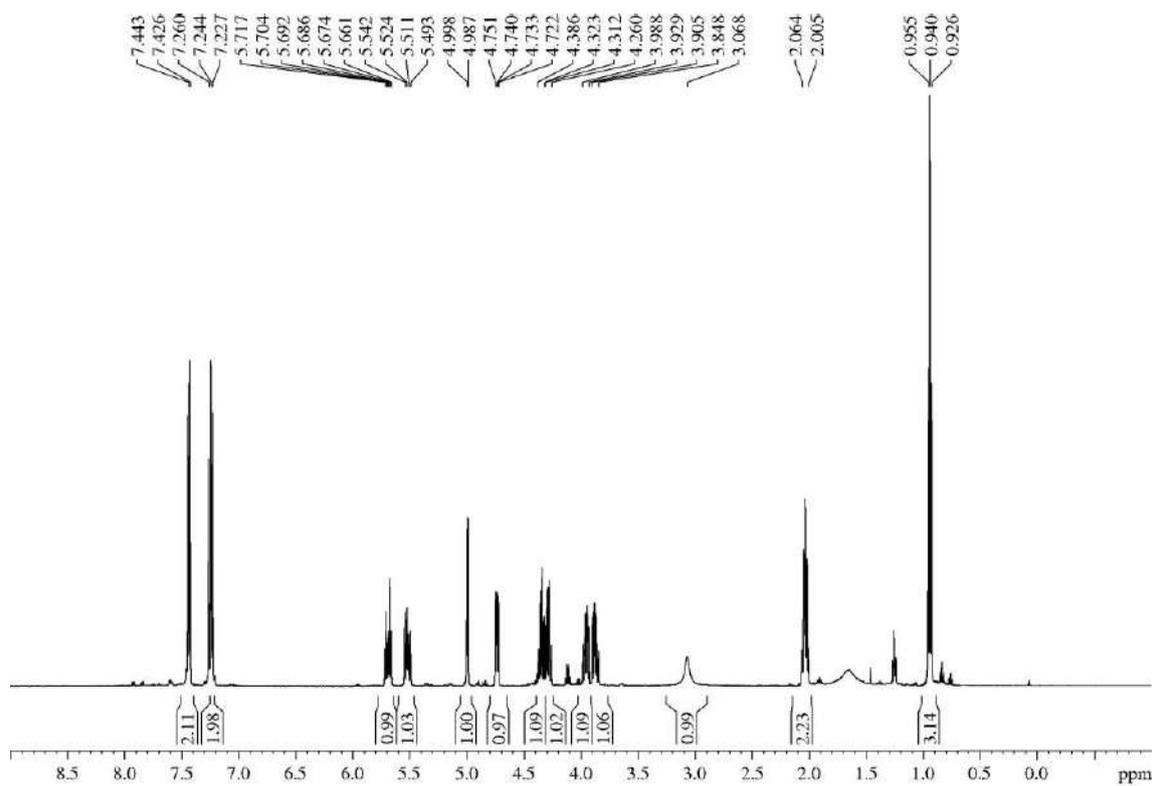
R_F: 0.41 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

mp 62 °C (from DCM/*n*-hexane).

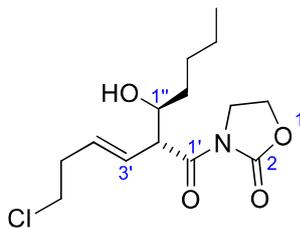
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 2.00-2.06 (m, 2H, H_{5'}), 3.09 (br s, 1H, OH), 3.85-3.91 (m, 1H, H₄), 3.93-3.99 (m, 1H, H₄), 4.26-4.31 (m, 1H, H₅), 4.32-4.39 (m, 1H, H₅), 4.74 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H, H_{2'}), 4.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{1''}), 5.52 (dd, *J* = 15.5, 9.1 Hz, 1H, H_{3'}), 5.69 (dt, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 1H, H_{4'}), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 13.4 (q, C_{6'}), 25.9 (t, C_{5'}), 42.7 (t, C₄), 53.8 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 73.9 (d, C_{1''}), 121.3 (d, C_{3'}), 121.7 (s, Ar), 128.7 (d, 2C, Ar), 131.3 (d, 2C, Ar), 139.8 (s, Ar), 140.7 (d, C_{4'}), 153.0 (s, C₂), 173.7 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₆H₁₈⁷⁹BrNO₄Na [(M + Na)⁺]: 390.0317, found 390.0314.



5.3.3.10.- 3-((2*R,3*S**)-2-((*E*)-4-Chlorobut-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2j)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (319 mg, 1.57 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2j** (272 mg, 57%).

Appearance: colourless oil.

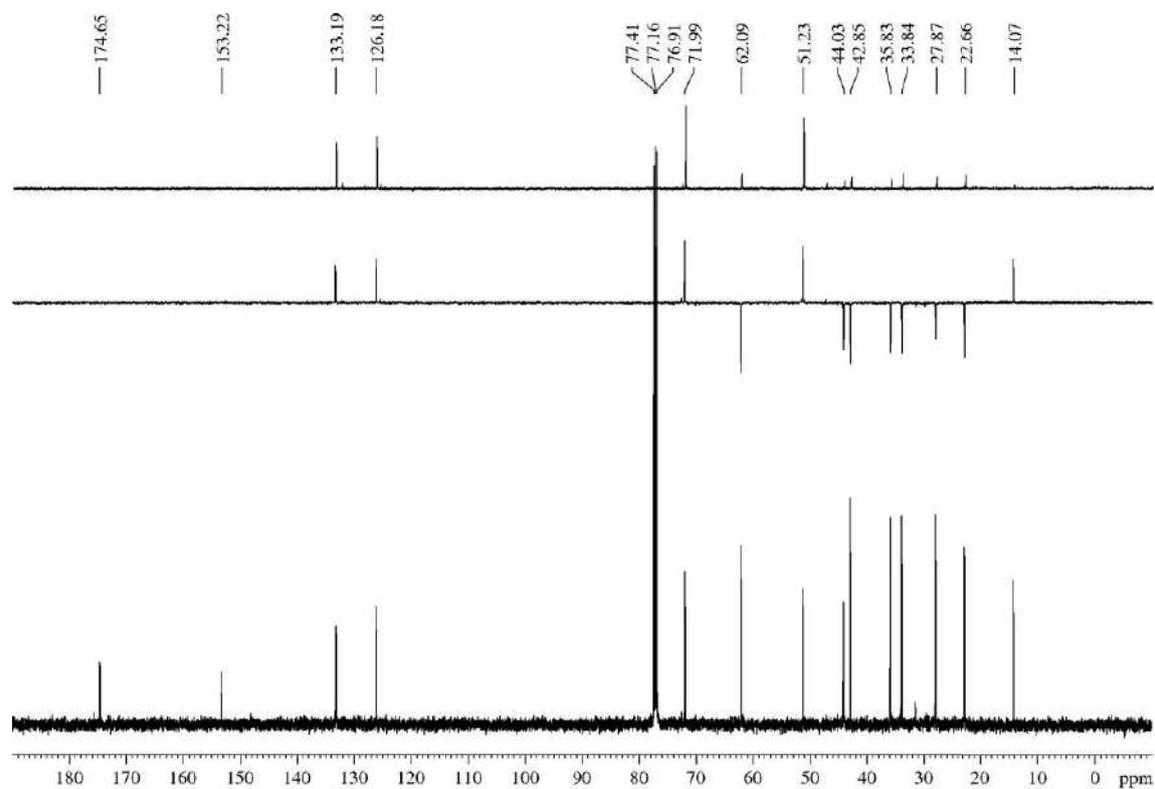
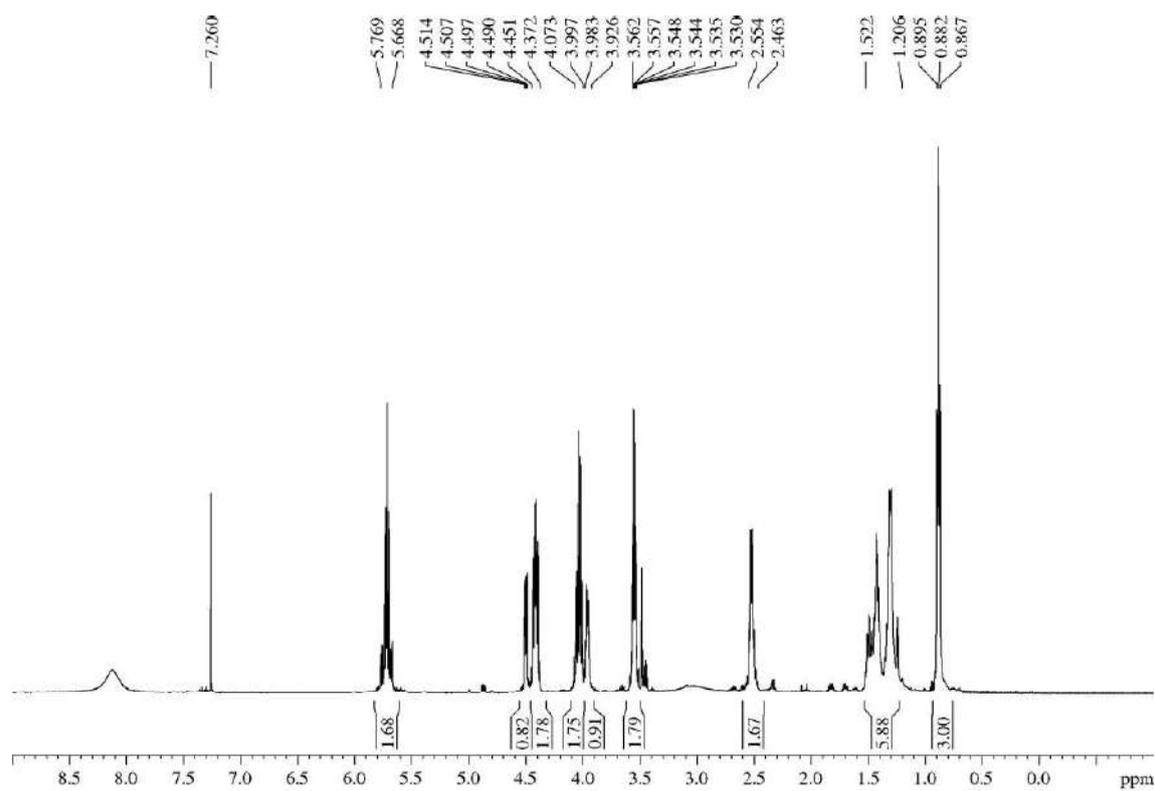
R_F: 0.20 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{5''}), 1.21-1.35 (m, 6H, 2xH_{2''}, 2xH_{3''}, 2xH_{4''}), 2.46-2.55 (m, 2H, H_{5'}), 3.55 (td, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H, H_{6'}), 3.93-3.98 (m, 1H, H_{2'}), 4.00-4.07 (m, 2H, H₄), 4.37-4.45 (m, 2H, H₅), 4.50 (dd, *J* = 8.4, 3.5 Hz, 1H, H_{1''}), 5.67-5.77 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}).

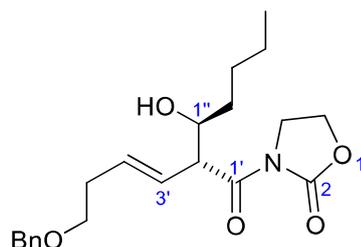
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q, C_{5''}), 22.7 (t, C_{4''}), 27.9 (t, C_{3''}), 33.8 (t, C_{5'}), 35.8 (t, C_{2''}), 42.9 (t, C_{6'}), 44.0 (t, C₄), 51.2 (d, C_{2'}), 62.1 (t, C₅), 72.0 (d, C_{1''}), 126.2 (d, C_{3'}), 133.2 (d, C_{4'}), 153.2 (s, C₂), 174.7 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 285 (M – H₂O)⁺ (1), 217 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (66), 168 (17), 130 (100).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₂ClNO₄ [(M)⁺]: 305.1208, found 305.1206.



5.3.3.11.- 3-((2*R,3*S**)-2-((*E*)-4-(Benzyloxy)but-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2k)³²⁸**



N-acyl oxazolidin-2-one **3f** (1.65 g, 5.71 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **2k** (1.41 g, 62%).

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.19 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

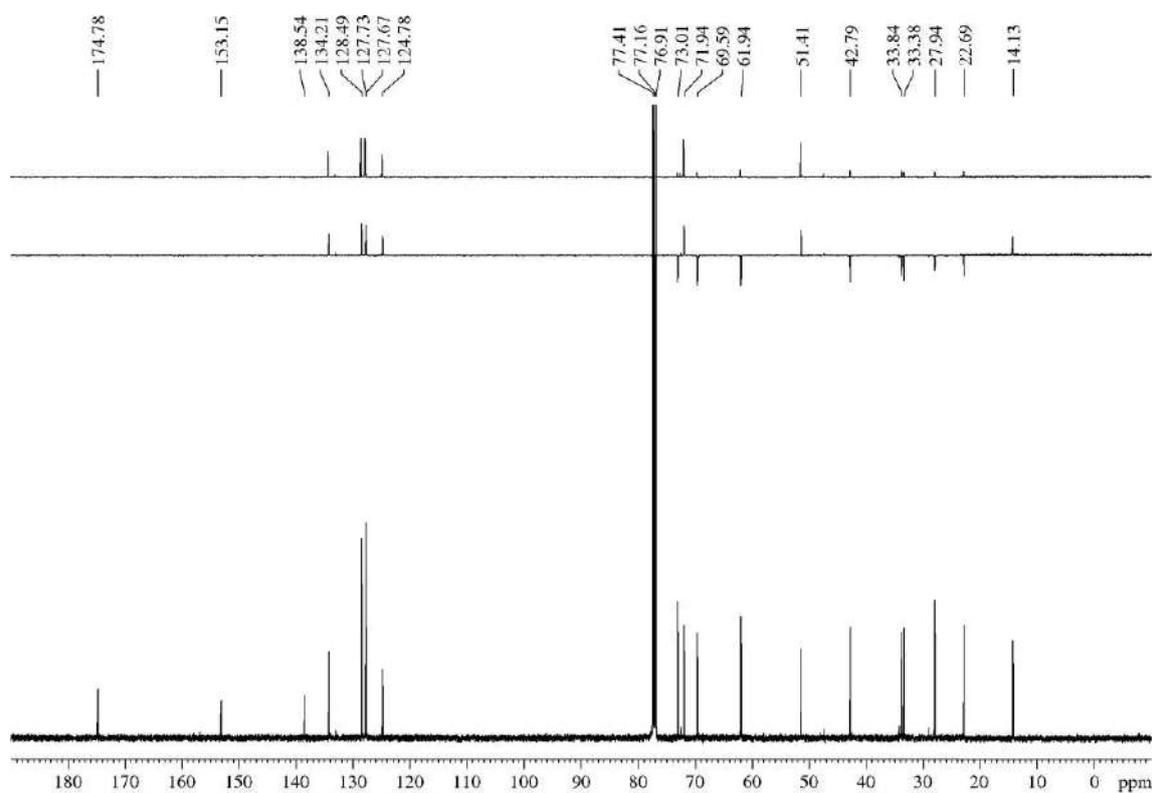
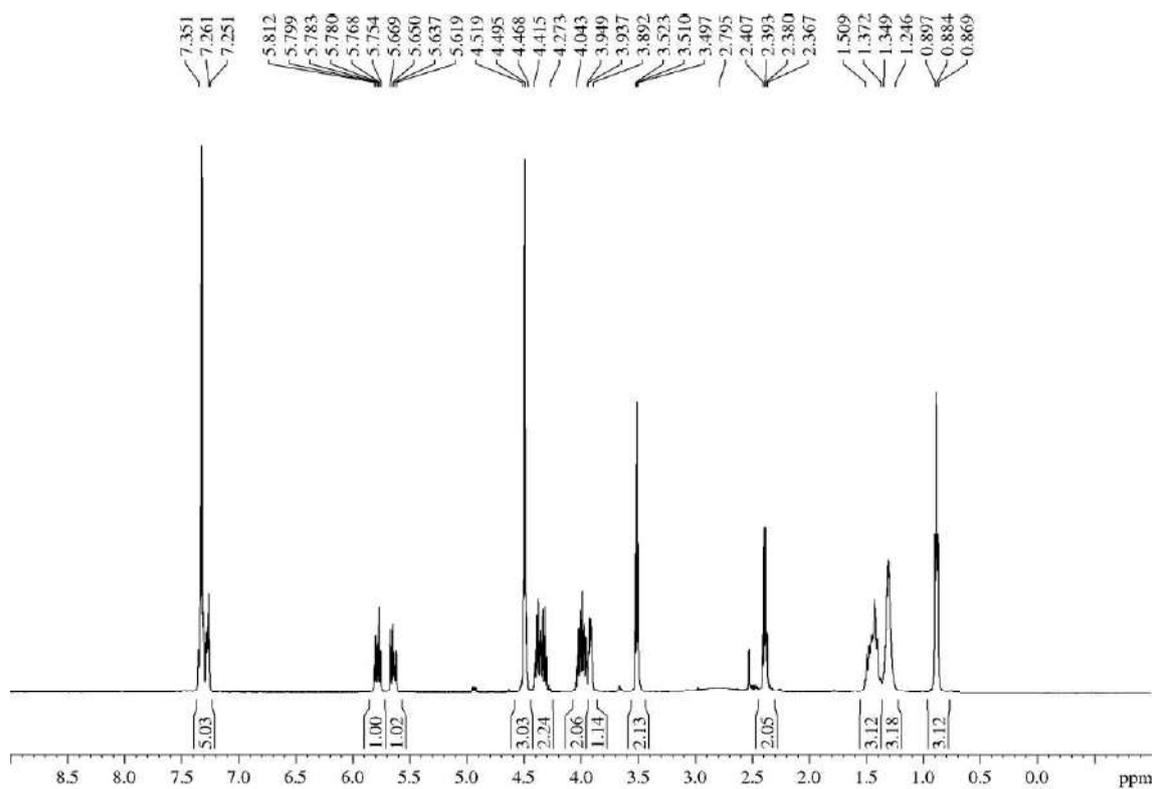
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{5''}), 1.25-1.35 (m, 3H, 3xC_{1''}(CH₂)₃CH₃), 1.37-1.51 (m, 3H, 3xC_{1''}(CH₂)₃CH₃), 2.39 (dt, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 2H, H_{5'}), 2.80 (br s, 1H, OH), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_{6'}), 3.89-3.94 (m, 1H, H_{2'}), 3.95-4.04 (m, 2H, H₄), 4.27-4.42 (m, 2H, H₅), 4.47-4.52 (m, 1H, H_{1''}), 4.50 (s, 2H, PhCH₂O), 5.64 (dd, *J* = 15.7, 9.3 Hz, 1H, H_{3'}), 5.78 (dt, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H, H_{4'}), 7.25-7.35 (m, 5H).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q, C_{5''}), 22.7 (t, C_{4''}), 27.9 (t, C_{3''}), 33.4 (t, C_{2''} or C_{5'}), 33.8 (t, C_{2''} or C_{5'}), 42.8 (t, C₄), 51.4 (d, C_{2'}), 61.9 (t, C₅), 69.6 (t, C_{6'}), 71.9 (d, C_{1''}), 73.0 (t, PhCH₂O), 124.8 (d, C_{3'}), 127.67 (d, Ph), 127.73 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 134.2 (d, C_{4'}), 138.5 (s, Ph), 153.2 (s, C₂), 174.8 (s, C_{1'}).

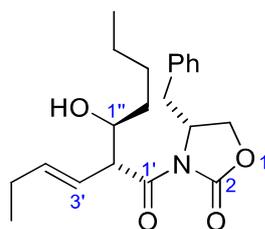
MS (EI) m/z (relative intensity): 344 (M – Me – OH)⁺ (9), 299 (4), 285 (5), 91 (100).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₉NO₅Na [(M)⁺]: 398.1943, found 398.1948.

³²⁸ According to the IUPAC name, the main chain attached to C_{2'} is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.



5.3.3.12.- (R)-4-Benzyl-3-((2R,3S)-2-((E)-but-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (2l)³²⁹



N-acyl oxazolidin-2-one **3k** (755 mg, 2.76 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **2l** (852 mg, 86%).

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.46 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

$[\alpha]_D^{25}$ -6.1 (*c* 1.0, CHCl₃)

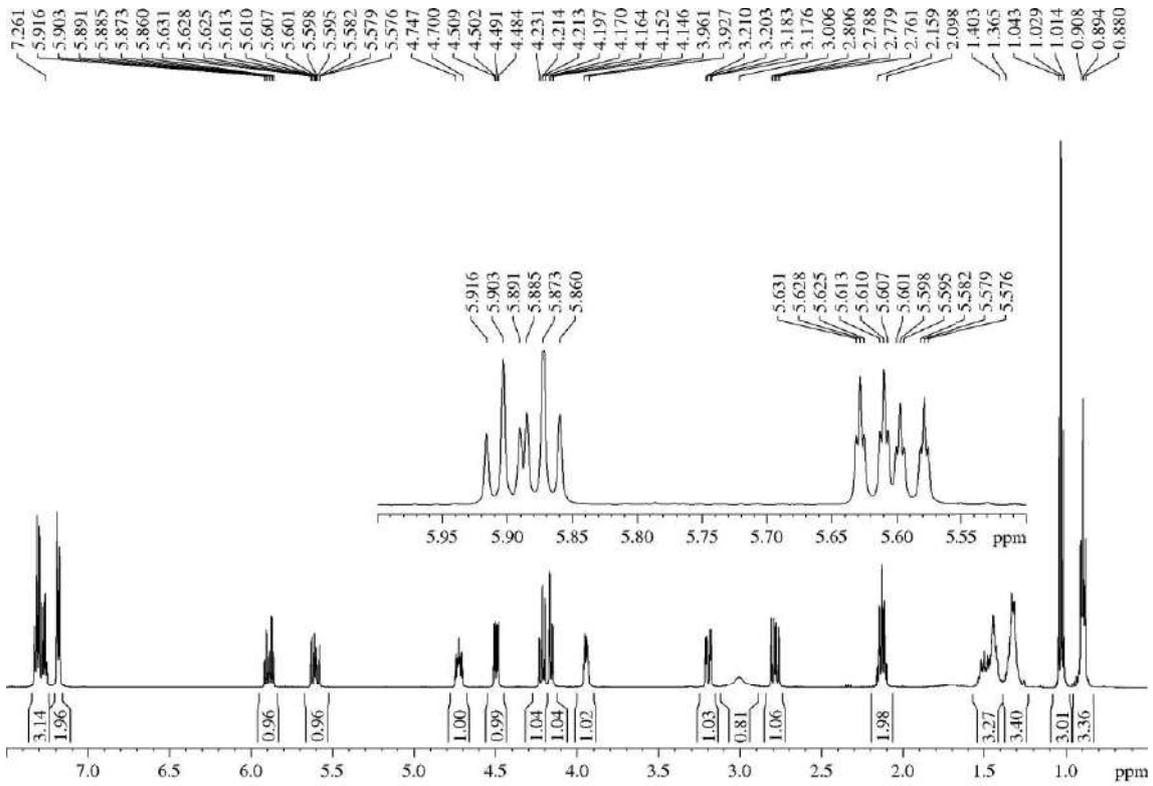
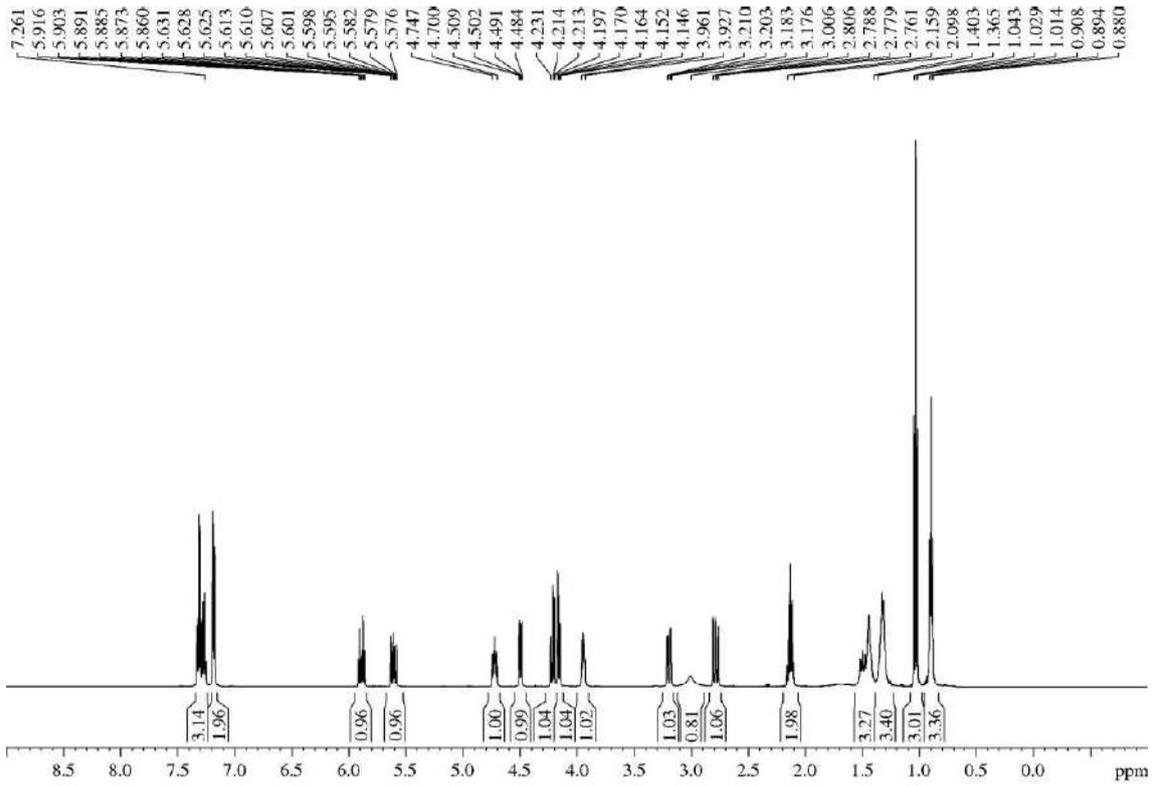
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{5''}), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 1.28-1.37 (m, 3H, 3x C_{1''}-(CH₂)₃CH₃), 1.40-1.53 (m, 3H, 3x C_{1''}-(CH₂)₃CH₃), 2.10-2.16 (m, 2H, H_{5'}), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H, 1x PhCH₂C₄), 3.01 (br s, 1H, OH), 3.19 (dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H, 1x PhCH₂C₄), 3.93-3.96 (m, 1H, H_{2'}), 4.16 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H₅), 4.21 (dd, *J* = 8.9, 8.0 Hz, 1H, H₅), 4.50 (dd, *J* = 9.1, 3.6 Hz, 1H, H_{1''}), 4.70-4.75 (m, 1H, H₄), 5.60 (ddt, *J* = 15.4, 9.2, 1.6 Hz, 1H, H_{3'}), 5.89 (dt, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H, H_{4'}), 7.17-7.20 (m, 2H, Ph), 7.28-7.34 (m, 3H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.7 (q, C_{6'}), 14.1 (q, C_{5''}), 22.7 (t, C_{4''}), 26.0 (t, C_{5'}), 28.0 (t, C_{1''}), 33.9 (t, C_{2''}), 37.7 (t, PhCH₂C₄), 51.3 (d, C_{2'}), 55.1 (d, C₄), 66.0 (t, C₅), 72.0 (d, C_{1''}), 121.6 (d, C_{3'}), 127.5 (d, Ph), 129.1 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 135.1 (s, Ph), 139.9 (d, C_{4'}), 153.1 (s, C₂), 175.0 (s, C_{1'}).

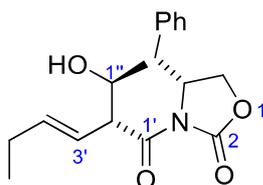
MS (EI) *m/z* (relative intensity): 314 (M - H₂O)⁺ (2), 273 (100), 178 (37), 91 (76).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₉NO₄ [(M)⁺]: 359.2097, found 359.2104.

³²⁹ According to the IUPAC name, the main chain attached to C_{2'} is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.



5.3.3.13.- (R)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-((S)-1-hydroxyethyl)hex-3-enoyl)oxazolidin-2-one (2m)



N-acyl oxazolidin-2-one **3k** (643 mg, 2.35 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2m** (559 mg, 75%).

Appearance: colourless oil.

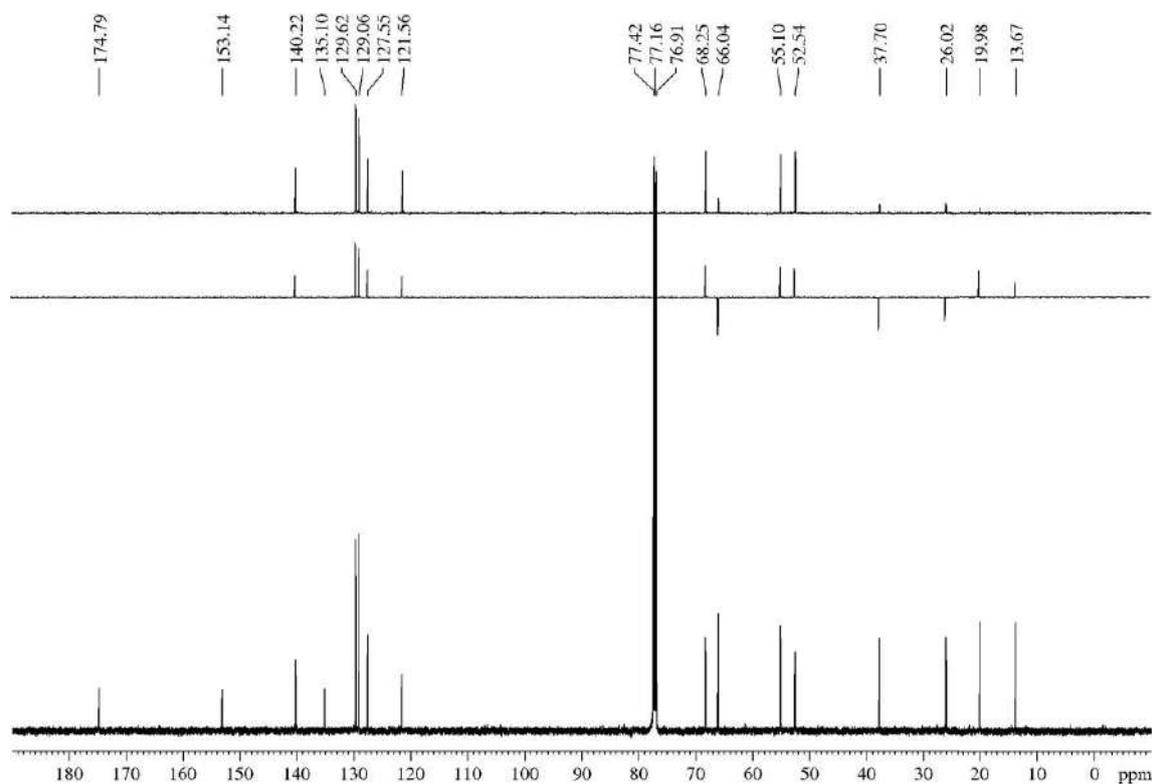
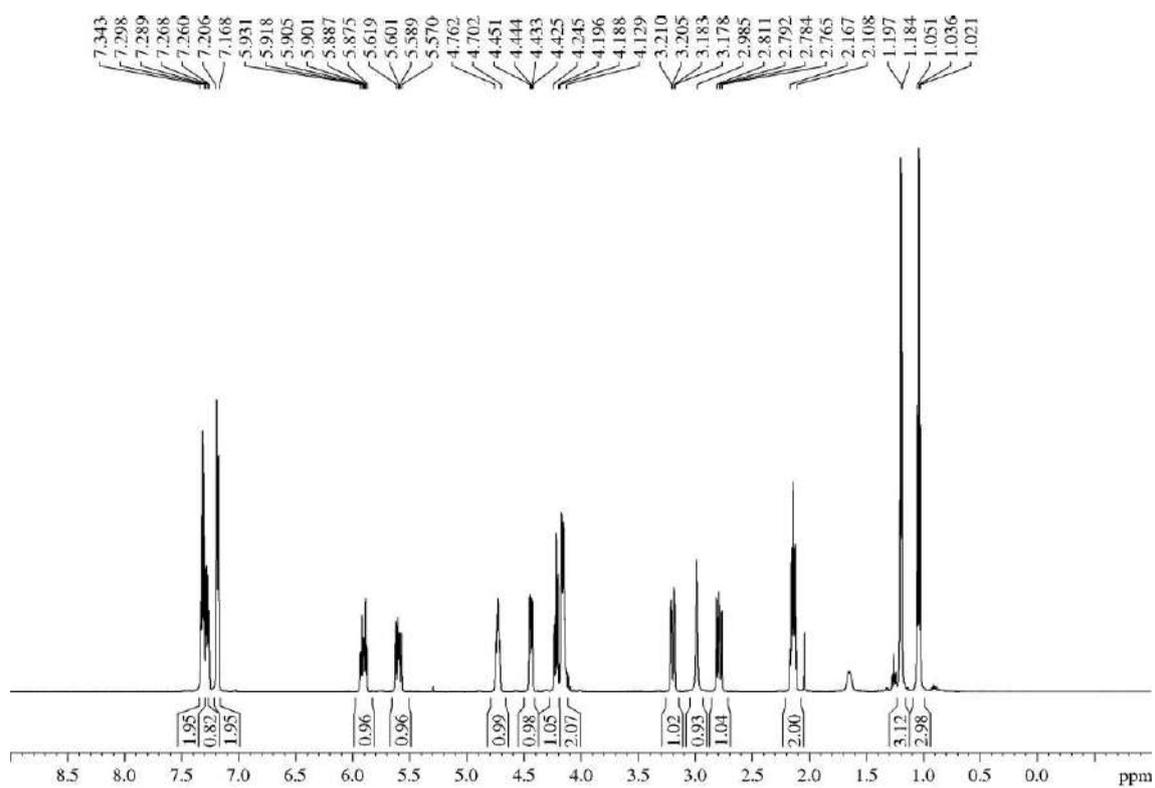
R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 0 (*c* 1.0, CHCl₃), -22.0 (*c* 1.7, Et₂O)

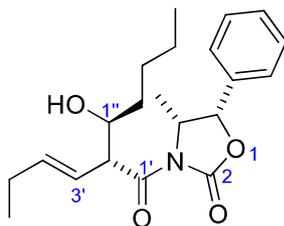
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{6'}), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{2''}), 2.11-2.17 (m, 2H, H_{5'}), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.99 (br s, 1H, OH), 3.19 (dd, *J* = 13.5, 2.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13-4.19 (m, 2H, 1xH₅, H_{1''}), 4.20-4.25 (m, 1H, 1xH₅), 4.44 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H, H_{2'}), 4.70-4.76 (m, 1H, H₄), 5.60 (dd, *J* = 15.3, 9.3 Hz, 1H, H_{3'}), 5.90 (dt, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1H, H_{4'}), 7.17-7.21 (m, 2H, Ph), 7.27-7.29 (m, 1H, Ph), 7.30-7.34 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.7 (q, C_{6'}), 20.0 (q, C_{2''}), 26.0 (t, C_{5'}), 37.7 (t, CH₂Ph), 52.5 (d, C_{2'}), 55.1 (d, C₄), 66.0 (t, C₅), 68.2 (d, C_{1''}), 121.6 (d, C_{3'}), 127.6 (d, Ph), 129.1 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 135.1 (s, Ph), 140.2 (d, C_{4'}), 153.1 (s, C₂), 174.8 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 340.1525, found 340.1520.



5.3.3.14.- (4*R*,5*S*)-3-((2*R*,3*S*)-2-((*E*)-But-1-en-1-yl)-3-hydroxyheptanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (2n)³³⁰



N-acyl oxazolidin-2-one **3k** (207 mg, 0.76 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), compound **2n** (175 mg, 64%).

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

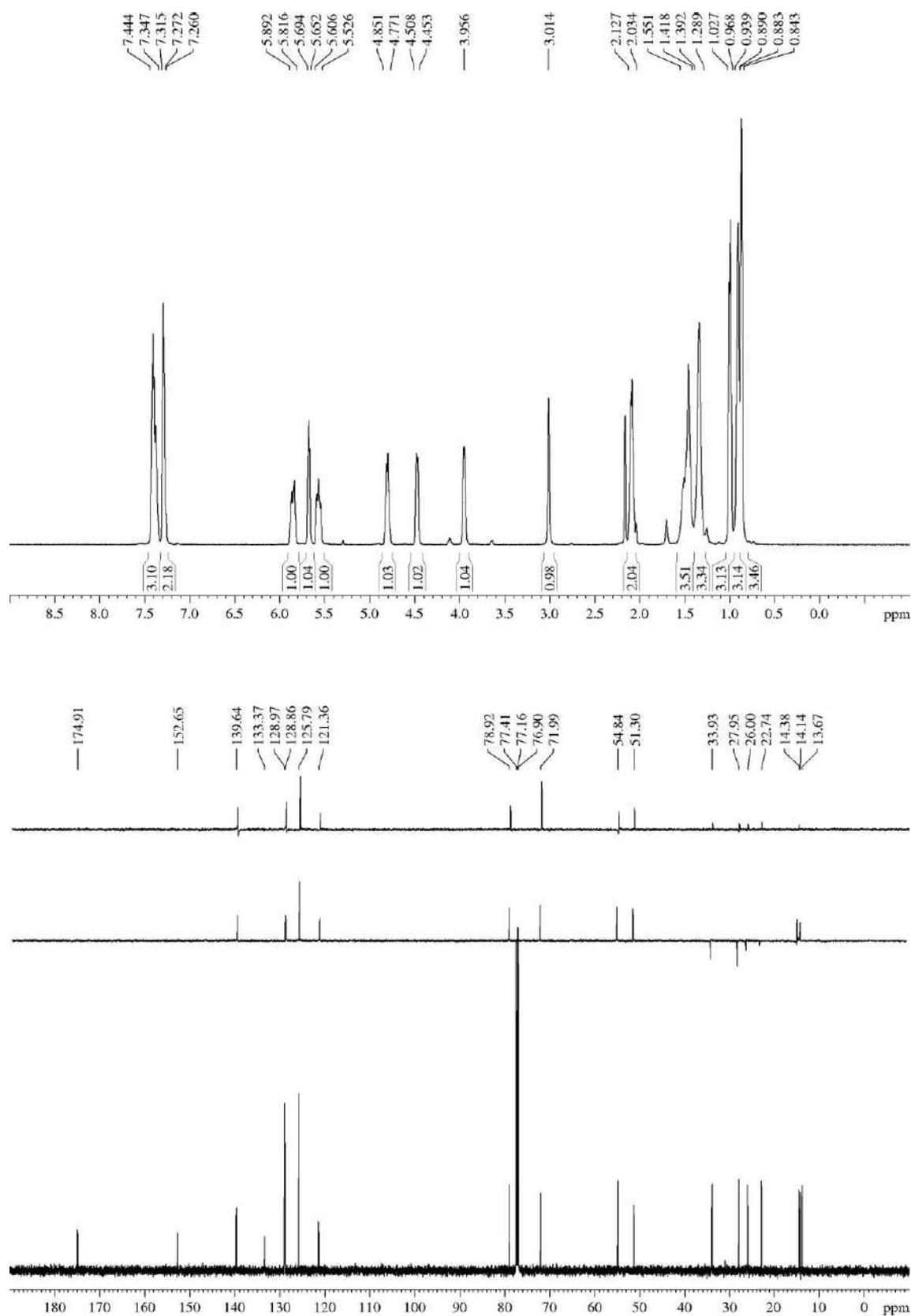
$[\alpha]_D^{25} +75.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.84-0.88 (br m, 3H, CH₃C₄), 0.89-0.94 (br m, 3H, H_{5''}), 0.97-1.03 (br m, 3H, H_{6'}), 1.29-1.39 (br m, 3H, 3xC_{1''}-(CH₂)₃CH₃), 1.42-1.55 (br m, 3H, 3xC_{1''}-(CH₂)₃CH₃), 2.03-2.13 (br m, 2H, H_{5'}), 3.01 (br s, 1H, OH), 3.96 (br m, 1H, H_{1''}), 4.45-4.51 (br m, 1H, H_{2'}), 4.77-4.85 (br m, 1H, H₄), 5.53-5.61 (br m, 1H, H_{3'}), 5.65-5.69 (br m, 1H, H₅), 5.82-5.89 (br m, 1H, H_{4'}), 7.27-7.32 (m, 2H, Ph), 7.35-7.44 (m, 3H, Ph).

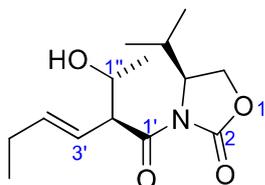
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.7 (q, C_{6'}), 14.1 (q, C_{5''}), 14.4 (q, CH₃C₄), 22.7 (t, C_{4''}), 26.0 (t, C_{5'}), 28.0 (t, C_{3''}), 33.9 (t, C_{2''}), 51.3 (d, C_{2'}), 54.8 (d, C₄), 72.0 (d, C_{1''}), 78.9 (d, C₅), 121.4 (d, C_{3'}), 125.8 (d, 2C, Ph), 128.9 (d, 2C, Ph), 129.0 (d, Ph), 133.4 (s, Ph), 139.6 (d, C_{4'}), 152.7 (s, C₂), 174.9 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₉NO₄Na [(M + Na)⁺]: 382.1994, found 382.1995.

³³⁰ According to the IUPAC name, the main chain attached to C_{2'} is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.



5.3.3.15.- (S)-3-((S,E)-2-((R)-1-Hydroxyethyl)hex-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (2o)



N-acyl oxazolidin-2-one **3k** (276 mg, 1.23 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **2o** (283 mg, 86%).

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.21 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

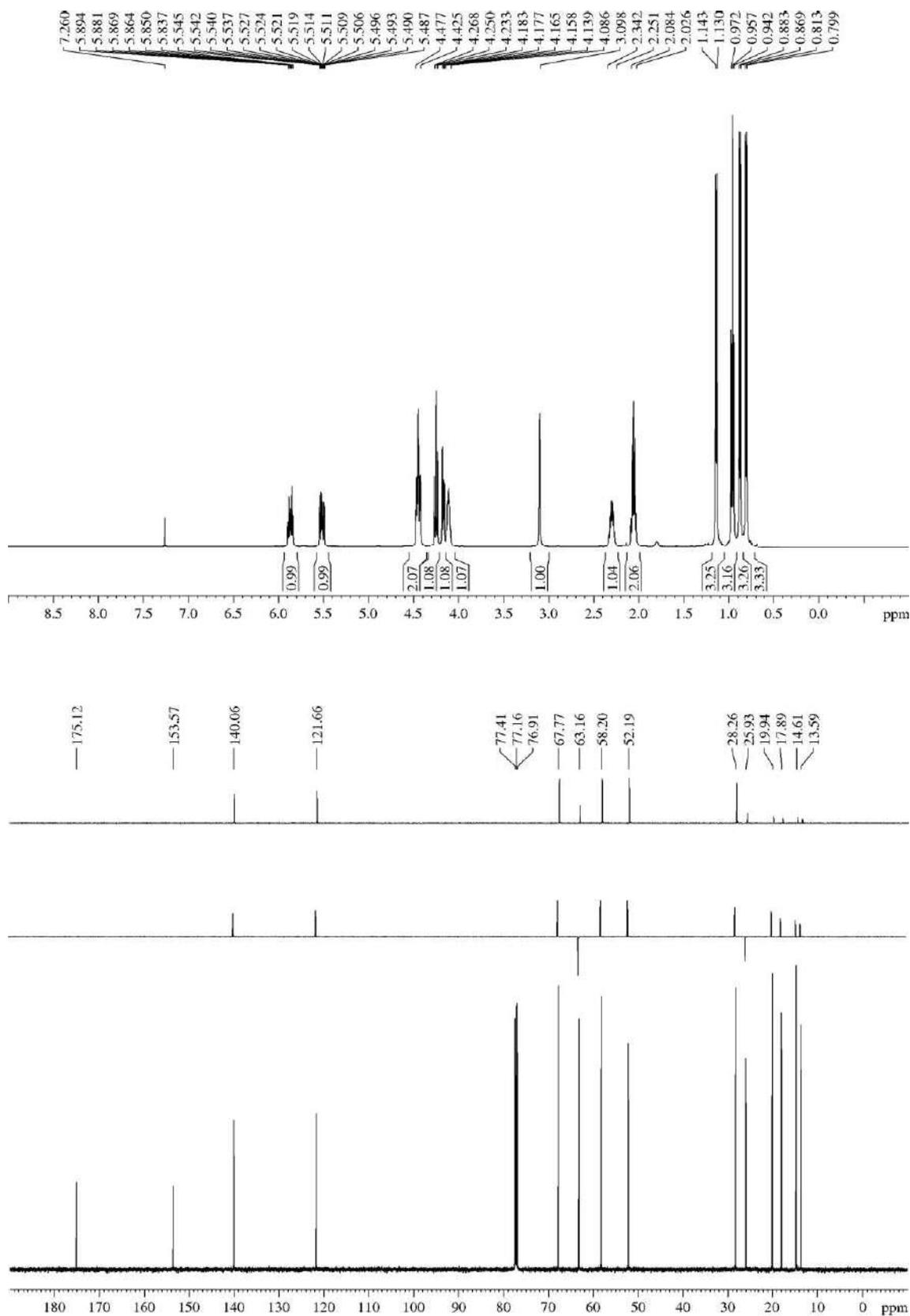
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -27.8$ (*c* 1.1, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC₄), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC₄), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{2''}), 2.03-2.08 (m, 2H, H₅), 2.25-2.34 (m, 1H, (CH₃)₂CHC₄), 3.10 (br s, 1H, OH), 4.09-4.14 (m, 1H, H_{1''}), 4.17 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H, H₅), 4.25 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H, H₅), 4.43-4.48 (m, 2H, H₄, H_{2'}), 5.52 (ddq, *J* = 15.6, 9.2, 1.3 Hz, 1H, H₃), 5.87 (dt, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H, H₄).

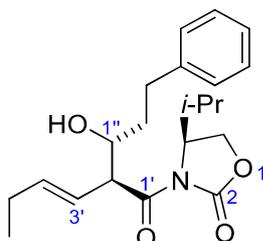
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 14.6 (q, (CH₃)₂CHC₄), 17.9 (q, (CH₃)₂CHC₄), 19.9 (q, C_{2''}), 25.9 (t, C₅), 28.3 (d, (CH₃)₂CHC₄), 52.2 (d, C₂), 58.2 (d, C₄), 63.2 (t, C₅), 67.8 (d, C_{1''}), 121.7 (d, C₃), 140.1 (d, C₄), 153.6 (s, C₂), 175.1 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 225 (M – H – *i*-Pr)⁺ (1), 141 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (1), 128 (oxazolidin-2-one)⁺ (100), 113 (M – *N*-acyloxazolidin-2-one)⁺ (38).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₅NO₄ [(M – H – *i*-Pr)⁺]: 225.1001, found 225.1007.



5.3.3.16.- (S)-3-((S,E)-2-((R)-1-Hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (2p)



N-acyl oxazolidin-2-one **3k** (194 mg, 0.86 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **2p** (215 mg, 69%).

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

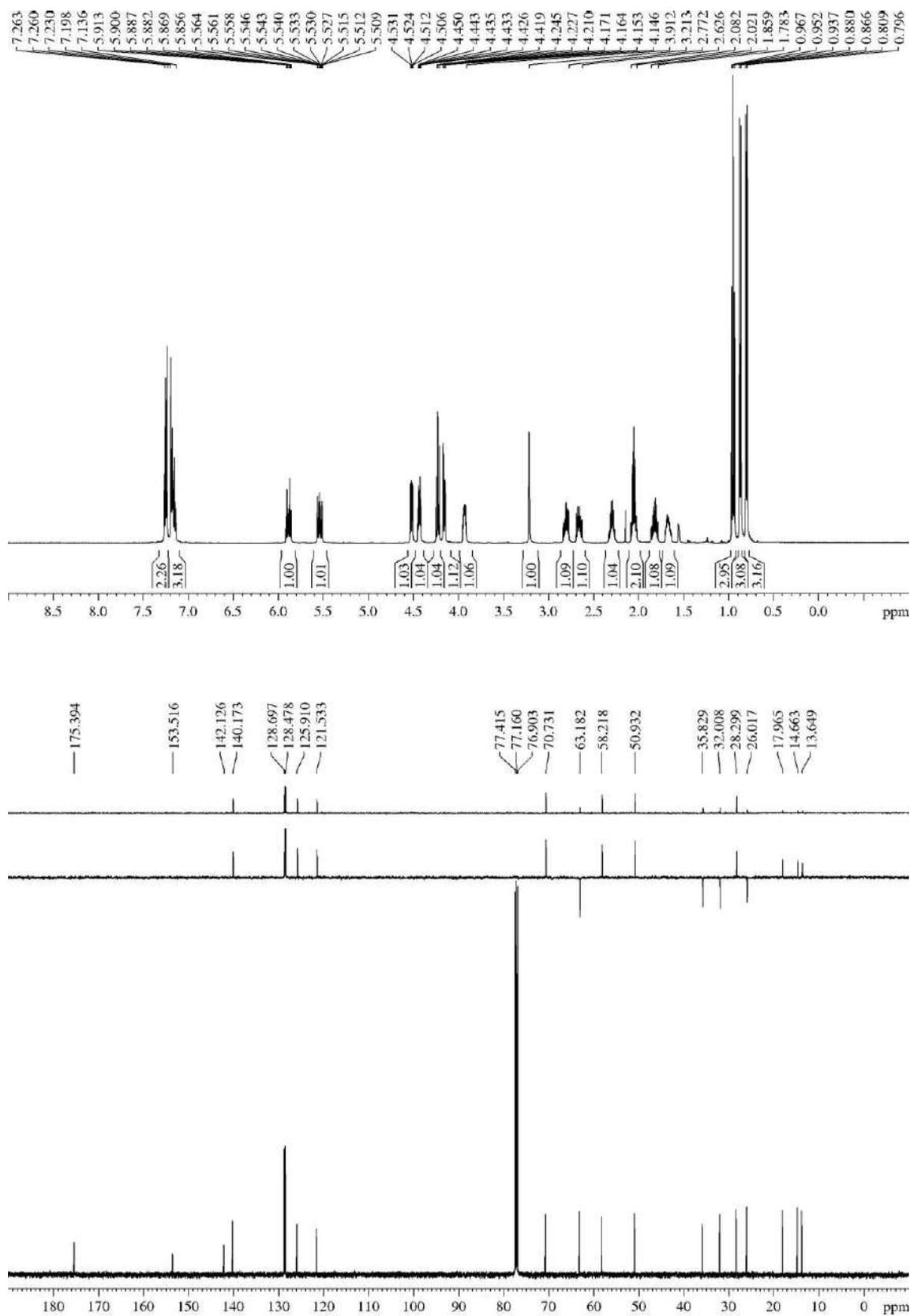
$[\alpha]_D^{25}$ -23.8 (*c* 1.1, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC₄), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CHC₄), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 1.63-1.70 (m, 1H, H_{2''}), 1.78-1.86 (m, 1H, H_{2''}), 2.02-2.08 (m, 2H, H₅), 2.25-2.34 (m, 1H, (CH₃)₂CHC₄), 2.63-2.69 (m, 1H, H_{3''}), 2.77-2.83 (m, 1H, H_{3''}), 3.21 (br s, 1H, OH), 3.91-3.95 (m, 1H, H_{1''}), 4.16 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H, H₅), 4.23 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H, H₅), 4.43 (dt, *J* = 8.3, 3.4 Hz, 1H, H₄), 4.52 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H, H_{2'}), 5.54 (ddt, *J* = 15.6, 9.2, 1.5 Hz, 1H, H_{3'}), 5.88 (dt, *J* = 15.4, 6.5 Hz, 1H, H₄).

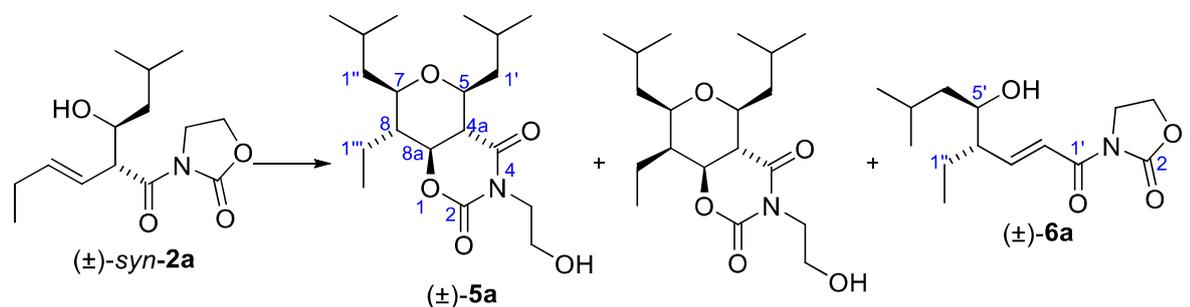
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.7 (q, C₆), 14.7 (q, (CH₃)₂CHC₄), 18.0 (q, (CH₃)₂CHC₄), 26.0 (t, C₅), 28.3 (d, (CH₃)₂CHC₄), 32.0 (t, C_{3''}), 35.8 (t, C_{2''}), 50.9 (d, C₂), 58.2 (d, C₄), 63.2 (t, C₅), 70.7 (d, C_{1''}), 121.5 (d, C_{3'}), 125.9 (d, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 140.2 (d, C₄), 142.1 (s, Ph), 153.5 (s, C₂), 175.4 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 359 (M)⁺ (1), 316 (M - *i*-Pr)⁺ (1), 225 (M + 1 - Me - Ph - *i*-Pr)⁺ (47), 128 (oxazolidin-2-one)⁺ (128).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₉NO₄ [(M)⁺]: 359.2097, found 359.2111.



5.3.4.- Description of the bicycles 5

5.3.4.1.- (4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (**5a**)

Aldol **2a** (76 mg, 0.28 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), compound **5a** (78 mg, 78%, >95:5 dr).

Alternatively, *N*-acyl oxazolidin-2-one **3a** (4.52 g, 24.70 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization. Once completed, 60 g of silica gel 60 (35-70 mesh) were added to the mixture and the solvent was removed in a rotavap. The crude was purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20) to yield compound **5a** (5.26 g, 60%, 85:15 dr).

Alternatively, when aldol **2a** (54 mg, 0.20 mmol) was submitted to the general procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization, bicycle **5a** (31 mg, 43%, 85:15 dr) was obtained together with undesired rearranged by-product **6a** (3.8 mg, 7%).³³¹

In the last two cases, the minority diastereomer was identified as the epimer at C₈ of the majority bicycle. For a detailed discussion, see **Figura 34** and adjacent discussion.

Appearance: white solid.

RF: 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 50/50), 0.62 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

mp 96 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2''}), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.31-1.37 (m, 1H, H_{1''}), 1.43-1.51 (m, 2H, H_{1'}, H_{1''}), 1.54-1.64 (m, 2H, H₈, H_{1''}), 1.69-1.78 (m, 1H, H_{1''}), 1.86-1.98 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 2.09-2.14 (m, 1H, H_{1'}), 2.41 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.19 (td, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 1H, H₇), 3.53 (td, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.85 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, *J* = 13.9, 6.9, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.10 (ddd, *J* = 14.1, 5.8, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.23 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H, H_{8a}).

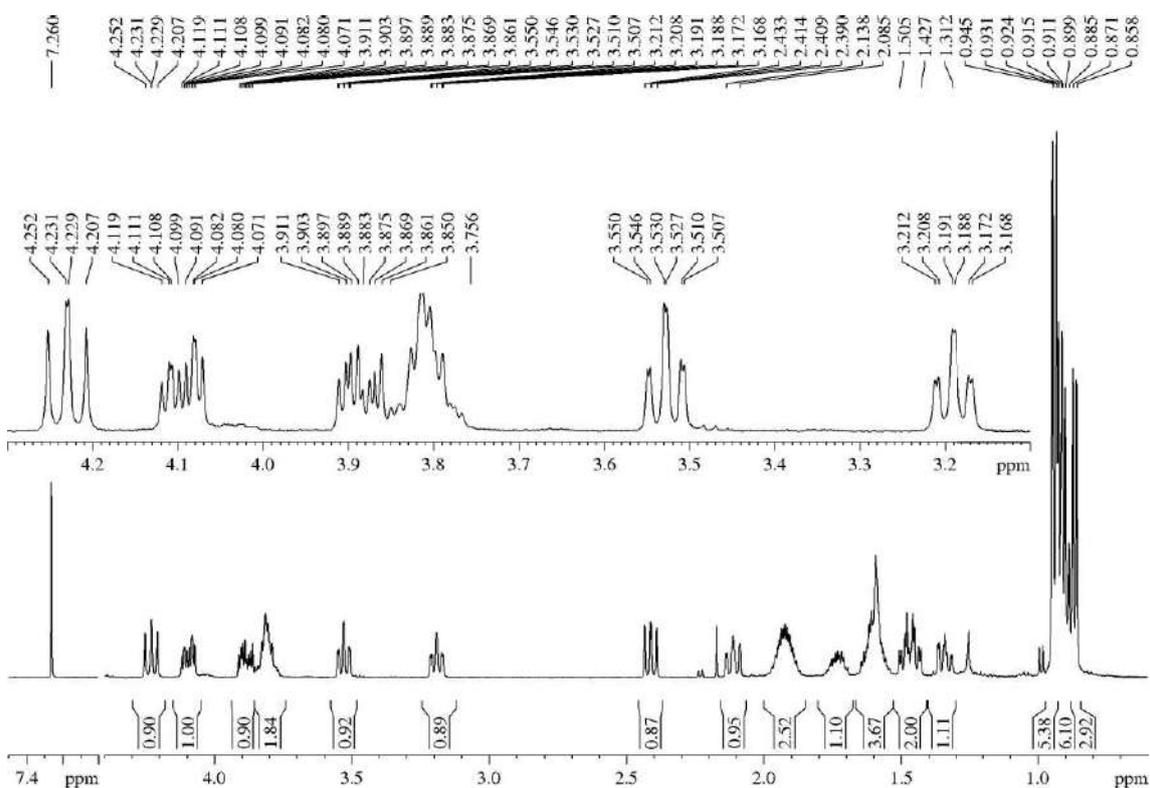
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.3 (q, C_{2''}), 18.5 (t, C_{1''}), 21.0 (q, CH(CH₃)₂), 21.1 (q, CH(CH₃)₂), 23.9 (q, CH(CH₃)₂), 24.06 (q, CH(CH₃)₂), 24.09 (d, (CH₃)₂CH), 24.4 (d,

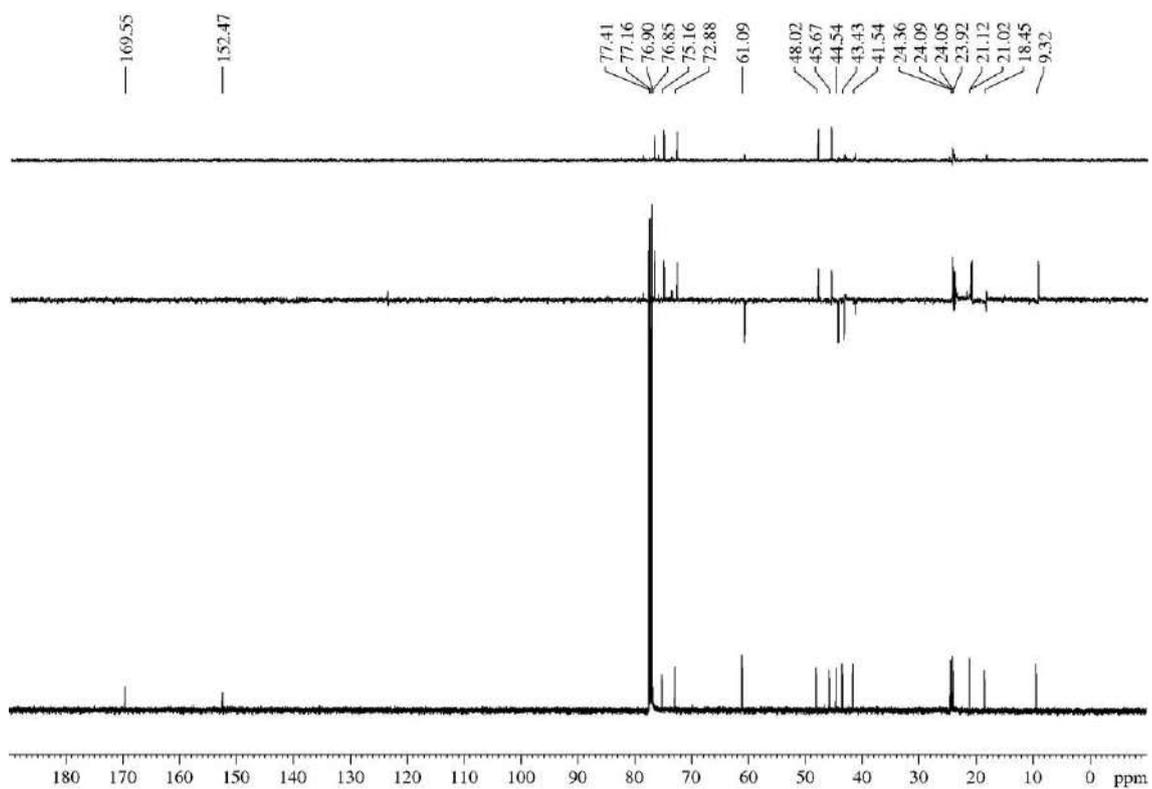
³³¹ Description of compound **6a** is given in section "5.3.5.1.- 3-((4*S**,5*R**,*E*)-4-Ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoyl)oxazolidin-2-one (**6a**)".

(CH₃)₂CH), 41.5 (t, C₁'), 43.4 (t, C₁'), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.7 (d, C₈), 48.0 (d, C_{4a}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 72.9 (d, C₅), 75.2 (d, C₇), 76.9 (d, C_{8a}), 152.5 (s, C₂), 169.6 (s, C₄).

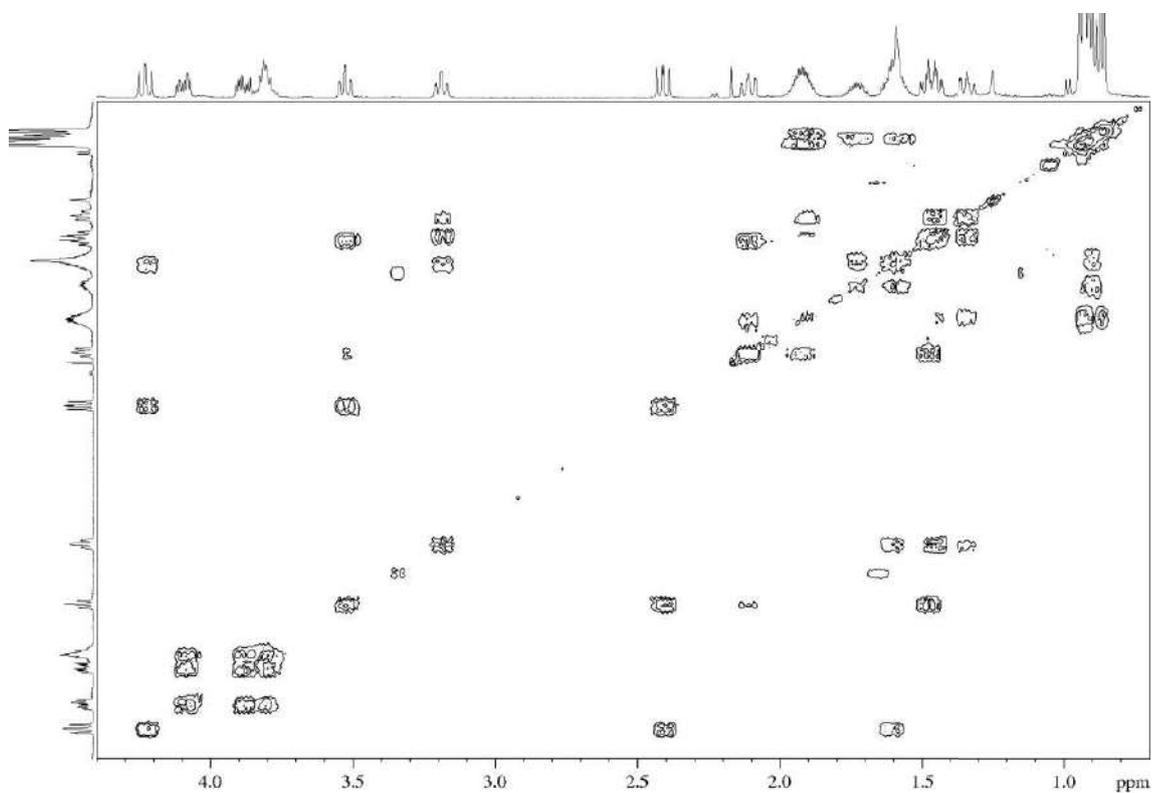
MS (EI) m/z (relative intensity): 356 (M + 1)⁺ (2), 355 (M)⁺ (3), 338 (M – OH)⁺ (1), 312 (M + 2 – CH₂CH₂OH)⁺ (6), 298 (M – *i*-Bu)⁺ (100), 254 (M + 1 – *i*-Bu – CH₂CH₂OH)⁺ (27), 242 (M + 2 – N(CO)₂CH₂CH₂OH)⁺ or (M + 1 – 2 *i*-Bu)⁺ (33), 226 (M + 2 – N(CO)(COO)CH₂CH₂OH)⁺ or (M + 2 – 2 *i*-Bu – OH)⁺ (53).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅ [(M)⁺]: 355.2359, found 355.2345; calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2260.

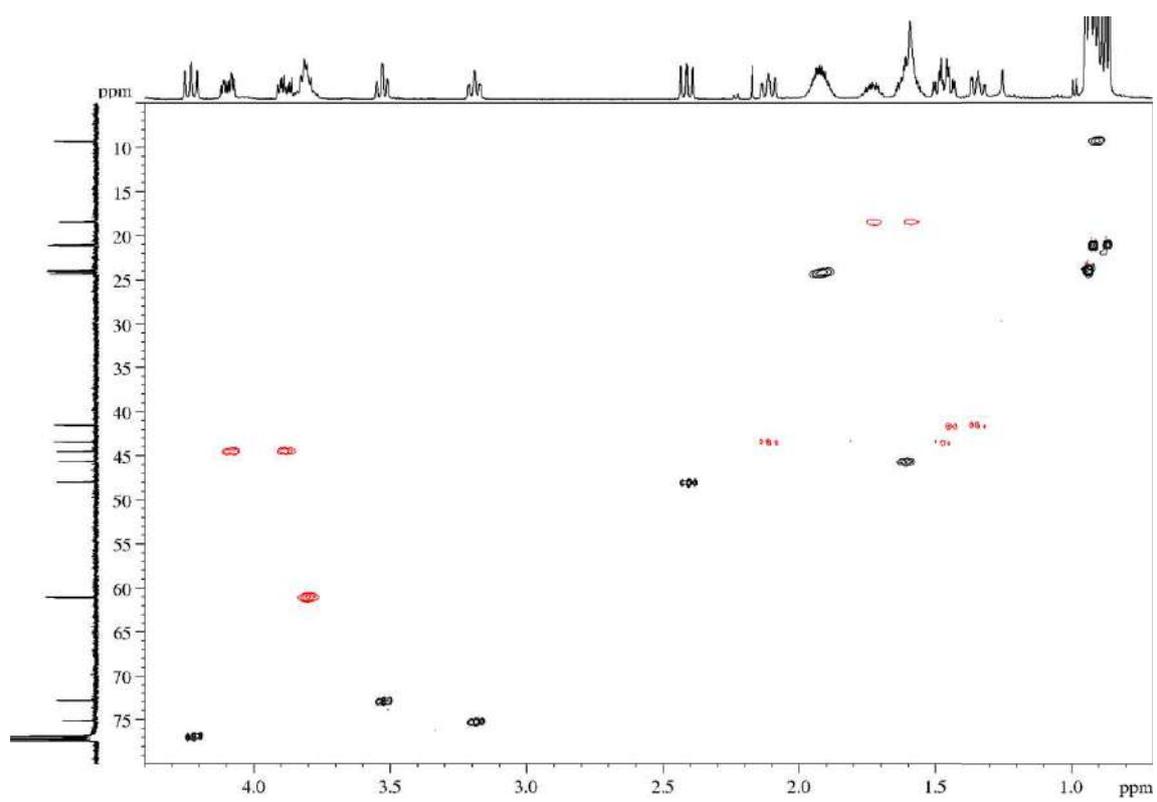




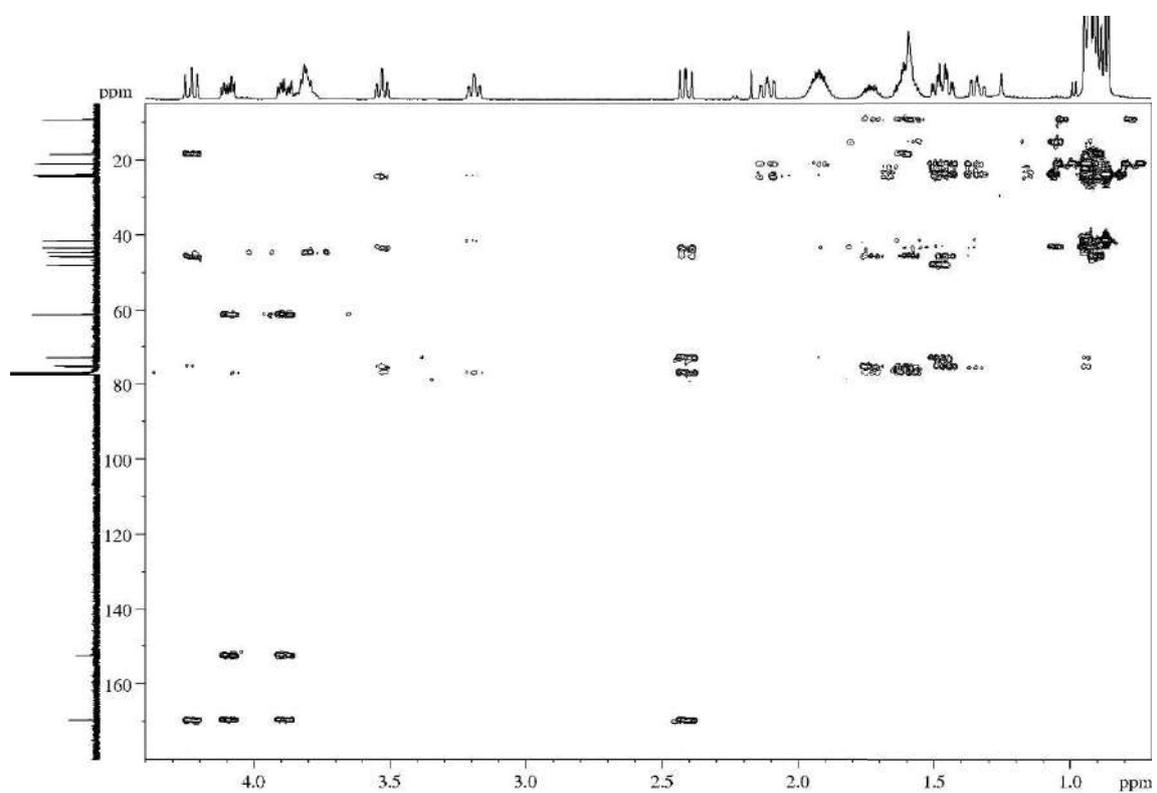
COSY



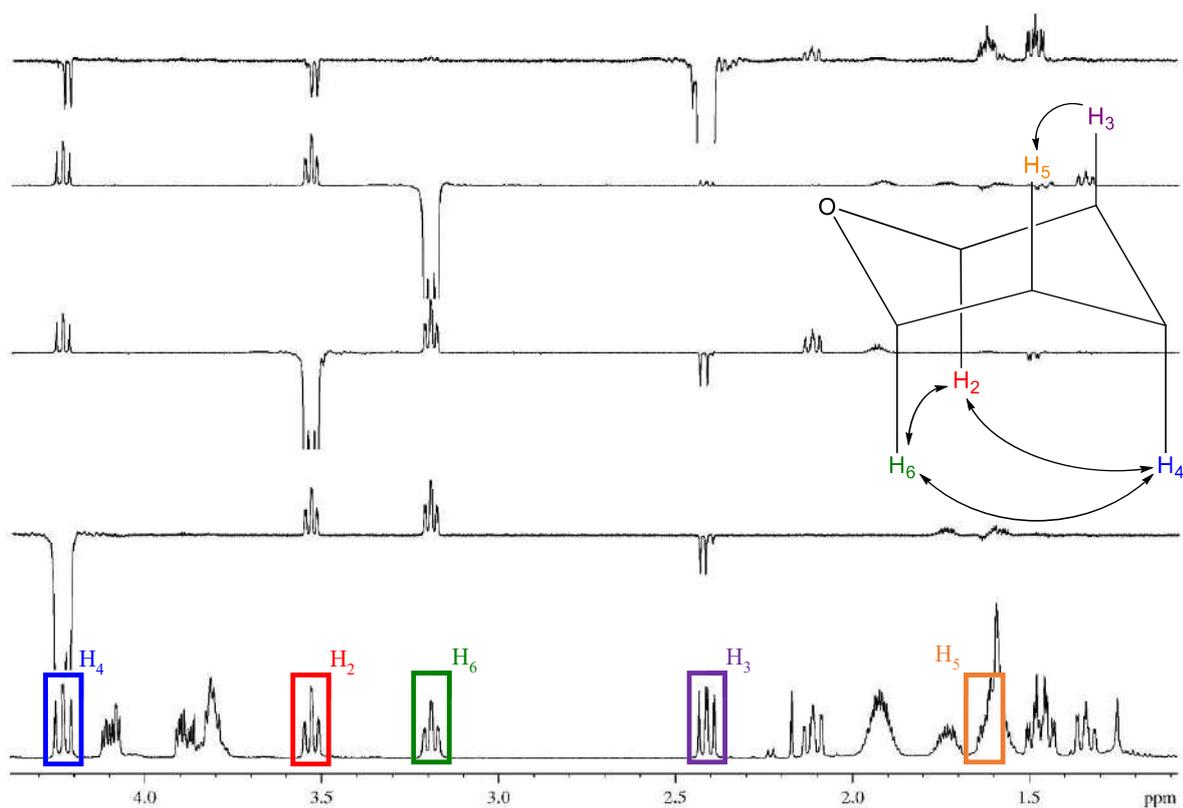
HSQCed



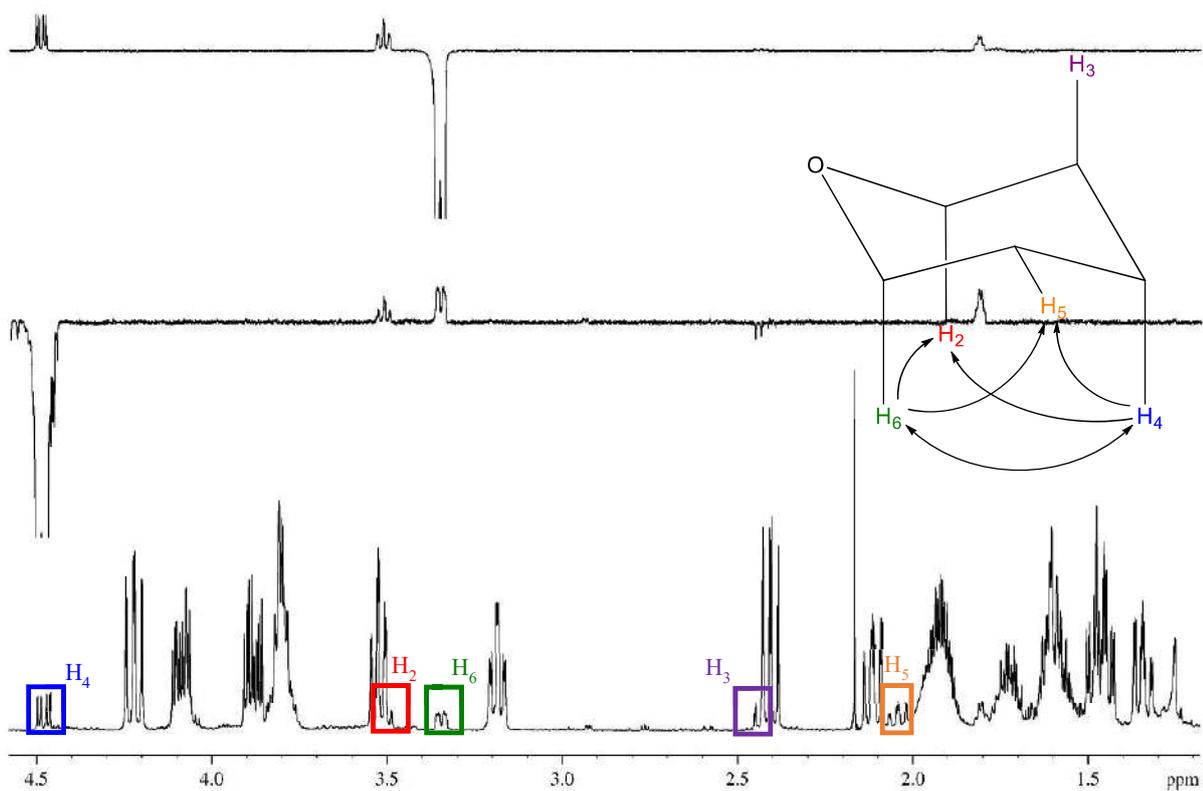
HMBC



Detailed GOESY



Detailed GOESY of the minority diastereomer



Multiple Mass Analysis: 4 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -2.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

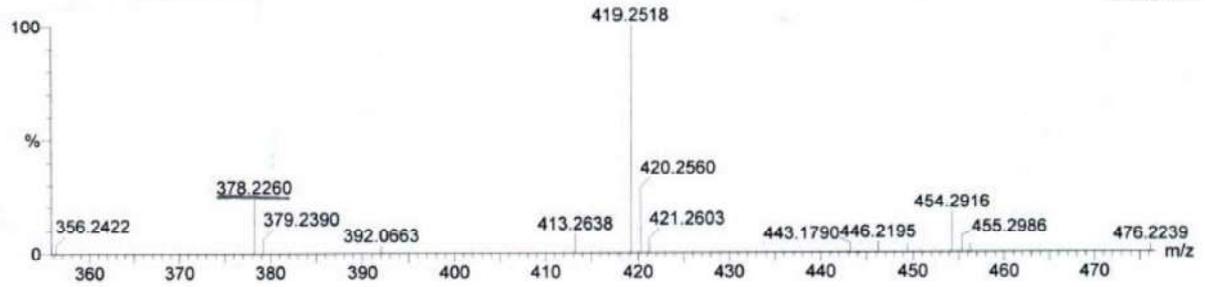
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

1945 formula(e) evaluated with 4 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

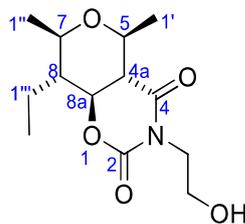
C: 0-80 H: 0-150 N: 0-2 O: 0-20 Na: 0-1

H 2977-Sergio (SAM 522 E1) 45 (1.970)

1: TOF MS ES+
5.95e+003Minimum: 10.00
Maximum: 100.00100.0 5.0 -2.0
1000.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	Δ (PPM)	DBE	i-FIT	Formula
378.2260	24.34	378.2256	0.4	1.1	3.5	2.2	C19 H33 N O5 Na
419.2518	100.00	419.2522	-0.4	-1.0	4.5	11.0	C21 H36 N2 O5 Na
420.2560	28.39	420.2573	-1.3	-3.1	-0.5	0.1	C18 H39 N O8 Na
454.2916	17.38	454.2933	-1.7	-3.7	6.5	6.4	C26 H41 N O4 Na

5.3.4.2.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5b)**



Aldol **2b** (15 mg, 65 μmol) and acetaldehyde (29 μL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5b** (14 mg, 78%, >95:5 dr). Alternatively, *N*-acyl oxazolidin-2-one **3a** (88 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to yield compound **5b** (71 mg, 54%, >95:5 dr).

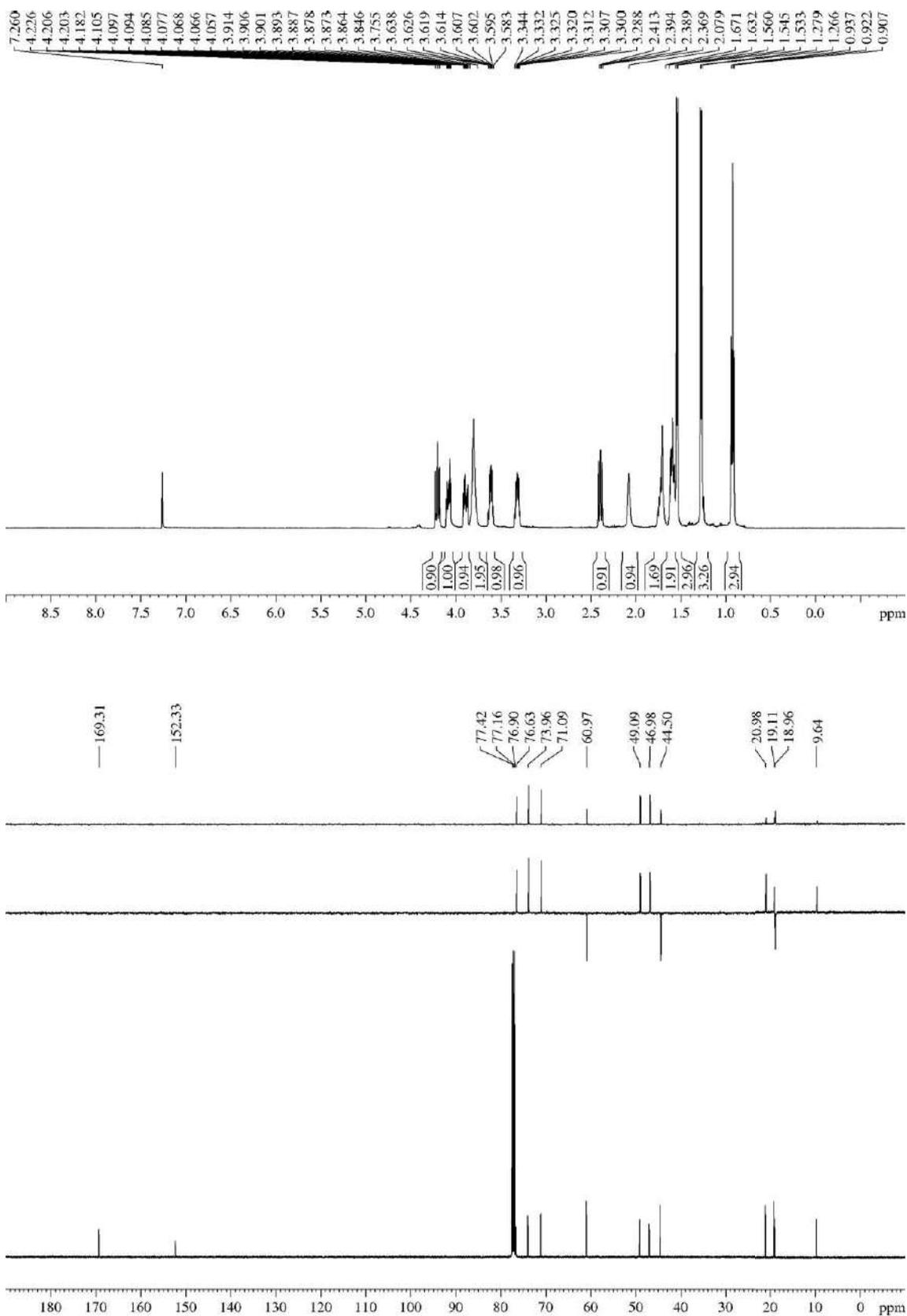
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

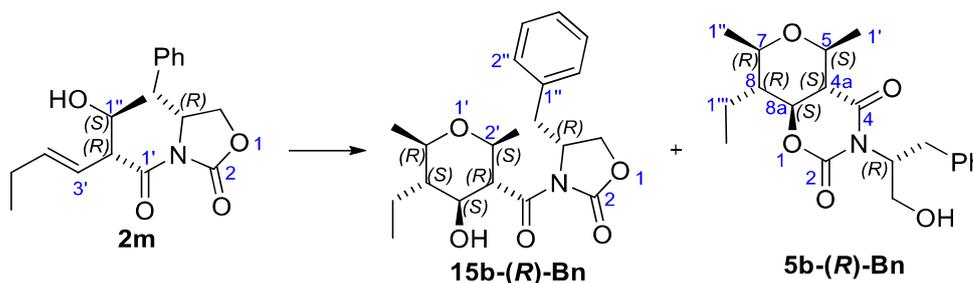
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{1''}), 1.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.63 (m, 2H, H₈, 1xH_{1'''}), 1.67-1.77 (m, 1H, H_{1'''}), 2.08 (br s, 1H, OH), 2.39 (dd, $J = 12.1, 9.7$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.32 (dq, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H, H₇), 3.61 (dq, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 1H, H₅), 3.76-3.85 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, $J = 13.8, 6.7, 4.3$ Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.08 (ddd, $J = 13.8, 5.5, 4.3$ Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.20 (dd, $J = 11.7, 10.4$ Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 9.6 (q, C_{2'''}), 19.0 (t, C_{1'''}), 19.1 (q, C_{1''}), 21.0 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 47.0 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 71.1 (d, C₅), 74.0 (d, C₇), 76.6 (d, C_{8a}), 152.3 (s, C₂), 169.3 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₁NO₅Na [(M + Na)⁺]: 294.1317, found 294.1324.



5.3.4.3.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8-Ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (5b-*(R)*-Bn)



Aldol **2m** (26 mg, 83 μmol) and acetaldehyde (37 μL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THP **15b-*(R)*-Bn** (3 mg, 9%, >95:5 dr) and bicycle **5b-*(R)*-Bn** (19 mg, 62%, >95:5 dr).³³²

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

$[\alpha]_D^{25}$ -54.5 (*c* 1.0, CHCl_3).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl_3): 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $\text{H}_{1''}$), 1.40-1.47 (m, 2H, H_8 , $\text{H}_{1''}$), 1.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\text{H}_{1'}$), 1.58-1.62 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$), 2.14 (dd, $J = 12.1, 9.2$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.81 (br s, 1H, OH), 3.05 (dd, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 1H, $1 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 3.08 (br s, 1H, H_7), 3.13 (br s, 1H, H_{8a}), 3.19 (dd, $J = 14.0, 11.4$ Hz, 1H, $1 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 3.26 (br s, 1H, H_5), 3.91 (dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.06-4.12 (br m, 1H, CH_2OH), 5.13-5.20 (br m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{OH}$), 7.16-7.19 (m, 2H, Ph), 7.19-7.22 (m, 1H, Ph), 7.25-7.29 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl_3): 9.2 (q, $\text{C}_{2''}$), 18.7 (t, $\text{C}_{1''}$), 18.9 (q, $\text{C}_{1'}$), 20.9 (q, $\text{C}_{1'}$), 33.3 (t, CH_2Ph), 46.4 (d, C_8), 48.8 (d, C_{4a}), 55.5 (d, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{OH}$),³³³ 63.5 (t, CH_2OH), 71.0 (d, C_5), 73.6 (d, C_7), 76.2 (d, C_{8a}),³³⁴ 126.9 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.2 (d, 2C, Ph), 137.5 (s, Ph), 151.9 (s, C_2), 169.4 (s, C_4).

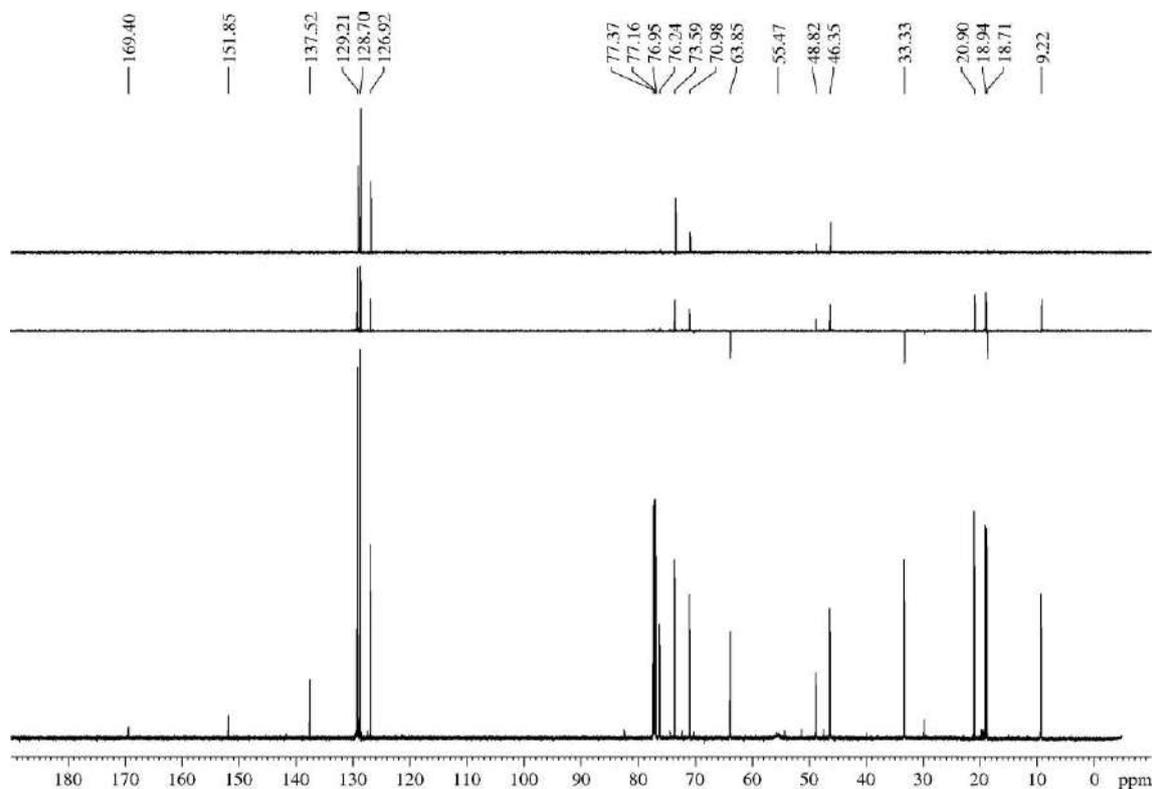
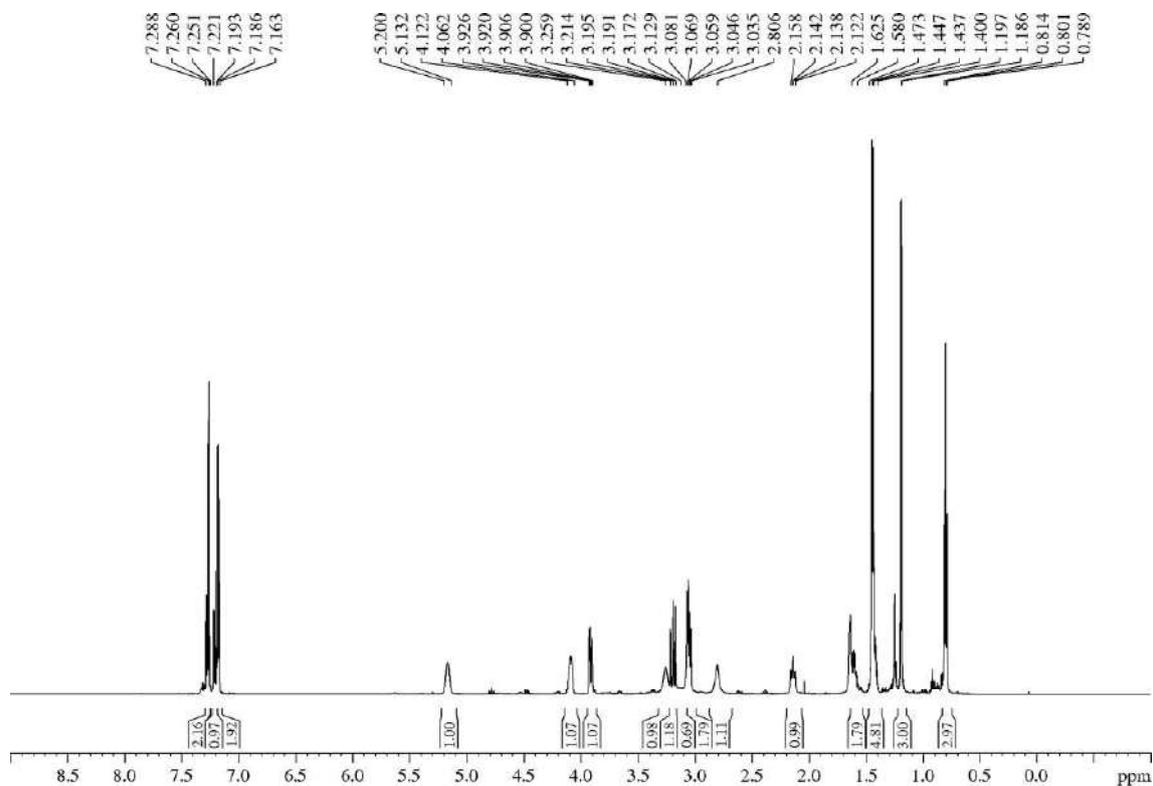
MS (EI) *m/z* (relative intensity): 361 (M^+) (1), 343 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}^+$) (2), 228 ($\text{M} + 2 - \text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}^+$) (83), 185 (10), 184 ($\text{M} - \text{N}(\text{CO})\text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}^+$) (78), 91 (100).

³³² Description of compound **15b-*(R)*-Bn** is given in section “5.3.18.1.- (*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15b-*(R)*-Bn**)”. For an alternative procedure leading to the obtaining of rearranged by-product **6b-*(R)*-Bn** and halo-bicycle **7b-*(R)*-Bn-Br** starting from the same aldol **2m**, see section “5.3.6.5.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-((*R*)-1-Bromo-3-phenylpropan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7b-*(R)*-Bn-Br**)”.

³³³ When the NMR spectra were recorded using CDCl_3 as solvent, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{OH}$ appeared as a weak br s in the ^{13}C spectrum, but that signal did not appear neither in DEPTs spectra nor in HSQCed. Fortunately, its correlation appeared weakly in HMBC.

³³⁴ When CDCl_3 was employed as solvent, C_{8a} did not appear in DEPTs and it was difficult to study the HSQCed due to H_{8a} appeared as a br s. Fortunately, HMBC showed a clear correlation with H_{4a} y H_8 .

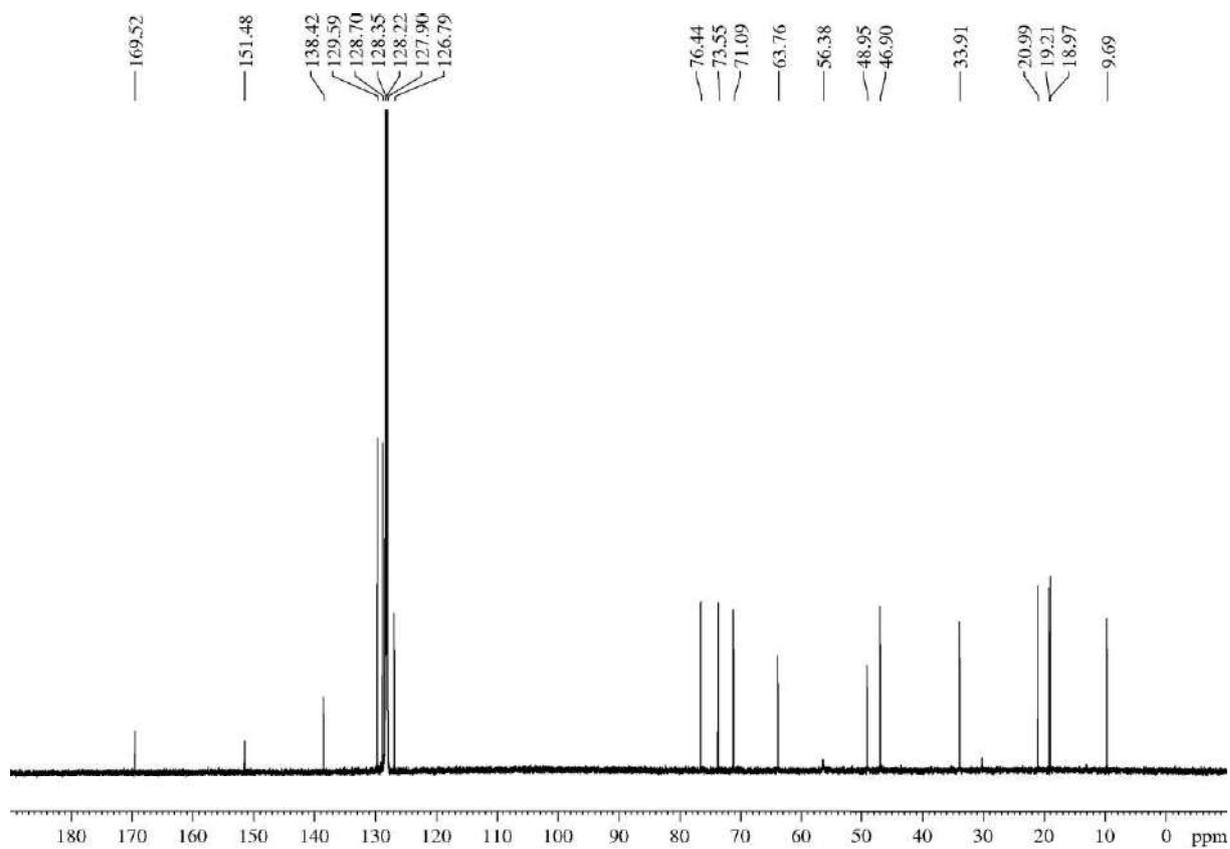
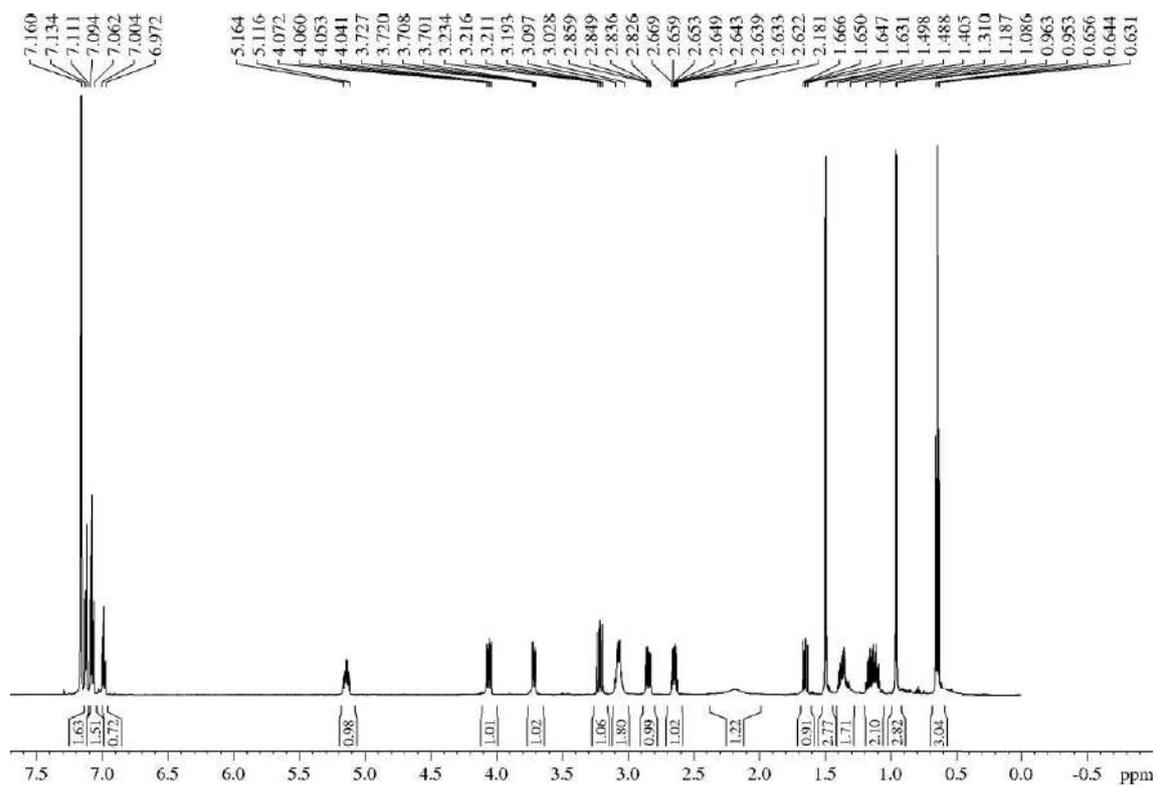
HRMS: calcd for $C_{20}H_{27}NO_5$ $[(M)^+]$: 361.1889, found 361.1884; calcd for $C_{20}H_{27}NO_5Na$ $[(M + Na)^+]$: 384.1787, found 384.1785.



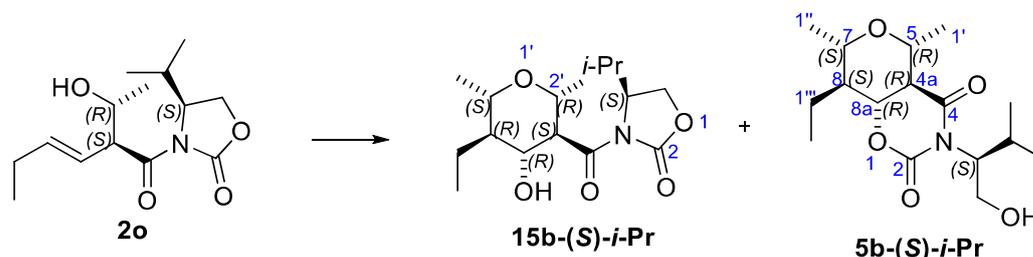
¹H-NMR (600 MHz, δ , C₆D₆, T = 320 K): 0.64 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H₂^{'''}), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H₁^{''}), 1.09-1.19 (m, 2H, H₈, H₁^{'''}), 1.31-1.41 (m, 1H, H₁^{'''}), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H₁^{''}), 1.65 (dd, J = 12.0, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 2.18 (br s, 1H, OH), 2.65 (dq, J = 9.8, 6.2 Hz, 1H, H₇), 2.84 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.03-3.10 (m, 2H, H₅, H_{8a}), 3.21 (dd, J = 14.0, 11.2 Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.71 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H, CH₂OH), 4.06 (dd, J = 11.4, 7.4 Hz, 1H, CH₂OH), 5.12-5.16 (br m, 1H, NCH(CH₂Ph)CH₂OH), 6.97-7.00 (m, 1H, Ph), 7.06-7.09 (m, 1H, Ph), 7.11-7.13 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , C₆D₆, T = 320 K): 9.7 (q, C₂^{'''}), 19.0 (q, C₁^{''}), 19.2 (t, C₁^{'''}), 21.0 (q, C₁^{''}), 33.9 (t, CH₂Ph), 46.9 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 56.4 (d, NCH(CH₂Ph)CH₂OH),³³⁵ 63.8 (t, CH₂OH), 71.1 (d, C₅), 73.6 (d, C₇), 76.4 (d, C_{8a}), 126.8 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 138.4 (s, Ph), 151.5 (s, C₂), 169.5 (s, C₄).

³³⁵ When the ¹³C spectrum was recorded at T = 320 K and using C₆D₆ as solvent, NCH(CH₂Ph)CH₂OH appeared as a weak br s, although its correlations were clear in HSQCed and HMBC.



5.3.4.4.- (4a*R*,5*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-Ethyl-3-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5b-(*S*)-*i*-Pr)



Aldol **2o** (58 mg, 0.22 mmol) and acetaldehyde (0.1 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THP **15b-(*S*)-*i*-Pr** (11 mg, 16%, >95:5 dr) and bicycle **5b-(*S*)-*i*-Pr** (29 mg, 43%, 92:8 dr).³³⁶

Appearance: colourless oil.

RF: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

$[\alpha]_D^{25} +104.4$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 1x(CH₃)₂CH), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₂'), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1x(CH₃)₂CH), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₁'), 1.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₁'), 1.55-1.63 (m, 2H, H₈, 1xH₁'), 1.69-1.76 (m, 1H, H₁'), 2.36 (dd, *J* = 12.2, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 2.35-2.45 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 2.89 (br s, 1H, OH), 3.31 (dq, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1H, H₇), 3.61 (dq, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.79 (dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 1H, 1xCH₂OH), 4.01-4.08 (m, 1H, 1xCH₂OH), 4.11 (dd, *J* = 12.1, 10.4 Hz, 1H, H_{8a}), 4.34-4.40 (m, 1H, NCH(CH₂OH)CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.7 (q, C₂'), 19.0 (t, C₁'), 19.1 (q, C₁'), 20.0 (q, 1x(CH₃)₂CH), 20.2 (q, 1x(CH₃)₂CH), 21.0 (q, C₁'), 25.4 (d, (CH₃)₂CH), 47.0 (d, C₈), 49.3 (d, C_{4a}), 62.3 (d, NCH(CH₂OH)CH(CH₃)₂),³³⁷ 62.7 (t, CH₂OH), 71.2 (d, C₅), 73.9 (d, C₇), 76.6 (d, C_{8a}), 152.3 (s, C₂), 169.8 (s, C₄).

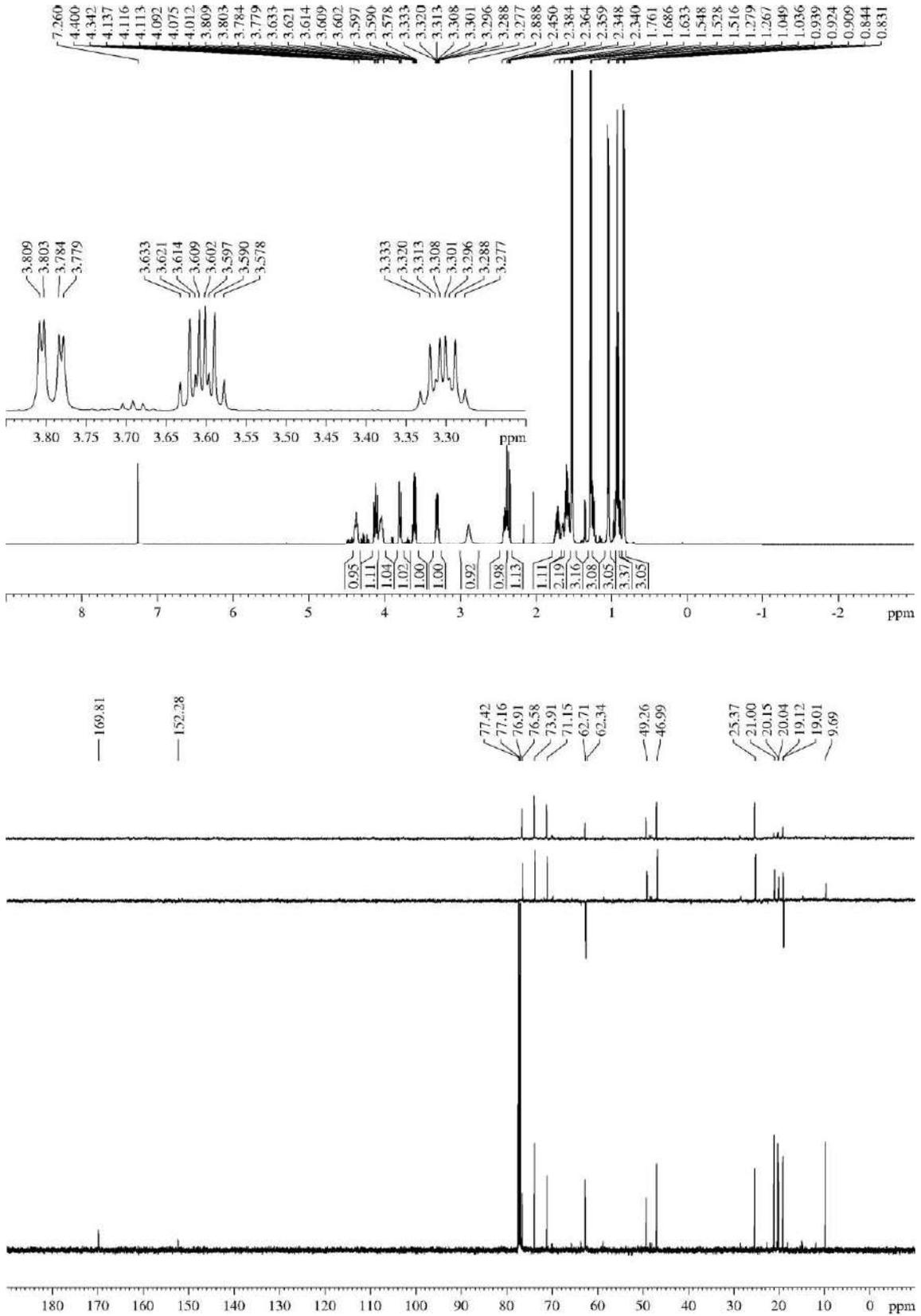
MS (EI) m/z (relative intensity): 314 (M + H)⁺ (2), 284 (M - Et)⁺ or (M - 2 Me)⁺ (11), 283 (M - Et - H)⁺ or (M + 1 - CH₂OH)⁺ (66), 282 (M - CH₂OH)⁺ (18),³³⁸ 240 (M + 1 - Et - *i*-Pr)⁺ (2), 238 (M - 1 - 5 Me)⁺ (100), 228 (M + H - Et - Me - *i*-Pr)⁺ or (M + 2 - CH(*i*-Pr)CH₂OH)⁺ (94),³³⁸ 226 (M - CH(*i*-Pr)CH₂OH)⁺ (2), 184 (M + 1 - Et - CH(*i*-Pr)CH₂OH - Me)⁺ (92).³³⁸

HRMS: calcd for C₁₆H₂₈NO₅ [(M + H)⁺]: 314.1967, found 314.1974.

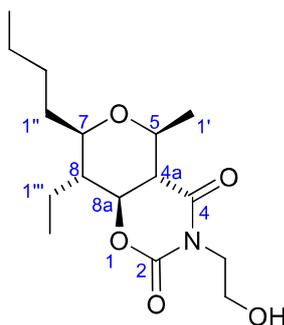
³³⁶ Description of compound **15b-(*S*)-*i*-Pr** is given in section "5.3.18.2.- (*S*)-3-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**15b-(*S*)-*i*-Pr**)".

³³⁷ In the ¹³C spectrum, this signal appears as a br s, like in other similar bicycles. However, in this product the signal appears clearly in the DEPT90 spectrum, as well as in the HSQCed (weak correlation with H with δ = 4.34-4.40 ppm) and the HMBC (correlation with (CH₃)₂CH).

³³⁸ This is a typical fragmentation of the bicycle and does not appear, or its intensity is lower, in the mass spectrum of the isomer **15b-(*S*)-*i*-Pr**.



5.3.4.5.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-7-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5c)**



Aldol **2b** (49 mg, 0.22 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5c** (48 mg, 69%, >95:5 dr).

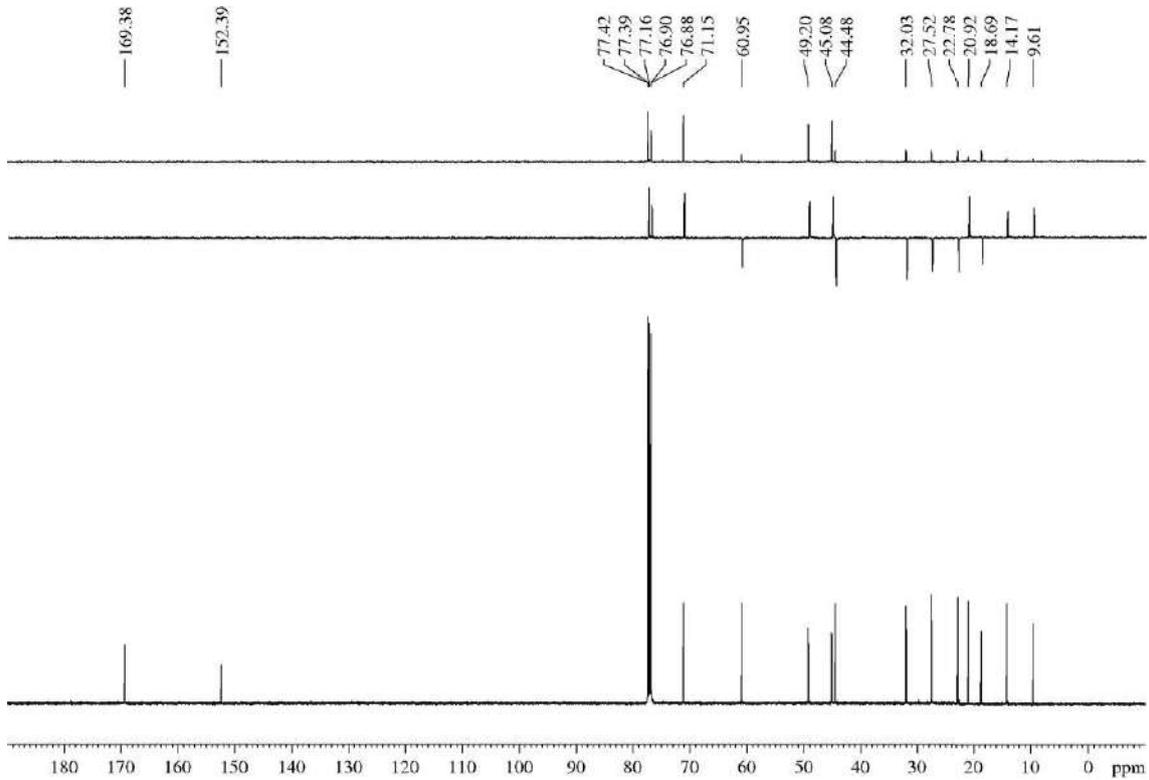
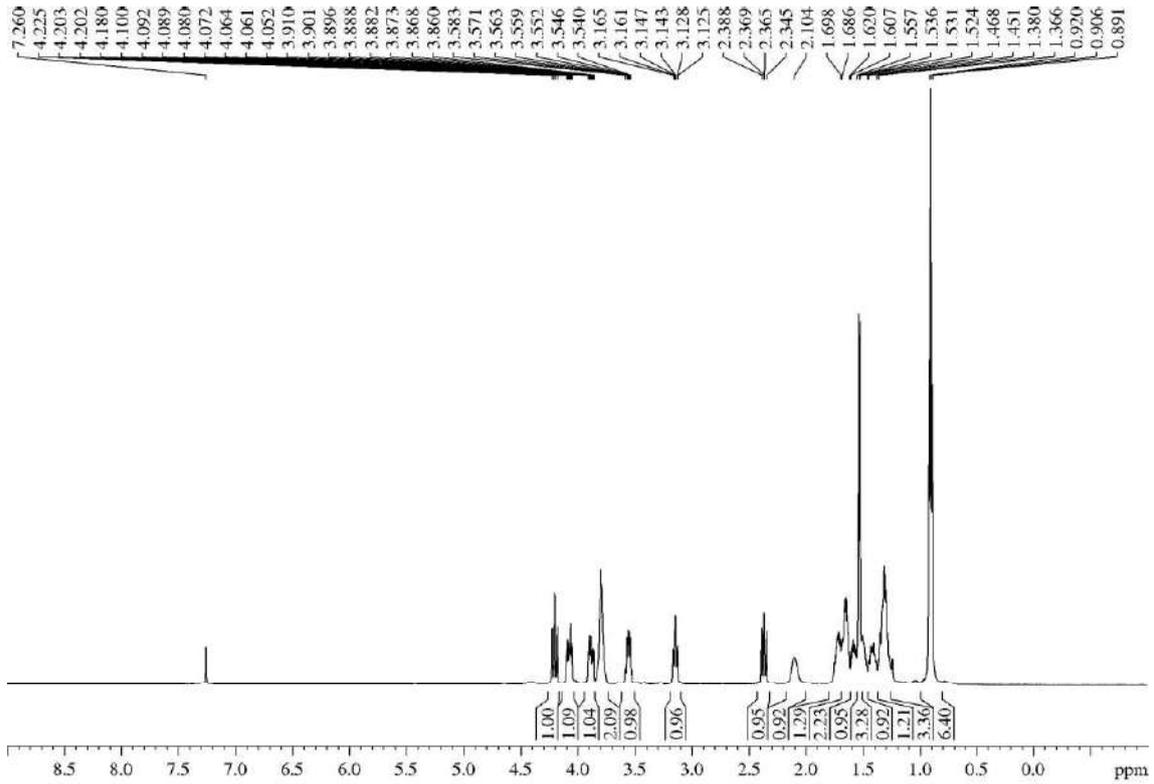
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 30/70), 0.71 (*n*-hexane/EtOAc 30/70 two times).

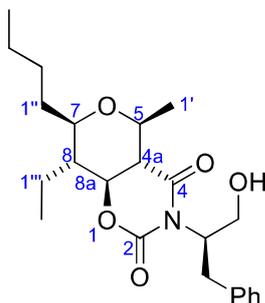
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 3xH_{4''}, 3xH_{2'''}), 1.26-1.37 (m, 3H, 1xH_{2''}, 3xH_{3''}), 1.38-1.45 (m, 1H, H_{1''}), 1.47-1.53 (m, 1H, H_{2''}), 1.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.61 (m, 1H, H_{1'''}), 1.62-1.69 (m, 2H, H₈, 1xH_{1''}), 1.70-1.77 (m, 1H, H_{1'''}), 2.10 (br s, 1H, OH), 2.37 (dd, *J* = 11.8, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 3.15 (td, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H, H₇), 3.56 (dq, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H, H₅), 3.75-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, *J* = 13.7, 6.8, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.08 (ddd, *J* = 13.7, 5.8, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.20 (dd, *J* = 11.8, 10.8 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.6 (q, C_{2'''}), 14.2 (q, C_{4''}), 18.7 (t, C_{1'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 22.8 (t, C_{3''}), 27.5 (t, C_{2''}), 32.0 (t, C_{1''}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.1 (d, C₈), 49.2 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 71.2 (d, C₅), 76.8 (d, C_{8a}), 77.4 (d, C₇), 152.4 (s, C₂), 169.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₇NO₅Na [(M + Na)⁺]: 336.1787, found 336.1776.



5.3.4.6.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-7-Butyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5c-(*R*)-Bn)



Aldol **2m** (19 mg, 0.06 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5c-(*R*)-Bn** (10 mg, 41%, >95:5 dr).³³⁹

Appearance: yellow oil.

R_F: 0.67 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

$[\alpha]_D^{25}$ -29.3 (*c* 0.9, CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'''}), 1.22-1.37 (m, 4H, 1xH_{1'''}, 1xH_{2'''}, 1xH_{3'''}), 1.39-1.46 (m, 2H, 1xH_{2'''}, 1xH_{1'''}), 1.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.47-1.52 (m, 1H, H₈), 1.54-1.65 (m, 2H, 1xH_{1'''}, 1xH_{1'''}), 2.12 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H, H_{4a}), 2.80 (br s, 1H, OH), 2.86-2.92 (br m, 1H, H₇), 3.05 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.15 (br s, 1H, H_{8a}), 3.18-3.22 (m, 2H, H₅, 1xCH₂Ph), 3.92 (dd, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H, CH₂OH), 4.06-4.12 (br m, 1H, CH₂OH), 5.13-5.20 (br m, 1H, NCH(CH₂Ph)CH₂OH), 7.16-7.30 (m, 5H, Ph).

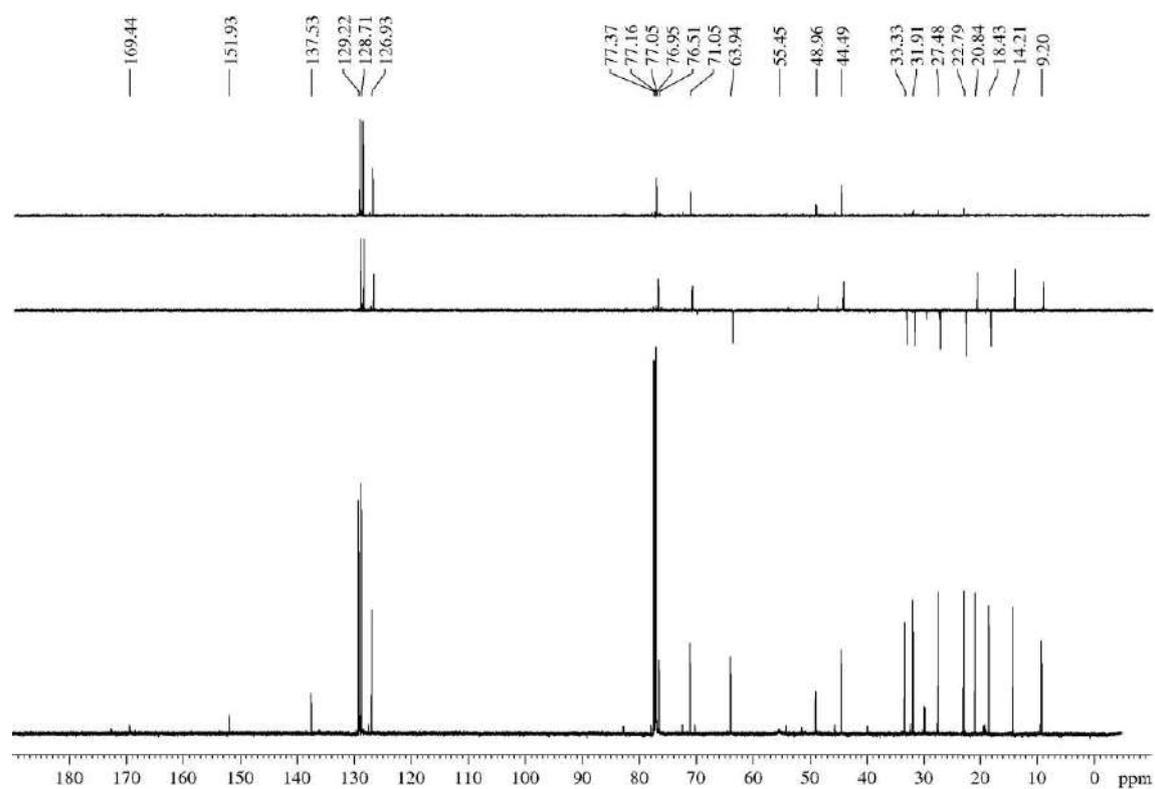
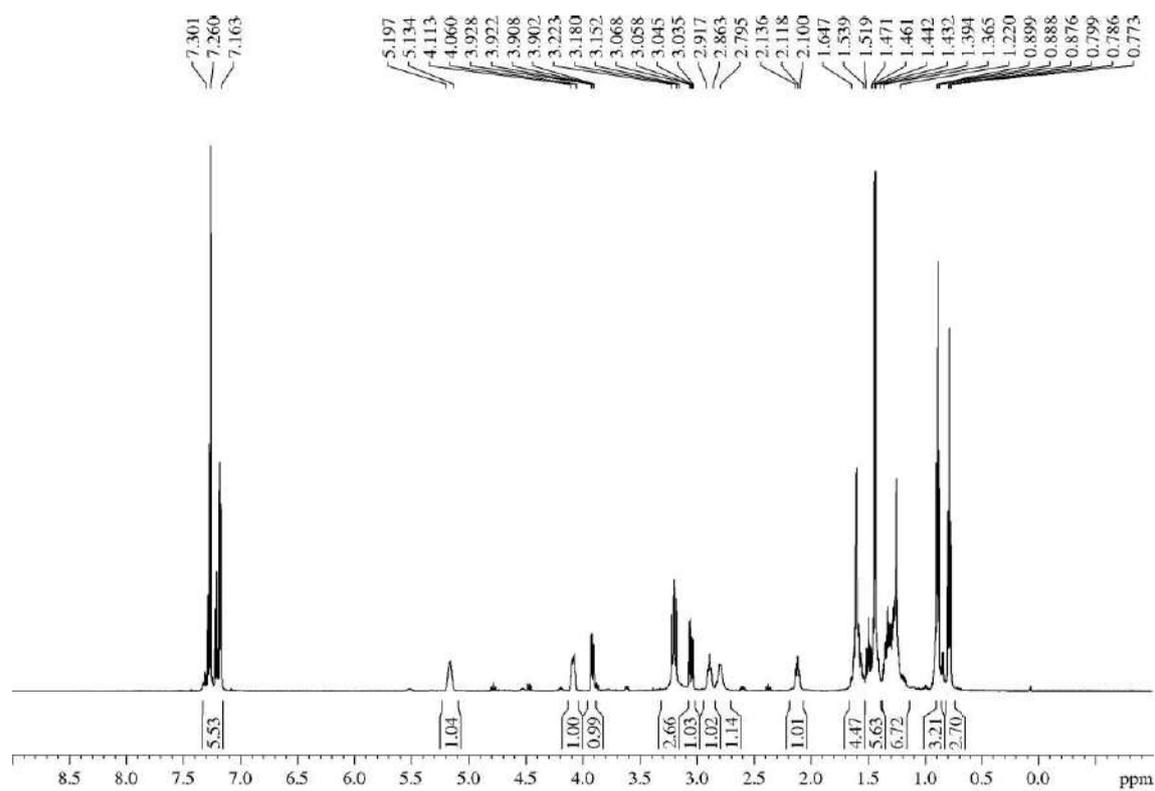
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.2 (q, C_{2'''}), 14.2 (q, C_{4'''}), 18.4 (t, C_{1'''}), 20.8 (q, C_{1'}), 22.8 (t, C_{3'''}), 27.5 (t, C_{2'''}), 31.9 (t, C_{1'''}), 33.3 (t, CH₂Ph), 44.5 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 55.5 (d, NCH(CH₂Ph)CH₂OH),³⁴⁰ 63.9 (t, CH₂OH), 71.1 (d, C₅), 76.5 (d, C_{8a}),³⁴¹ 77.1 (d, C₇), 126.9 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.2 (d, 2C, Ph), 137.5 (s, Ph), 151.9 (s, C₂), 169.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₂₃H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]:426.2256, found 426.2258.

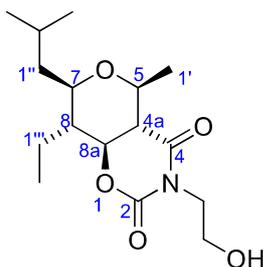
³³⁹ We were not able to determine if other products were formed in the reaction.

³⁴⁰ NCH(CH₂Ph)CH₂OH appeared as a weak br s in the ¹³C spectrum, but that signal did not appear neither in DEPTs spectra nor in HSQCed. Fortunately, its correlation appeared weakly in HMBC.

³⁴¹ C_{8a} did not appear in DEPTs and it was difficult to study the HSQCed due to H_{8a} appeared as a br s. Fortunately, HMBC showed a clear correlation with H_{4a} y H₈.



5.3.4.7.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-isobutyl-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5d)**



Aldol **2b** (36 mg, 0.16 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **5d** (35 mg, 70%, >95:5 dr).

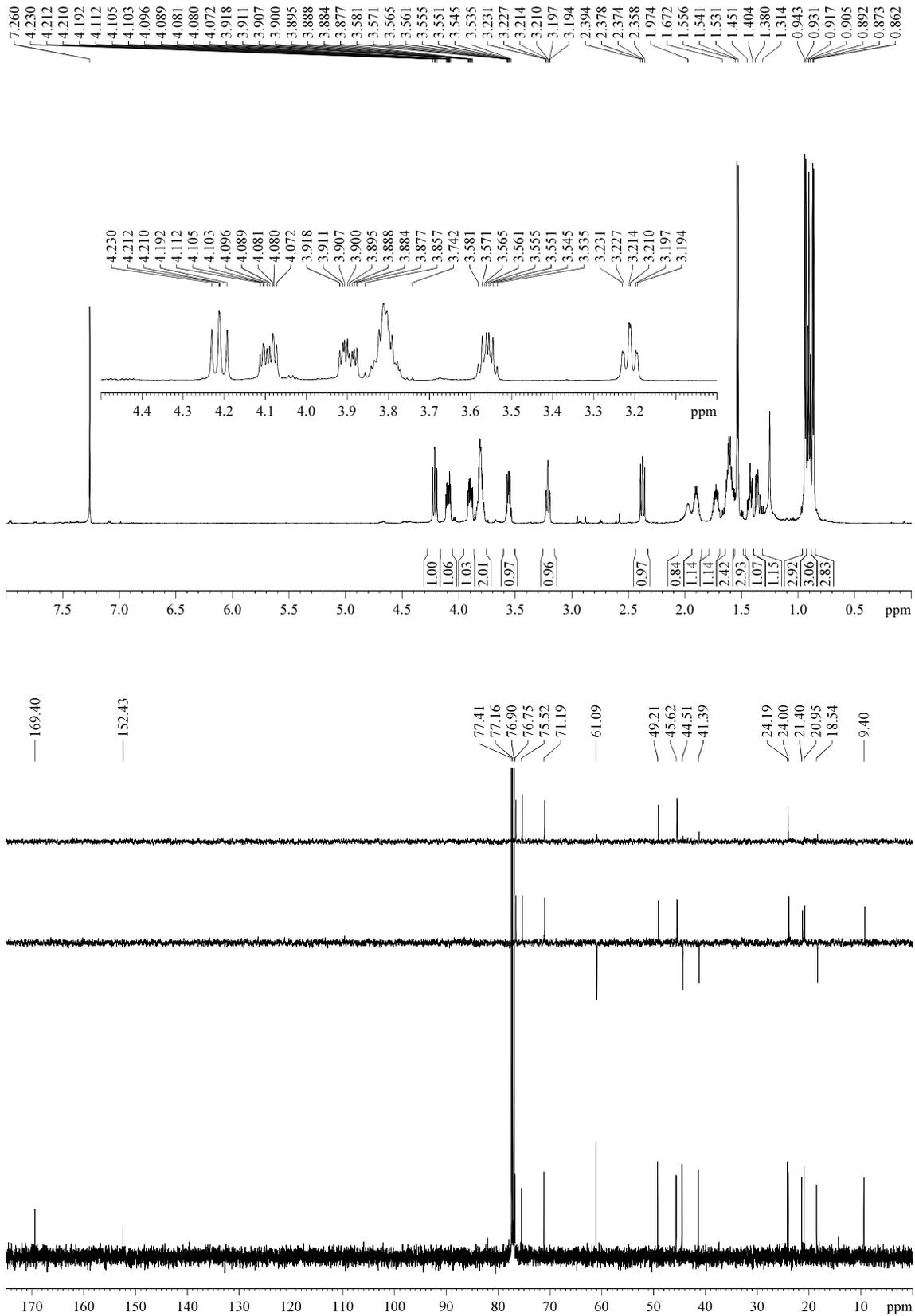
Appearance: thick colourless oil.

RF: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 60/40),

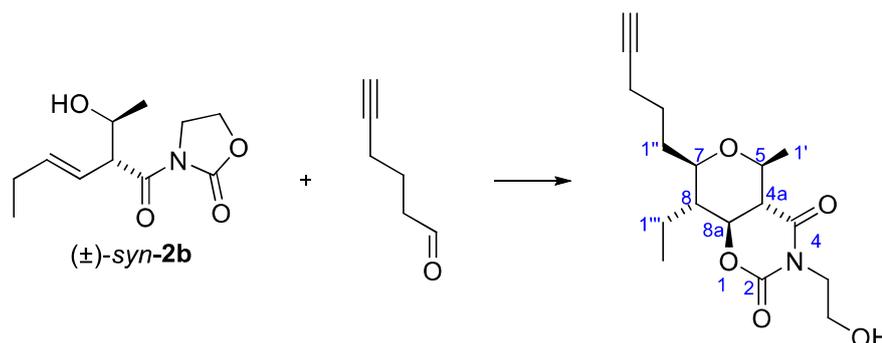
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{2'''}), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.31-1.38 (m, 1H, H_{1''}), 1.40-1.45 (m, 1H, H_{1''}), 1.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.67 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.69-1.77 (m, 1H, H_{1'''}), 1.87-1.94 (m, H_{2''}), 1.97 (br s, 1H, OH), 2.38 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.21 (td, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H₇), 3.56 (dq, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.74-3.86 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.90 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 4.3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (ddd, *J* = 14.0, 5.7, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.21 (dd, *J* = 11.8, 10.7 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.4 (q, C_{2'''}), 18.5 (t, C_{1'''}), 21.0 (q, C_{1'}), 21.4 (q, CH(CH₃)₂), 24.0 (q, CH(CH₃)₂), 24.2 (d, C_{2''}), 41.4 (t, C_{1''}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.6 (d, C₈), 49.2 (d, C_{4a}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 71.2 (d, C₅), 75.5 (d, C₇), 76.8 (d, C_{8a}), 152.4 (s, C₂), 169.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₇NO₅Na [(M + Na)⁺]: 336.1787, found 336.1788.



5.3.4.8.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-7-(pent-4-yn-1-yl)tetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (5e)**



Hex-5-yn-1-ol (2 mL, 17.41 mmol) was submitted to the general procedure for the PCC-based oxidation. Hex-5-ynal (1.35 g, 81%) was obtained as a colourless oil and was used in the following reaction without purification by flash chromatography. Aldol **2b** (19 mg, 84 μ mol) and hex-5-ynal (12 mg, 0.13 mmol, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **5e** (18 mg, 65%, >95:5 dr).

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.20 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.48 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

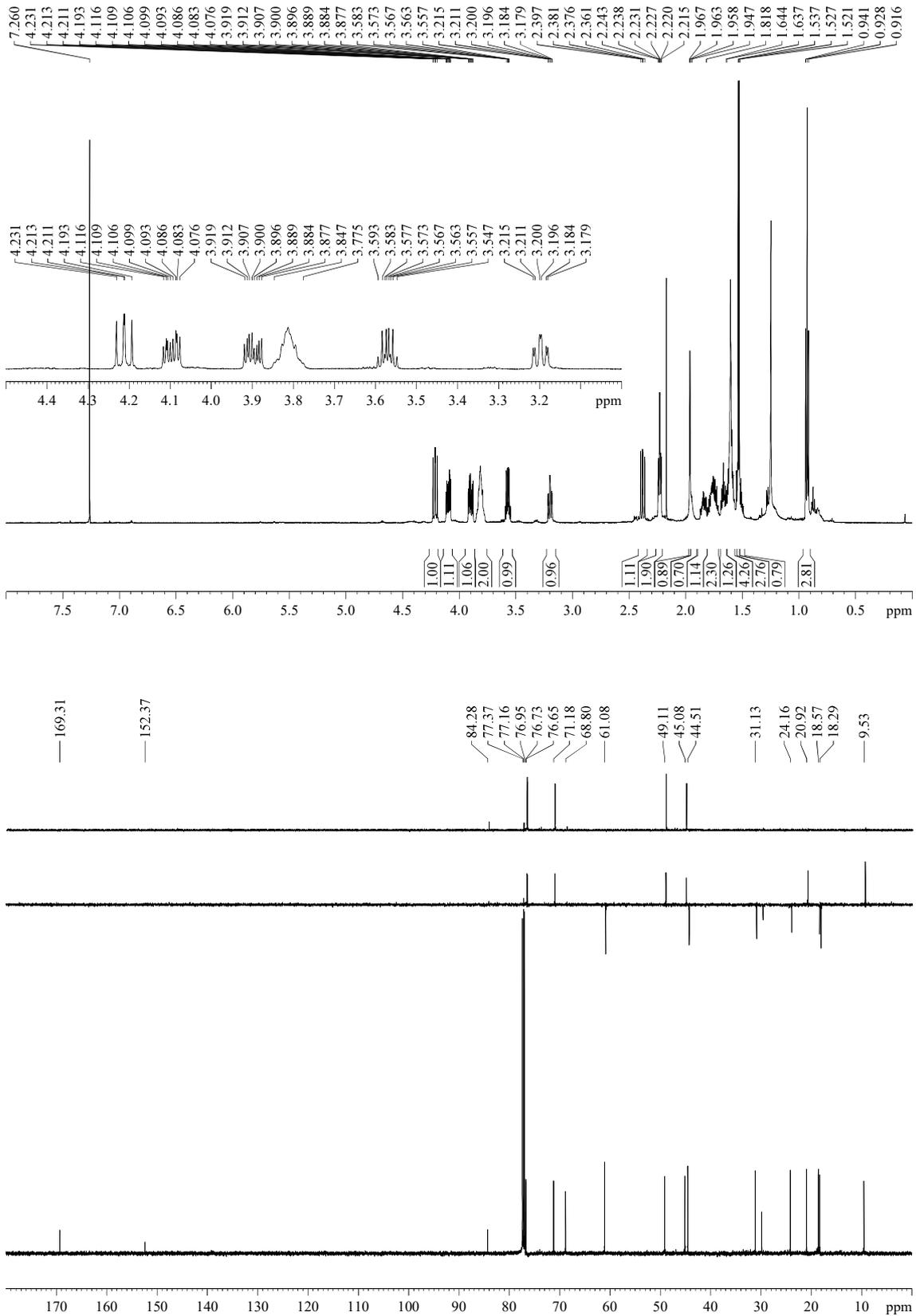
¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.49-1.52 (m, 1H, H_{1''}), 1.53 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.57-1.64 (m, 2H, H_{2''}, H_{1'''}), 1.64-1.69 (m, 1H, H₈), 1.71-1.81 (m, 2H, H_{2''}, H_{1'''}), 1.82-1.87 (m, 1H, H_{1''}), 1.95 (br s, 1H, OH), 1.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H_{5''}), 2.23 (td, J = 7.0, 2.6 Hz, 2H, H_{3''}), 2.38 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.20 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H, H₇), 3.57 (dq, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.78-3.85 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.90 (ddd, J = 14.0, 6.9, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.10 (ddd, J = 14.0, 5.9, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.21 (dd, J = 12.0, 10.5 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 9.5 (q, C_{2'''}), 18.3 (t, C_{3'''}), 18.6 (t, C_{1'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 24.2 (t, C_{2''}), 31.1 (t, C_{1''}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.1 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 68.8 (d, C_{5''}),³⁴² 71.2 (d, C₅), 76.65 (d, C_{8a}), 76.73 (d, C₇), 84.3 (s, C_{4''}), 152.4 (s, C₂), 169.3 (s, C₄).

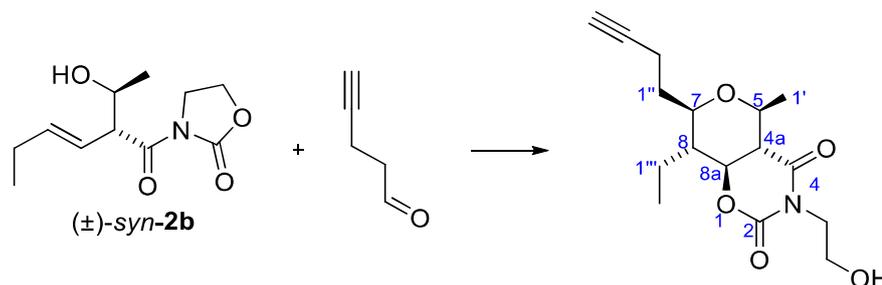
MS (EI) m/z (relative intensity): 308 (M – Me)⁺ (1), 256 (M – HC≡CCH₂CH₂CH₂)⁺ (25), 81 (48), 69 (100).

HRMS: calcd for C₁₇H₂₅NO₅ [(M)⁺]: 323.1733, found 323.1725.

³⁴² The multiplicity of this signal is revealed by the HSQCed spectrum, but not by the DEPTs experiments.



5.3.4.9.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-7-(But-3-yn-1-yl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (5f)**



Pent-4-yn-1-ol (1.4 mL, 14.59 mmol) was submitted to the general procedure for the PCC-based oxidation. Pent-4-ynal (613 mg, 51%) was obtained as a colourless oil and was used in the following reaction without purification by flash chromatography. Aldol **2b** (19 mg, 84 μ mol) and pent-4-ynal (10 mg, 0.12 mmol, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **5f** (16 mg, 60%, >95:5 dr).

Appearance: thick colourless oil.

RF: 0.20 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.48 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

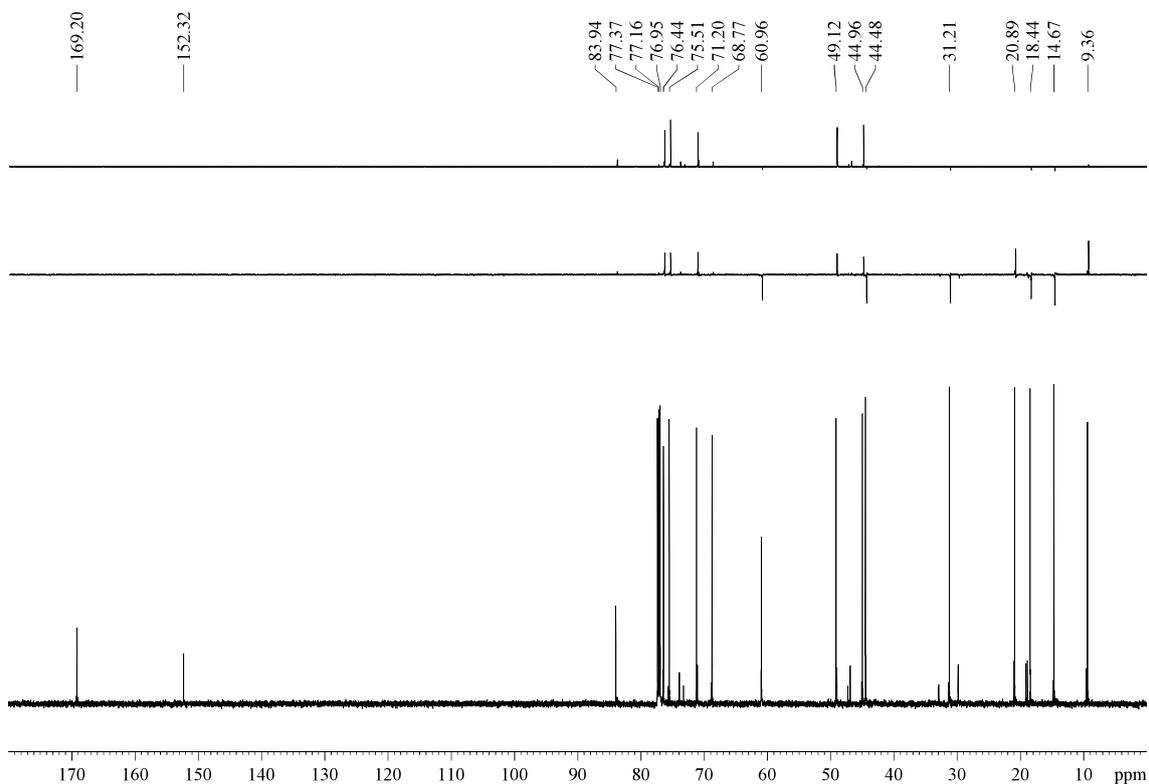
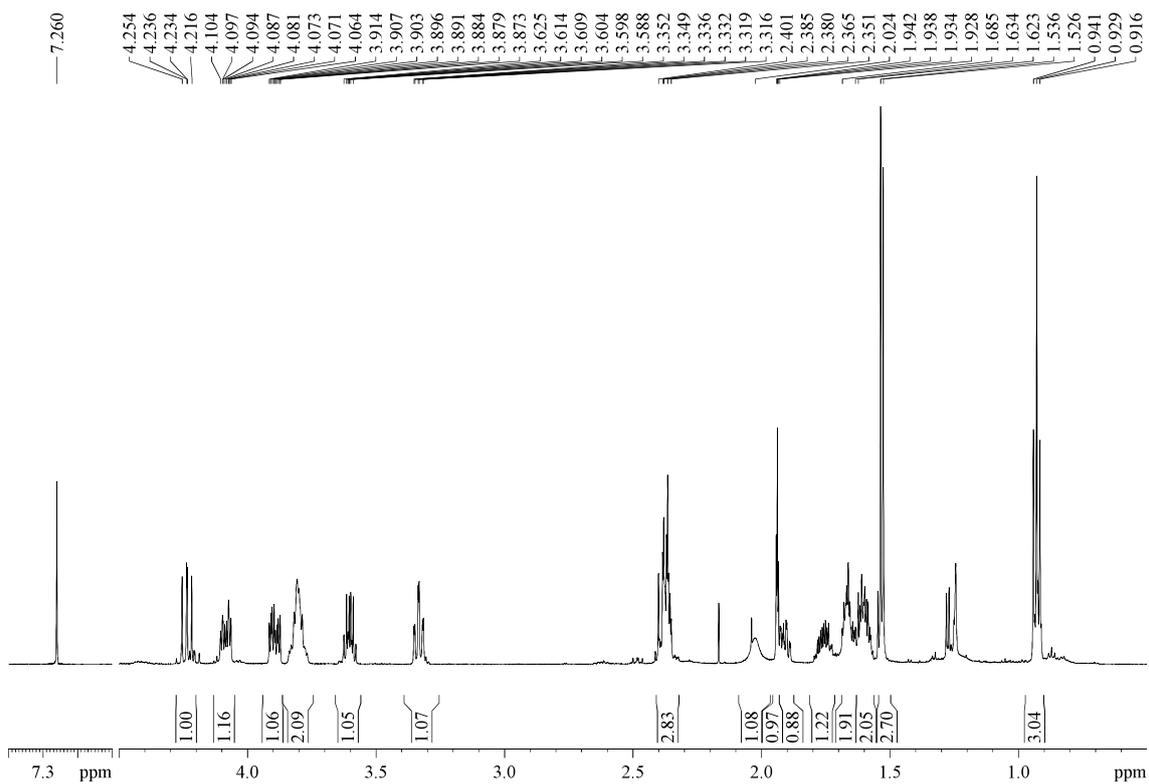
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.53 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.57-1.62 (m, 2H, H_{1''}, H_{1'''}), 1.63-1.69 (m, 1H, H₈), 1.73-1.79 (m, 1H, H_{1'''}), 1.89-1.93 (m, 1H, H_{1''}), 1.94 (t, J = 2.6 Hz, H_{4''}), 2.02 (br s, 1H, OH), 2.35-2.40 (m, 2H, H_{2''}), 2.38 (dd, J = 12.2, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.33 (td, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H, H₇), 3.60 (dq, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.77-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, J = 14.1, 6.9, 4.3 Hz, 1H, NCH₂), 4.08 (ddd, J = 14.2, 6.0, 4.5 Hz, 1H, NCH₂CH₂), 4.24 (dd, J = 12.1, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 9.4 (q, C_{2'''}), 14.7 (t, C_{2''}), 18.4 (t, C_{1'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 31.2 (t, C_{1''}), 44.5 (t, NCH₂CH₂), 45.0 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 68.8 (d, C_{4''}),³⁴³ 71.2 (d, C₅), 75.5 (d, C₇), 76.4 (d, C_{8a}), 83.9 (s, C_{3''}), 152.3 (s, C₂), 169.2 (s, C₄).

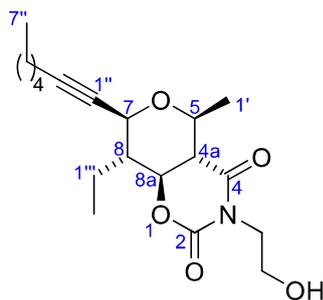
MS (EI) m/z (relative intensity): 310 (M + H)⁺ (1), 256 (M – HC≡CCH₂CH₂)⁺ (25), 81 (31), 69 (100).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃NO₅ [(M)⁺]: 309.1576, found 309.1575.

³⁴³ The multiplicity of this signal is revealed by the HSQCed spectrum, but not by the DEPTs experiments.



5.3.4.10.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-8-ethyl-7-(hept-1-yn-1-yl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5g)**



Aldol **2b** (26 mg, 0.12 mmol) and oct-2-ynal (27 μ L, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5g** (19 mg, 46%, 90:10 dr). Alternatively, aldol **2b** (41 mg, 0.18 mmol) and 1,1-diethoxyoct-2-yne (62 μ L, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5g** (25 mg, 39%, 90:10 dr).

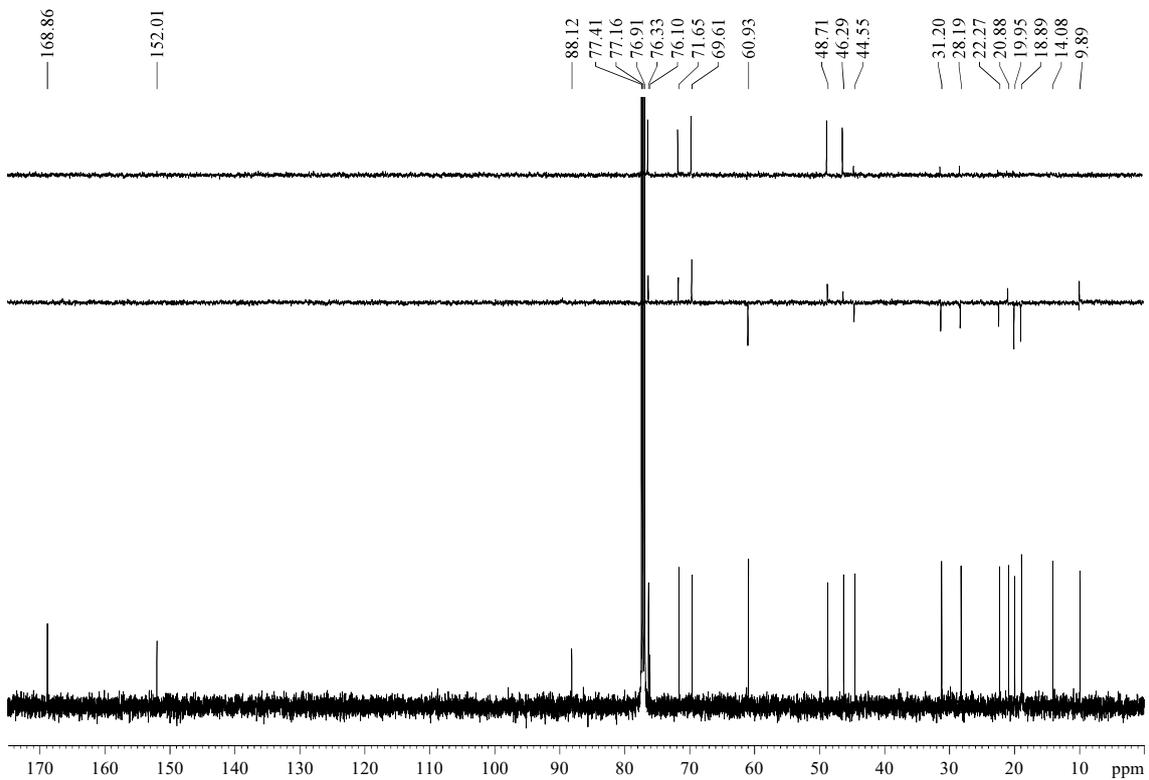
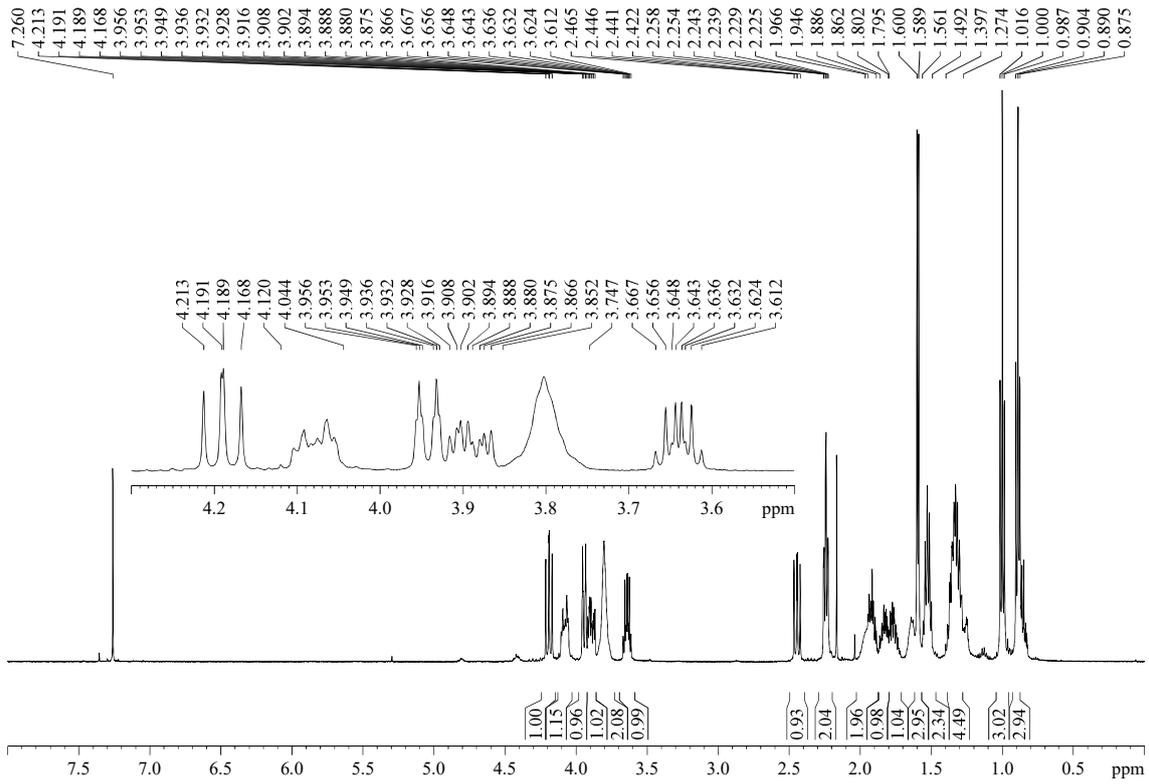
Appearance: yellowish solid.

R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

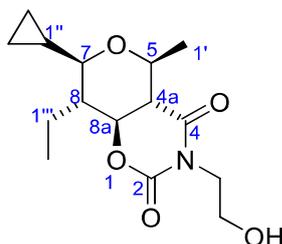
¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{7''}), 1.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27-1.40 (m, 4H, H_{5''}, H_{6''}), 1.49-1.56 (m, 2H, H_{4''}), 1.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H_{1'}), 1.72-1.80 (m, 1H, H_{1'''}), 1.80-1.86 (m, 1H, H_{1''''}), 1.89-1.95 (m, 1H, H₈), 1.97 (br s, 1H, OH), 2.24 (td, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 2H, H_{3''}), 2.44 (dd, $J = 11.9, 9.7$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.64 (dq, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H, H₅), 3.75-3.85 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, $J = 14.0, 6.9, 4.4$ Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.94 (dt, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H, H₇), 4.04-4.12 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.19 (dd, $J = 11.9, 10.8$ Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 9.9 (q, C_{2'''}), 14.1 (q, C_{7''}), 18.9 (t, C_{3''}), 20.0 (t, C_{1'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 22.3 (t, C_{6''}), 28.2 (t, C_{4''}), 31.2 (t, C_{5''}), 44.6 (t, NCH₂CH₂OH), 46.3 (d, C₈), 48.7 (d, C_{4a}), 60.9 (t, NCH₂CH₂OH), 69.6 (d, C₇), 71.7 (d, C₅), 76.1 (s, C_{1''}), 76.3 (d, C_{8a}), 88.1 (s, C_{2''}), 152.0 (s, C₂), 168.9 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₉NO₅Na [(M)⁺]: 374.1943, found 374.1951.



5.3.4.11.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-7-Cyclopropyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5h)**



Aldol **2b** (39 mg, 0.17 mmol) and cyclopropanecarbaldehyde (18 mg, 0.26 mmol, 1.5 equiv)³⁴⁴ was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **5h** (33 mg, 63%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

R_f: 0.19 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

mp 74 °C (from DCM/*n*-hexane).

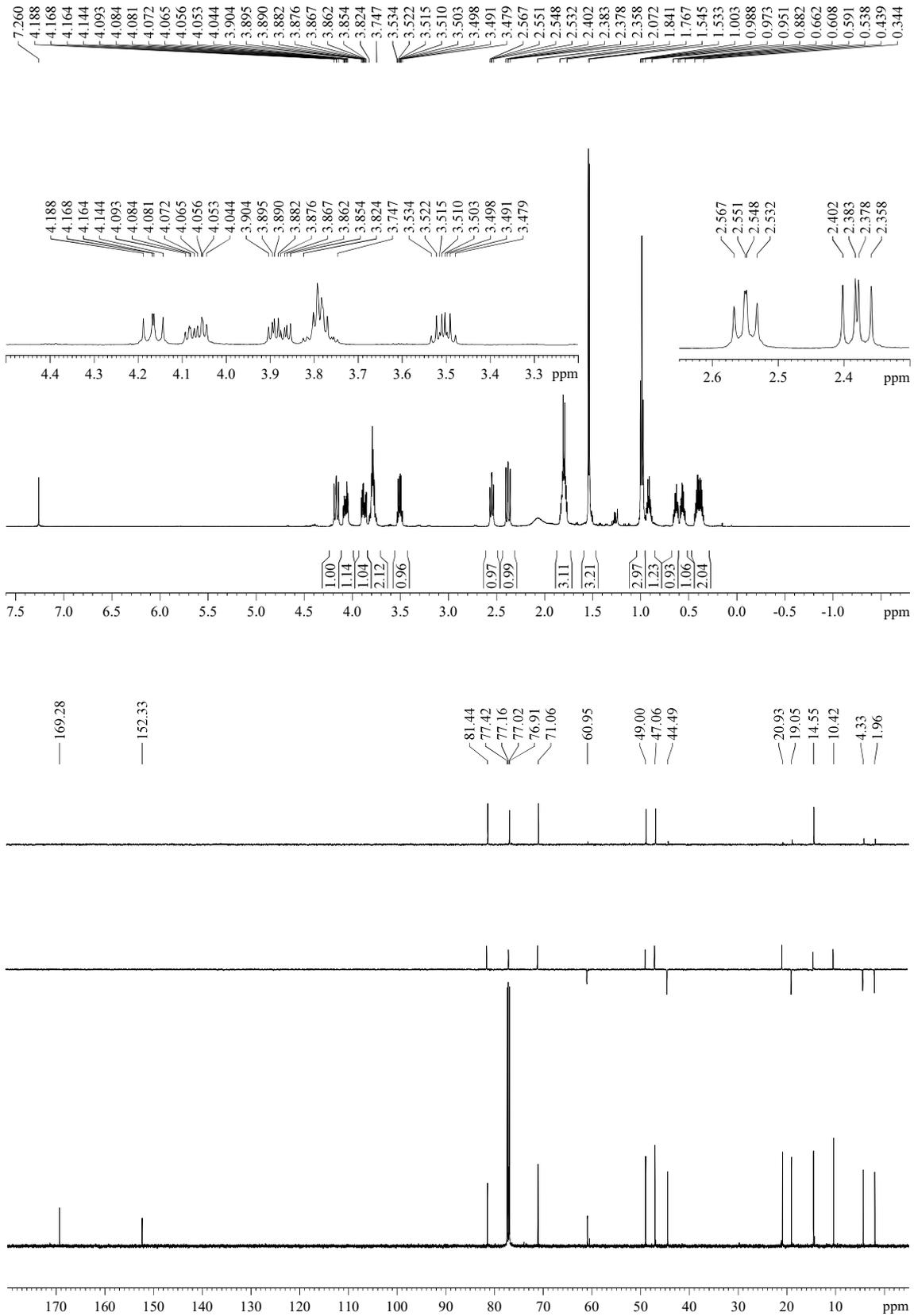
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.34-0.44 (m, 2H, C_{1''}-CH₂), 0.54-0.59 (m, 1H, C_{1''}-CH₂), 0.61-0.66 (m, 1H, C_{1''}-CH₂), 0.88-0.95 (m, 1H, H_{1'''}), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.77-1.84 (m, 3H, H₈, H_{1'''}), 2.07 (br s, 1H, OH), 2.38 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 2.55 (dd, *J* = 9.3, 8.1 Hz, 1H, H₇), 3.51 (dq, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.75-3.82 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.88 (ddd, *J* = 14.0, 6.7, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.07 (ddd, *J* = 14.0, 5.8, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.17 (dd, *J* = 12.1, 10.2 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 2.0 (t, C_{2'''}), 4.3 (t, C_{2'''}), 10.4 (q, C_{2'''}), 14.6 (d, C_{1''}), 19.1 (t, C_{1'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 47.1 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 71.1 (d, C₅), 77.0 (d, C_{8a}), 81.4 (d, C₇), 152.3 (s, C₂), 169.3 (s, C₄).

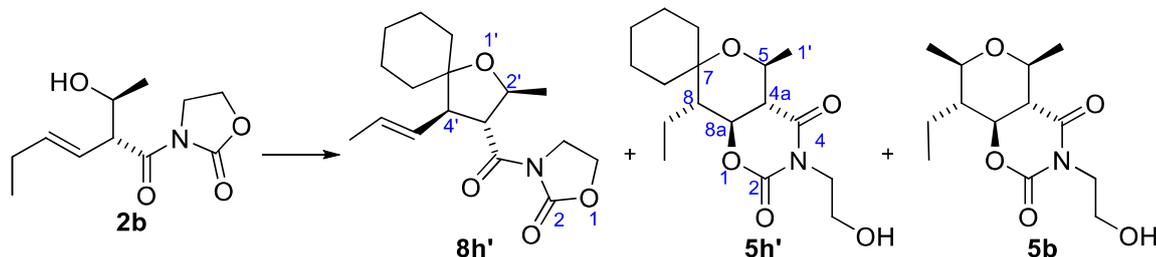
MS (EI) m/z (relative intensity): 297 (M)⁺ (6), 282 (M – Me)⁺ (2), 268 (M – Et)⁺ (1), 256 (M – cyclopropil)⁺ (2), 253 (M + 1 – CH₂CH₂OH)⁺ (7), 241 (M – cyclopropil – Me)⁺ (13), 211 (M – CH₂CH₂OH – cyclopropil)⁺ (2), 184 (M + 2 – CH₂CH₂OH – cyclopropil – Et)⁺ (10).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₃NO₅ [(M)⁺]: 297.1576, found 297.1574.

³⁴⁴ Cyclopropanecarbaldehyde is an apparently problematic aldehyde for the Prins cyclization due to the presence of an acid-sensitive motif, see (a) Smith, A. B., III; Simov, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3315-3318 (ref. 121c); (b) Poulter, D. C.; Winstein, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3650-3652 (ref. 205).



5.3.4.12.- (4a'S*,5'S*,8',8a'S*)-8'-Ethyl-3'-(2-hydroxyethyl)-5'-methyltetrahydro-2'H-spiro[cyclohexane-1,7'-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine]-2',4'(3'H)-dione (5h')



Aldol **2b** (30 mg, 0.13 mmol) and cyclohexanone (0.03 mL, 0.29 mmol, 2.2 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), THF **8h'** (7.8 mg, 19%, 80:20 dr), title compound **5h'** (10 mg, 23%, >95:5 dr) and previously described bicycle **5b** (8 mg, 45%, >95:5 dr).³⁴⁵

Appearance: colourless oil.

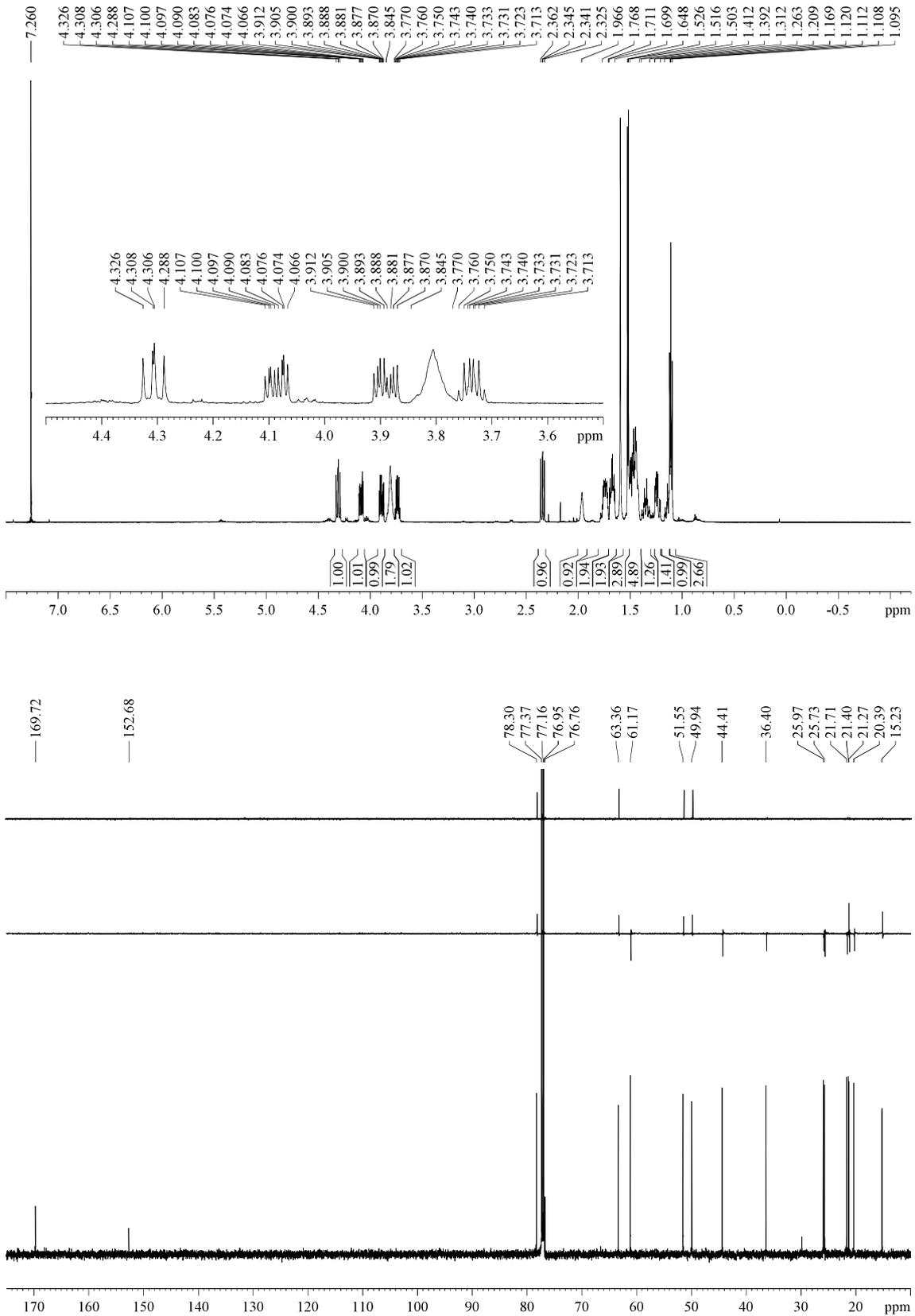
R_F: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.11-1.17 (m, 1H, Cy), 1.21-1.26 (m, 1H, Cy), 1.31-1.39 (m, 1H, Cy), 1.41-1.50 (m, 6H, H₈, 3xCy, 2xH_{1'''}), 1.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.65-1.70 (m, 2H, Cy), 1.71-1.77 (m, 2H, Cy), 1.97 (br s, 1H, OH), 2.34 (dd, *J* = 12.3, 9.9 Hz, 1H, H_{4a}), 3.74 (dq, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.77-3.85 (br m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, *J* = 14.1, 6.0, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (ddd, *J* = 14.1, 6.0, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.31 (dd, *J* = 12.1, 10.5 Hz, 1H, H_{8a}).

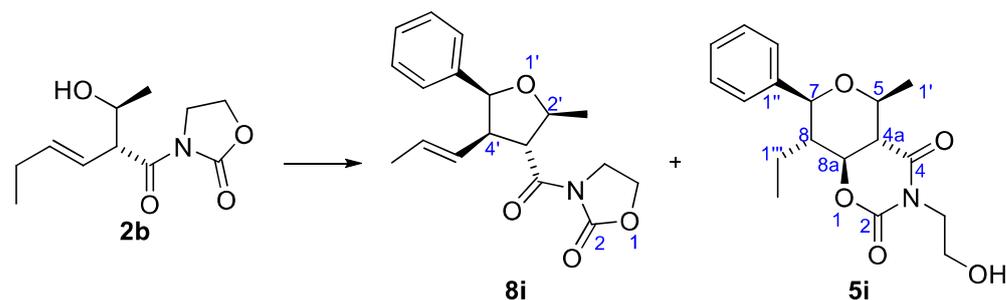
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 15.2 (q, C_{2'''}), 20.4 (t, Cy), 21.3 (t, Cy), 21.4 (q, C_{1'}), 21.7 (t, C_{1'''}), 25.7 (t, Cy), 26.0 (t, Cy), 36.4 (t, Cy), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 50.0 (d, C_{4a}), 51.6 (d, C₈), 61.2 (t, NCH₂CH₂OH), 63.4 (d, C₅), 76.8 (s, C₇), 78.3 (d, C_{8a}), 152.7 (s, C₂), 169.7 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₇H₂₇NO₅Na [(M + Na)⁺]: 348.1787, found 348.1792.

³⁴⁵ Description of compound **8h'** is given in section "5.3.7.1.- 3-((2S*,3R*,4R*)-2-Methyl-4-((E)-prop-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8h'**)".



5.3.4.13.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-7-phenyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5i)**



Aldol **2b** (110 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), THF **8i** (6 mg, 4%) and title compound **5i** (117 mg, 72%, >95:5 dr).³⁴⁶

Appearance: white solid.

R_F: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

mp 130 °C (from DCM/*n*-hexane).

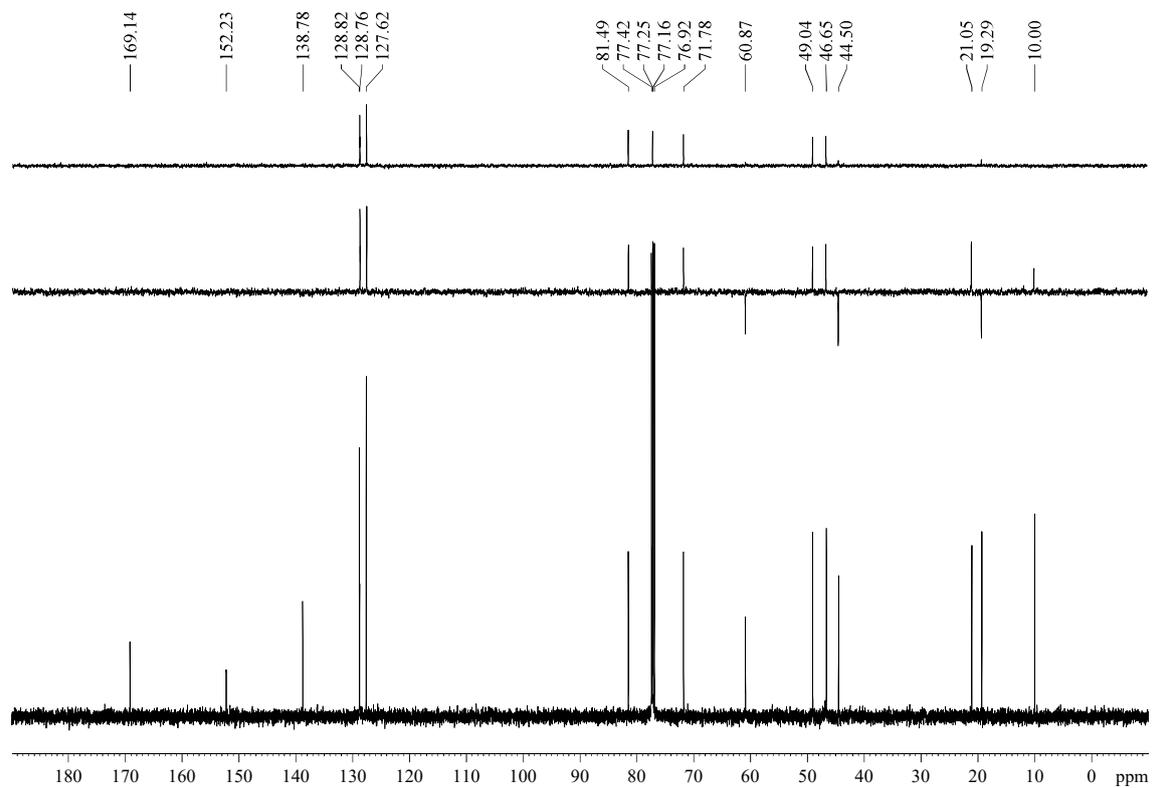
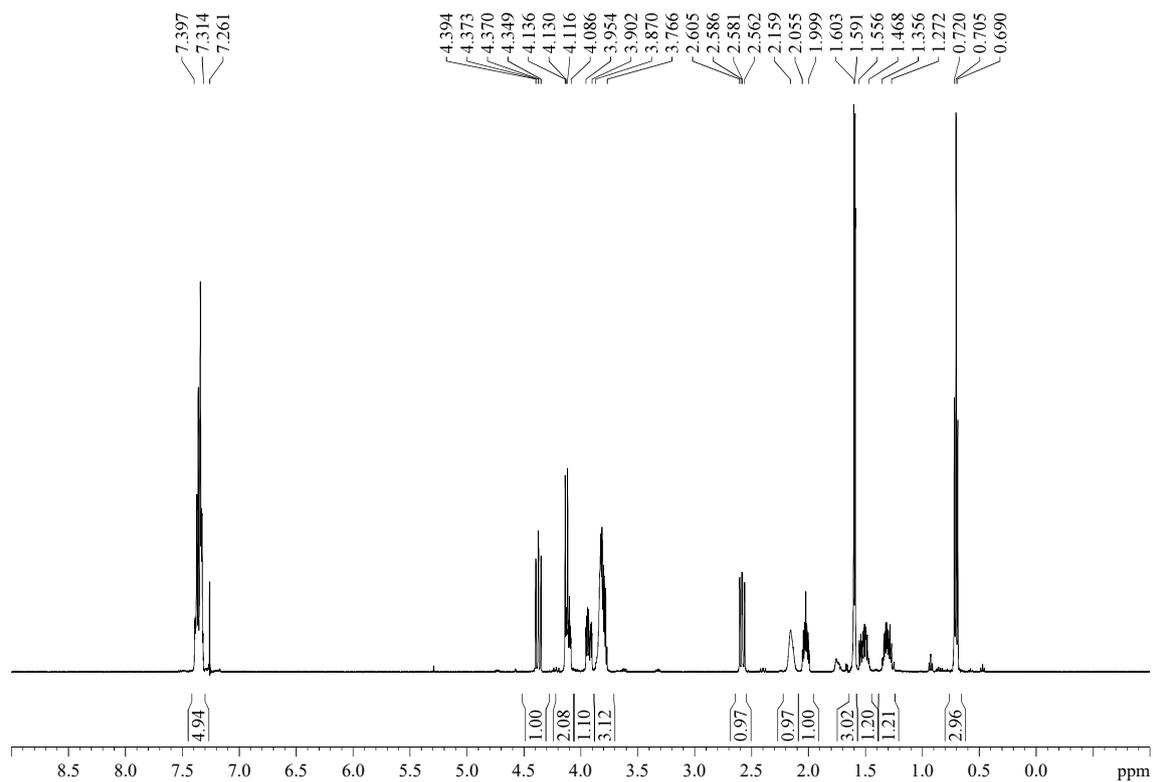
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27-1.36 (m, 1H, H_{1'''}), 1.47-1.56 (m, 1H, H_{1'''}), 1.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 2.00-2.06 (m, 1H, H₈), 2.16 (br s, 1H, OH), 2.58 (dd, *J* = 12.2, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 3.77-3.87 (m, 3H, H₅, NCH₂CH₂OH), 3.90-3.95 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09-4.13 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 4.37 (dd, *J* = 12.1, 10.5 Hz, 1H, H_{8a}), 7.31-7.40 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 10.0 (q, C_{2'''}), 19.3 (t, C_{1'''}), 21.1 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.7 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 60.9 (t, NCH₂CH₂OH), 71.8 (d, C₅), 77.2 (d, C_{8a}), 81.5 (d, C₇), 127.6 (d, 2C, Ph), 128.76 (d, Ph), 128.81 (d, 2C, Ph), 138.8 (s, Ph), 152.2 (s, C₂), 169.1 (s, C₄).

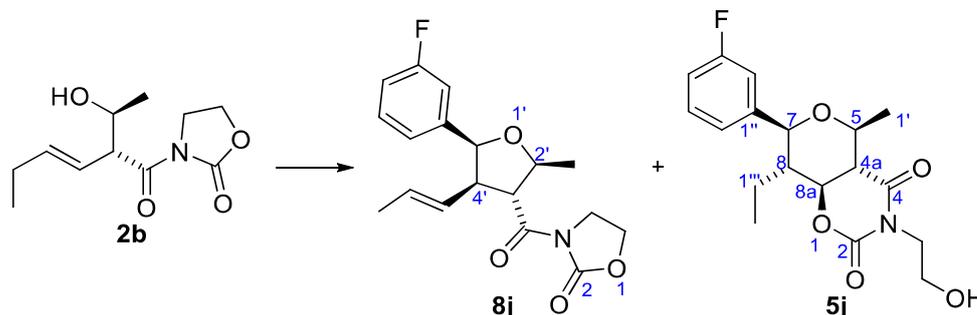
MS (EI) m/z (relative intensity): 334 (M + 1)⁺ (1), 333 (M)⁺ (6), 289 (M + 1 – CH₂CH₂OH)⁺ (17), 212 (M + 1 – CH₂CH₂OH – Ph)⁺ (1), 197 (M + 1 – CH₂CH₂OH – Me – Ph)⁺ (3), 183 (M + 1 – CH₂CH₂OH – Et – Ph)⁺ (3), 168 (M + 1 – CH₂CH₂OH – Et – Me – Ph)⁺ (2).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₃NO₅ [(M)⁺]: 333.1576, found 333.1561.

³⁴⁶ Description of compound **8i** is given in section “5.3.7.2.- 3-((2*S**,3*R**,4*R**,5*R**)-2-Methyl-5-phenyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8i**)”.



5.3.4.14.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-8-Ethyl-7-(3-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5j)**



Aldol **2b** (56 mg, 0.25 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), THF **8j** (7 mg, 8%) and title compound **5j** (56 mg, 64%, >95:5 dr).³⁴⁷

Appearance: thick colourless oil.

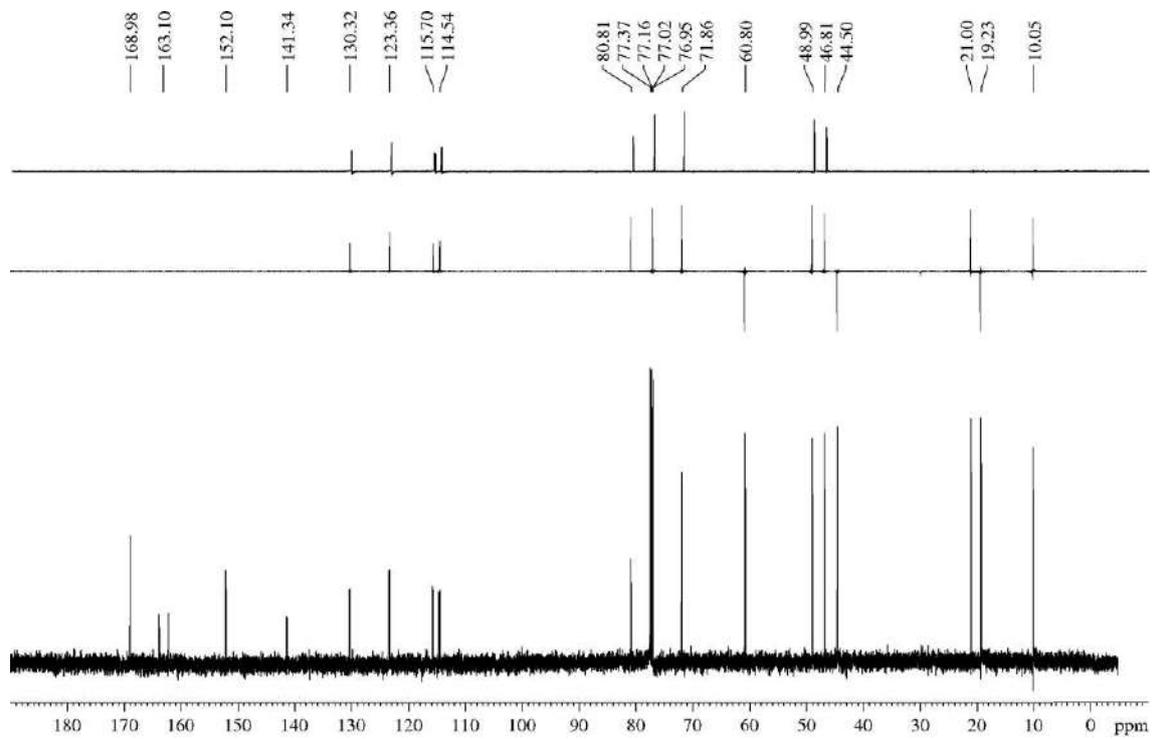
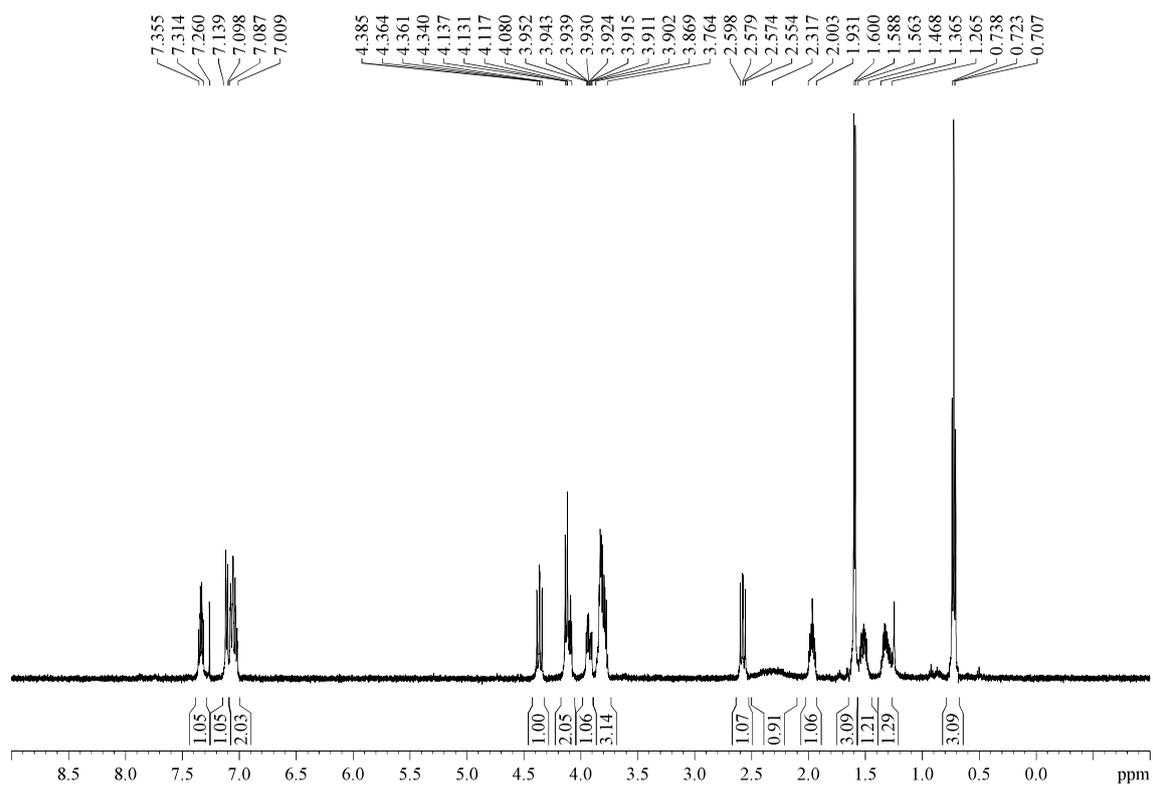
R_F: 0.18 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.30 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27-1.37 (m, 1H, H_{1'''}), 1.47-1.56 (m, 1H, H_{1'''}), 1.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H_{1'}), 1.93-2.00 (m, 1H, H₈), 2.32 (br s, 1H, OH), 2.58 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.76-3.87 (m, 3H, H₅, NCH₂CH₂OH), 3.93 (ddd, *J* = 14.0, 6.4, 4.7 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.08-4.13 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.13 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 4.36 (dd, *J* = 11.9, 10.5 Hz, 1H, H_{8a}), 7.01-7.09 (m, 2H, Ar), 7.10-7.14 (m, 1H, Ar), 7.31-7.36 (m, 1H, Ar).

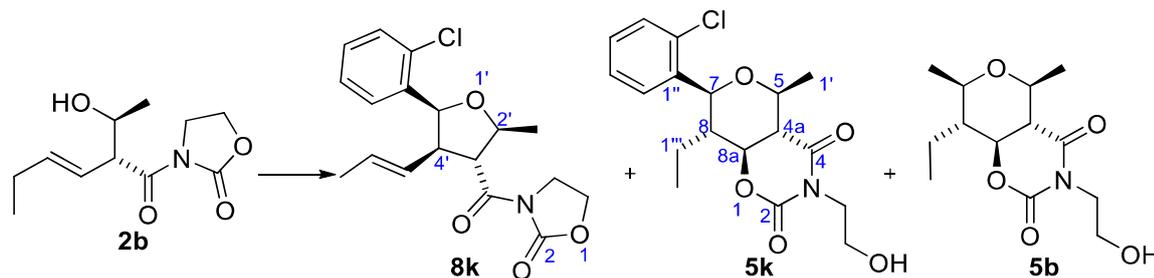
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 10.1 (q, C_{2'''}), 19.2 (t, C_{1'''}), 21.0 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.8 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 60.8 (t, NCH₂CH₂OH), 71.9 (d, C₅), 77.0 (d, C_{8a}), 80.8 (d, C₇), 114.6 (s, *J*_{C-F} = 21.8 Hz, Ar), 115.7 (d, *J*_{C-F} = 21.3 Hz, Ar), 123.4 (d, *J*_{C-F} = 2.7 Hz, Ar), 130.3 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz, Ar), 141.3 (s, *J*_{C-F} = 7.0 Hz, Ar), 152.1 (s, C₂), 163.1 (s, *J*_{C-F} = 246.8 Hz, Ar), 169.0 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₂NO₅FNa [(M + Na)⁺]: 374.1380, found 374.1383.

³⁴⁷ Description of compound **8j** is given in section “5.3.7.3.- 3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(3-fluorophenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8j**)”.



5.3.4.15.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-7-(2-chlorophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5k)**



Aldol **2b** (102 mg, 0.45 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), THF **8k** (25 mg, 16%, 80:20 dr), title compound **5k** (100 mg, 60%, >95:5 dr) and previously described bicycle **5b** (1 mg, 1%, >95:5 dr).³⁴⁸

Appearance: white solid.

R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

mp 153 °C (from DCM/*n*-hexane).

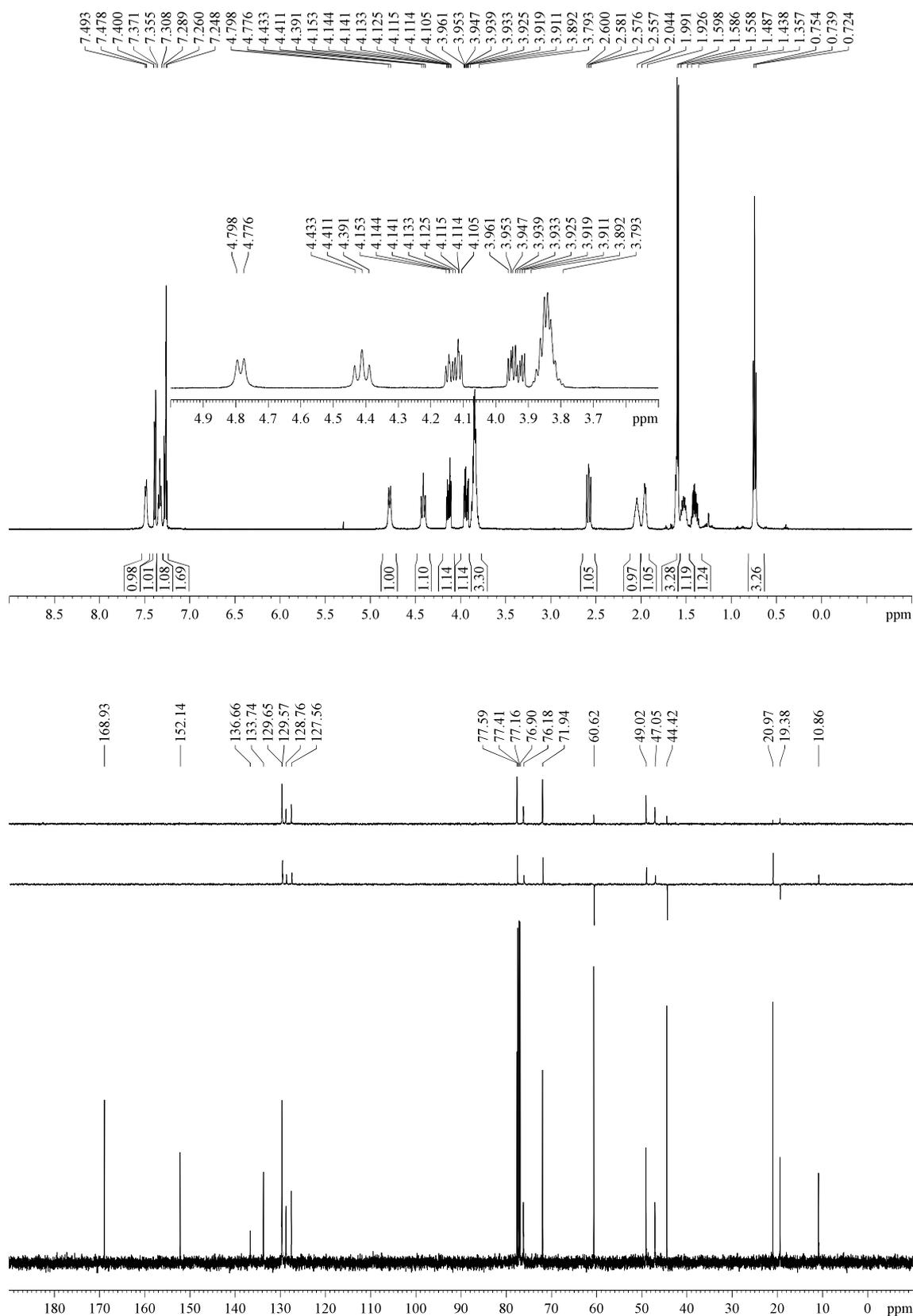
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.36-1.44 (m, 1H, H_{1'''}), 1.49-1.56 (m, 1H, H_{1'''}), 1.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H_{1'}), 1.93-1.99 (m, 1H, H₈), 2.04 (br s, 1H, OH), 2.58 (dd, *J* = 12.1, 9.9 Hz, 1H, H_{4a}), 3.79-3.89 (m, 3H, H₅, NCH₂CH₂OH), 3.94 (ddd, *J* = 14.1, 7.0, 4.3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.13 (ddd, *J* = 14.0, 6.0, 4.7 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.41 (dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 1H, H_{8a}), 4.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₇), 7.25-7.29 (m, 1H, Ar), 7.31-7.36 (m, 1H, Ar), 7.37-7.40 (m, 1H, Ar), 7.48-7.49 (m, 1H, Ar).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 10.9 (q, C_{2'''}), 19.4 (t, C_{1'''}), 21.0 (q, C_{1'}), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 47.1 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 60.6 (t, NCH₂CH₂OH), 71.9 (d, C₅), 76.2 (d, C₇), 77.6 (d, C_{8a}), 127.6 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 129.6 (d, Ar), 129.7 (d, Ar), 133.7 (s, Ar), 136.7 (s, Ar), 152.1 (s, C₂), 168.9 (s, C₄).

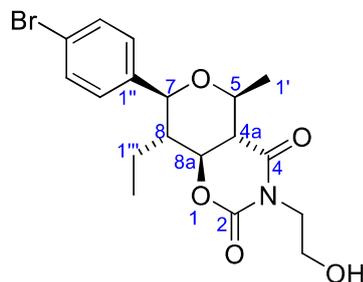
MS (EI) m/z (relative intensity): 368 (M + 1)⁺ (1), 367 (M)⁺ (2), 323 (M + 1 - CH₂CH₂OH)⁺ or (M - Et - Me)⁺ (6), 288 (M + 1 - CH₂CH₂OH - Cl)⁺ (1), 279 (M + 1 - CH₂CH₂OH - Et - Me)⁺ (2), 168 (M + 1 - Ar - CH₂CH₂OH - Et - Me)⁺ (8).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₂NO₅Cl [(M)⁺]: 367.1187, found 367.1199.

³⁴⁸ Description of compound **8k** is given in section "5.3.7.4.- 3-((2*S**,3*R**,4*R**,5*S**)-5-(2-Chlorophenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8k**)".



5.3.4.16.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-7-(4-Bromophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5I)**



Aldol **2b** (39 mg, 0.17 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), compound **5I** (48 mg, 68%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

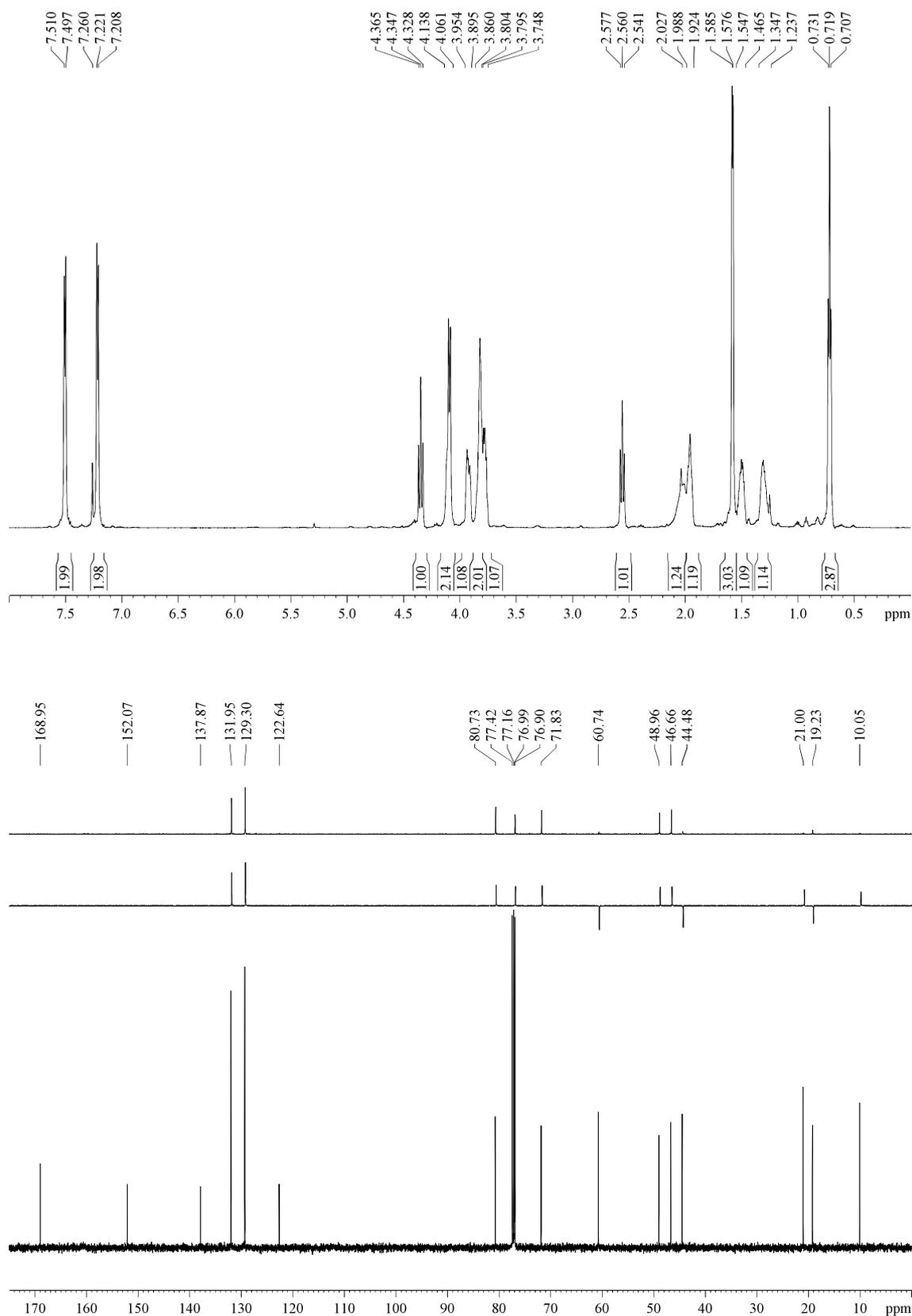
R_F: 0.14 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

mp 165 °C (from DCM/*n*-hexane).

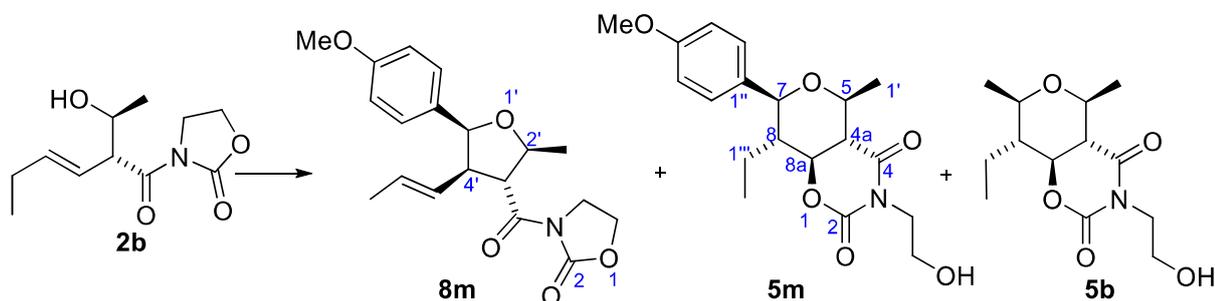
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.24-1.35 (m, 1H, H_{1'''}), 1.47-1.55 (m, 1H, H_{1'''}), 1.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, H_{1'}), 1.92-1.99 (m, 1H, H₈), 2.03 (br s, 1H, OH), 2.56 (dd, *J* = 10.7, 10.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.75-3.80 (m, 1H, H₅), 3.80-3.86 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.90-3.95 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.06-4.14 (m, 2H, H₇, NCH₂CH₂OH), 4.35 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H, H_{8a}), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{2''}), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{3''}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 10.1 (q, C_{2'''}), 19.2 (t, C_{1'''}), 21.0 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.7 (d, C₈), 49.0 (d, C_{4a}), 60.7 (t, NCH₂CH₂OH), 71.8 (d, C₅), 77.0 (d, C_{8a}), 80.7 (d, C₇), 122.6 (s, Ar), 129.3 (d, 2C, Ar), 132.0 (d, 2C, Ar), 137.9 (s, C_{1''}), 152.1 (s, C₂), 169.0 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₂⁷⁹BrNO₅Na [(⁷⁹M + Na)⁺]: 434.0579, found 434.0569.



5.3.4.17.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5m**)**



Aldol **2b** (119 mg, 0.53 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), THF **8m** (18 mg, 10%), title compound **5m** (119 mg, 63%, >95:5 dr) and previously described bicycle **5b** (8 mg, 12%, >95:5 dr).³⁴⁹

Appearance: thick yellowish oil.

RF: 0.18 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H₂^{'''}), 1.28-1.35 (m, 1H, H₁^{'''}), 1.45-1.55 (m, 1H, H₁^{'''}), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H₁[']), 1.98-2.06 (m, 2H, H₈, OH), 2.58 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.75-3.87 (m, 3H, H₅, NCH₂CH₂OH), 3.81 (s, 3H, MeO), 3.93 (ddd, J = 13.9, 6.7, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H₇), 4.12 (ddd, J = 14.0, 5.9, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.35 (dd, J = 12.1, 10.7 Hz, 1H, H_{8a}), 6.89-6.91 (m, 2H, Ar), 7.25-7.27 (m, 2H, Ar).

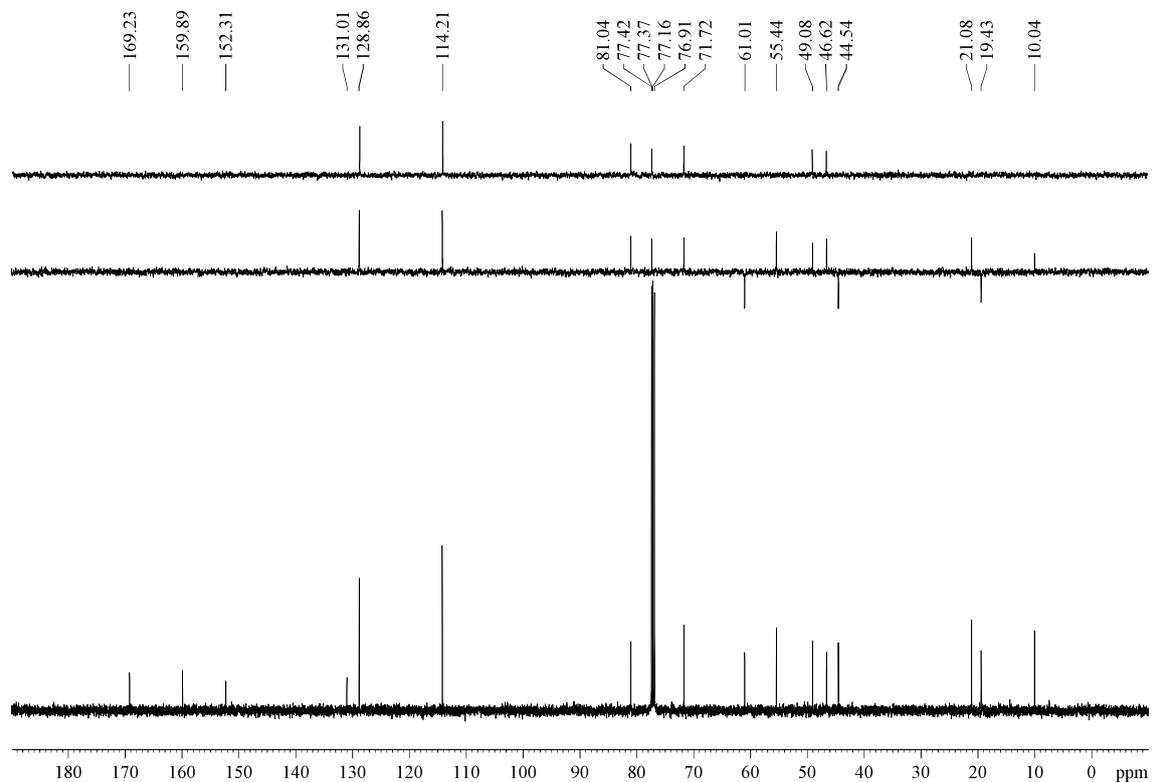
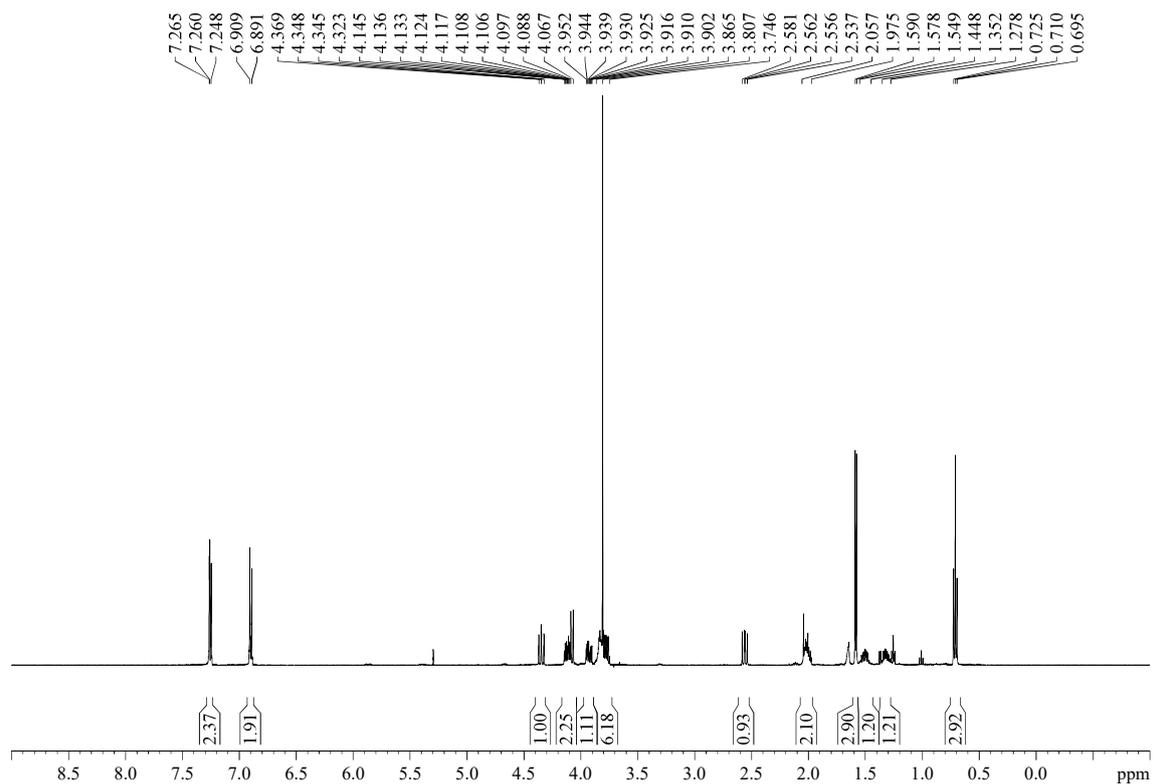
¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl₃): 10.0 (q, C₂^{'''}), 19.4 (t, C₁^{'''}), 21.1 (q, C₁[']), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.6 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 55.4 (q, MeO), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 71.7 (d, C₅), 77.4 (d, C_{8a}), 81.0 (d, C₇), 114.2 (d, 2C, Ar), 128.9 (d, 2C, Ar), 131.0 (s, C₁^{''}), 152.3 (s, C₂), 159.9 (s, Ar),³⁵⁰ 169.2 (s, C₄).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 364 (M + 1)⁺ (17), 363 (M)⁺ (77), 345 (M – H₂O)⁺ (1), 333 (M – MeO)⁺ (1), 348 (M – Me)⁺ (1), 318 (M – CH₂CH₂OH)⁺ (1), 258 (M + 2 – Ar)⁺ (2), 183 (M – 1 – Ar – CH₂CH₂OH – Et)⁺ (5), 121 (100).

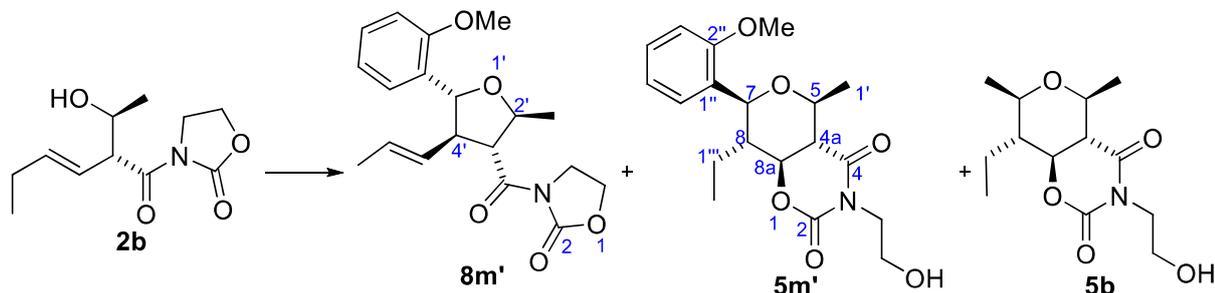
HRMS: calcd for C₁₉H₂₅NO₆ [(M)⁺]: 363.1682, found 363.1683.

³⁴⁹ Description of compound **8m** is given in section “5.3.7.5.- 3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8m**)”.

³⁵⁰ In the ESI of our publication about the EAP protocol, δ = 159.9 ppm was erroneously assigned to C₂ and δ = 152.3 ppm was erroneously assigned to the aromatic carbon.



5.3.4.18.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*m*')**



Aldol **2b** (54 mg, 0.24 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), THF **8m'** (16 mg, 20%, 80:20 dr), title compound **5m'** (17 mg, 20%, >95:5 dr) and previously described bicycle **5b** (3 mg, 10%, >95:5 dr).³⁵¹

Appearance: thick colourless oil.

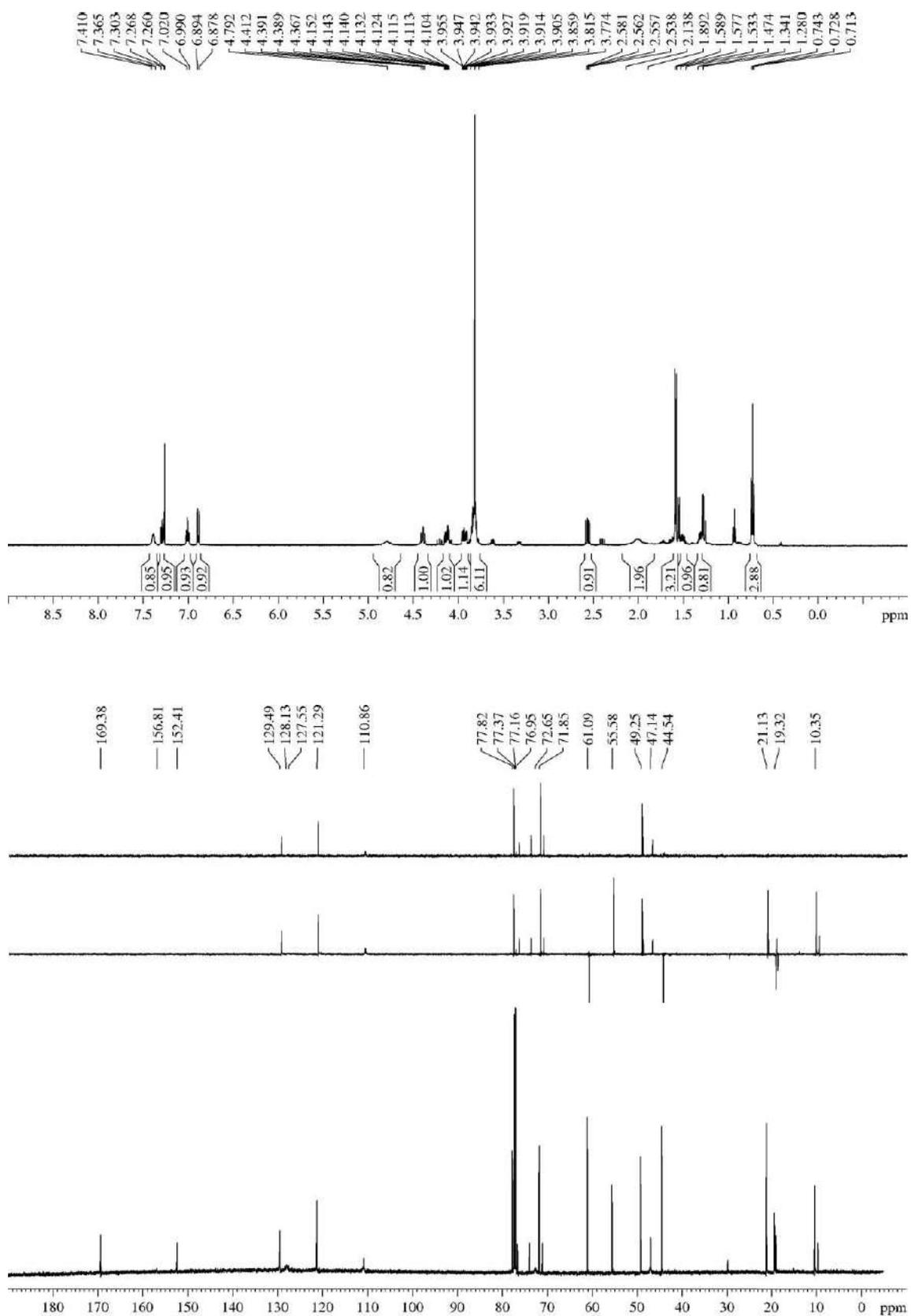
R_F: 0.28 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.28-1.34 (m, 1H, H_{1'''}), 1.47-1.53 (m, 1H, H_{1'''}), 1.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.89-2.14 (m, 2H, H₈, OH), 2.56 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.77-3.86 (m, 3H, H₅, NCH₂CH₂OH), 3.81 (s, 3H, MeO), 3.93 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 4.3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.13 (ddd, *J* = 14.0, 5.8, 4.3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.39 (dd, *J* = 11.6, 10.9 Hz, 1H, H_{8a}), 4.79 (br s, 1H, H₇), 6.88-6.89 (m, 1H, Ar), 6.99-7.02 (m, 1H, Ar), 7.27-7.30 (m, 1H, Ar), 7.37-7.41 (m, 1H, Ar).

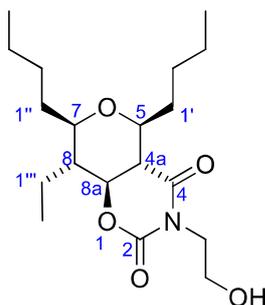
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 10.3 (q, C_{2'''}), 19.3 (t, C_{1'''}), 21.1 (q, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 47.1 (d, C₈), 49.2 (d, C_{4a}), 55.6 (q, MeO), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 71.9 (d, C₅), 72.7 (d, C₇), 77.8 (d, C_{8a}), 110.9 (d, C_{3'''}), 121.3 (d, C_{5'''}), 127.6 (s, C_{1'''}), 128.1 (d, C_{6'''}), 129.5 (d, C_{4'''}), 152.4 (s, C₂), 156.8 (s, C_{2''}), 169.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₅NO₆Na [(M + Na)⁺]: 386.1580, found 386.1589.

³⁵¹ Description of compound **8m'** is given in section "5.3.7.6.- 3-((2*S**,3*R**,4*R**,5*R**)-5-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8m'**)".



5.3.4.19.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5n)**



Aldol **2c** (105 mg, 0.39 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5n** (91 mg, 66%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.56 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

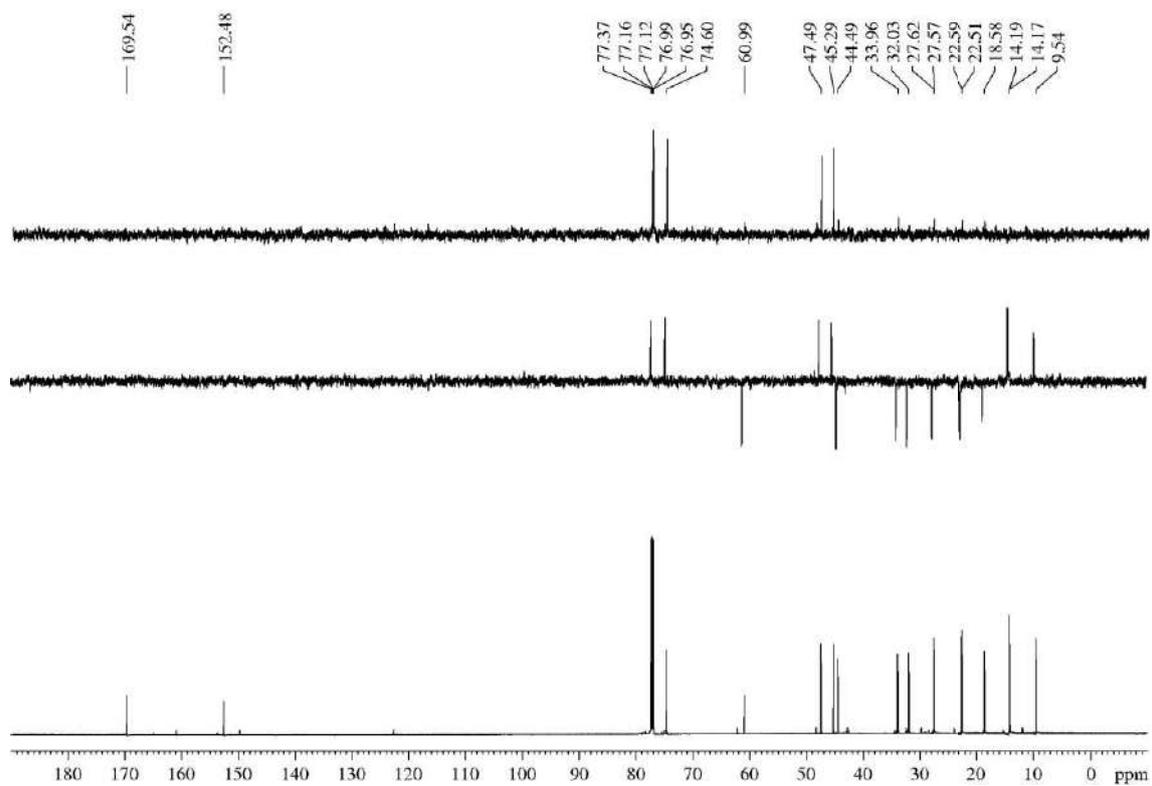
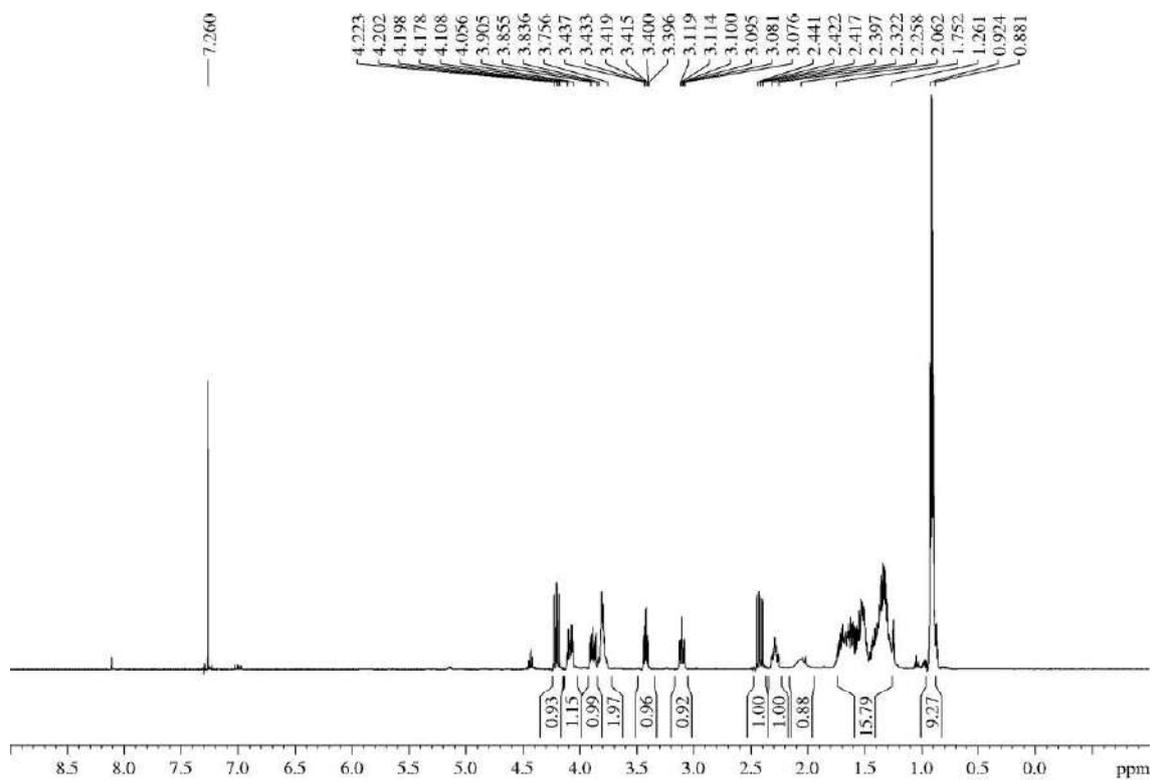
mp 58 °C (from DCM/*n*-hexane).

$[\alpha]_D^{25}$ 0 (*c* 2.1, CHCl₃)

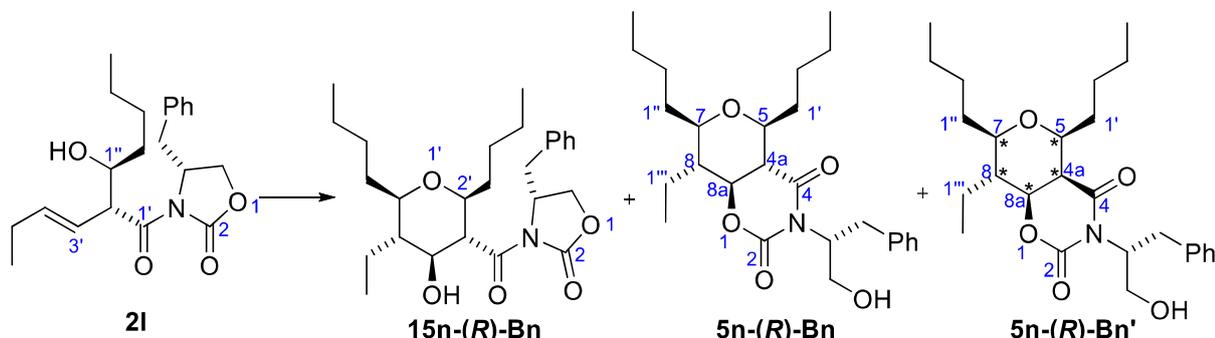
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88-0.92 (m, 9H, 3xCH₃), 1.26-1.75 (m, 14H, H₈, 1xH_{1'}, 6xCH₂), 2.06 (br s, 1H, OH), 2.26-2.32 (m, 1H, H_{1'}), 2.42 (dd, *J* = 12.0, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.10 (td, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, H₇), 3.42 (td, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.86-3.91 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.06-4.11 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.20 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.5 (q, C_{2'''}), 14.17 (q, C_{4'} or C_{4''}), 14.19 (q, C_{4'} or C_{4''}), 18.6 (t, C_{1'''}), 22.5 (t, C_{3'} or C_{3''}), 22.6 (t, C_{3'} or C_{3''}), 27.57 (t, C_{2'} or C_{2''}), 27.62 (t, C_{2'} or C_{2''}), 32.0 (t, C_{1''}), 34.0 (t, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.3 (d, C₈), 47.5 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 74.6 (d, C₅), 77.0 (d, C_{8a}), 77.1 (d, C₇), 152.5 (s, C₂), 169.5 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2248.



5.3.4.20.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*n*-(*R*)-Bn) and (4a*R,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5,7-dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*n*-(*R*)-Bn')**



Aldol **21** (257 mg, 0.72 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization (it was employed 0.46 mL of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 5.2 equiv) and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), 3-(*N*-acyloxazolidin-2-one)-THP **15n-(*R*)-Bn** (38 mg, 12%, 80:20 dr)³⁵² and bicycles **5n-(*R*)-Bn** (143 mg, 45%, >95:5 dr) and **5n-(*R*)-Bn'** (20 mg, 6%, >95:5 dr).³⁵³

(4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5n-(*R*)-Bn**):

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.32 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

$[\alpha]_D^{25} -51.9$ (*c* 1.0, CHCl_3).

¹H-NMR (600 MHz, δ , C_6D_6 , T = 320 K): 0.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{4''}$), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{4''}$), 1.13-1.59 (m, 14H, H_8 , 1x $\text{H}_{1'}$, 2x H_2 , 2x H_3 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_7$, 2x $\text{H}_{1''}$), 1.89-1.94 (m, 1H, H_{4a}), 2.30-2.36 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.62-2.65 (m, 1H, H_7), 2.68 (br s, 1H, OH), 2.89 (dt, $J = 13.8, 5.7$ Hz, 1H, 1x CH_2Ph), 3.03 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H, H_5), 3.23 (dd, $J = 13.8, 11.2$ Hz, 1H, 1x CH_2Ph), 3.27 (br s, 1H, H_{8a}), 3.76-3.80 (m, 1H, 1x CH_2OH), 4.14 (dt, $J = 11.4, 7.6$ Hz, 1H, 1x CH_2OH), 5.18-5.24 (m, $\text{NCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$), 6.99-7.02 (m, 1H, Ph), 7.09-7.13 (m, 2H, Ph), 7.15-7.18 (m, 2H, Ph).

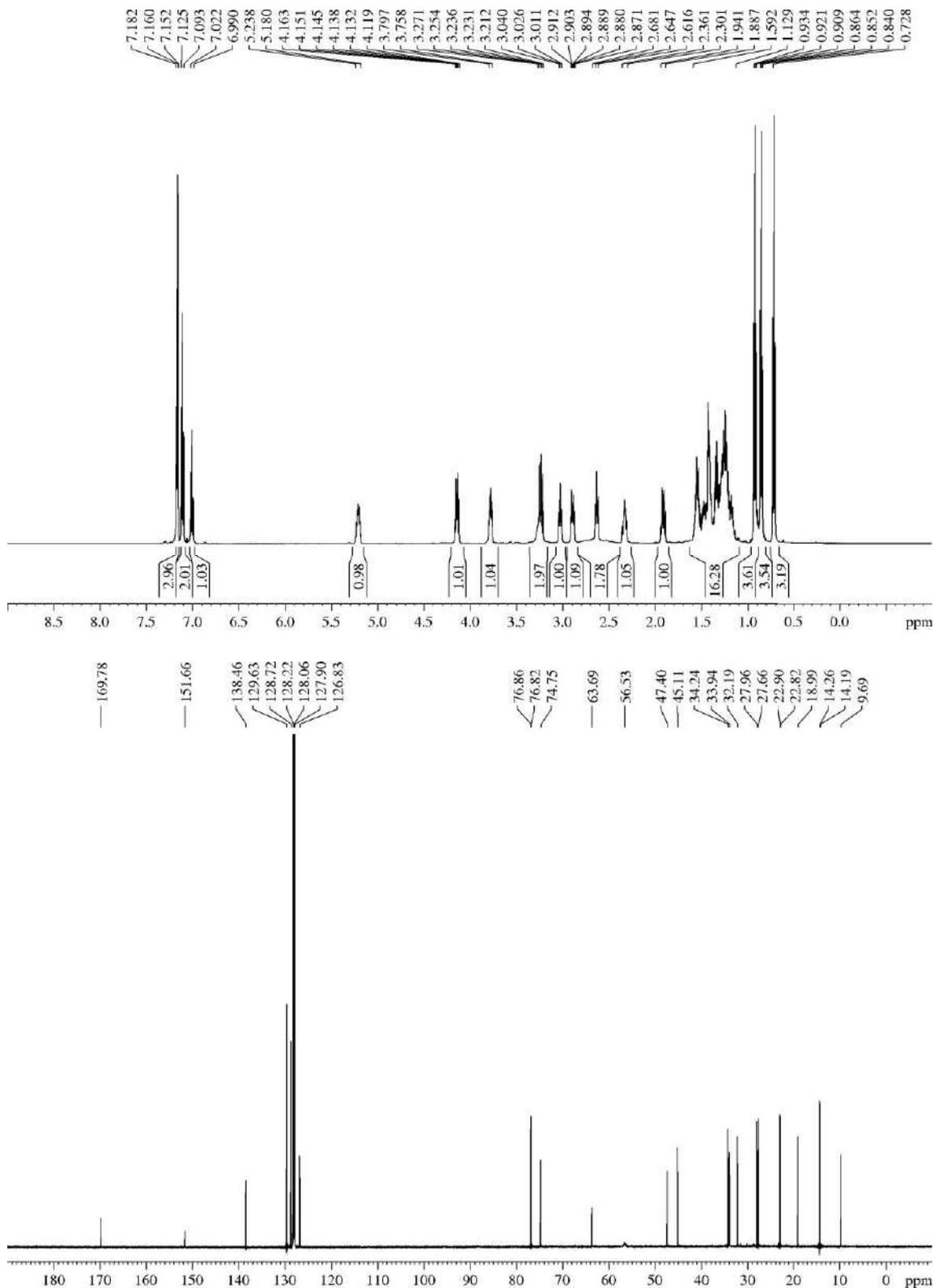
¹³C-NMR (150 MHz, δ , C_6D_6 , T = 320 K): 9.7 (q, $\text{C}_{2''}$), 14.2 (q, $\text{C}_{4'}$ or $\text{C}_{4''}$), 14.3 (q, $\text{C}_{4'}$ or $\text{C}_{4''}$), 19.0 (t, $\text{C}_{1''}$), 22.8 (t, $\text{C}_{3'}$ or $\text{C}_{3''}$), 22.9 (t, $\text{C}_{3'}$ or $\text{C}_{3''}$), 27.7 (t, $\text{C}_{2'}$ or $\text{C}_{2''}$), 28.0 (t, $\text{C}_{2'}$ or $\text{C}_{2''}$), 32.2 (t, $\text{C}_{1''}$), 33.9 (t, CH_2Ph), 34.2 (t, $\text{C}_{1'}$), 45.1 (d, C_8), 47.4 (d, C_{4a}), 56.5 (d, $\text{NCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$), 63.7 (t, CH_2OH), 74.8 (d, C_5), 76.8 (d, C_{8a}), 76.9 (d, C_7), 126.8 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 138.5 (s, Ph), 151.7 (s, C_2), 169.8 (s, C_4).

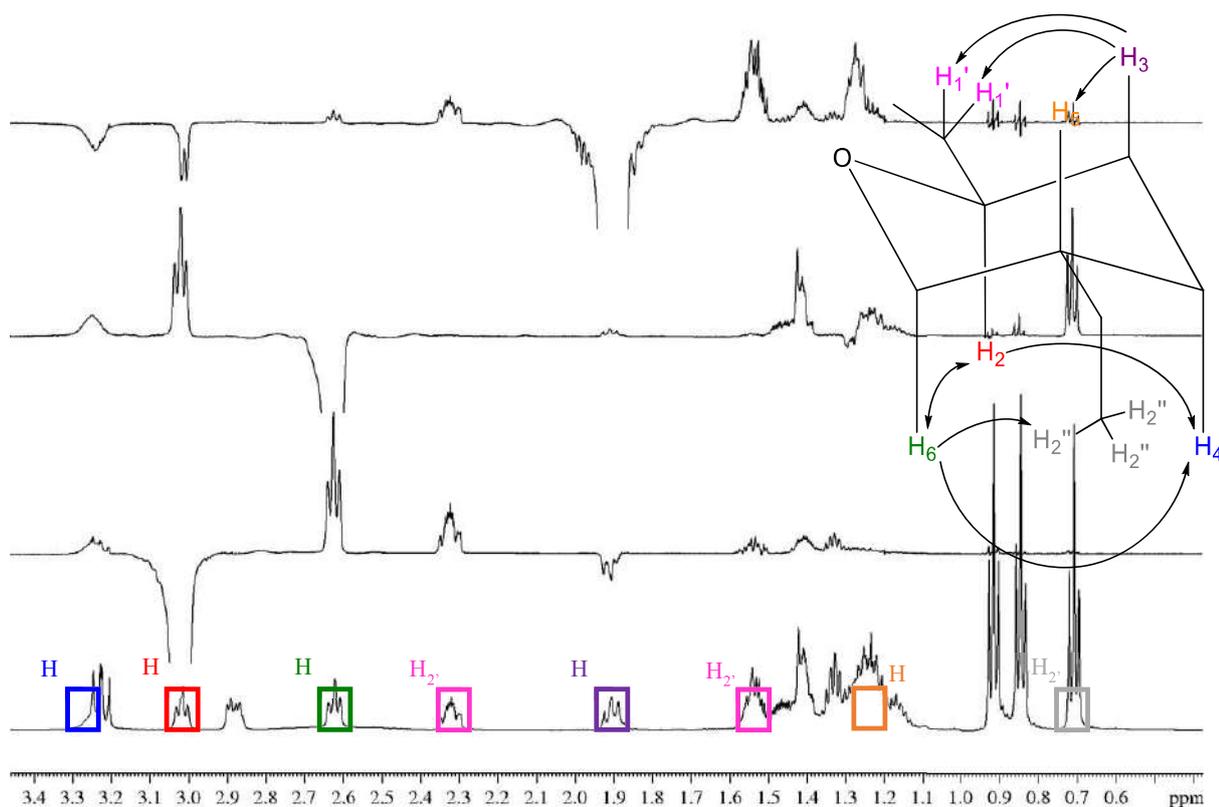
³⁵² GOESY analysis reveals that the majority diastereomer shows an all-*trans* stereochemistry, whereas it seems that the minority diastereomer owns the opposite stereochemistry in $\text{C}_{4'}$, C_5 and C_6 .

³⁵³ Description of compound **15n-(*R*)-Bn** is given in section "5.3.18.3.- (*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,6-dibutyl-5-ethyl-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15n-(*R*)-Bn**)".

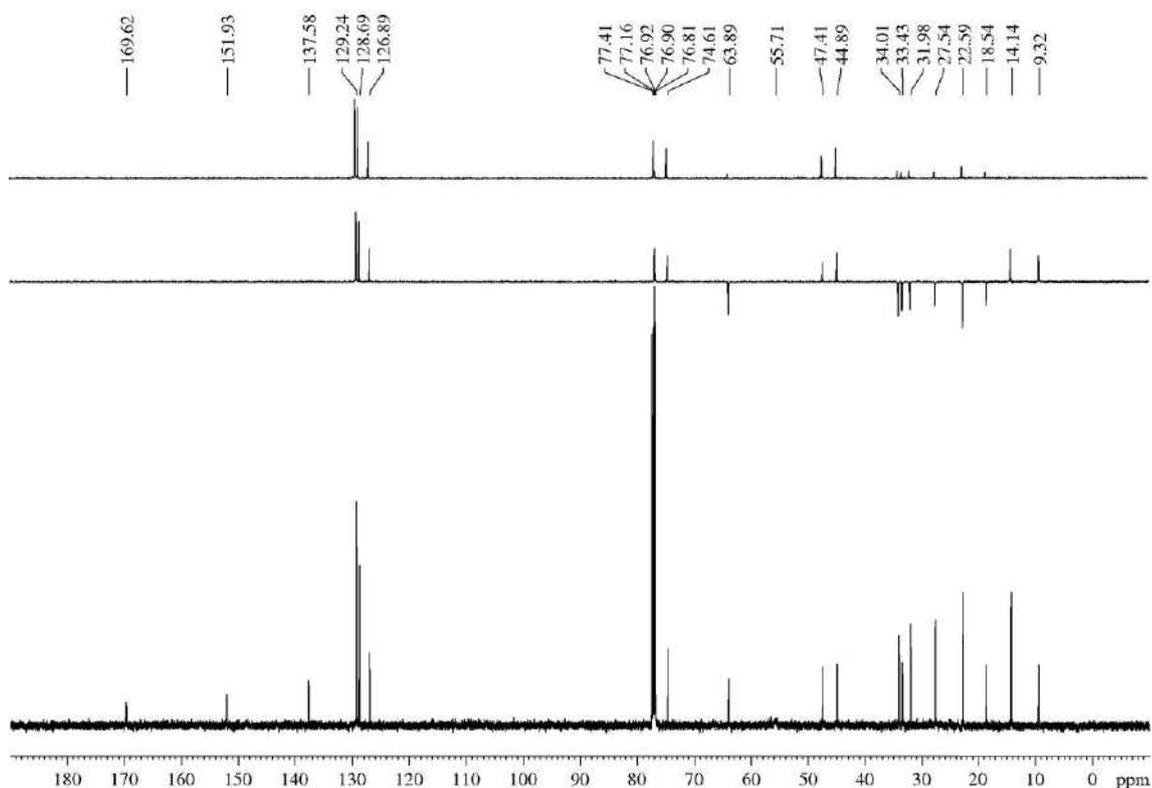
MS (EI) m/z (relative intensity): 446 ($M + 1$)⁺ (6), 445 (M)⁺ (3), 388 ($M - \text{Bu}$)⁺ (2), 312 ($M + 2 - \text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (63), 268 ($M - \text{N}(\text{CO})\text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (4), 226 ($M + 2 - \text{N}(\text{CO})(\text{CO}_2)\text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (97), 134 ($\text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH} - 1$)⁺ (100).

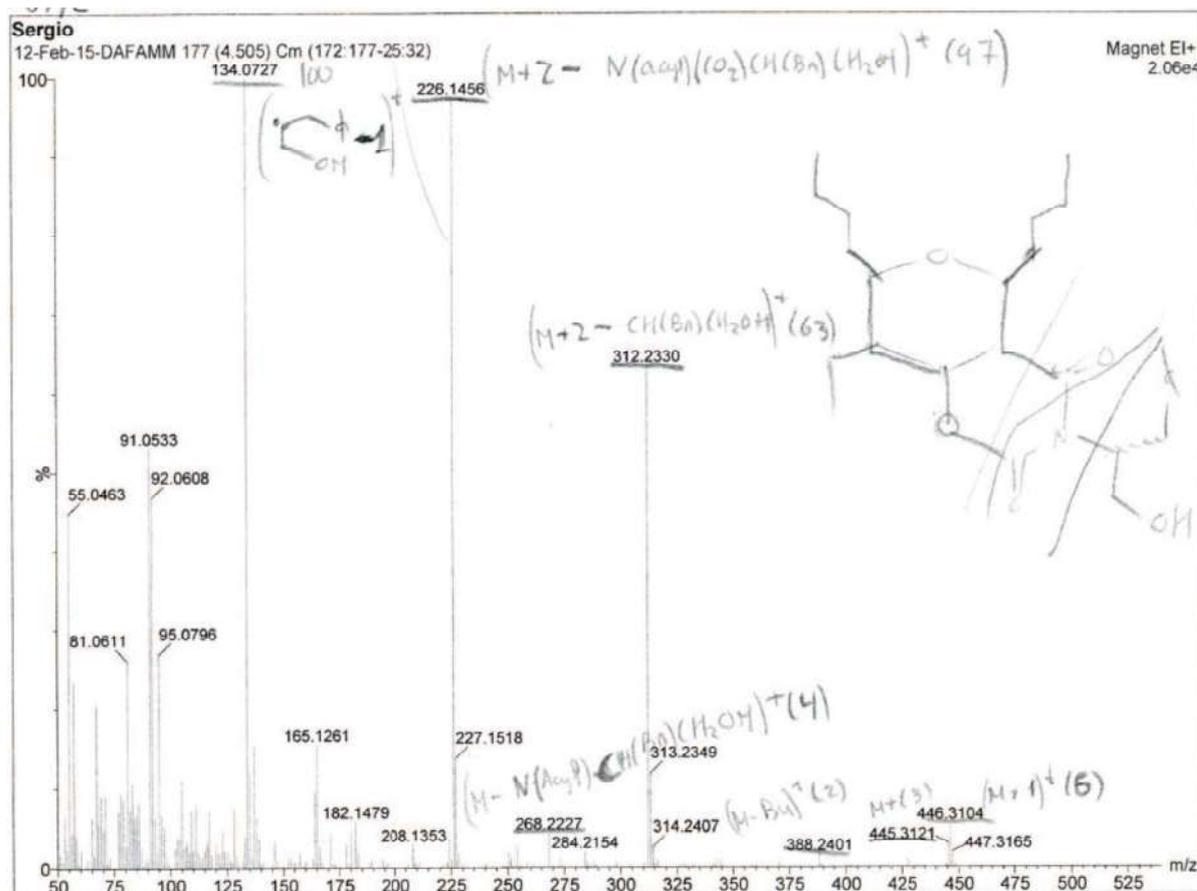
HRMS: calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}$ [$M + \text{Na}$]⁺: 468.2726, found 468.2718; calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ [M]⁺: 445.2828, found 445.2848.



Detailed GOESY in C_6D_6 at $T = 320$ K

^{13}C -NMR (125 MHz, δ , $CDCl_3$): 9.3 (q, $C_{2''}$), 14.1 (q, 2C, $C_{4'}$, $C_{4''}$), 18.5 (t, $C_{1''}$), 22.6 (t, 2C, $C_{3'}$, $C_{3''}$), 27.5 (t, 2C, $C_{2'}$, $C_{2''}$), 32.0 (t, $C_{1'}$), 33.4 (t, \underline{CH}_2Ph), 34.0 (t, $C_{1'}$), 44.9 (d, C_8), 47.4 (d, C_{4a}), 55.7 (d, $NCH(Bn)CH_2OH$), 63.9 (t, \underline{CH}_2OH), 74.6 (d, C_5), 76.8 (d, C_{8a}), 76.9 (d, C_7), 126.9 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.2 (d, 2C, Ph), 137.6 (s, Ph), 151.9 (s, C_2), 169.6 (s, C_4).





Multiple Mass Analysis: 180 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

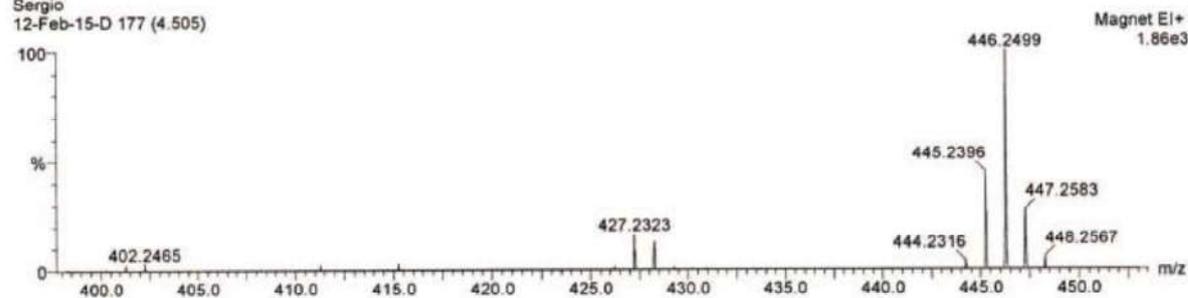
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

1634 formula(e) evaluated with 33 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 26-26 H: 10-41 N: 0-1 O: 0-5

Sergio
12-Feb-15-D 177 (4.505)



Minimum: 2.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
447.3037	3.82	447.2985	5.2	11.6	7.0	C26 H41 N O5
447.2995	5.60	447.2985	1.0	2.2	7.0	C26 H41 N O5
447.2954	7.92	447.2985	-3.1	-6.9	7.0	C26 H41 N O5
447.2913	8.78	447.2985	-7.2	-16.1	7.0	C26 H41 N O5
446.2993	31.50	446.2906	8.7	19.5	7.5	C26 H40 N O5
446.2951	38.40	446.2906	4.5	10.1	7.5	C26 H40 N O5
446.2910	45.88	446.2906	0.4	0.9	7.5	C26 H40 N O5 $(M+H)^+$
446.2869	53.74	446.2906	-3.7	-8.3	7.5	C26 H40 N O5
446.2828	58.91	446.2906	-7.8	-17.5	7.5	C26 H40 N O5
445.2888	13.46	445.2828	6.0	13.5	8.0	C26 H39 N O5
445.2848	17.39	445.2828	2.0	4.5	8.0	C26 H39 N O5 $(M)^+$
445.2807	22.67	445.2828	-2.1	-4.7	8.0	C26 H39 N O5
445.2766	25.74	445.2828	-6.2	-13.9	8.0	C26 H39 N O5

(4a*R**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5,7-dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5n-(*R*)-Bn'**):

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

$[\alpha]_D^{25} +9.9$ (*c* 1.0, CHCl₃).

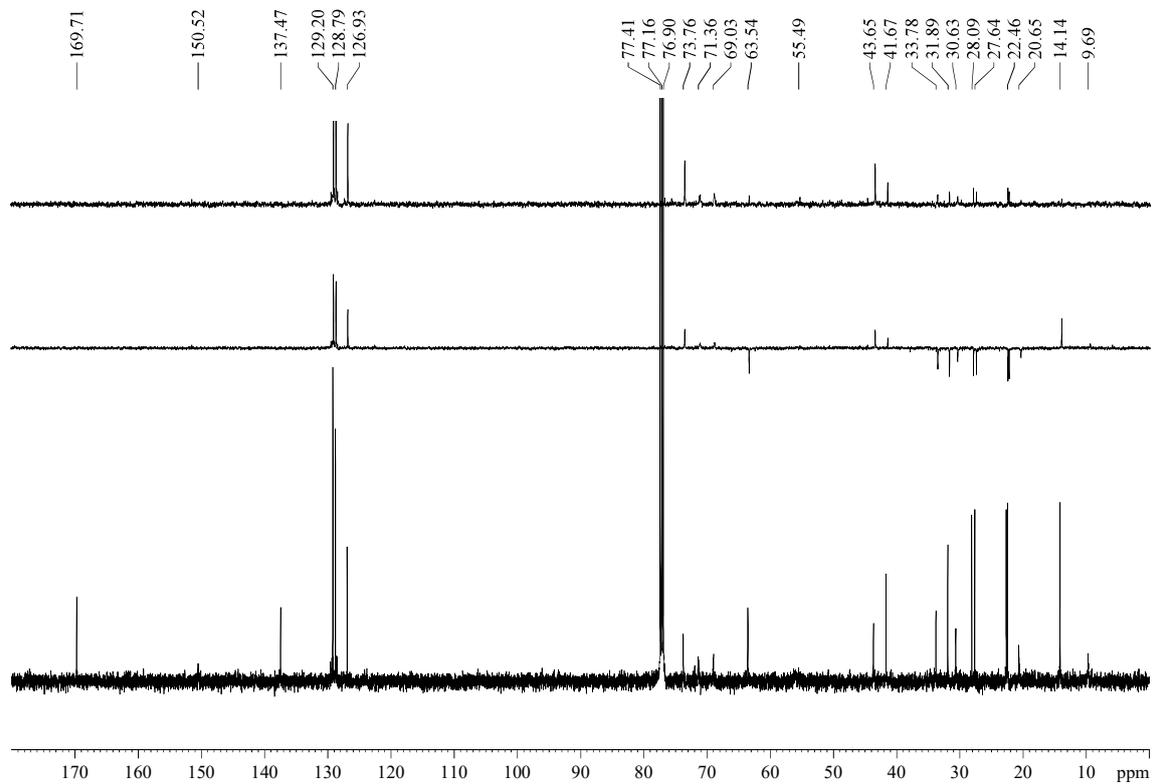
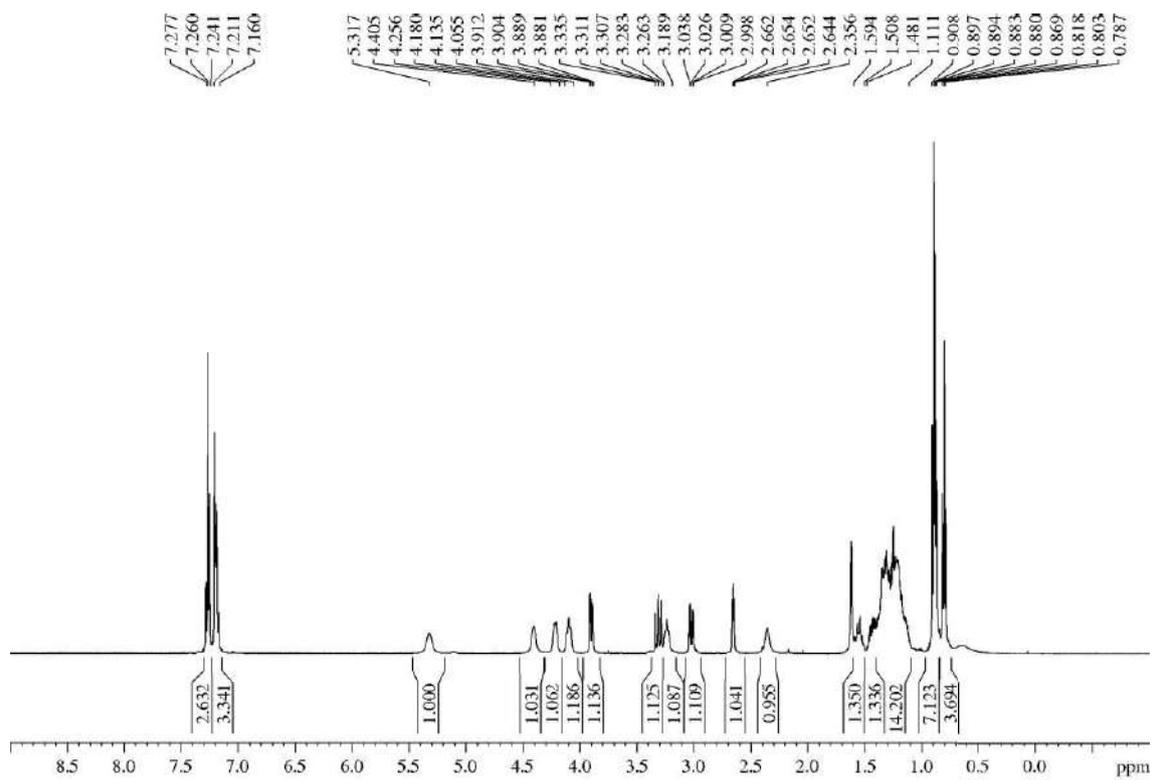
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{2'''}), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4''}), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4''}), 1.11-1.48 (m, 14H, H₈, 1xH_{1'}, 2xH_{2'}, 2xH_{3'}, CH₃(CH₂)₃C₇, 2xH_{1'''}), 1.50-1.59 (m, 1H, H_{1'}), 2.36 (br s, 1H, OH), 2.65 (dd, *J* = 5.3, 4.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.02 (dd, *J* = 14.0, 5.5 Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.19-3.26 (m, 1H, H₇), 3.31 (dd, *J* = 13.9, 11.8 Hz, 1H, 1xCH₂Ph), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H, 1xCH₂OH), 4.06-4.14 (m, 1H, 1xCH₂OH), 4.18-4.26 (m, 1H, H₅), 4.40 (br s, 1H, H_{8a}), 5.32 (m, NCH(Bn)CH₂OH), 7.16-7.21 (m, 3H, Ph), 7.24-7.28 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃):³⁵⁴ 9.7 (q, C_{2'''}), 14.1 (q, 2C, C_{4'}, C_{4''}), **20.7 (t, C_{1'''})**, 22.5 (t, 2C, C_{3'}, C_{3''}), 27.6 (t, C_{2'} or C_{2''}), 28.1 (t, C_{2'} or C_{2''}), **30.6 (t, C_{1'})**, 31.9 (t, C_{1''}), 33.8 (t, CH₂Ph), **41.7 (d, C₈)**, **43.7 (d, C_{4a})**, 55.5 (d, NCH(Bn)CH₂OH), 63.5 (t, CH₂OH), **69.0 (d, C₅)**, **71.4 (d, C₇)**, **73.8 (d, C_{8a})**, 126.9 (d, Ph), 128.8 (d, 2C, Ph), 129.2 (d, 2C, Ph), 137.5 (s, Ph), 150.5 (s, C₂), 169.7 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 446 (M + 1)⁺ (1), 445 (M)⁺ (1), 388 (M – Bu)⁺ (2), 312 (M + 2 – CH(Bn)CH₂OH)⁺ (77), 268 (M – N(CO)CH(Bn)CH₂OH)⁺ (2), 226 (M + 2 – N(CO)(CO₂)CH(Bn)CH₂OH)⁺ (100), 134 (CH(Bn)CH₂OH – 1)⁺ (72).

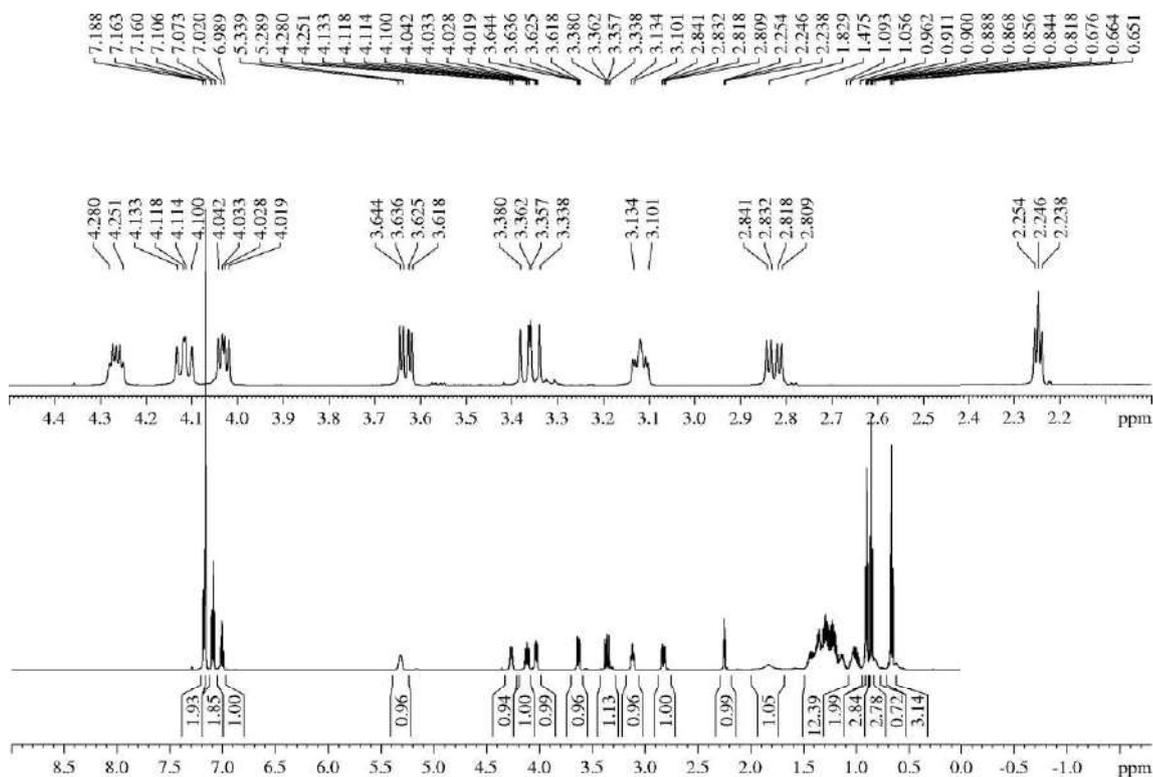
HRMS: calcd for C₂₆H₃₉NO₅Na [(M + Na)⁺]: 468.2726, found 468.2721; calcd for C₂₆H₄₀NO₅ [(M + H)⁺]: 446.2906, found 446.2910.

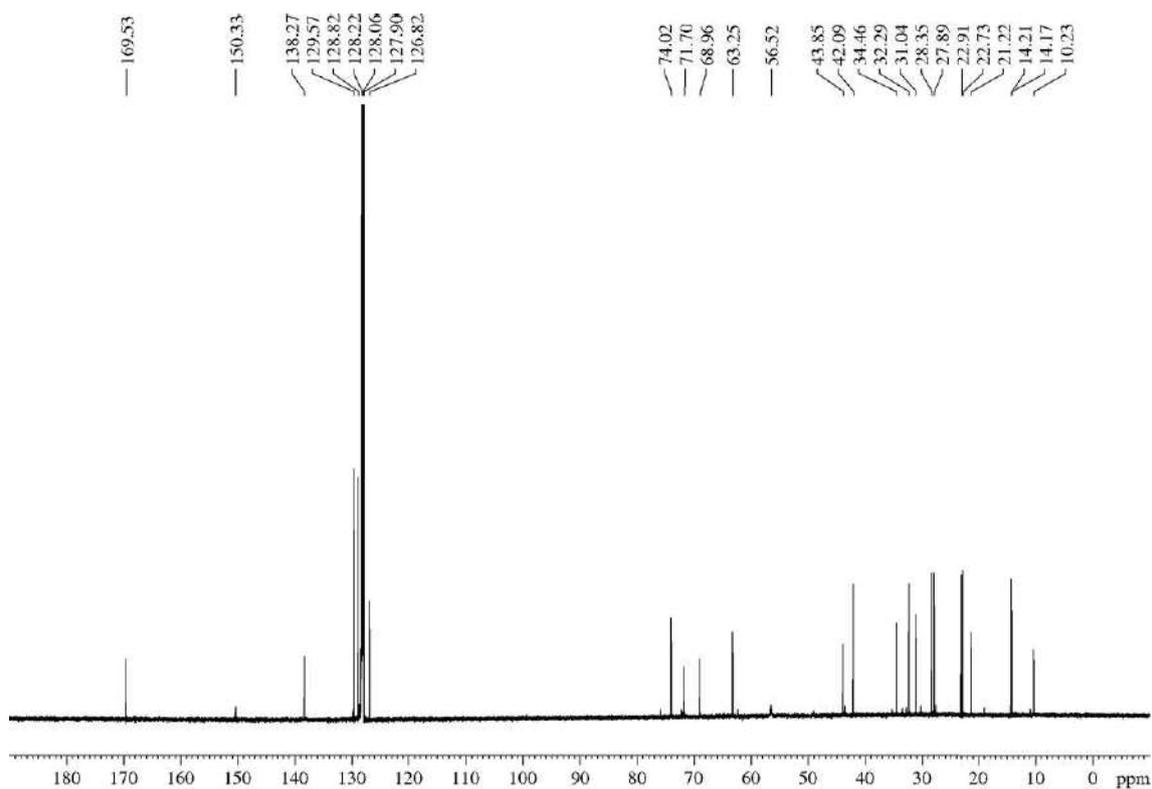
³⁵⁴ The seven signals with more than 2 ppm of difference regarding to **5n-(*R*)-Bn** are remarked in bold and italic (the five CH that belong to the THP, C_{1'} and C_{1'''}).



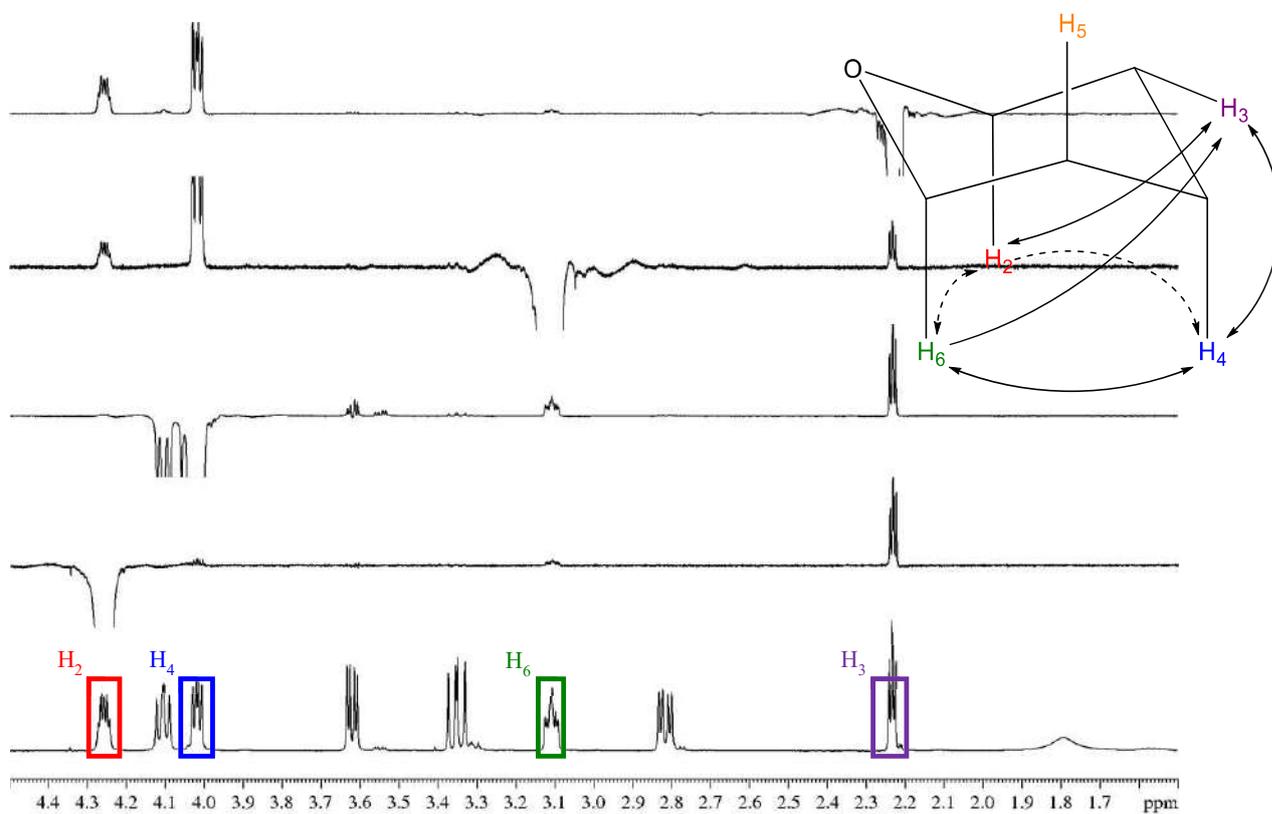
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, δ , C_6D_6 , T = 320 K): 0.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''''}$), 0.82 (br s, 1H, H_8), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{4''}$), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{4'}$ or $\text{H}_{4''}$), 0.96-1.06 (m, 2H, $1x\text{H}_{1'}$, $1x\text{H}_{1''}$), 1.09-1.48 (m, 12H, $1x\text{H}_{1'}$, $2x\text{H}_{2'}$, $2x\text{H}_{3'}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_7$, $1x\text{H}_{1''''}$), 1.83 (br s, 1H, OH), 2.25 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.83 (dd, $J = 13.9, 5.7$ Hz, 1H, $1x\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.10-3.13 (m, 1H, H_7), 3.36 (dd, $J = 13.9, 11.2$ Hz, 1H, $1x\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.63 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, $1x\text{CH}_2\text{OH}$), 4.03 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H, H_{8a}), 4.12 (dd, $J = 11.0, 8.7$ Hz, 1H, $1x\text{CH}_2\text{OH}$), 4.25-4.28 (m, 1H, H_5), 5.29-5.34 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$), 6.99-7.02 (m, 1H, Ph), 7.07-7.11 (m, 2H, Ph), 7.16-7.19 (m, 2H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, δ , C_6D_6 , T = 320 K):³⁵⁴ 10.2 (q, $\text{C}_{2''''}$), 14.17 (q, $\text{C}_{4'}$ or $\text{C}_{4''}$), 14.21 (q, $\text{C}_{4'}$ or $\text{C}_{4''}$), **21.2** (t, $\text{C}_{1''''}$), 22.7 (t, $\text{C}_{3'}$ or $\text{C}_{3''}$), 22.9 (t, $\text{C}_{3'}$ or $\text{C}_{3''}$), 27.9 (t, $\text{C}_{2'}$ or $\text{C}_{2''}$), 28.4 (t, $\text{C}_{2'}$ or $\text{C}_{2''}$), **31.0** (t, $\text{C}_{1'}$), 32.3 (t, $\text{C}_{1''}$), 34.5 (t, CH_2Ph), **42.1** (d, C_8), **43.9** (d, C_{4a}), 56.5 (d, $\text{NCH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$), 63.3 (t, CH_2OH), **69.0** (d, C_5), **71.7** (d, C_7), **74.0** (d, C_{8a}), 126.8 (d, Ph), 128.8 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 138.3 (s, Ph), 150.3 (s, C_2), 169.5 (s, C_4).

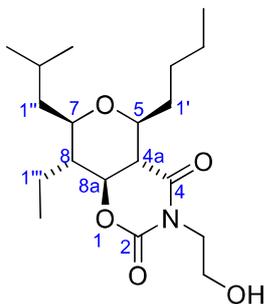




Detailed GOESY in C_6D_6 , $T = 320\text{ K}$



5.3.4.21.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-isobutyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5o)**



Aldol **2c** (56 mg, 0.21 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **5o** (37 mg, 50%, >95:5 dr).³⁵⁵

Appearance: white solid.

R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.56 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

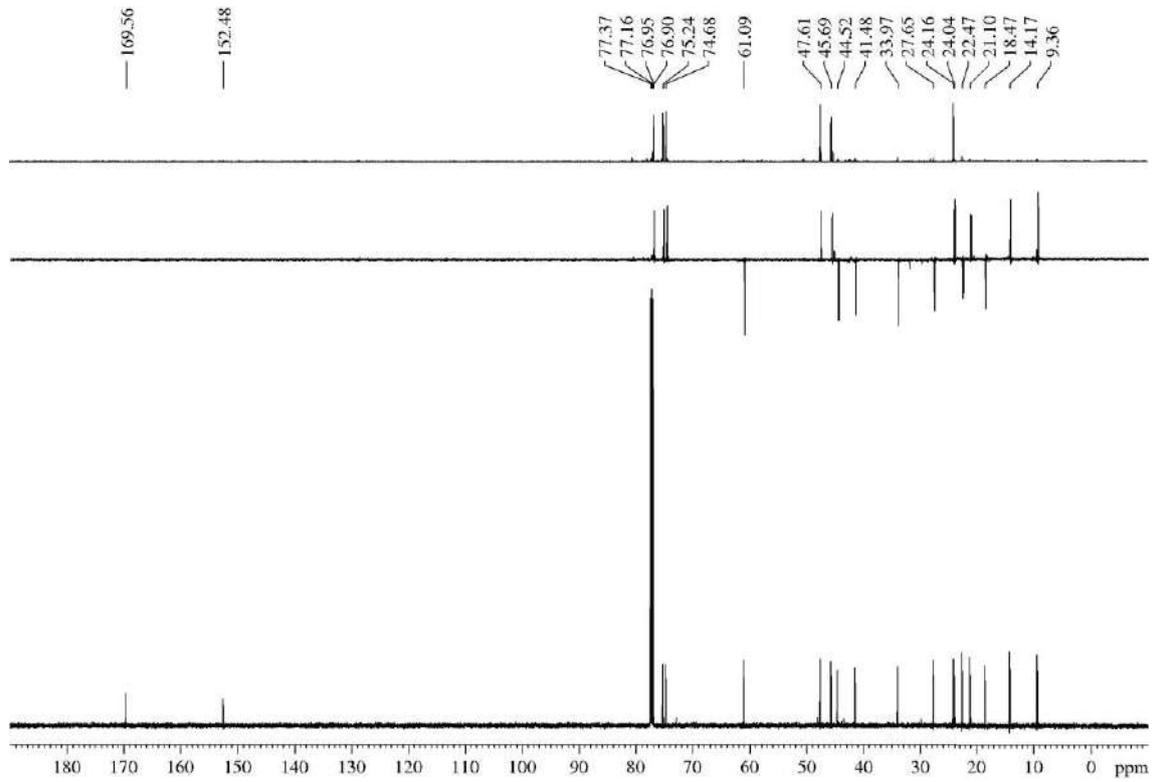
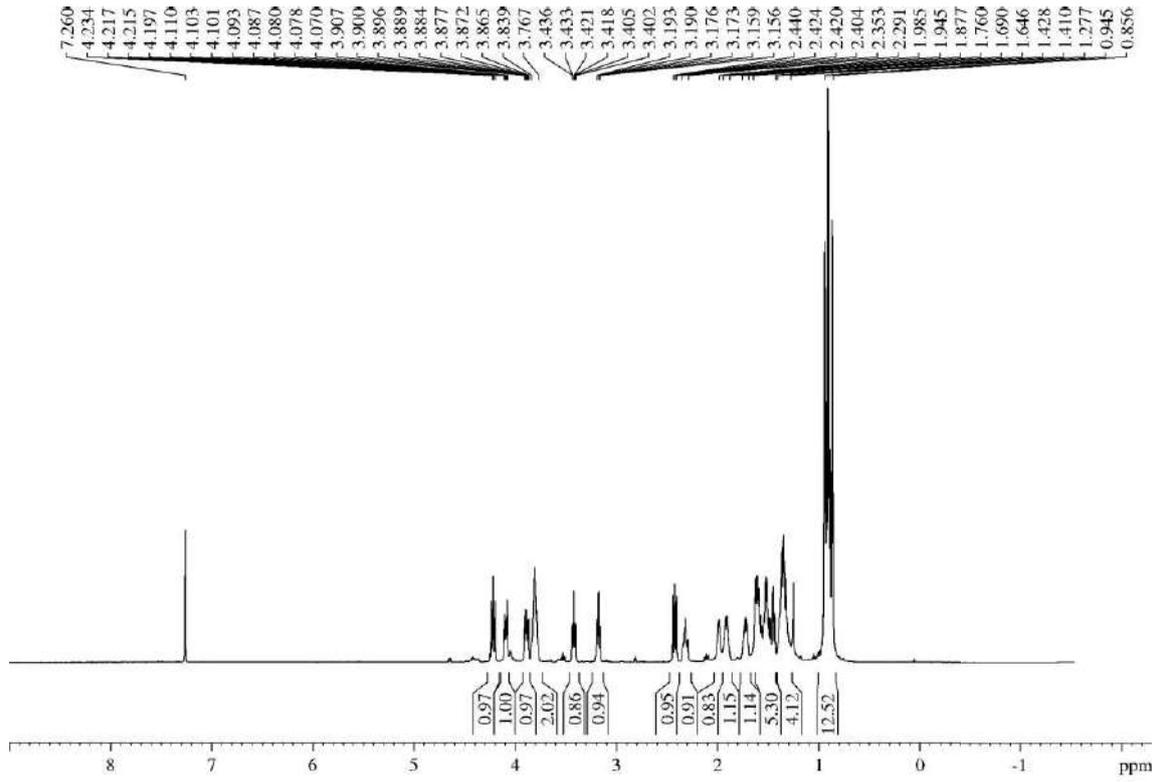
mp 83 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.86-0.95 (m, 12H, 4xCH₃), 1.28-1.41 (m, 4H, 1xH₂, 2xH₃, 1xH_{1''}), 1.43-1.65 (m, 5H, H₈, 1xH_{1'}, 1xH₂, 1xH_{1''}, 1xH_{1'''}), 1.69-1.76 (m, 1H, H_{1'''}), 1.88-1.95 (m, 1H, H_{2''}), 1.99 (br s, 1H, OH), 2.29-2.35 (m, 1H, H_{1'}), 2.42 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.18 (td, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H, H₇), 3.42 (td, *J* = 9.6, 1.9 Hz, 1H, H₅), 3.77-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, *J* = 13.9, 6.9, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (ddd, *J* = 14.0, 5.6, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.22 (dd, *J* = 11.7, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}).

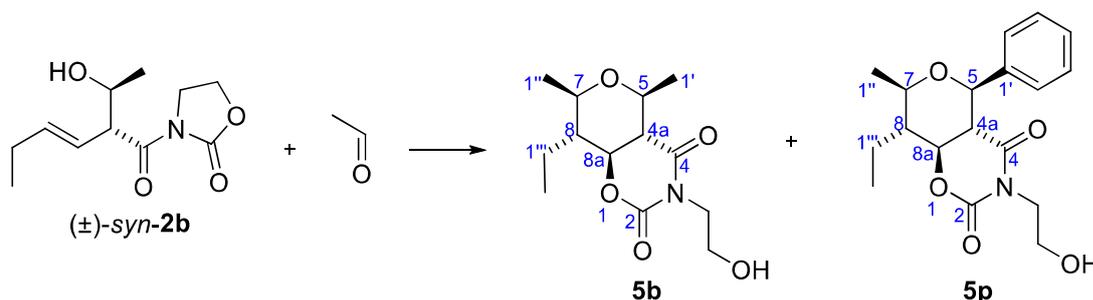
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.4 (q, C_{2'''}), 14.2 (q, C_{4'}), 18.5 (t, C_{1'''}), 21.1 (q, CH(CH₃)₂), 22.5 (t, C_{3'}), 24.0 (q, CH(CH₃)₂), 24.2 (d, C_{2''}), 27.7 (t, C_{2'}), 34.0 (t, C_{1'}), 41.5 (t, C_{1''}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.7 (d, C₈), 47.6 (d, C_{4a}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 74.7 (d, C₅), 75.2 (d, C₇), 76.9 (d, C_{8a}), 152.5 (s, C₂), 169.6 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2263.

³⁵⁵ Traces of bicycle **5a** (with *i*-Bu chains at positions 5 and 7) were also detected due to the 2-oxonia-Cope rearrangement.



5.3.4.22.- (4a*R,5*R**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-phenyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5p)**



Aldol **2d** (56 mg, 0.19 mmol) and acetaldehyde (0.09 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization. After purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), bicycle **5b** (21 mg, 55%, >95:5 dr)³⁵⁶ and desired title compound **5p** (22 mg, 35%, 90:10 dr) were isolated.

Appearance: thick colourless oil.

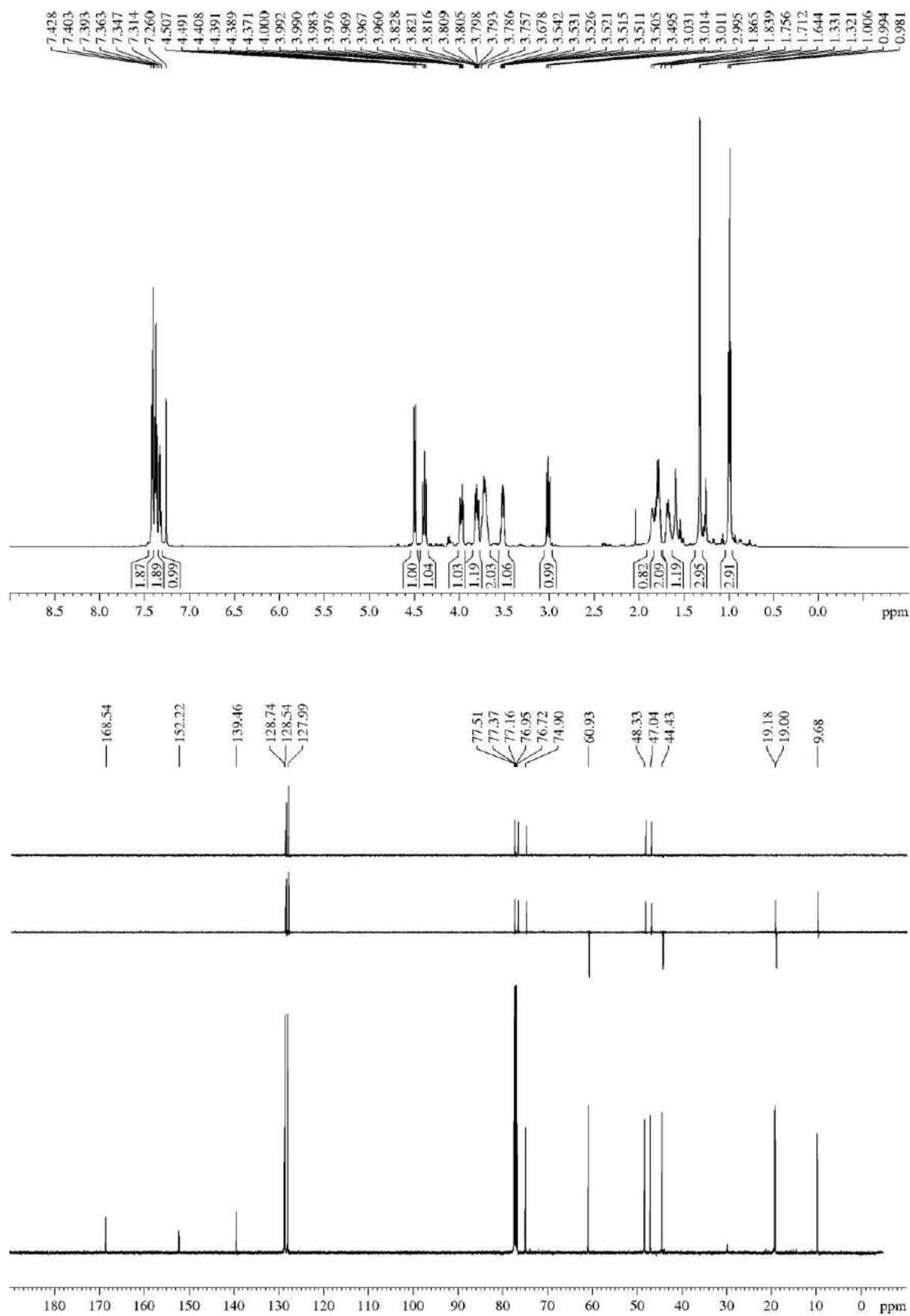
R_F: 0.25 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.35 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1''}), 1.64-1.71 (m, 1H, H_{1'''}), 1.76-1.84 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.87 (br s, 1H, OH), 3.02 (dd, *J* = 11.8, 9.9 Hz, 1H, H_{4a}), 3.52 (dq, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1H, H₇) 3.68-3.76 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.81 (ddd, *J* = 14.0, 7.1, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.98 (ddd, *J* = 14.1, 5.7, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.39 (dd, *J* = 11.8, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}), 4.50 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₅), 7.31-7.35 (m, 1H, Ph), 7.36-7.39 (m, 2H, Ph), 7.40-7.43 (m, 2H, Ph).

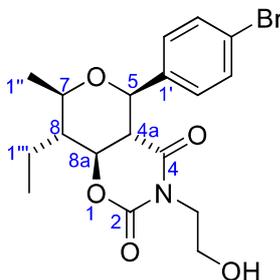
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.7 (q, C_{2'''}), 19.0 (t, C_{1'''}), 19.2 (q, C_{1''}), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 47.0 (d, C₈), 48.3 (d, C_{4a}), 60.9 (t, NCH₂CH₂OH), 74.9 (d, C₇), 76.7 (d, C_{8a}), 77.5 (d, C₅), 128.0 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.7 (d, Ph), 139.5 (s, Ph), 152.2 (s, C₂), 168.5 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 356.1474, found 356.1484.

³⁵⁶ Obtained as fruit of side chain exchange via 2-oxonia-Cope rearrangement.



5.3.4.23.- (4a*R,5*R**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5-(4-Bromophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*p*')**



Aldol **2i** (72 mg, 0.20 mmol) and acetaldehyde (0.09 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5p'** (36 mg, 43%, >95:5 dr) and previously described bicycle **5b** (3 mg, 6%, >95:5 dr). Alternatively, *N*-acyl oxazolidin-2-one **3a** (320 mg, 1.75 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (25 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to yield compound **5p'** (155 mg, 22%, >95:5 dr) and a small amount of **5b** (19 mg, 5%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

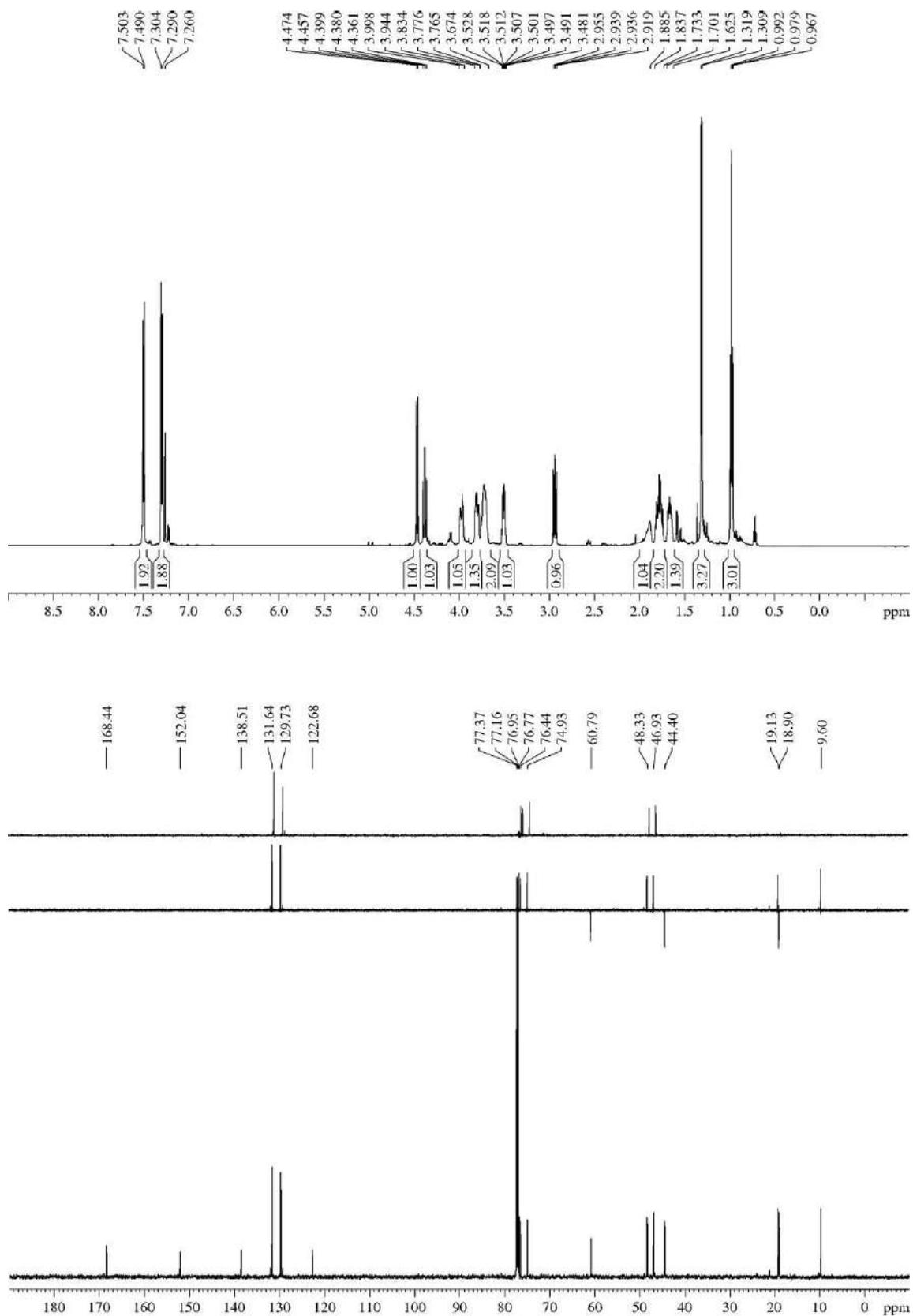
R_F: 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

mp 75 °C (from DCM/*n*-hexane).

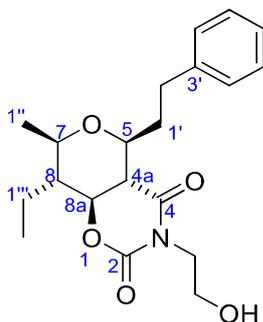
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{1''}), 1.63-1.70 (m, 1H, H_{1'''}), 1.73-1.84 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.89 (br s, 1H, OH), 2.94 (dd, *J* = 11.9, 10.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.50 (dq, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H, H₇), 3.67-3.77 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.78-3.83 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.94-4.00 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.38 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H, H_{8a}), 4.47 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H₇), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{2'}), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{3'}).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.6 (q, C_{2'''}), 18.9 (t, C_{1'''}), 19.1 (q, C_{1''}), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 46.9 (d, C₈), 48.3 (d, C_{4a}), 60.8 (t, NCH₂CH₂OH), 74.9 (d, C₇), 76.4 (d, C_{8a}), 76.8 (d, C₅), 122.7 (s, C_{4'}), 129.7 (d, 2C, 2xC_{2'}), 131.6 (d, 2C, 2xC_{3'}), 138.5 (s, C_{1'}), 152.0 (s, C₂), 168.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₂⁷⁹BrNO₅Na [(⁷⁹M + Na)⁺]: 434.0579, found 434.0584.



5.3.4.24.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-phenethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5q)**



Aldol **2e** (77 mg, 0.24 mmol) and acetaldehyde (0.1 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5q** (47 mg, 54%, 90:10 dr).

Appearance: white solid.

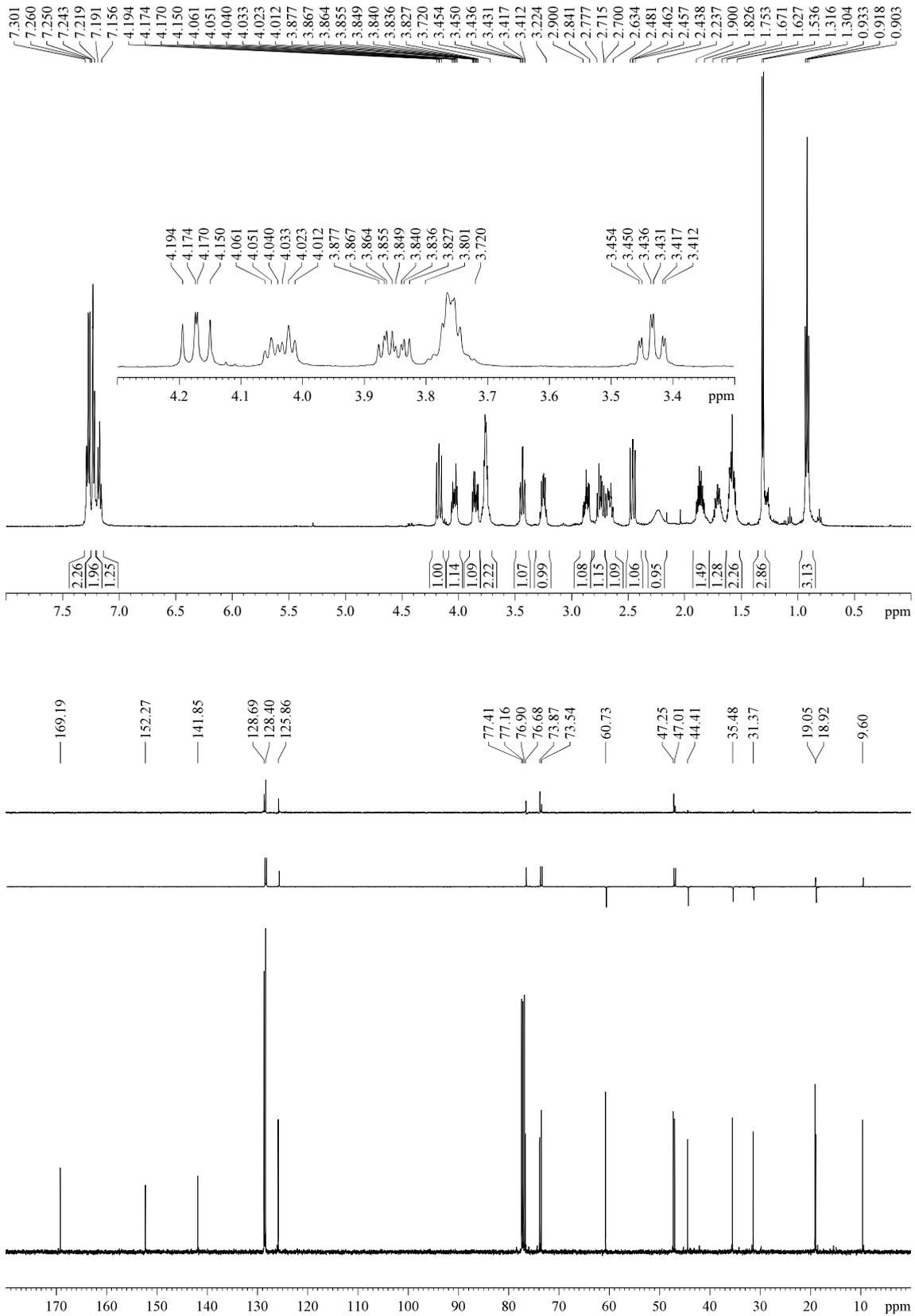
RF: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

mp 117 °C (from DCM/*n*-hexane).

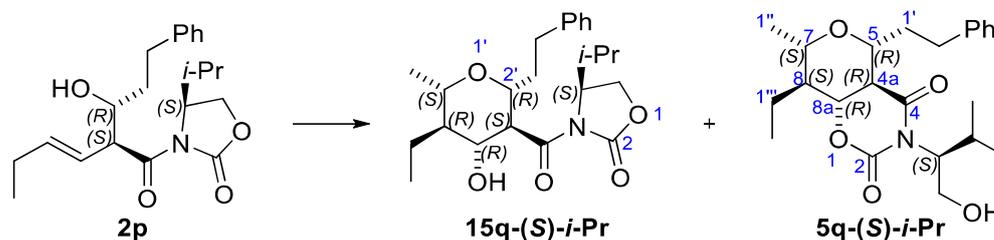
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1''}), 1.54-1.63 (m, 2H, H₈, 1xH_{1'''}), 1.67-1.75 (m, 1H, H_{1'''}), 1.83-1.90 (m, 1H, H_{1'}), 2.24 (br s, 1H, OH), 2.46 (dd, *J* = 12.1, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 2.63-2.70 (m, 1H, H_{1'}), 2.72-2.78 (m, 1H, H_{2'}), 2.84-2.90 (m, 1H, H_{2'}), 3.22-3.28 (m, 1H, H₇), 3.43 (td, *J* = 9.5, 2.1 Hz, 1H, H₅), 3.72-3.80 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.85 (ddd, *J* = 14.0, 6.4, 4.6 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.04 (dt, *J* = 14.0, 5.3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.17 (dd, *J* = 12.1, 10.3 Hz, 1H, H_{8a}), 7.16-7.19 (m, 1H, Ar), 7.22-7.24 (m, 2H, Ar), 7.25-7.30 (m, 2H, Ar).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.6 (q, C_{2'''}), 18.9 (t, C_{1'''}), 19.1 (q, C_{1''}), 31.4 (t, C_{2'}), 35.5 (t, C_{1'}), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 47.0 (d, C₈), 47.3 (d, C_{4a}), 60.7 (t, NCH₂CH₂OH), 73.5 (d, C₅), 73.9 (d, C₇), 76.7 (d, C_{8a}), 125.9 (d, Ph), 128.4 (d, 2C, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 141.9 (s, C_{3'}), 152.3 (s, C₂), 169.2 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₇NO₅Na [(M + Na)⁺]: 384.1787, found 384.1798.



5.3.4.25.- (4a*R*,5*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-Ethyl-3-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methyl-5-phenethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*q*-(*S*)-*i*-Pr)



Aldol **2p** (43 mg, 0.12 mmol) and acetaldehyde (0.05 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THP **15q-(*S*)-*i*-Pr** (6 mg, 12%, >95:5 dr) and bicycle **5q-(*S*)-*i*-Pr** (22 mg, 45%, >95:5 dr).³⁵⁷

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 70/30 three times).

$[\alpha]_D^{25} +97.7$ (*c* 0.9, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2''}), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1''}), 1.55-1.63 (m, 2H, H₈, H_{1''}), 1.68-1.76 (m, 1H, H_{1''}), 1.81-1.88 (m, 1H, H_{1'}), 2.35-2.45 (m, (CH₃)₂CH), 2.43 (dd, *J* = 12.0, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 2.59-2.66 (m, 1H, H_{1'}), 2.71-2.77 (m, 1H, H_{2'}), 2.85-2.91 (m, 1H, H_{2'}), 3.25 (dq, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H, H₇), 3.47 (td, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H, H₅), 3.78 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1H, CH₂OH), 4.03 (dd, *J* = 12.2, 7.5 Hz, 1H, CH₂OH), 4.10 (dd, *J* = 11.9, 10.4 Hz, 1H, H_{8a}), 4.32-4.38 (m, 1H, NCH(*i*-Pr)CH₂OH), 7.16-7.20 (m, 1H, Ph), 7.21-7.24 (m, 2H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.7 (q, C_{2''}), 19.0 (t, C_{1''}), 19.1 (q, C_{1'}), 20.0 (q, (CH₃)₂CH), 20.2 (q, (CH₃)₂CH), 25.3 (d, (CH₃)₂CH), 31.5 (t, C_{2'}), 35.7 (t, C_{1'}), 47.1 (d, C₈), 47.6 (d, C_{4a}),³⁵⁸ 62.7 (t, CH₂OH), 73.7 (d, C₅), 73.9 (d, C₇), 76.7 (d, C_{8a}), 125.9 (d, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.8 (d, 2C, Ph), 141.9 (s, Ph), 152.3 (s, C₂), 169.8 (s, C₄).

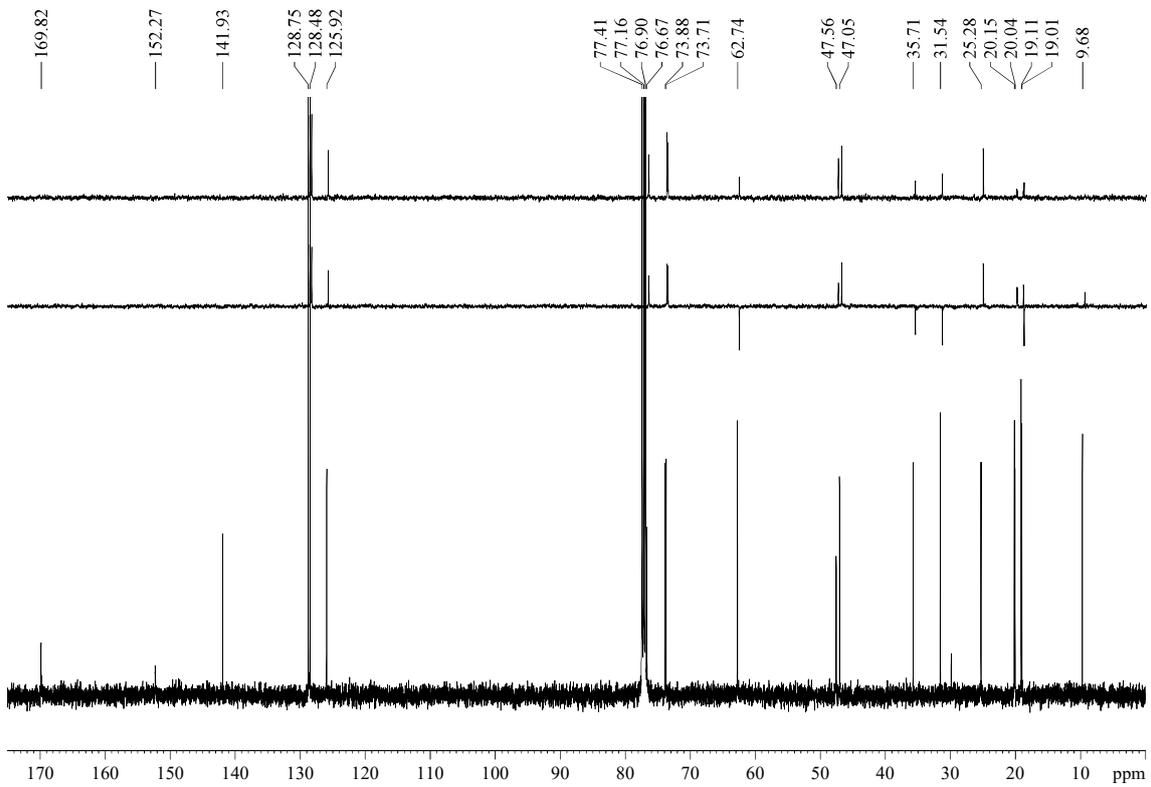
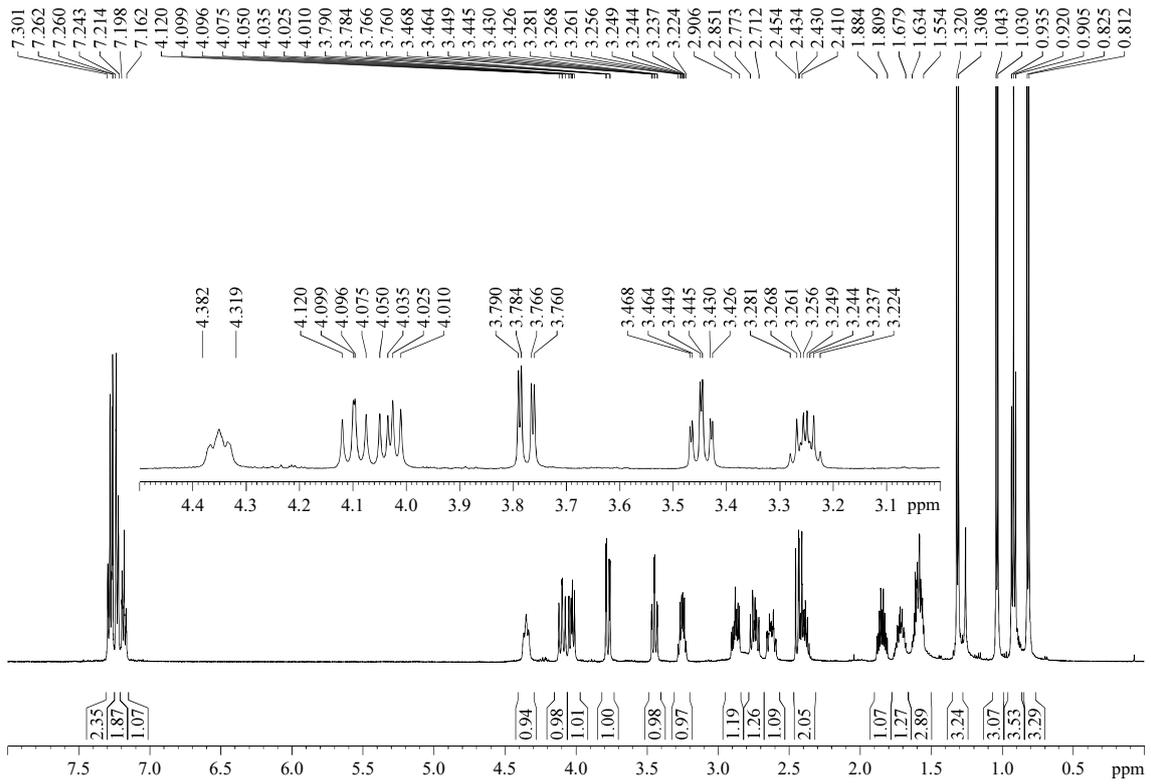
MS (EI) m/z (relative intensity): 403 (M)⁺ (13), 385 (M – H₂O)⁺ (2),³⁵⁹ 283 (M – CH₂OH)⁺ (1), 359 (M + H – *i*-Pr)⁺ (2), 316 (M – CH(*i*-Pr)CH₂OH)⁺ (4), 298 (M – CH₂CH₂Ph)⁺ (22), 256 (M + H – CH₂CH₂Ph – *i*-Pr)⁺ (18).³⁵⁹

HRMS: calcd for C₂₃H₃₃NO₅ [(M)⁺]: 403.2359, found 403.2385.

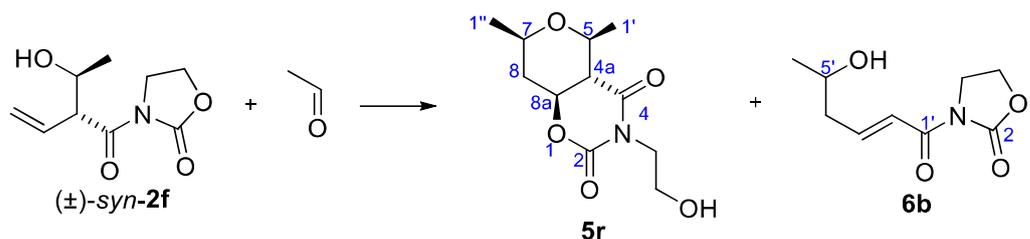
³⁵⁷ Description of compound **15q-(*S*)-*i*-Pr** is given in section “5.3.18.4.- (*S*)-3-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Ethyl-4-hydroxy-6-methyl-2-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**15q-(*S*)-*i*-Pr**)”.

³⁵⁸ When CDCl₃ was employed as solvent, NCH(*i*-Pr)CH₂OH was not detected in C, DEPTs, HSQCed or HMBC. According to similar compounds, it should appear between 50-60 ppm.

³⁵⁹ This is a typical fragmentation of the bicycle and does not appear, or its intensity is lower, in the mass spectrum of the isomer **15q-(*S*)-*i*-Pr**.



5.3.4.26.- (4a*S,5*S**,7*R**,8a*S**)-3-(2-Hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5r)**



Aldol **2f** (154 mg, 0.77 mmol) and acetaldehyde (0.35 mL of a 3.3 M solution in DCM, 1.5 equiv) were submitted to the general procedure for the Prins cyclization. After purification by flash chromatography (20 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50), desired title compound **5r** (71 mg, 38%, >95:5 dr) and undesired rearranged by-product **6b** (62 mg, 40%) were isolated.³⁶⁰

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

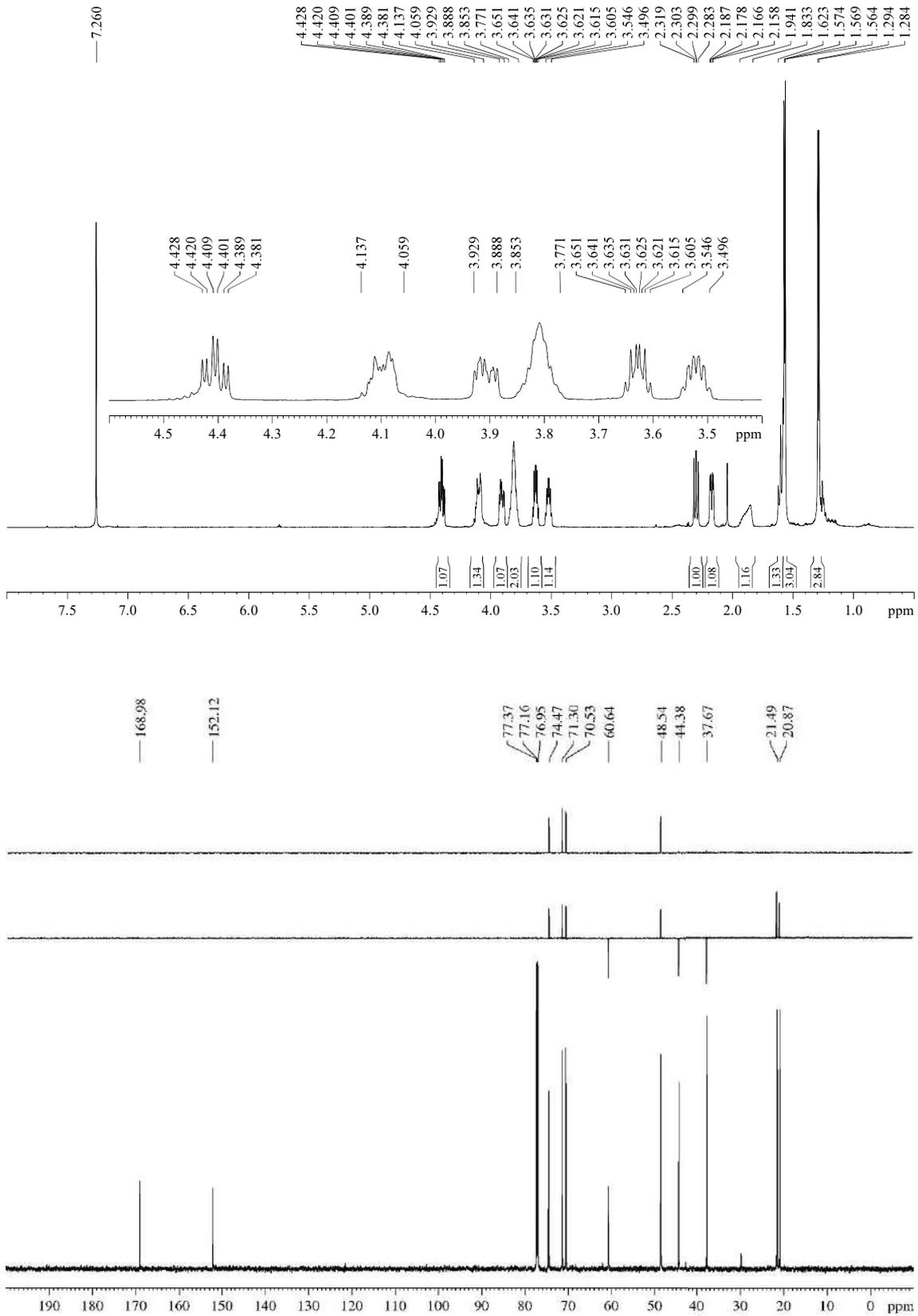
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1''}), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.57-1.62 (m, 1H, H_{8,ax}), 1.83-1.94 (m, 1H, OH), 2.17 (dd, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 1H, H_{8,ec}), 2.30 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.50-3.55 (m, 1H, H₇), 3.63 (dq, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.77-3.85 (m, 2H, CH₂OH), 3.89-3.93 (m, 1H, NCH₂), 4.06-4.14 (m, 1H, NCH₂), 4.41 (td, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 20.9 (q, C_{1'}), 21.5 (q, C_{1''}), 37.7 (t, C₈), 44.4 (t, NCH₂), 48.5 (d, C_{4a}), 60.6 (t, CH₂OH), 70.5 (d, C₇), 71.3 (d, C₅), 74.5 (d, C_{8a}), 152.1 (s, C₂), 169.0 (s, C₄).

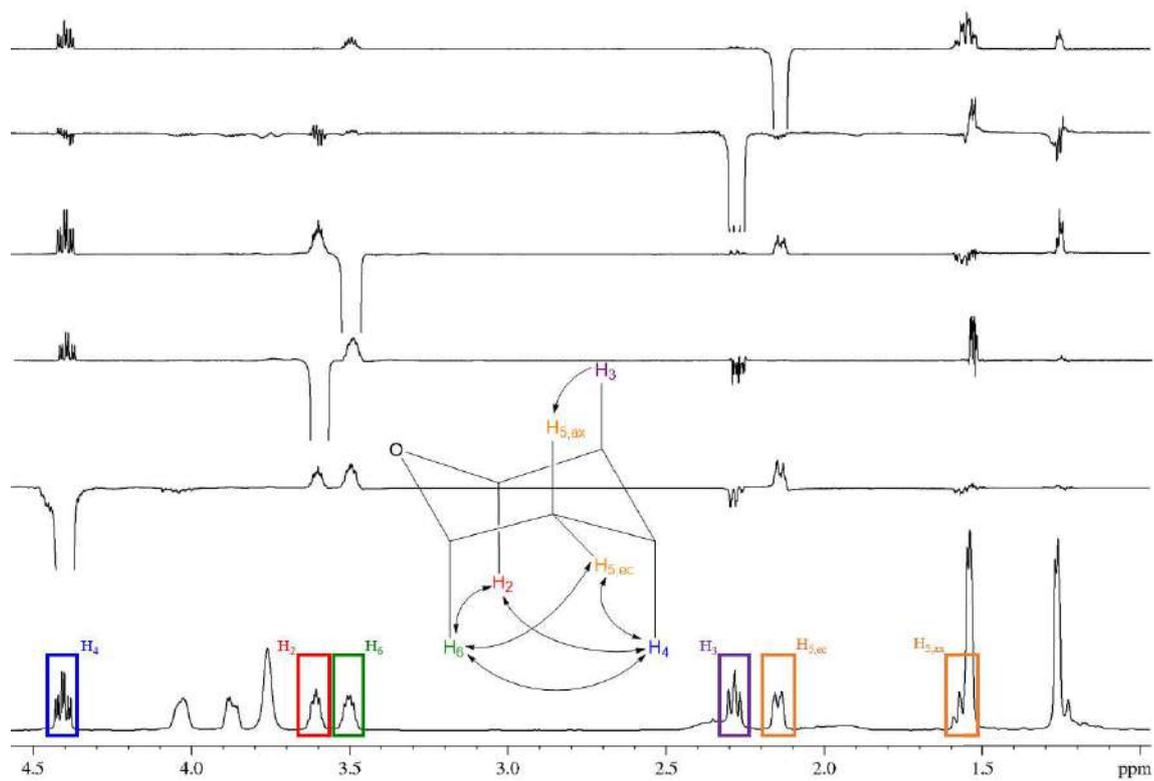
MS (EI) m/z (relative intensity): 244 (M + H)⁺ (1), 228 (M – Me)⁺ (8), 213 (M – H – 2 Me)⁺ (24), 200 (M + 2 – CH₂CH₂OH)⁺ (100), 184 (M + 1 – Me – CH₂CH₂OH)⁺ (5).

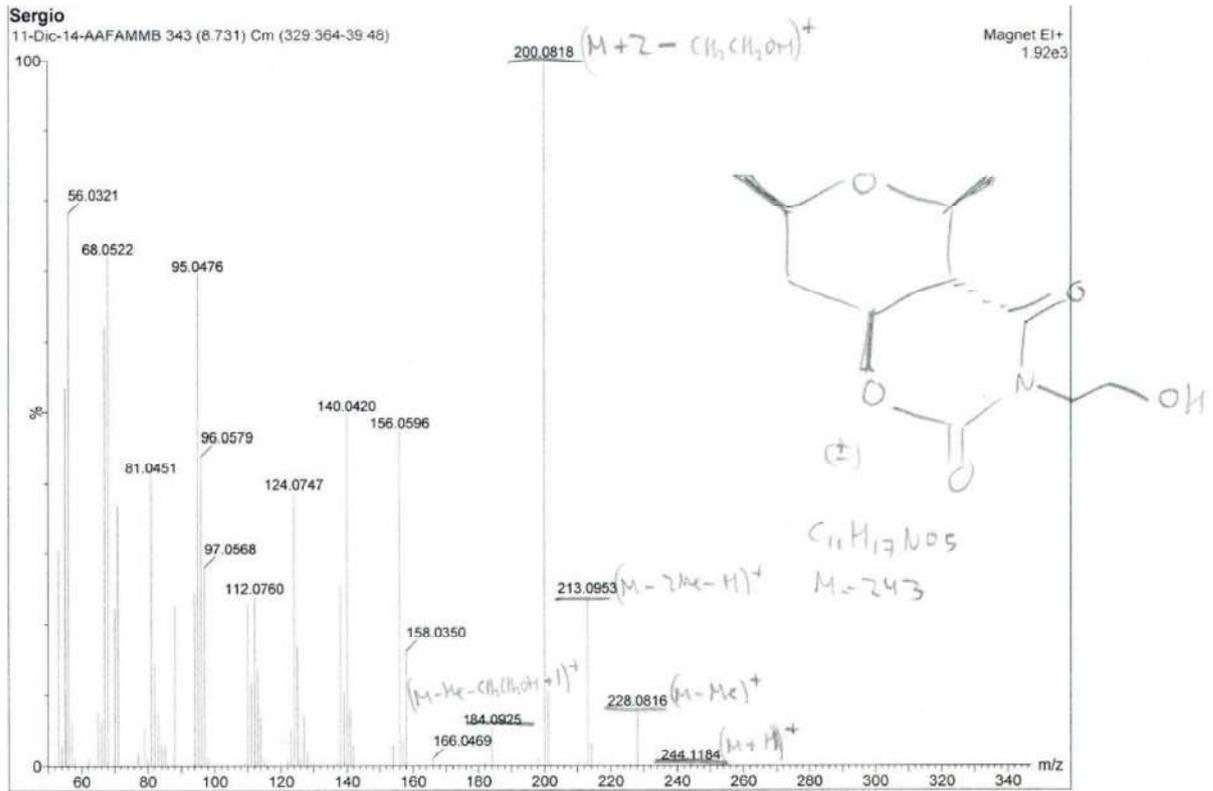
HRMS: calcd for C₁₁H₁₈NO₅ [(M + H)⁺]: 244.1185, found 244.1184.

³⁶⁰ Description of compound **6b** is given in section “5.3.5.2.- (*E*)-3-(5-Hydroxyhex-2-enoyl)oxazolidin-2-one (**6b**)”.



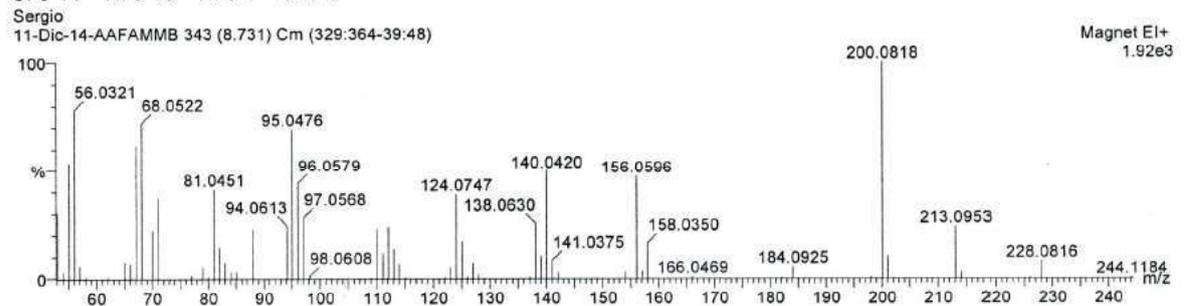
Detailed GOESY





Multiple Mass Analysis: 70 mass(es) processed - displaying only valid results
 Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0
 Selected filters: None

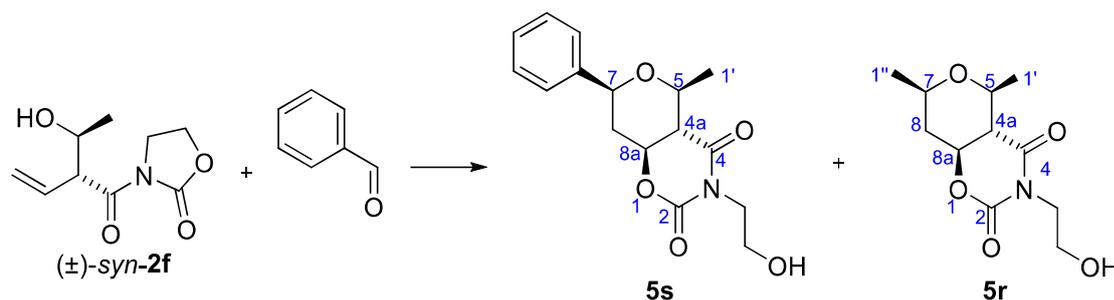
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
 728 formula(e) evaluated with 25 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
 Elements Used:
 C: 5-11 H: 5-18 N: 0-1 O: 0-5



Minimum: 0.10
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
244.1184	0.31	244.1185	-0.1	-0.4	3.5	5546025.5	$C_{11}H_{18}N_1O_5$ $(M+H)^+$
190.0924	0.09	190.0892	3.2	16.2	4.0	981.8	$C_{10}H_{14}N_1O_4$
185.1032	0.10	185.1052	-2.0	-10.8	3.0	5546026.0	$C_9H_{15}N_1O_3$

5.3.4.27.- (4a*S,5*S**,7*S**,8a*S**)-3-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-7-phenyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5s)**



Aldol **2f** (31 mg, 0.16 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization. Once completed, $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed a 2.8/1 mixture of the desired product **5s** and the above described bicycle **5r**,³⁶¹ together with traces of the corresponding rearranged by-product **6**. After purification by flash chromatography (23 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), desired title compound **5s** (19 mg, 39%, 90:10 dr) and above described undesired bicycle **5r** (2.6 mg, 14%) were isolated.

Appearance: thick colourless oil.

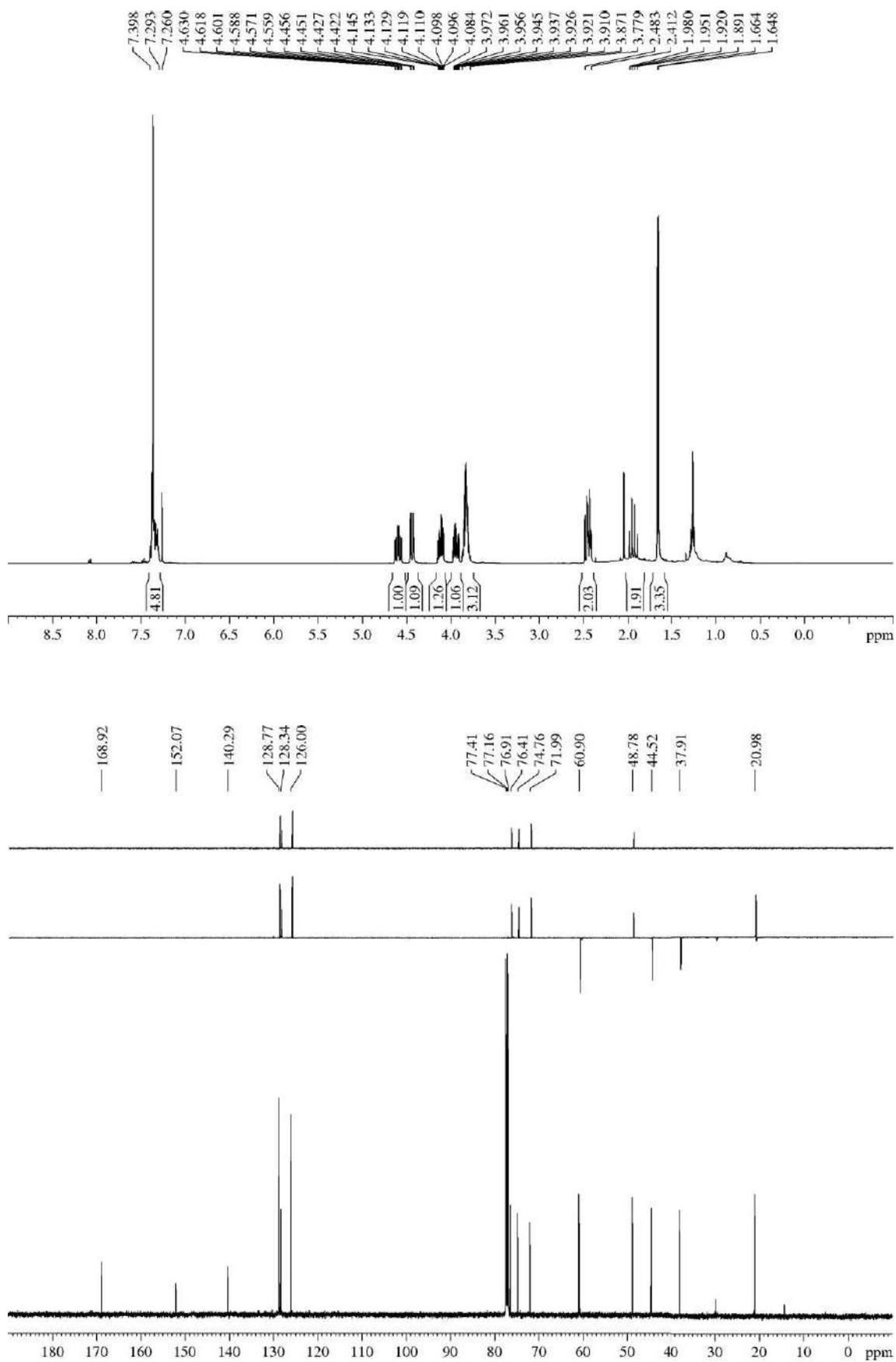
R_F: 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{1'}$), 1.94 (dt, $J = 12.5, 11.5$ Hz, 1H, H_8), 1.94 (br s, 1H, OH), 2.41-2.48 (m, 2H, $\text{H}_8, \text{H}_{4a}$), 3.78-3.87 (m, 3H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H_5), 3.94 (ddd, $J = 14.0, 6.5, 4.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.12 (ddd, $J = 14.0, 6.2, 4.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.44 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H, H_7), 4.60 (td, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H, H_{8a}), 7.29-7.40 (m, 5H, Ar).

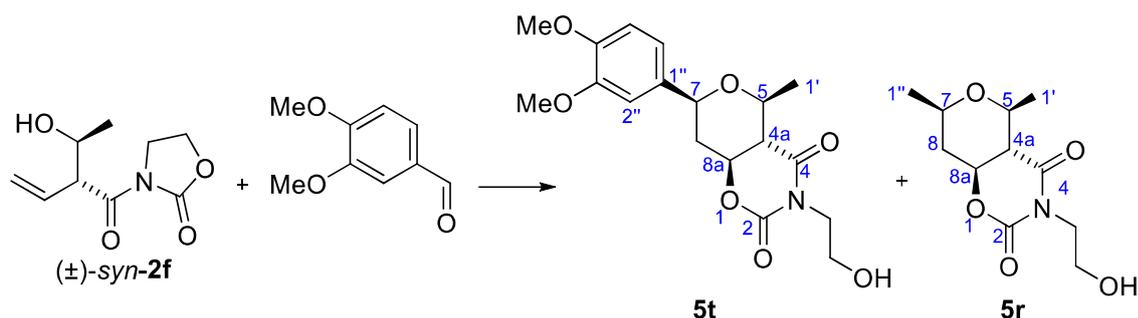
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, δ , CDCl_3): 21.0 (q, $\text{C}_{1'}$), 37.9 (t, C_8), 44.5 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 48.8 (d, C_{4a}), 60.9 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 72.0 (d, C_5), 74.8 (d, C_{8a}), 76.4 (d, C_7), 126.0 (d, 2C, Ar), 128.3 (d, Ar), 128.8 (d, 2C, Ar), 140.3 (s, Ar), 152.1 (s, C_2), 168.9 (s, C_4).

HRMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ [$(\text{M} + \text{Na})^+$]: 328.1161, found 328.1171.

³⁶¹ The side chain exchanged compound **5r** was obtained as result of the releasing of ethanal to the medium after the 2-oxonia-Cope rearrangement.



5.3.4.28.- (4a*S,5*S**,7*S**,8a*S**)-7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5t)**



Alcohol **2f** (31 mg, 0.16 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization. Once completed, $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude revealed the presence of the desired product **5t** together with the previously described side chain exchanged bicyclic **5r** (in a 2.9/1 proportion)³⁶¹ and traces of the corresponding rearranged by-product **6**. After purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), desired title compound **5t** (24 mg, 41%, >95:5 dr) and undesired bicyclic **5r** (2.8 mg, 14%) were isolated.

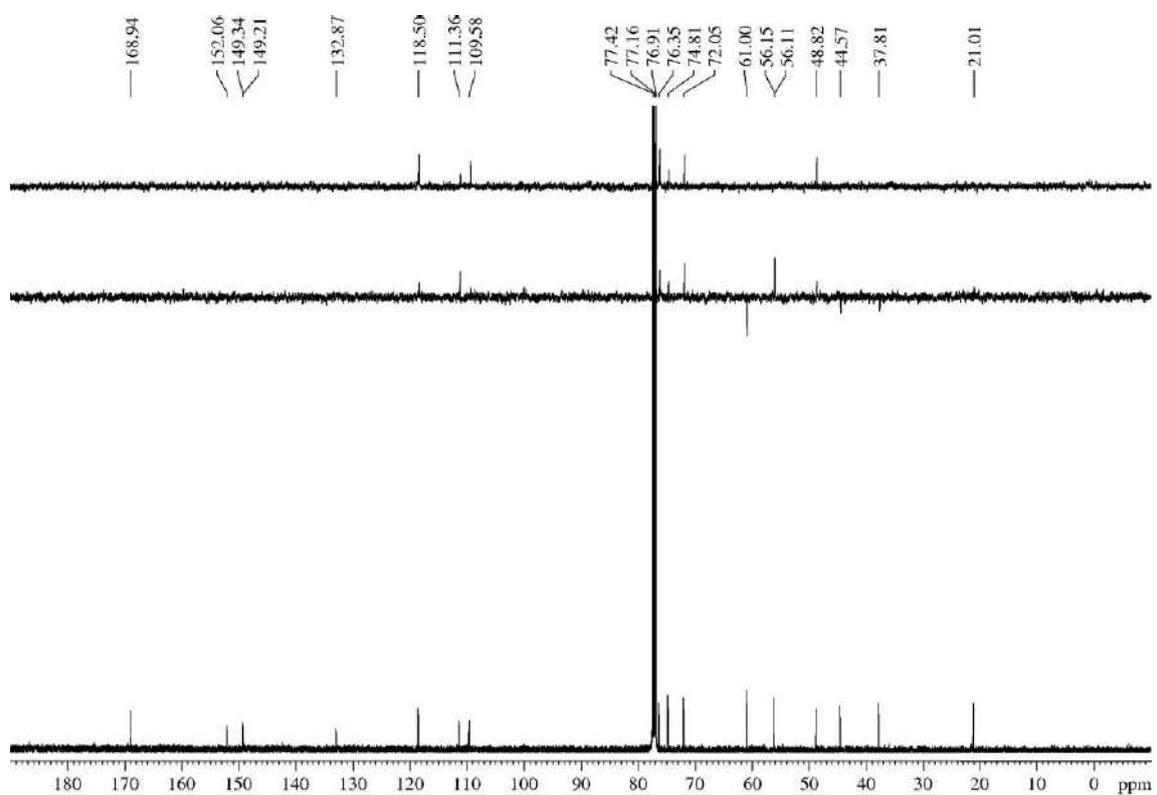
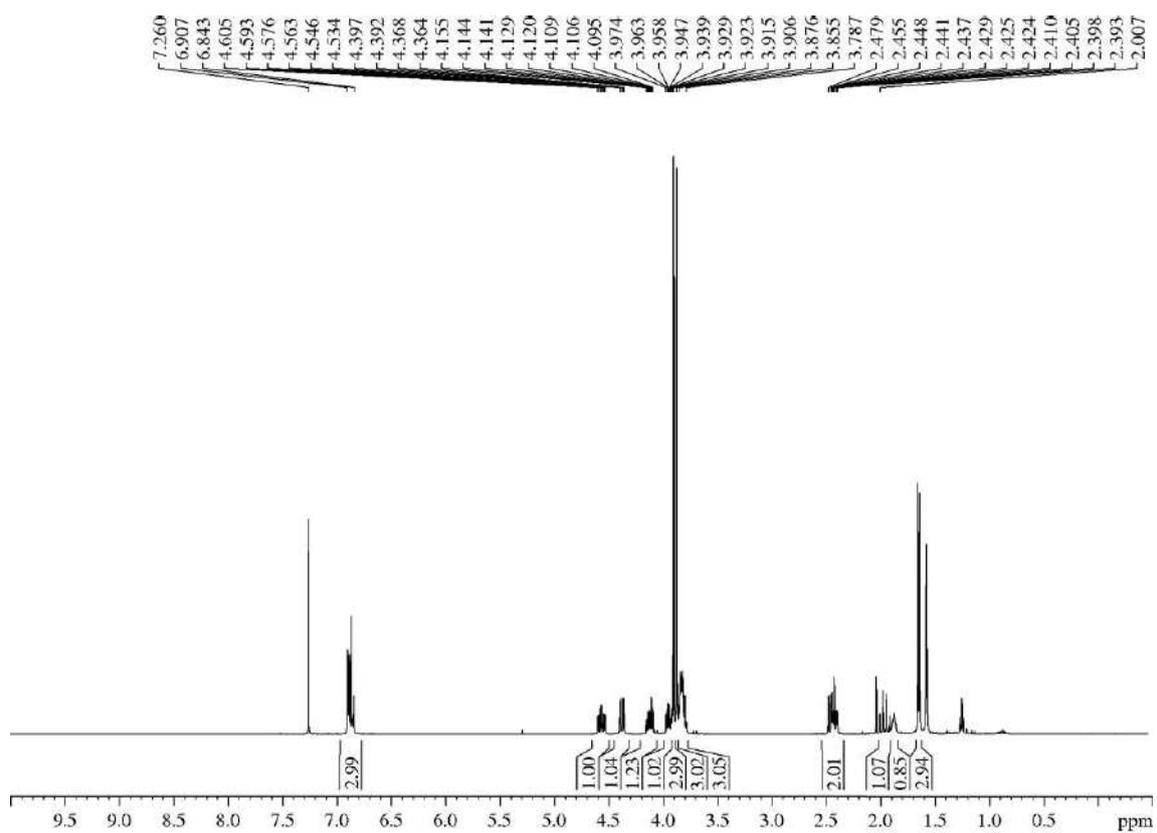
Appearance: thick colourless oil.

RF: 0.27 (*n*-hexane/EtOAc 40/60), 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 40/60 three times).

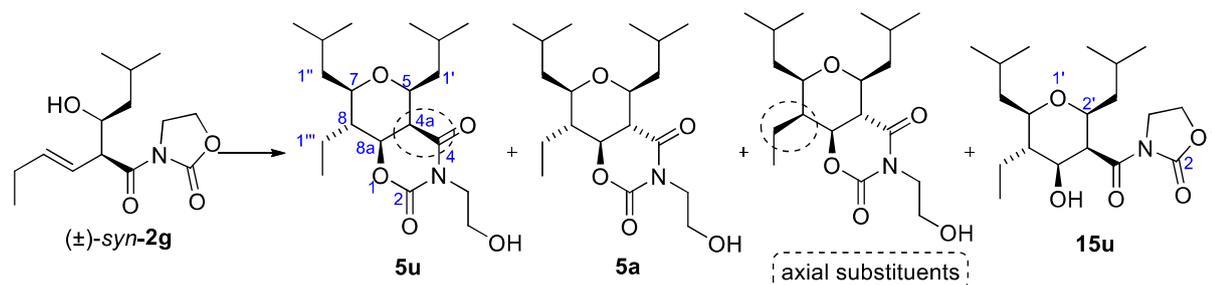
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ , CDCl_3): 1.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\text{H}_{1'}$), 1.88 (br s, 1H, OH), 1.96 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 11.9$ Hz, 1H, H_8), 2.42 (ddd, $J = 12.6, 4.9, 2.0$ Hz, 1H, H_8), 2.45 (dd, $J = 12.2, 9.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.79-3.86 (m, 3H, H_5 , $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.88 (s, 3H, MeO), 3.91 (s, 3H, MeO), 3.95 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 4.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.13 (ddd, $J = 14.0, 5.9, 4.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.38 (dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz, 1H, H_7), 4.57 (td, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H, H_{8a}), 6.84-6.91 (m, 3H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, δ , CDCl_3): 21.0 (q, $\text{C}_{1'}$), 37.8 (t, C_8), 44.6 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 48.8 (d, C_{4a}), 56.1 (q, MeO), 56.2 (q, MeO), 61.0 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 72.1 (d, C_5), 74.8 (d, C_{8a}), 76.4 (d, C_7), 109.6 (d, $\text{C}_{2''}$), 111.4 (d, $\text{C}_{5''}$), 118.5 (d, $\text{C}_{6''}$), 132.9 (s, $\text{C}_{1''}$), 149.2 (s, $\text{C}_{3''}$), 149.3 (s, $\text{C}_{4''}$), 152.1 (C_2), 169.0 (C_4).

HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{Na}$ [$(\text{M} + \text{Na})^+$]: 388.1372, found 388.1385.



5.3.4.29.- (4aR*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5u)



anti-Aldol **2g** (31 mg, 0.12 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 60/40), bicycle **5u** (20 mg, 49%, 75:25 dr) and 3-(*N*-acyloxazolidin-2-one)-THP **15u** (2.5 mg, 6%, 80:20 dr).³⁶² The thorough NMR analysis of the mixture of diastereoisomers of bicyclic compounds revealed that main product was desired **5u**, isolated together with a mixture of two diastereoisomers. According to GOESY analysis, the most abundant of the two was identified as the previously described bicycle **5a** (the C_{4a}-epimer of main product **5u**); The less abundant diastereoisomer was identified as the C₈-epimer of **5a**, which had just been previously detected as minority product during the synthesis of **5a**. For a detailed discussion, see **Figure 36** and adjacent discussion.

Appearance: colourless oil.

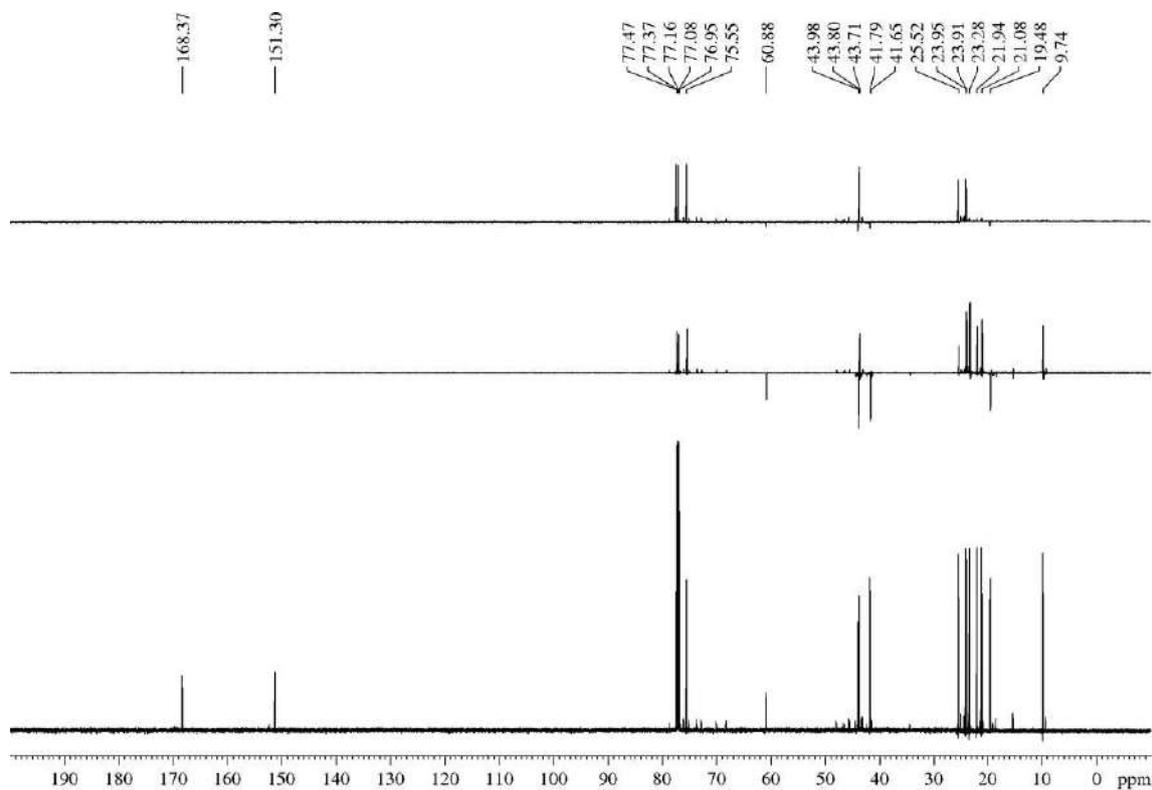
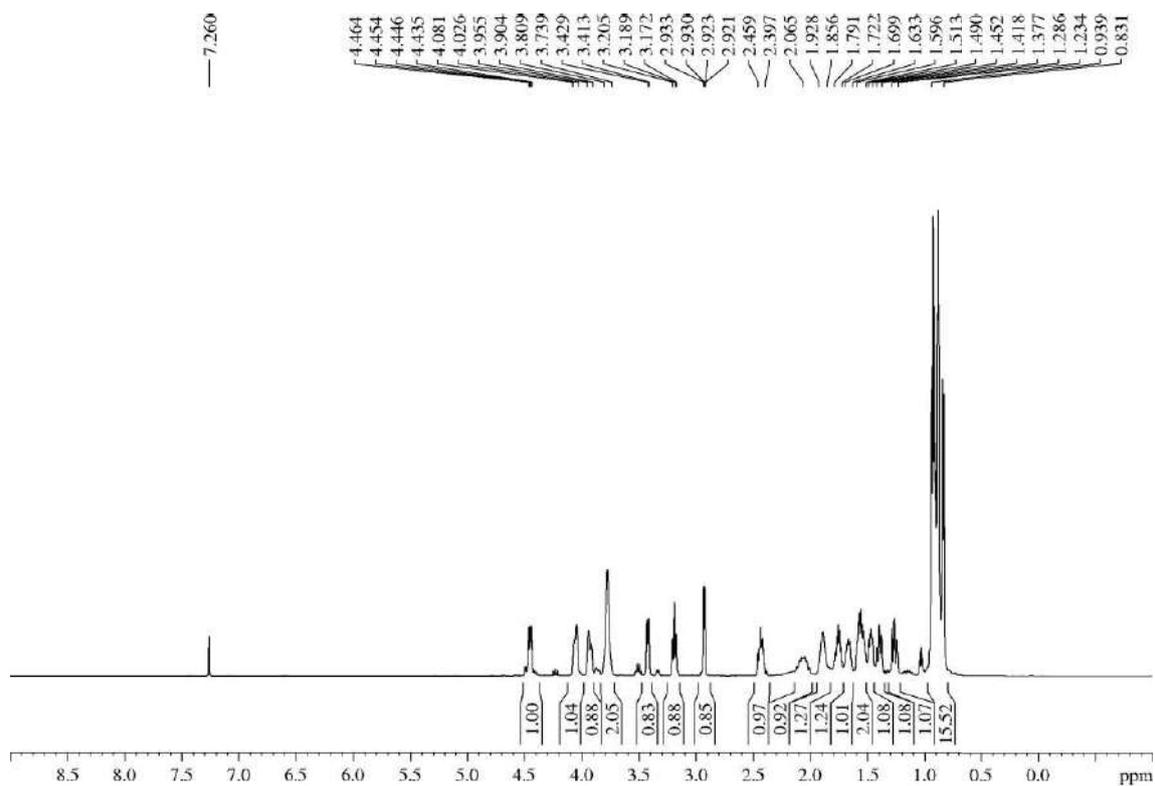
R_F: 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C_{2''}(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C_{2''}(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C_{2''}(CH₃)₂), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C_{2''}(CH₃)₂), 1.23-1.31 (m, 1H, H_{1'''}), 1.37-1.44 (m, 1H, H_{1'''}), 1.49 (ddd, *J* = 14.4, 8.3, 3.6 Hz, 1H, H_{1'}), 1.53-1.61 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.63-1.72 (m, 1H, H_{1'''}), 1.73-1.81 (m, 1H, H_{2'}), 1.85-1.94 (m, 1H, H_{2''}), 2.44 (ddd, *J* = 14.4, 9.8, 5.8 Hz, 1H, H_{1'}), 2.93 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.20 (td, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H, H₇), 3.43 (ddd, *J* = 9.7, 3.5, 2.0 Hz, 1H, H₅), 3.75-3.83 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.95 (ddd, *J* = 14.0, 6.2, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.02-4.13 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.45 (dd, *J* = 11.1, 6.0 Hz, 1H, H_{8a}).

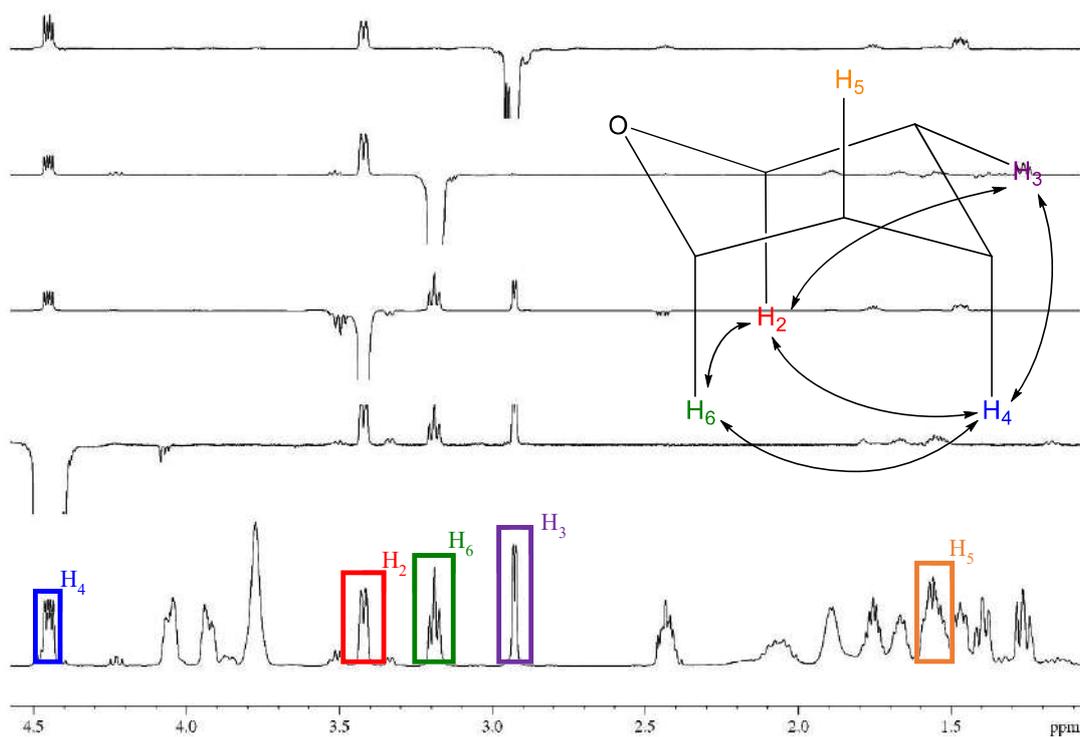
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.7 (q, C_{2'''}), 19.5 (t, C_{1'''}), 21.1 (q, C_{2''}(CH₃)₂), 21.9 (q, C_{2''}(CH₃)₂), 23.3 (q, C_{2''}(CH₃)₂), 23.9 (q, C_{2''}(CH₃)₂), 24.0 (d, C_{2''}), 25.5 (d, C_{2''}), 41.7 (t, C_{1''}), 41.8 (t, C_{1''}), 43.7 (d, C_{4a}), 43.8 (d, C₈), 44.0 (t, NCH₂CH₂OH), 60.9 (t, NCH₂CH₂OH), 75.6 (d, C₅), 77.1 (d, C_{8a}), 77.5 (d, C₇), 151.3 (s, C₂), 168.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2249.

³⁶² Description of compound **15u** is given in section "5.3.18.6.- 3-((2S*,3R*,4S*,5S*,6R*)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15u**)".



Detailed GOESY

**Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed**

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -2.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

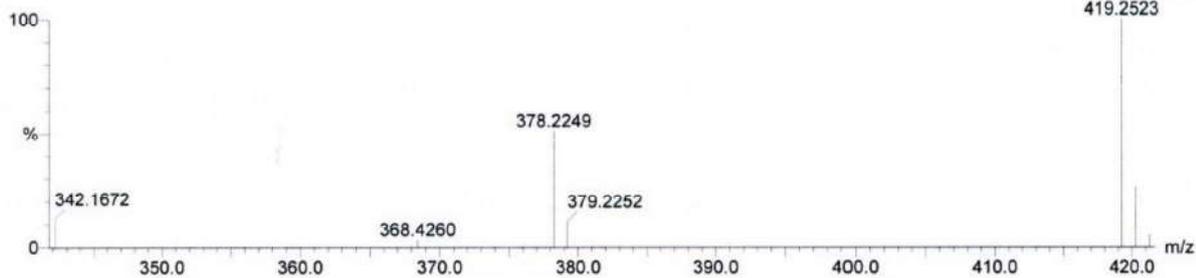
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

1489 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-150 H: 0-200 N: 0-2 O: 0-60 Na: 0-1

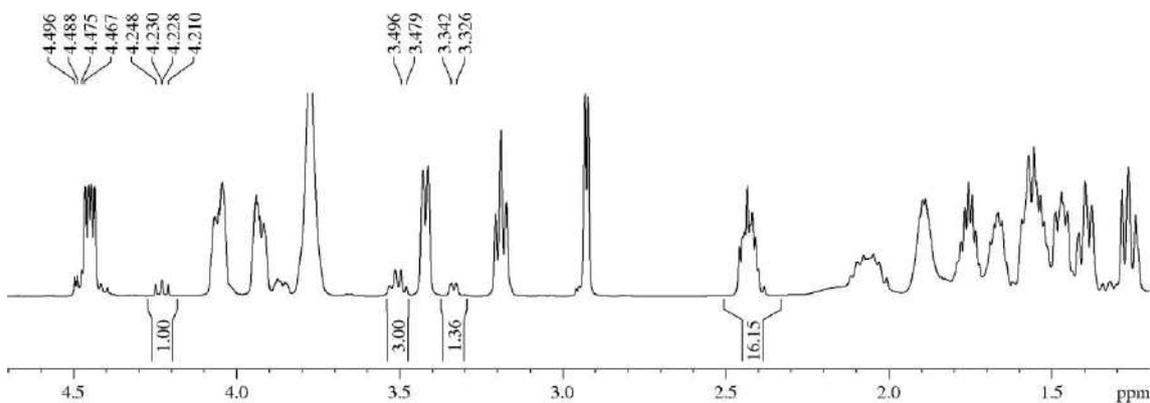
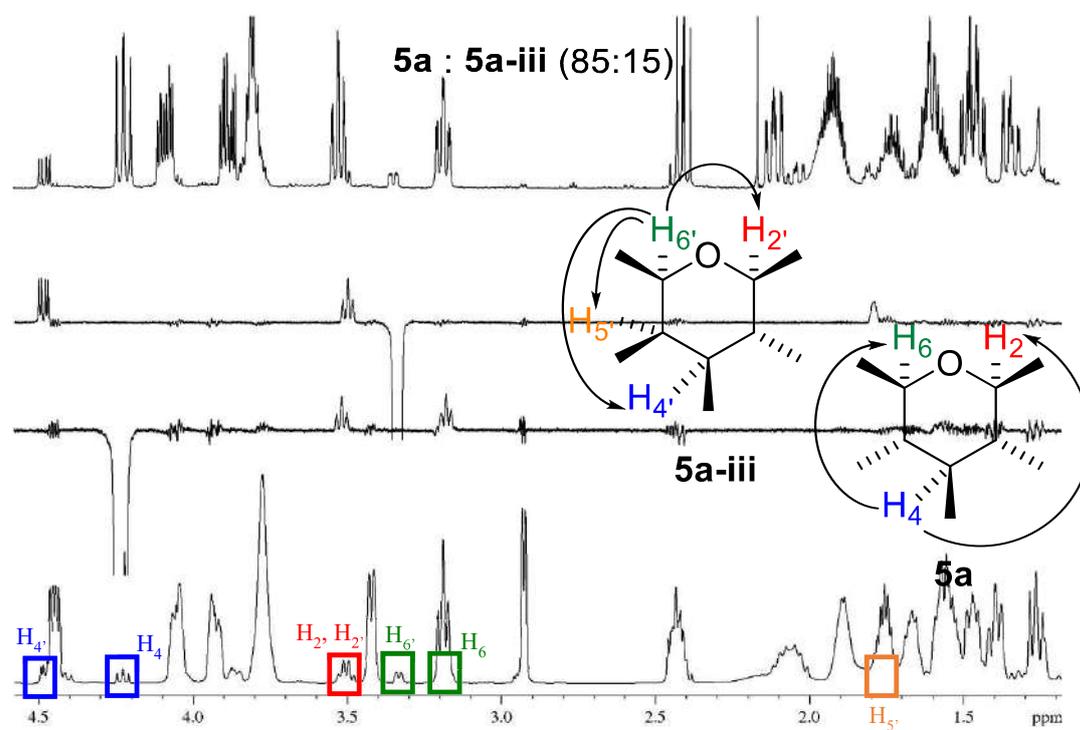
H 3015-Sergio (SAM 525 A) 23 (0.992)

1: TOF MS ES+
6.11e+003
419.2523

Minimum: 20.00
Maximum: 100.00

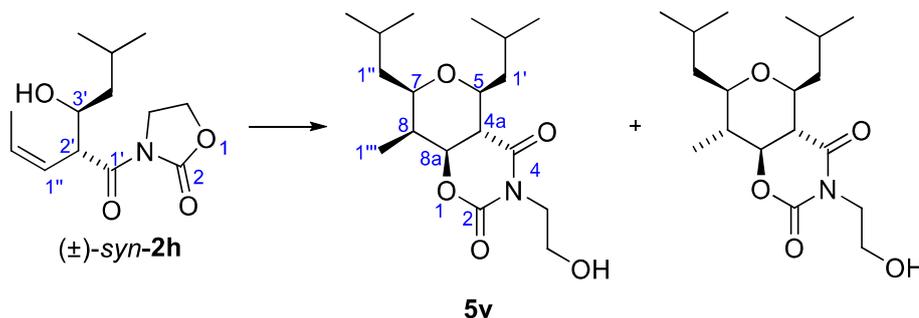
Mass	RA	Calc. Mass	mDa	Δ (PPM)	DBE	i-FIT	Formula
378.2249	51.15	378.2256	-0.7	-1.9	3.5	0.2	C19 H33 N O5 Na
419.2523	100.00	419.2522	0.1	0.2	4.5	1.9	C21 H36 N2 O5 Na
420.2570	26.24	420.2573	-0.3	-0.7	-0.5	0.7	C18 H39 N O8 Na

Analysis of the by-products

Detailed GOESY³⁶³

³⁶³ The upper spectrum belongs to bicycle **5a**.

5.3.4.30.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*S**,8a*S**)-3-(2-Hydroxyethyl)-5,7-diisobutyl-8-methyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (5v)**



Aldol **2h** (48 mg, 0.19 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), compound **5v** (49 mg, 76%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

R_F: 0.4 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

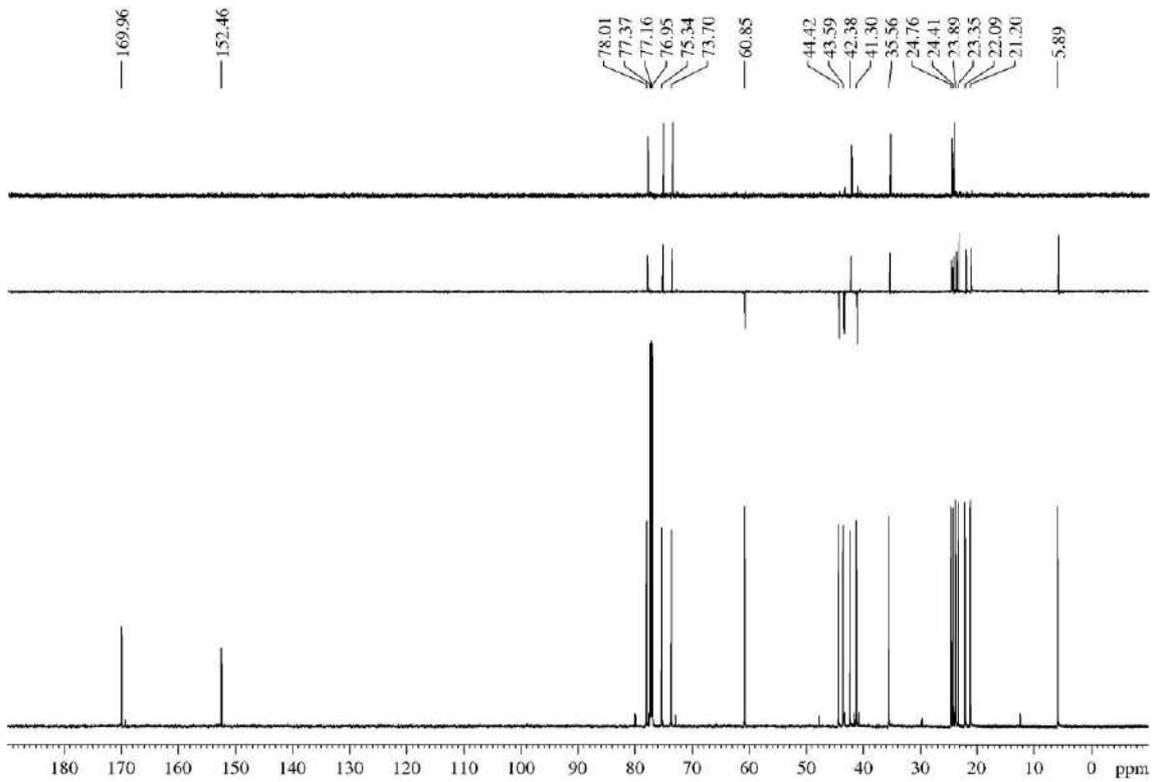
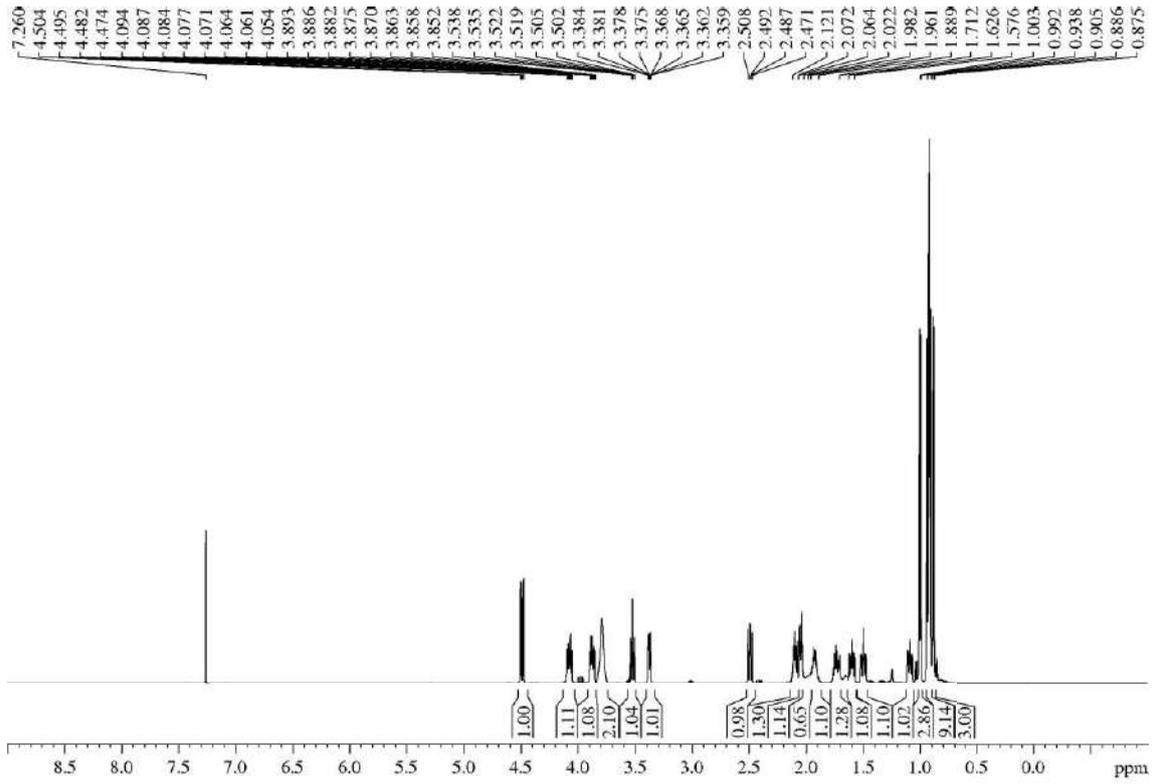
mp 101 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91-0.94 (m, 9H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{1'''}), 1.06-1.12 (m, 1H, H_{1''}), 1.47-1.53 (m, 1H, H_{1''}), 1.58-1.63 (m, 1H, H_{1''}), 1.71-1.77 (m, 1H, H_{2''}), 1.89-1.96 (m, 1H, H_{2''}), 1.98 (br s, 1H, OH), 2.02-2.06 (m, 1H, H_{1'}), 2.07-2.12 (m, 1H, H₈), 2.49 (dd, *J* = 12.7, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.37 (ddd, *J* = 9.5, 3.6, 1.8 Hz, 1H, H₇), 3.52 (td, *J* = 9.9, 1.8 Hz, 1H, H₅), 3.75-3.83 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.87 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.07 (ddd, *J* = 14.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.49 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, H_{8a}).

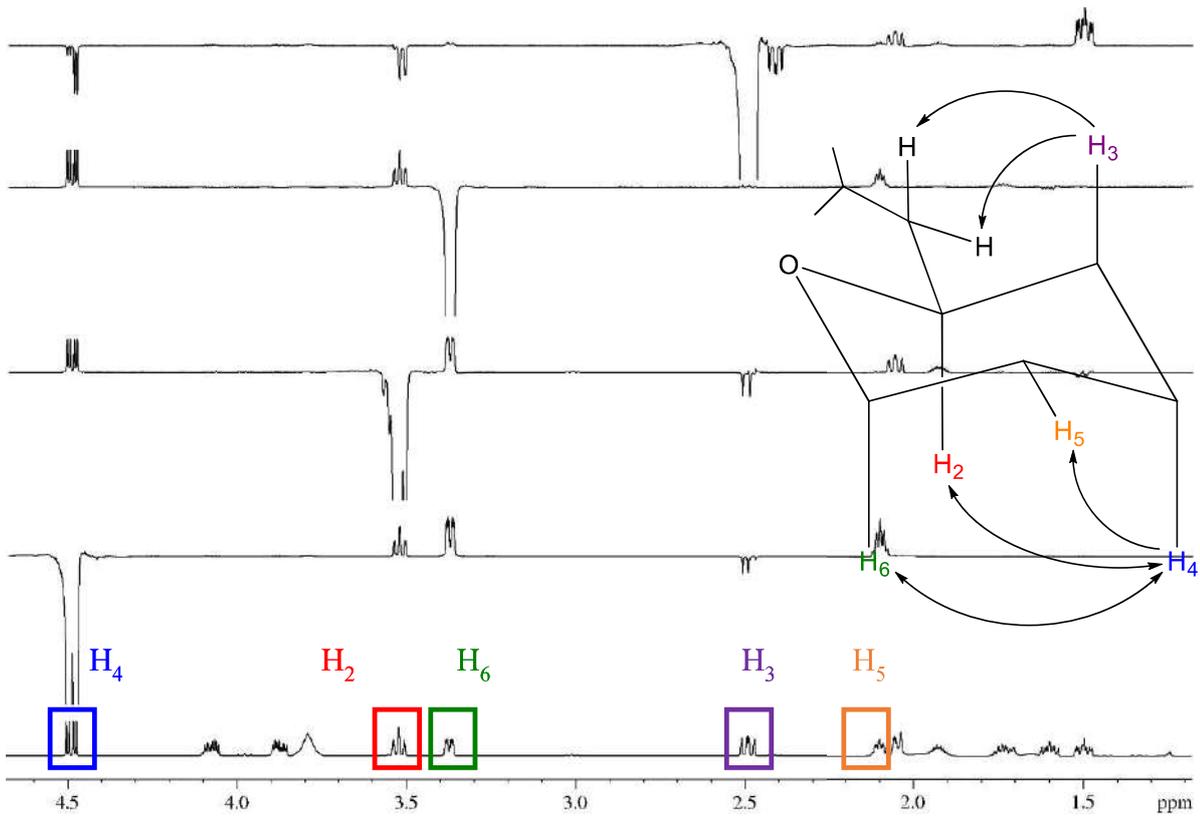
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 5.9 (q, C_{1'''}), 21.2 (q, CH(CH₃)₂), 22.1 (q, CH(CH₃)₂), 23.4 (q, CH(CH₃)₂), 23.9 (q, CH(CH₃)₂), 24.4 (d, C_{2'}), 24.8 (d, C_{2''}), 35.6 (d, C₈), 41.3 (t, C_{1''}), 42.4 (d, C_{4a}), 43.6 (t, C_{1'}), 44.4 (t, NCH₂CH₂OH), 60.9 (t, NCH₂CH₂OH), 73.7 (d, C₅), 75.3 (d, C₇), 78.0 (d, C_{8a}), 152.5 (s, C₂), 170.0 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 342 (M + H)⁺ (12), 324 (M – OH)⁺ (4), 284 (M – *i*-Bu)⁺ (91), 81 (100).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₂NO₅ [(M + H)⁺]: 342.2280, found 342.2293.



Detailed GOESY

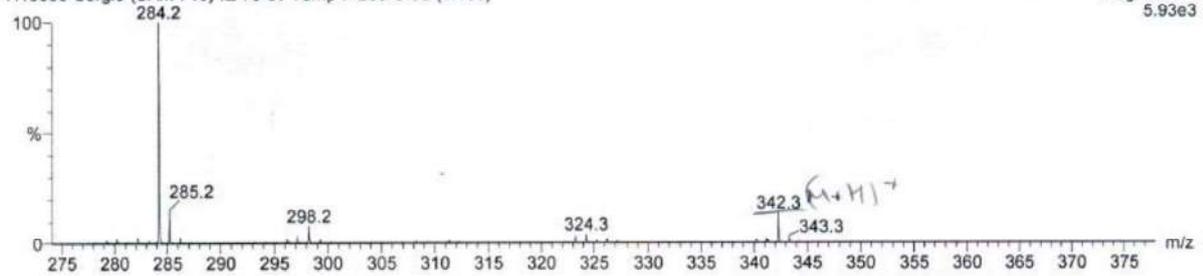


Multiple Mass Analysis: 155 mass(es) processed - displaying only valid results
 Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = 0.0, max = 50.0
 Isotope matching not enabled

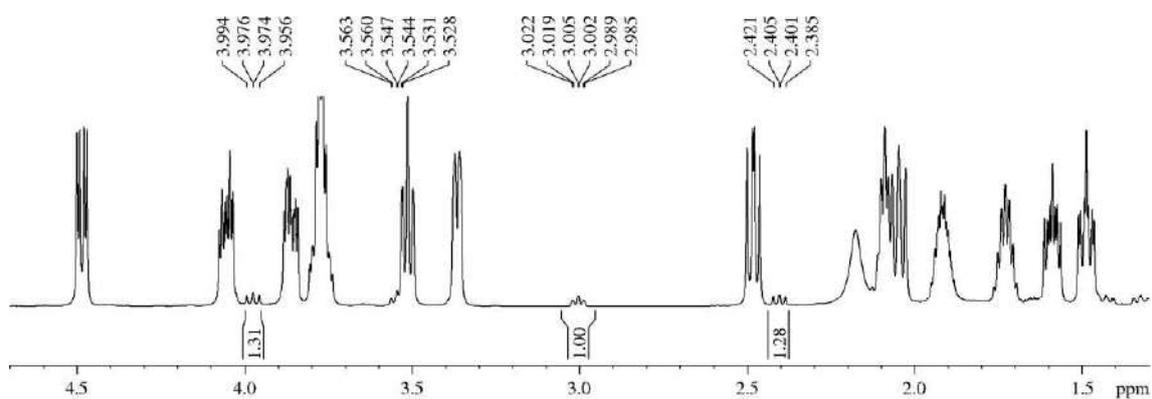
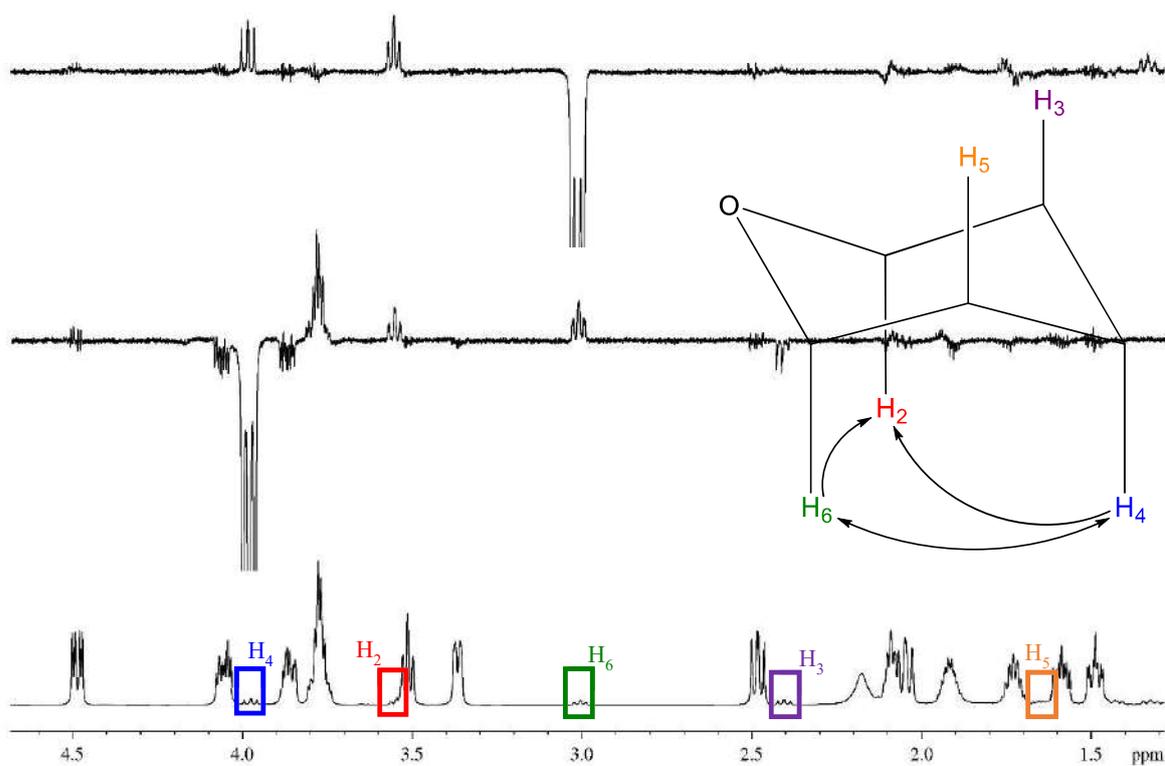
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
 2781 formula(e) evaluated with 16 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Sergio (SAM 715) E/I 70 ev Temp F 250 C
 H15086-Sergio (SAM 715) IE 70 ev Temp F 250 C 85 (4.153)

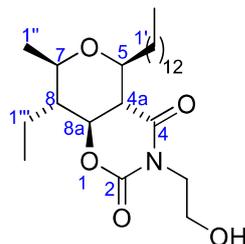
Magnet EI+
 5.93e3



Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
342.2293	3.60	342.2280	1.3	3.7	3.5	C ₁₈ H ₃₂ N O ₅ (M+H) ⁺
298.2388	7.99	298.2382	0.6	1.9	2.5	C ₁₇ H ₃₂ N O ₃
298.2149	6.41	298.2144	0.5	1.6	3.0	C ₁₇ H ₃₀ O ₄

$^1\text{H-NMR}$ of the minority diastereomer (C_8 -epimer)Detailed GOESY of the minority diastereomer (C_8 -epimer)

5.3.4.31.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-5-tridecyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5w)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (36 mg, 0.20 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization³⁶⁴ and yielded, after purification by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), compound **5w** (35 mg, 41%, >95:5 dr).

Appearance: white solid.

R_F: 0.54 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

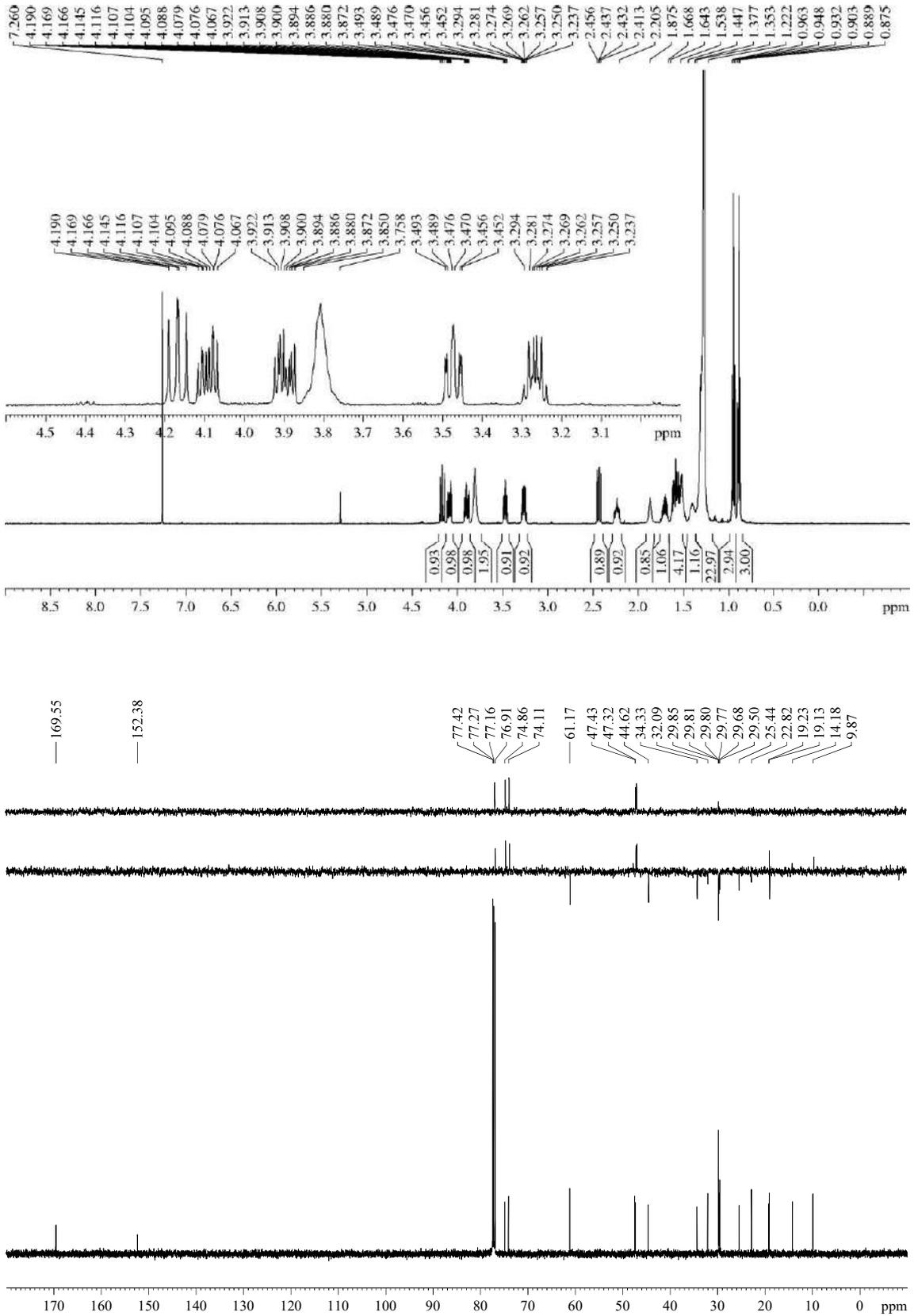
mp 48 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{13'}), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.22-1.35 (m, 23H, 20x(CH₂)₁₂CH₃, 3xH_{1''}), 1.38-1.45 (m, 1H, H_{2'}), 1.54-1.64 (m, 4H, H₈, 1xH_{1'}, 1xH_{2'}, 1xH_{1'''}), 1.67-1.76 (m, 1H, H_{1'''}), 1.88 (br s, 1H, OH), 2.21-2.28 (m, 1H, H_{1'}), 2.44 (dd, *J* = 12.0, 9.5 Hz, 1H, H_{4a}), 3.27 (dq, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H, H₇), 3.47 (td, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.85 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.90 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (ddd, *J* = 14.0, 6.0, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.17 (dd, *J* = 11.9, 10.5 Hz, 1H, H_{8a}).

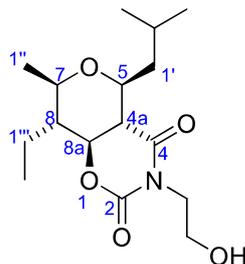
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.9 (q, C_{2'''}), 14.2 (q, C_{13'}), 19.1 (t, C_{1'''}), 19.2 (q, C_{1''}), 22.8 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 25.4 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 29.5 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 29.7 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 29.77 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 29.80 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 29.81 (t, 2C, 2x(CH₂)₁₂CH₃), 29.9 (t, 2C, 2x(CH₂)₁₂CH₃), 32.1 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 34.3 (t, 1x(CH₂)₁₂CH₃), 44.6 (t, NCH₂CH₂OH), 47.3 (d, C₈), 47.4 (d, C_{4a}), 61.2 (t, NCH₂CH₂OH), 74.1 (d, C₇), 74.9 (d, C₅), 77.3 (d, C_{8a}), 152.4 (s, C₂), 169.6 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₂₅H₄₅NO₅Na [(M + Na)⁺]: 462.3195, found 462.3179.

³⁶⁴ Tetradecanal is commercially available, or it can be easily prepared from non-expensive tetradecan-1-ol through the general procedure for the PCC-based oxidation. Tetradecanal thus synthesized must be distilled (166 °C, 24 mmHg) before being employed in the Evans aldol addition.



5.3.4.32.- (4aS*,5S*,7R*,8R*,8aS*)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-isobutyl-7-methyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5x)



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (88 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **5x** (63 mg, 42%, >95:5 dr).

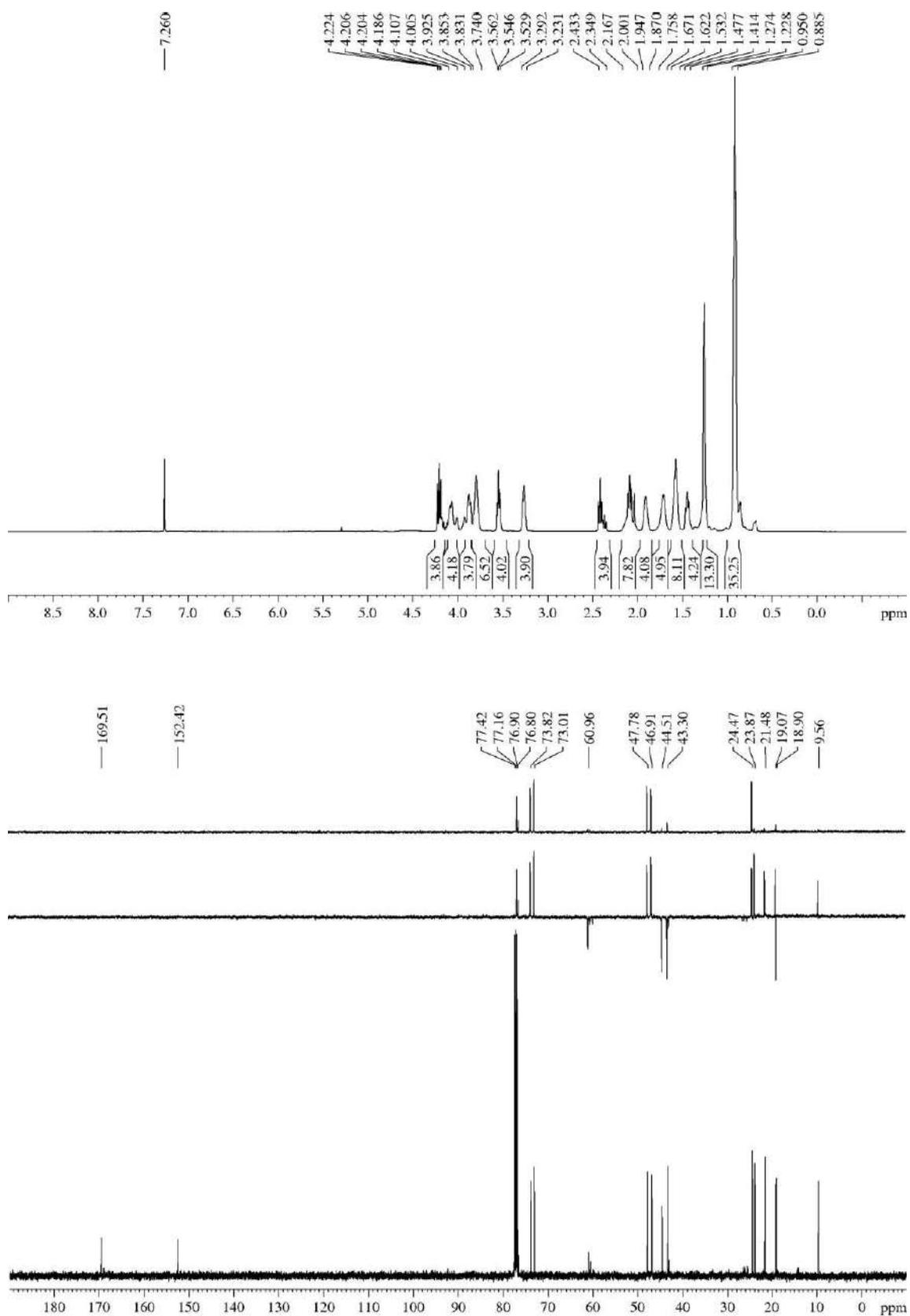
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

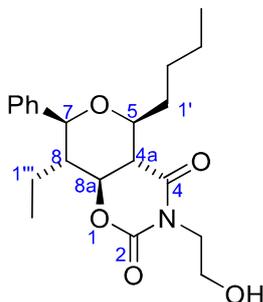
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.89-0.95 (m, 9H, 6xCH(CH₃)₂, 3xH₂^{'''}), 1.23-1.27 (m, 3H, H₁^{''}), 1.41-1.48 (m, 1H, H₁[']), 1.53-1.62 (m, 2H, H₈, 1xH₁^{'''}), 1.67-1.76 (m, 1H, H₁^{'''}), 1.87-1.95 (m, 1H, H₂[']), 2.00-2.17 (m, 2H, 1xH₁['], OH), 2.35-2.43 (m, 1H, H_{4a}), 3.23-3.29 (m, 1H, H₇), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1H, H₅), 3.74-3.83 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.85-3.92 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.01-4.11 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.21 (dd, *J* = 11.6, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.6 (q, C₂^{'''}), 18.9 (t, C₁^{'''}), 19.1 (q, C₁^{''}), 21.5 (q, CH(CH₃)₂), 23.9 (q, CH(CH₃)₂), 24.5 (d, C₂[']), 43.3 (t, C₁[']), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.9 (d, C₈), 47.8 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 73.0 (d, C₅), 73.9 (d, C₇), 76.8 (d, C_{8a}), 152.4 (s, C₂), 169.5 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₇NO₅Na [(M + Na)⁺]: 336.1787, found 336.1787.



5.3.4.33.- (4a*S,5*S**,7*S**,8*S**,8a*S**)-5-Butyl-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-phenyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*y*)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3a** (44 mg, 0.24 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), compound **5y** (28 mg, 31%, 90:10 dr).

Appearance: thick colourless oil.

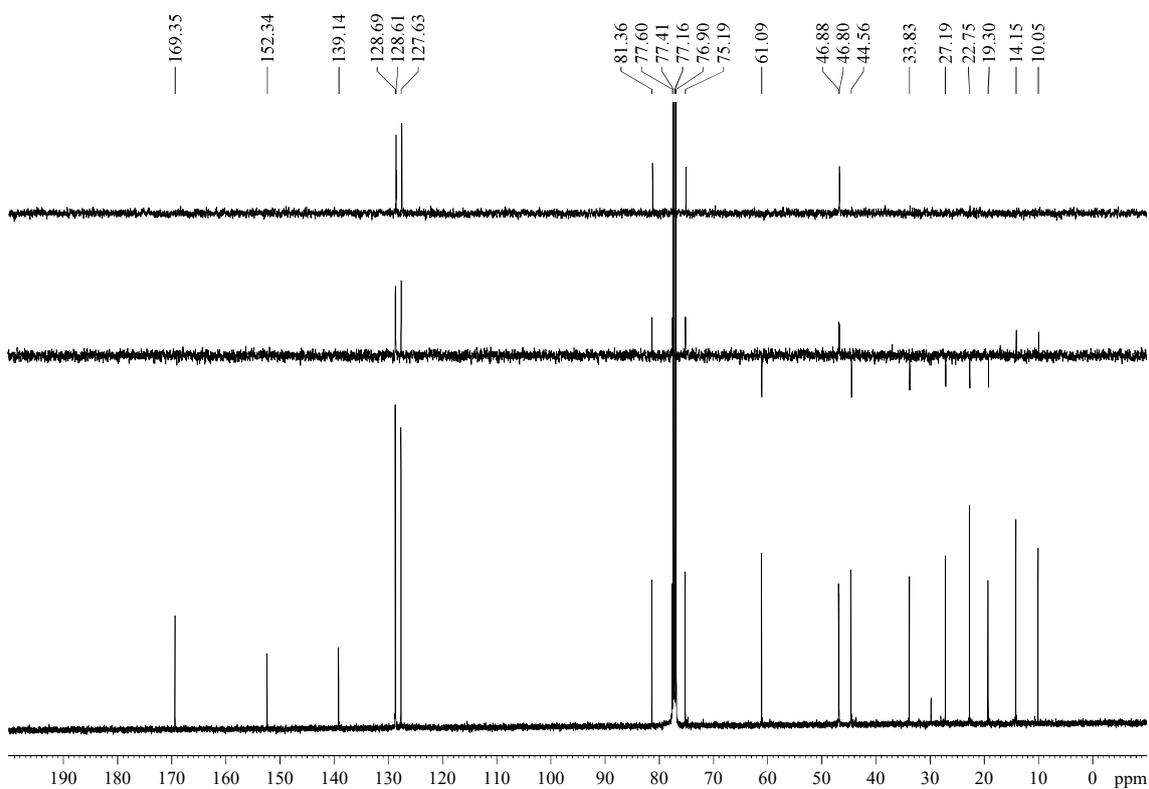
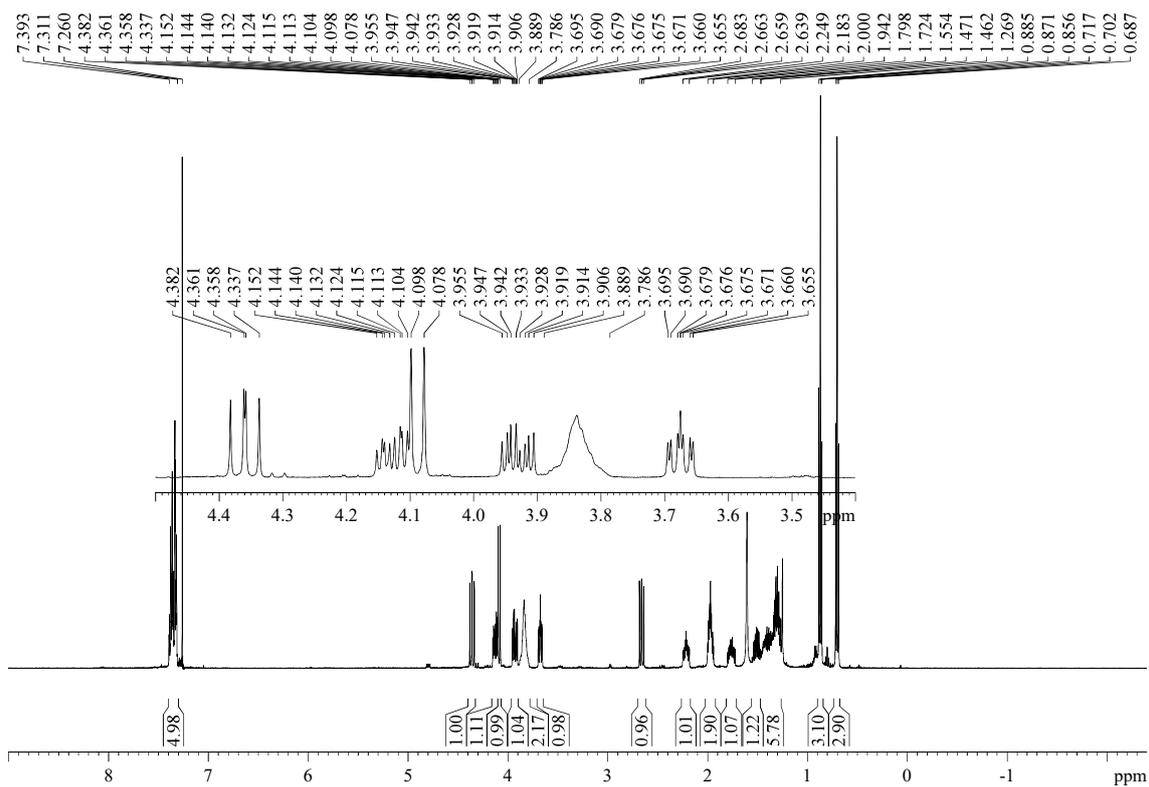
R_F: 0.34 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{2'''}), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{4'}), 1.27-1.46 (m, 5H, 2xH_{2'}, 2xH_{3'}, 1xH_{1'''}), 1.47-1.55 (m, 1H, H_{1'''}), 1.72-1.80 (m, 1H, H_{1'}), 1.94-2.00 (m, 2H, H₈, OH), 2.18-2.25 (m, 1H, H_{1'}), 2.66 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.68 (td, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 1H, H₅), 3.79-3.89 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.93 (ddd, *J* = 13.9, 6.9, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₇), 4.13 (ddd, *J* = 14.0, 6.0, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.36 (dd, *J* = 12.1, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}), 7.31-7.39 (m, 5H, Ph).

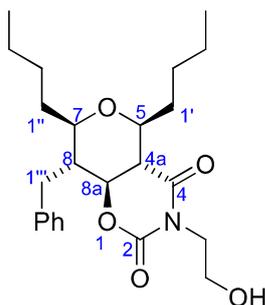
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 10.1 (q, C_{2'''}), 14.2 (q, C_{4'}), 19.3 (t, C_{1'''}), 22.8 (t, C_{3'}), 27.2 (t, C_{2'}), 33.8 (t, C_{1'}), 44.6 (t, NCH₂CH₂OH), 46.8 (d, C_{4a}), 46.9 (d, C₈), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 75.2 (d, C₅), 77.6 (d, C_{8a}), 81.4 (d, C₇), 127.6 (d, 2C, Ph), 128.6 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 139.1 (s, Ph), 152.3 (s, C₂), 169.4 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 376 (M + 1)⁺ (4), 375 (M)⁺ (13), 357 (M - 1 - OH)⁺ (1), 332 (M - 2 - CH₂CH₂OH)⁺ (4), 318 (M - Bu)⁺ (5), 298 (M - 1 - Ph)⁺ (1), 274 (M + 1 - Bu - CH₂CH₂OH)⁺ (6), 242 (M - Bu - Ph)⁺ (48).

HRMS: calcd for C₂₁H₂₉NO₅ [(M)⁺]: 375.2046, found 375.2043.



5.3.4.34.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Benzyl-5,7-dibutyl-3-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*z*)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3d** (58 mg, 0.24 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), compound **5z** (29 mg, 32%, >95:5 dr).

Appearance: colourless oil.

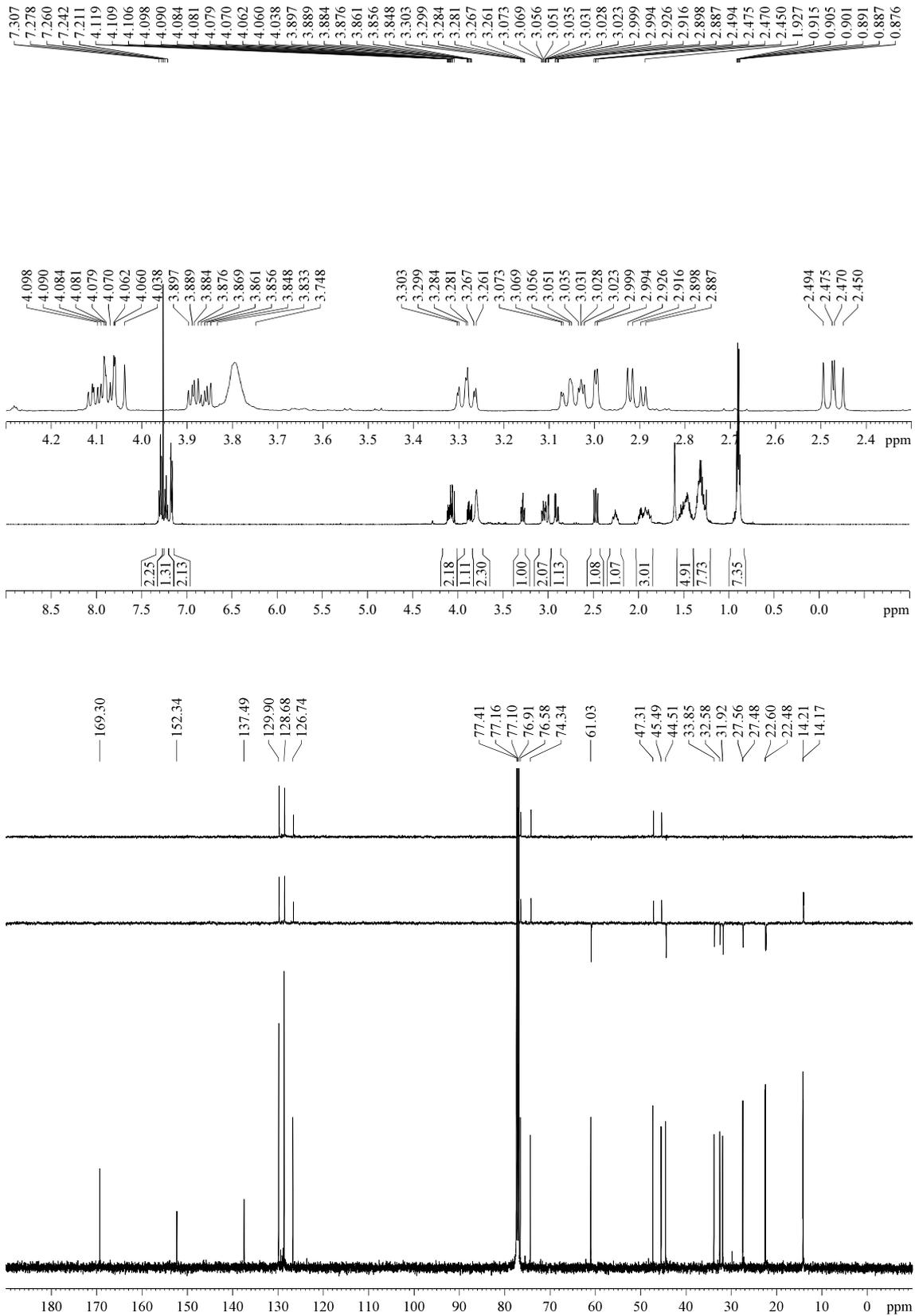
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4''}), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4''}), 1.24-1.38 (m, 6H, 6x(CH₂)₃CH₃), 1.41-1.56 (m, 4H, 4x(CH₂)₃CH₃), 1.86-2.01 (m, 2H, H₈, 1xH_{1''}), 1.93 (br s, 1H, OH), 2.22-2.30 (m, 1H, H_{1'}), 2.47 (dd, *J* = 12.3, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 2.91 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H, H_{1'''}), 3.01 (dd, *J* = 14.5, 2.8 Hz, 1H, H_{1'''}), 3.05 (td, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H, H₇), 3.28 (td, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H, H₅), 3.75-3.83 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.87 (ddd, *J* = 13.8, 6.7, 4.2 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.06 (dd, *J* = 12.0, 10.8 Hz, 1H, H_{8a}), 4.09 (ddd, *J* = 14.0, 6.1, 4.6 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 7.15-7.19 (m, 2H, Ph), 7.21-7.24 (m, 1H, Ph), 7.28-7.31 (m, 2H, Ph).

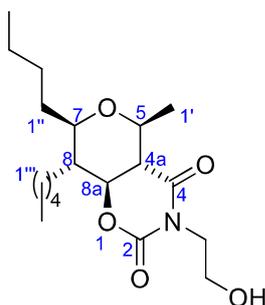
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.17 (q, C_{4'} or C_{4''}), 14.21 (q, C_{4'} or C_{4''}), 22.5 (t, C_{3'} or C_{3''}), 22.6 (t, C_{3'} or C_{3''}), 27.5 (t, C_{2'} or C_{2''}), 27.6 (t, C_{2'} or C_{2''}), 31.9 (t, C_{1'''}), 32.6 (t, C_{1''}), 33.9 (t, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.5 (d, C₈), 47.3 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 74.3 (d, C₅), 76.6 (d, C_{8a}), 77.1 (d, C₇), 126.7 (d, Ph), 128.7 (d, 2C, Ph), 129.9 (d, 2C, Ph), 137.5 (s, Ph), 152.3 (C₂), 169.3 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 418 (M + 1)⁺ (2), 417 (M)⁺ (8), 399 (M - H₂O)⁺ (1), 374 (M + 2 - CH₂CH₂OH)⁺ (1), 360 (M - Bu)⁺ (22), 326 (M - Bn)⁺ (4), 316 (M + 1 - Bu - CH₂CH₂OH)⁺ (8), 282 (M - 1 - Bu - Ph)⁺ (27), 196 (M + 1 - 2Bu - Bn - OH)⁺ (100), 91 (Bn)⁺ (73).

HRMS: calcd for C₂₄H₃₅NO₅ [(M)⁺]: 417.2515, found 417.2528.



5.3.4.35.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-7-Butyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-8-pentyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5aa)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3e** (109 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **5aa** (53 mg, 31%, >95:5 dr).

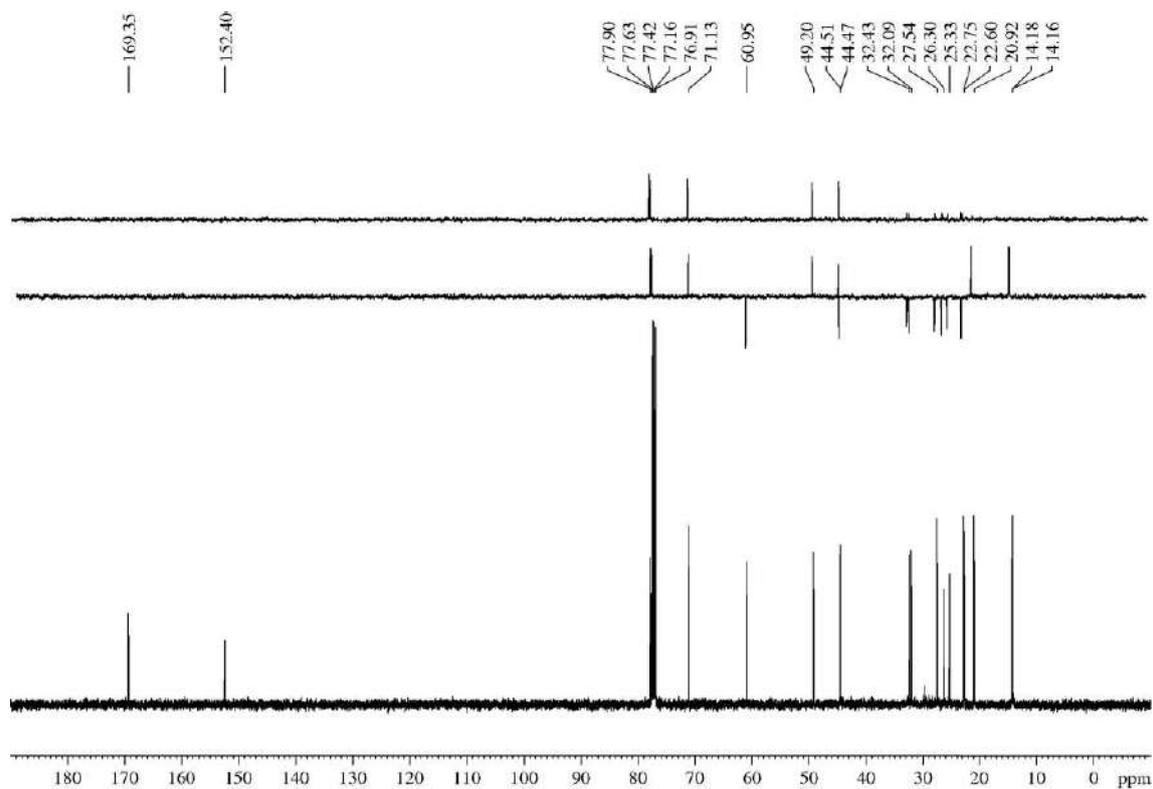
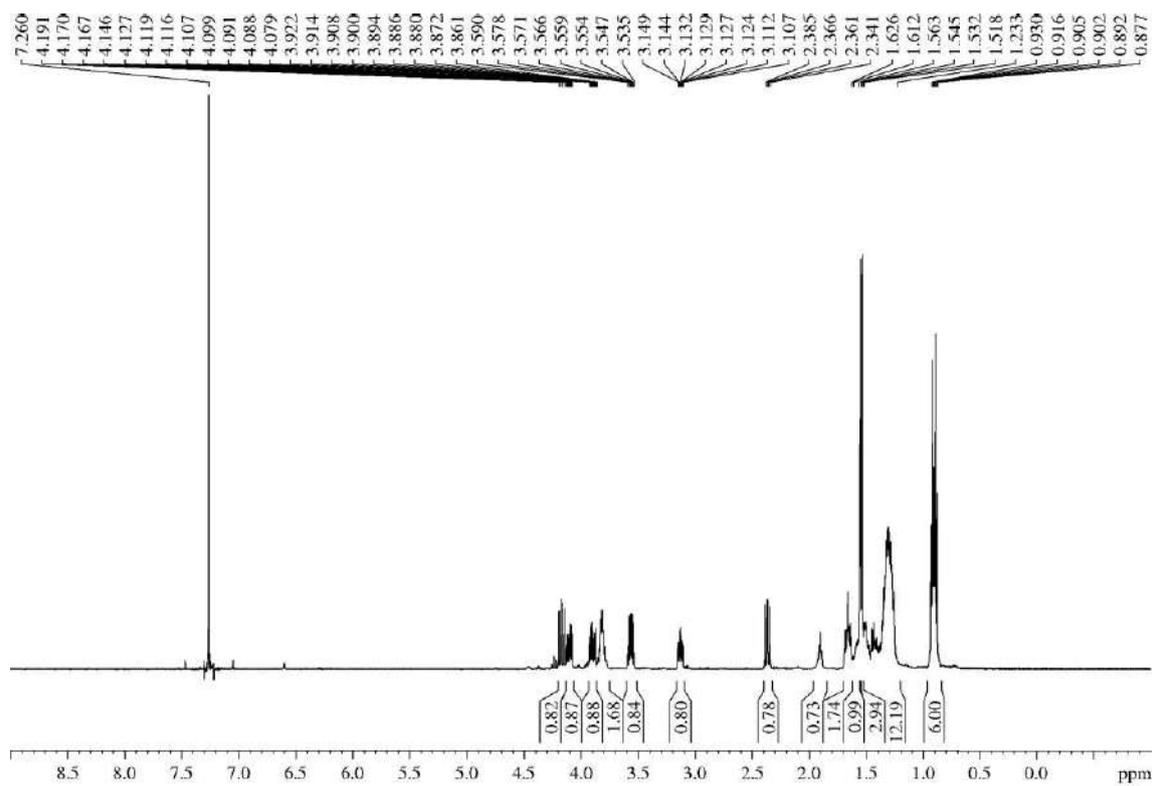
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

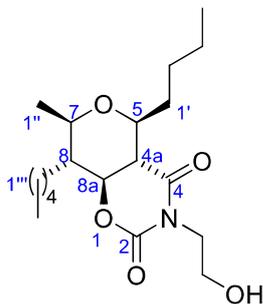
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{4''} or H_{5'''}), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{4''} or H_{5'''}), 1.23-1.52 (m, 12H, 12xCH₂ from alkyl chain), 1.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.61 (m, 1H, 1xCH₂ from alkyl chain), 1.63-1.69 (m, 2H, H₈, 1xCH₂ from alkyl chain), 1.88-1.95 (m, 1H, OH), 2.36 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.13 (ddd, *J* = 10.8, 8.7, 2.5 Hz, 1H, H₇), 3.56 (dq, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H, H₅), 3.77-3.86 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.90 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.14 (ddd, *J* = 14.1, 5.8, 4.1 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.17 (dd, *J* = 12.1, 10.6 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.16 (q, C_{4''} or C_{5'''}), 14.18 (q, C_{4''} or C_{5'''}), 20.9 (q, C_{1'}), 22.6 (t, alkyl chain), 22.8 (t, alkyl chain), 25.3 (t, alkyl chain), 26.3 (t, alkyl chain), 27.5 (t, alkyl chain), 32.1 (t, alkyl chain), 32.4 (t, alkyl chain), 44.47 (t, NCH₂CH₂OH), 44.51 (d, C₈), 49.2 (d, C_{4a}), 61.0 (t, NCH₂CH₂OH), 71.1 (d, C₅), 77.6 (d, C_{8a}), 77.9 (d, C₇), 152.4 (s, C₂), 169.4 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2245.



5.3.4.36.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-5-Butyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-8-pentyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5ab)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3e** (145 mg, 0.64 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), compound **5ab** (68 mg, 30%, >95:5 dr).

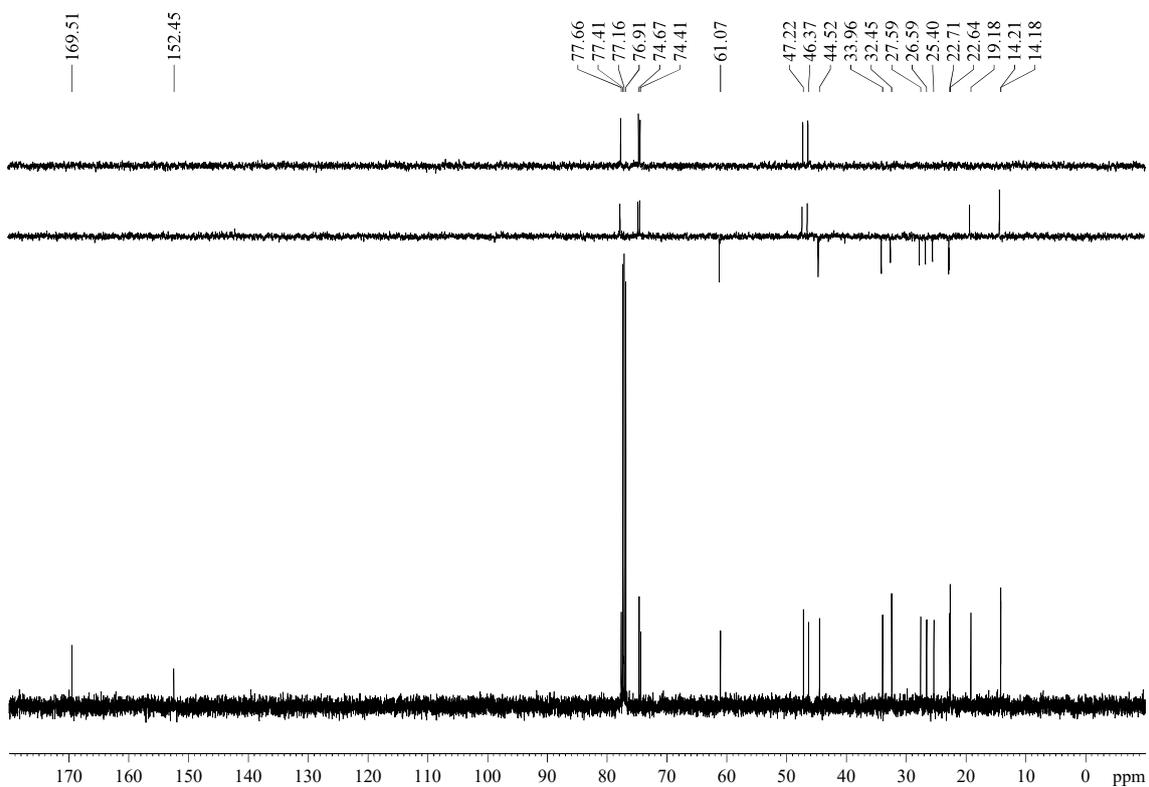
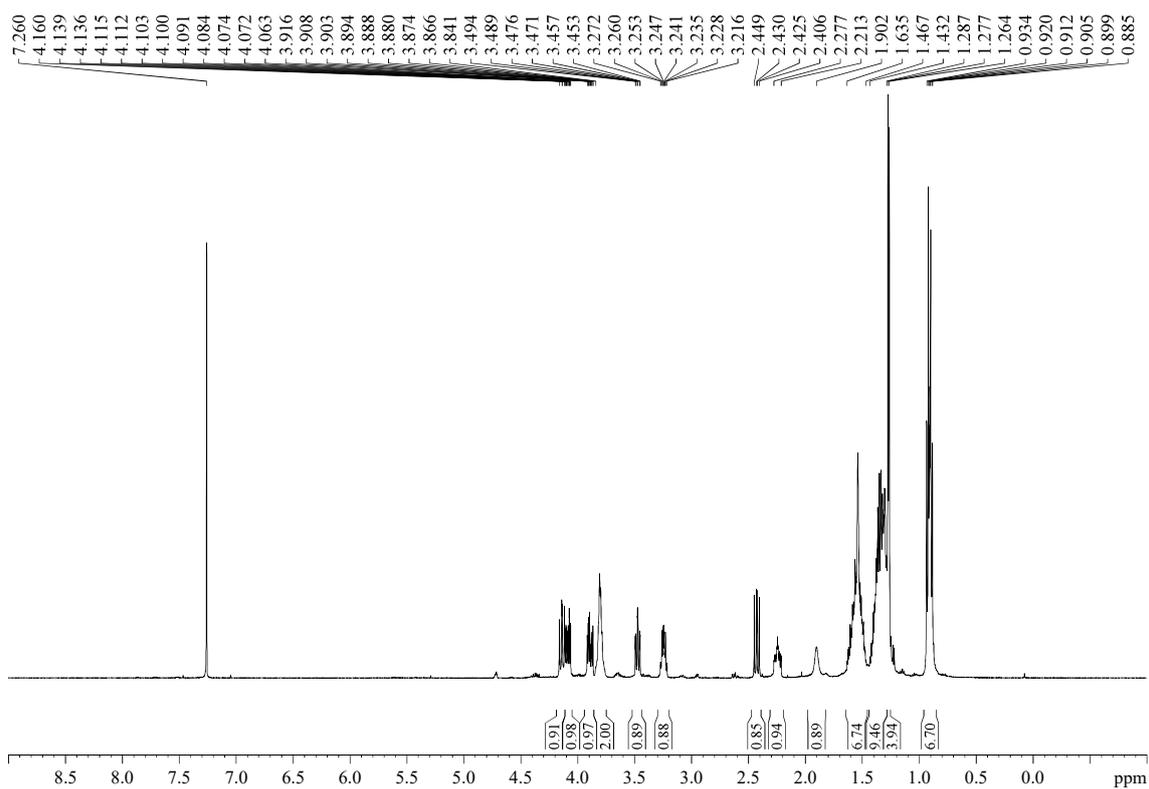
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

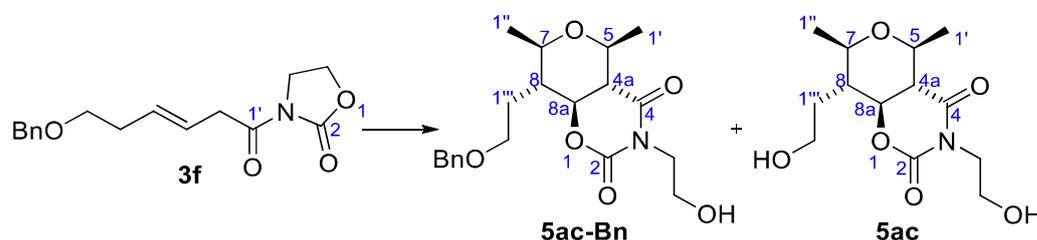
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{4'} or H_{5'''}), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{4'} or H_{5'''}), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{1''}), 1.29-1.43 (m, 9H, 9xCH₂ from alkyl chain), 1.47-1.64 (m, 5H, H₈, 1xH_{1'}, 3xCH₂ from alkyl chain), 1.90 (br s, 1H, OH), 2.21-2.28 (m, 1H, H_{1'}), 2.43 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 3.24 (dq, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, H₇), 3.47 (td, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.89 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 4.4 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.09 (ddd, *J* = 14.0, 6.0, 4.5 Hz, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.14 (dd, *J* = 11.9, 10.3 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.18 (q, C_{4'} or C_{5'''}), 14.21 (q, C_{4'} or C_{5'''}), 19.2 (q, C_{1''}), 22.6 (t, alkyl chain), 22.7 (t, alkyl chain), 25.4 (t, alkyl chain), 26.6 (t, alkyl chain), 27.6 (t, alkyl chain), 32.5 (t, alkyl chain), 34.0 (t, C_{1'}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 46.4 (d, C₈), 47.2 (d, C_{4a}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 74.4 (d, C₇), 74.7 (d, C₅), 77.7 (d, C_{8a}), 152.5 (s, C₂), 169.5 (s, C₄).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 378.2256, found 378.2249.



5.3.4.37.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5ac-Bn) and (4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3,8-Bis(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5ac)**



N-acyl oxazolidin-2-one **3f** (105 mg, 0.36 mmol) was submitted to the general procedure for the one-pot EAP cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (32 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), a separable 1.3/1 mixture of the compounds **5ac-Bn** (41 mg, 30%, >95:5 dr) and **5ac** (25 mg, 24%, >95:5 dr).

(4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5ac-Bn**):

Appearance: thick colourless oil.

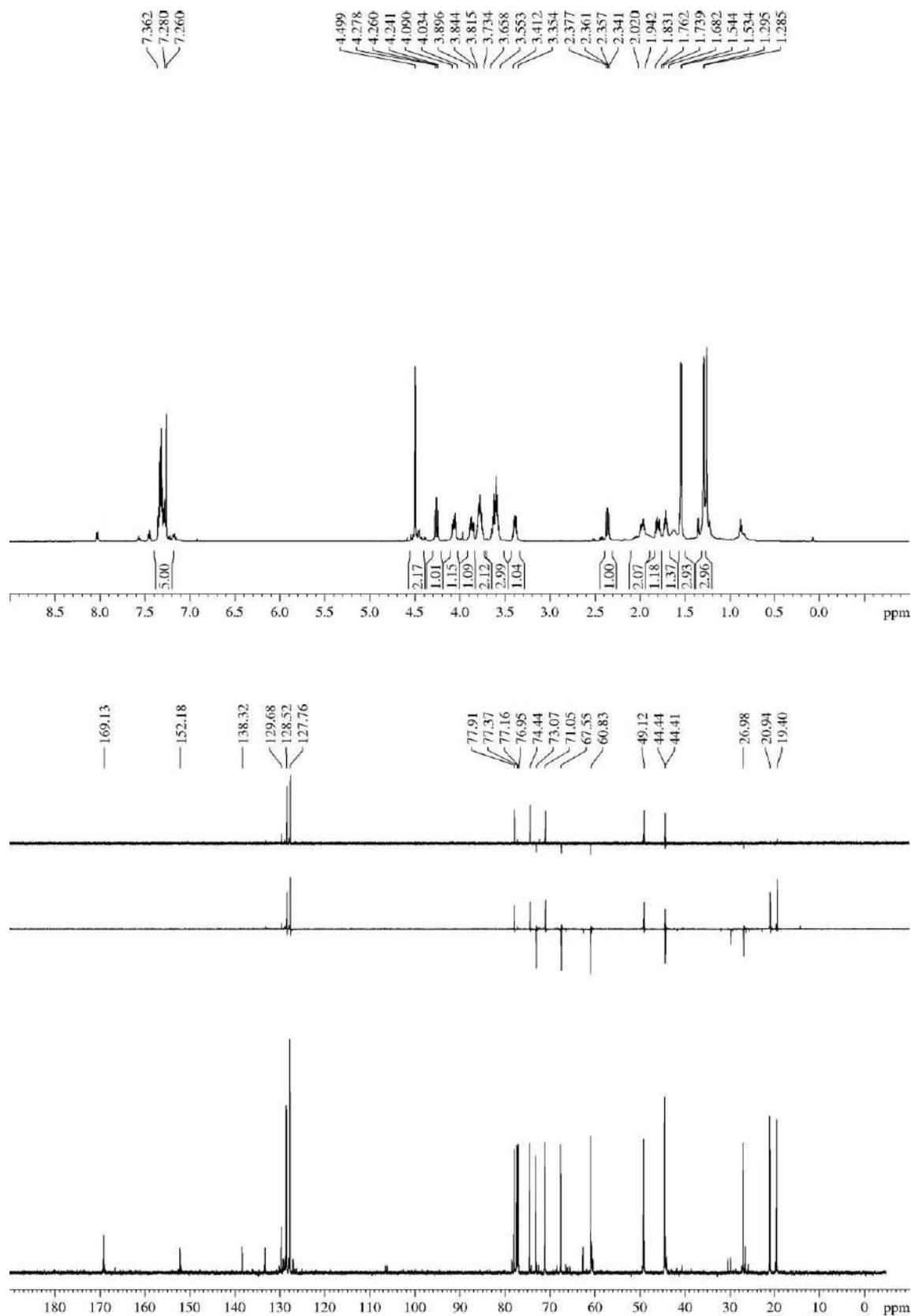
R_F: 0.15 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{1''}), 1.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H_{1'}), 1.68-1.74 (m, 1H, H₈), 1.76-1.83 (m, 1H, H_{1'''}), 1.94-2.02 (m, 2H, 1xH_{1'''}, OH), 2.36 (dd, *J* = 11.9, 10.0 Hz, 1H, H_{4a}), 3.35-3.41 (m, 1H, H₇), 3.55-3.66 (m, 3H, H₅, 2xH_{2'''}), 3.73-3.82 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.84-3.90 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.03-4.09 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H, H_{8a}), 4.50 (s, 2H, PhCH₂O), 7.28-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 19.4 (q, C_{1''}), 20.9 (q, C_{1'}), 27.0 (t, C_{1'''}), 44.41 (t, NCH₂CH₂OH), 44.44 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 60.8 (t, NCH₂CH₂OH), 67.6 (t, C_{2'''}), 71.1 (d, C₅), 73.1 (t, CH₂Ph), 74.4 (d, C₇), 77.0 (d, C_{8a}), 127.8 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 129.7 (d, Ph), 138.3 (s, Ph), 152.2 (s, C₂), 169.1 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 378 (M + 1)⁺ (7), 377 (M)⁺ (18), 361 (M + 1 – Me)⁺ (1), 333 (M + 1 – CH₂CH₂OH)⁺ (1), 286 (M – CH₂Ph)⁺ (1), 271 (M + 1 – OBn)⁺ (2), 256 (M – CH₂OBn)⁺ (1), 242 (M – CH₂CH₂OBn)⁺ (2), 227 (M – CH₂CH₂OBn – Me)⁺ (5), 198 (M + 1 – CH₂CH₂OBn – CH₂CH₂OH)⁺ (11), 183 (M + 1 – CH₂CH₂OBn – CH₂CH₂OH – Me)⁺ (8), 168 (M + 1 – CH₂CH₂OBn – CH₂CH₂OH – 2 Me)⁺ (8), 91 (100).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₇NO₆ [(M)⁺]: 377.1838, found 377.1832.



(4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3,8-Bis(2-hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5ac**):

Appearance: white solid.

R_F: 0.10 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.21 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

mp 139 °C (from DCM/*n*-hexane).

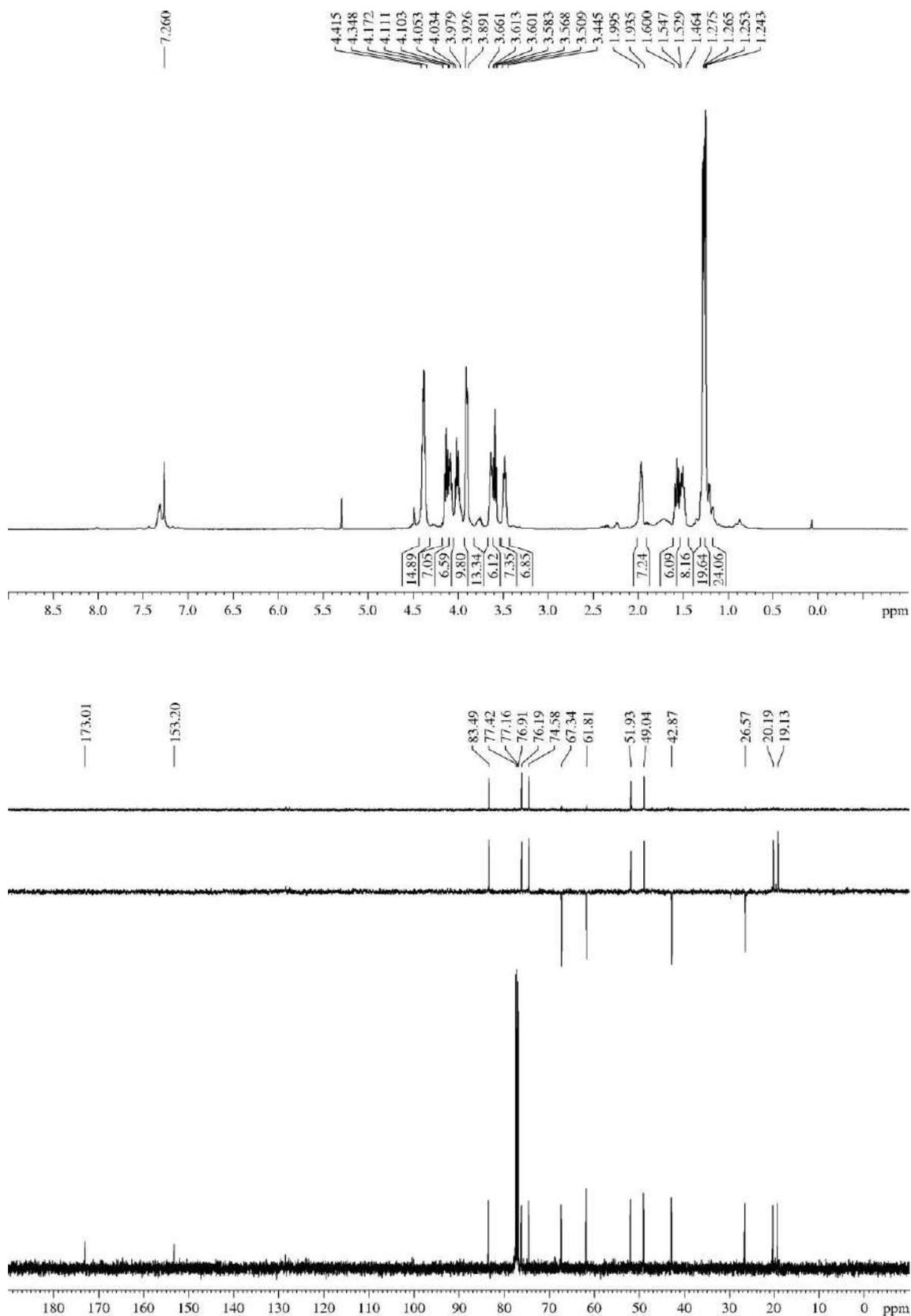
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1''}), 1.46-1.53 (m, 1H, H₈), 1.55-1.60 (m, 1H, H_{1'''}), 1.94-2.00 (m, 1H, H_{1''''}), 3.45-3.51 (m, 1H, H₇), 3.58 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{8a}), 3.61-3.66 (m, 1H, H₅), 3.89-3.93 (m, 2H, H_{2'''}), 3.98-4.03 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.05-4.10 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 4.11-4.17 (m, 1H, H_{4a}), 4.35-4.42 (m, 2H, NCH₂CH₂OH).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 19.1 (q, C_{1'}), 20.2 (q, C_{1''}), 26.6 (t, C_{1'''}), 42.9 (t, NCH₂CH₂OH), 49.0 (d, C₈), 51.9 (d, C_{4a}), 61.8 (t, NCH₂CH₂OH), 67.3 (t, C_{2'''}), 74.6 (d, C₅), 76.2 (d, C₇), 83.5 (d, C_{8a}), 153.2 (s, C₂), 173.0 (s, C₄).³⁶⁵

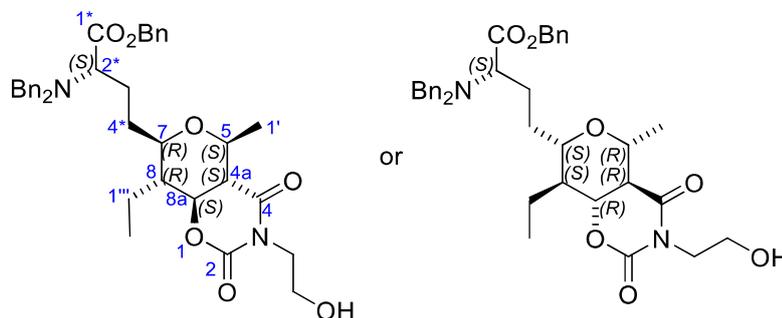
MS (EI) m/z (relative intensity): 269 (M – H₂O)⁺ (2), 226 (M – CH₂CH₂OH – OH)⁺ (4), 197 (M – 2 CH₂CH₂OH – OH)⁺ (7), 183 (M – 2 CH₂CH₂OH – Me)⁺ (10), 182 (70), 168 (M – 2 CH₂CH₂OH – 2 Me)⁺ (2).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₉NO₅ [(M – H₂O)⁺]: 269.1263, found 269.1262; calcd for C₁₃H₁₉NO₅Na [(M + Na – H₂O)⁺]: 292.1161, found 292.1162.

³⁶⁵ From non-chiral oxazolidin-2-ones we have always obtained bicycles **5** instead of THP-Xc **15**. However, the value of the shift found for C₄ (δ = 173.0 ppm) is more similar to those found in compounds like **15** (Table 18). Unfortunately, it was not observed a HMBC correlation between H_{8a} and C₄, which would have confirmed the bicyclic structure. HMBC correlation was observed between H_{8a} and C₄ (this correlation usually appears in the bicycles **5**) and between C₂ and NCH₂ (typically occurring) and CH₂OH (not commonly found). Fortunately, MS (EI) analysis revealed the fragmentation of two units of CH₂CH₂OH and the absence of a fragmentation from oxazolidin-2-one or *N*-acyl oxazolidin-2-one, thus it can be concluded that **5ac** exhibits a bicyclic structure.



5.3.4.38.- Benzyl (S)-2-(dibenzylamino)-4-((4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-2,4-dioxohexahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazin-7-yl)butanoate (5ad)³⁶⁶



Aldol **2b** (34 mg, 0.15 mmol) and benzyl (*S*)-2-(dibenzylamino)-5-oxopentanoate (68 mg, 0.15 mmol, 1 equiv)³⁶⁷ were submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), compound **5ad** (35 mg, 38%, >95:5 dr).

Appearance: yellowish oil.

R_F: (*n*-hexane/EtOAc 98/2).

$[\alpha]_D^{25}$ -11.6 (*c* 0.5, CHCl₃).

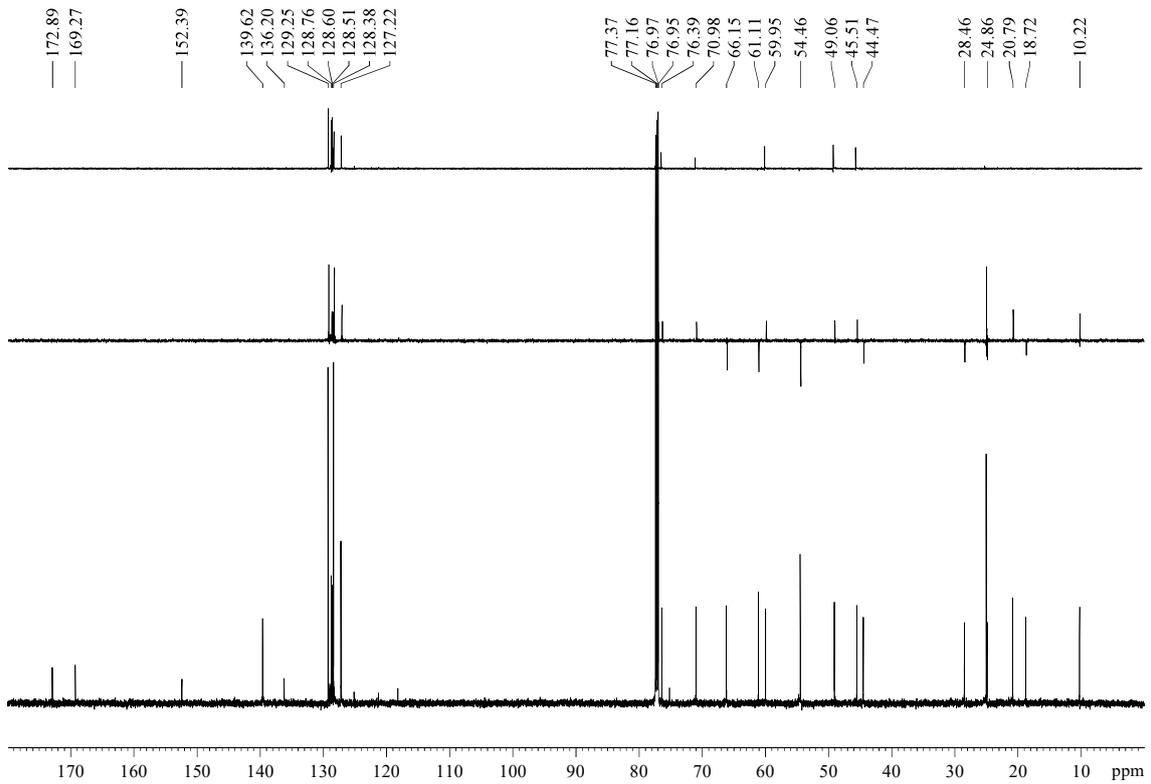
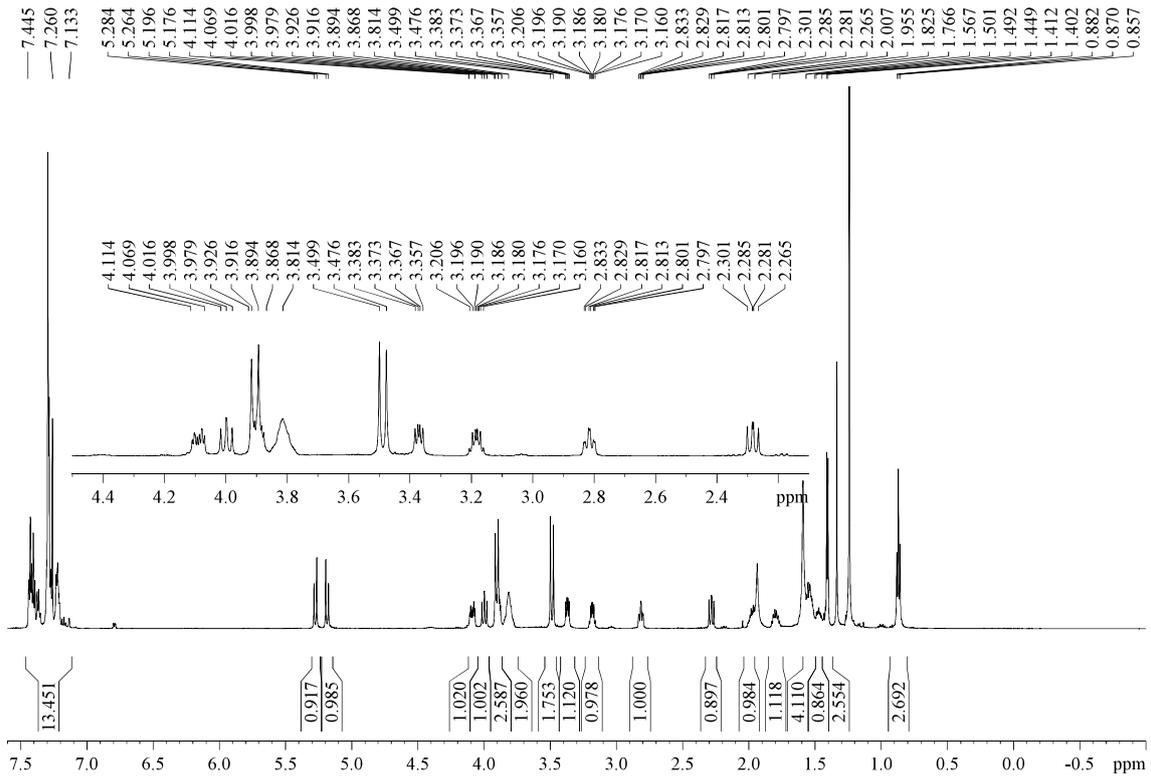
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.45-1.49 (m, 1H, H_{1'''}), 1.50-1.57 (m, 4H, 2xH_{4*}, H₈, H_{1'''}), 1.77-1.83 (m, 1H, H_{3*}), 1.96-2.01 (m, 1H, H_{3*}), 2.29 (dd, *J* = 12.0, 9.7 Hz, 1H, H_{4a}), 2.82 (td, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, H₇), 3.21-3.16 (dq, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H, H₅), 3.37 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H, H_{2*}), 3.48 (d, *J* = 13.6, 2H, PhCH₂N), 3.81 (br s, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.87-3.93 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, PhCH₂N), 4.00 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H, H_{8a}), 4.07-4.11 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 5.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂O), 5.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH₂O), 7.13-7.45 (m, 15H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 10.2 (q, C_{2'''}), 18.7 (t, C_{1'''}), 20.8 (q, C_{1'}), 24.9 (t, C_{3*}), 28.5 (t, C_{4*}), 44.5 (t, NCH₂CH₂OH), 45.5 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 54.5 (t, 2C, 2xPhCH₂N), 60.0 (d, C_{2*}), 61.1 (t, NCH₂CH₂OH), 66.2 (t, PhCH₂O), 71.0 (d, C₅), 77.0 (d, C_{8a}), 127.2 (d, 2C, 2x(*p*-H)PhCH₂N), 128.4 (d, 2C, 2x(*m*-H)PhCH₂N), 128.5 (d, (*p*-H)PhCH₂O), 128.6 (d, (*o*-H)PhCH₂O), 128.8 (d, (*m*-H)PhCH₂O), 129.3 (d, 2C, 2x(*o*-H)PhCH₂N), 136.2 (s, (C)PhCH₂O), 139.6 (s, 2C, (C)PhCH₂N), 152.4 (s, C₂), 169.3 (s, C₄), 172.9 (s, C_{1*}).

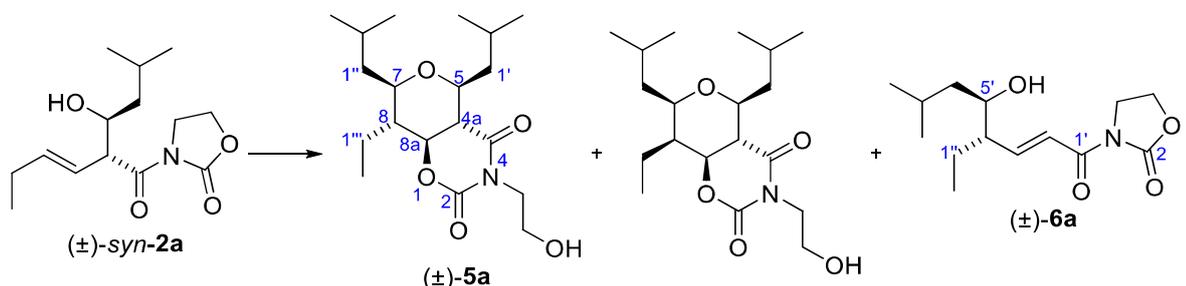
HRMS: calcd for C₃₇H₄₅N₂O₇ [(M + H)⁺]: 629.3227, found 629.3234.

³⁶⁶ According to the IUPAC name, the main group is CO₂Bn. However, to maintain the coherence with the majority of the bicycles synthesized, we preferred to number the molecule starting from the oxygen embedded in the 1,3-oxazinane-2,4-dione ring. We were not able to determine if the stereochemistry of the THP ring is as shown in the left or the right compound.

³⁶⁷ Silveira-Dorta, G.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Synlett* **2014**, 25, 2166-2170 (ref. 266).



5.3.5.- Description of the undesired rearranged by-products 6

5.3.5.1.- 3-((4*S**,5*R**,*E*)-4-Ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoyl)oxazolidin-2-one (6a)

For detailed procedure, see section “5.3.4.1.- (4*aS**,5*S**,7*R**,8*R**,8*aS**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (5a)”.

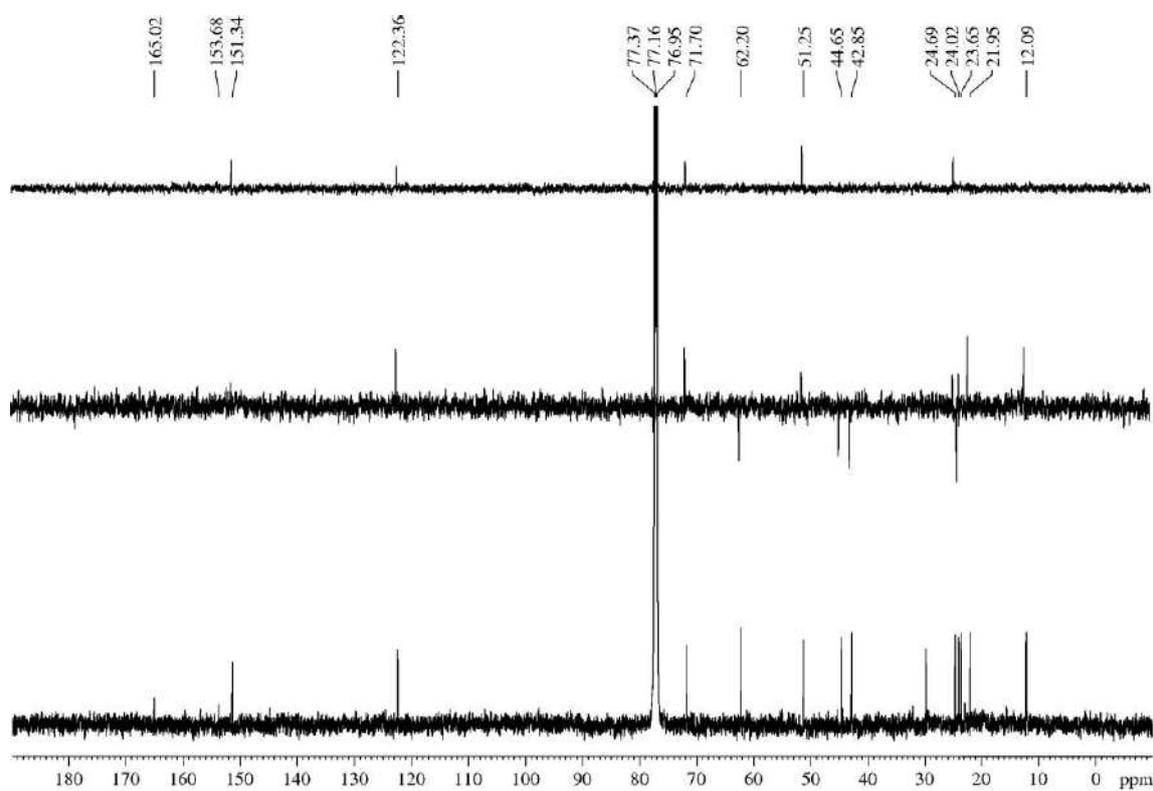
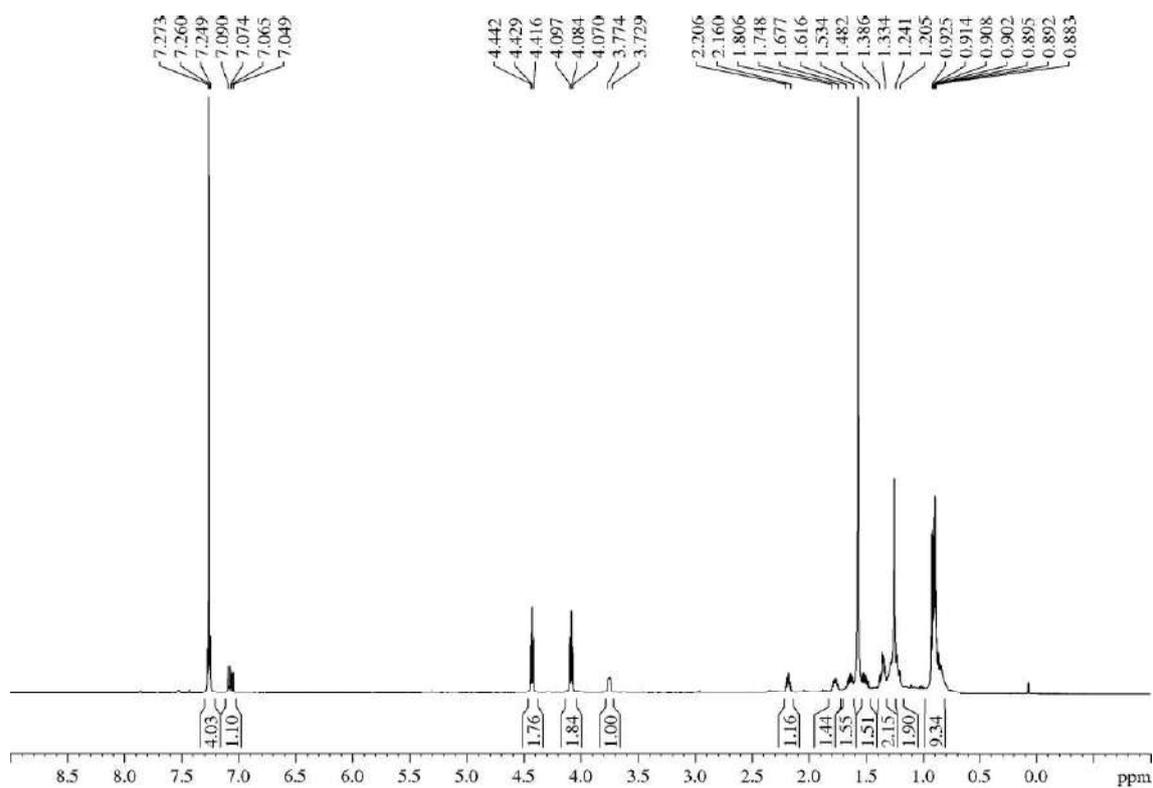
Appearance: thick colourless oil.

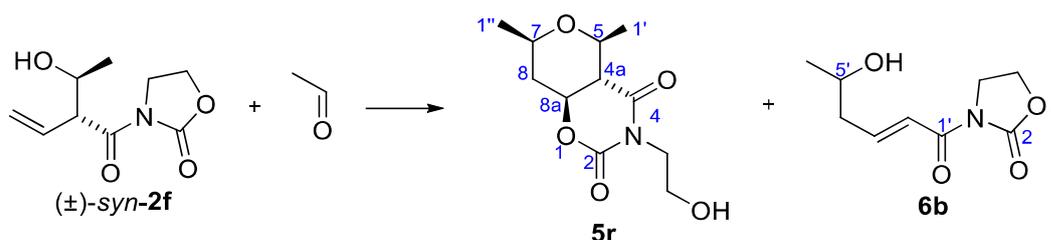
R_f: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 60/40), 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{2''}), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.21-1.24 (m, 1H, H_{6'}), 1.33-1.39 (m, 1H, H_{6'}), 1.48-1.53 (m, 1H, H_{1''}), 1.62-1.68 (m, 1H, H_{1''}), 1.75-1.81 (m, H_{7'}), 2.16-2.21 (m, 1H, H_{4'}), 3.73-3.77 (m, 1H, H_{5'}), 4.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₅), 7.07 (dd, *J* = 15.5, 9.7 Hz, 1H, H_{3'}), 7.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_{2'}).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 12.1 (q, C_{2''}), 22.0 (q, CH(CH₃)₂), 23.7 (q, CH(CH₃)₂), 24.0 (t, C_{1''}), 24.7 (d, C_{7'}), 42.9 (t, C₄), 44.7 (t, C_{6'}), 51.2 (d, C_{4'}), 62.2 (t, C₅), 71.7 (d, C_{5'}), 122.4 (d, C_{2'}), 151.3 (d, C_{3'}), 153.7 (s, C₂), 165.0 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 292.1525, found 292.1529.



5.3.5.2.- (*E*)-3-(5-Hydroxyhex-2-enoyl)oxazolidin-2-one (**6b**)

For detailed procedure, see section “5.3.4.26.- (*4aS**,*5S**,*7R**,*8aS**)-3-(2-Hydroxyethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5r**)”.

Appearance: colourless oil.

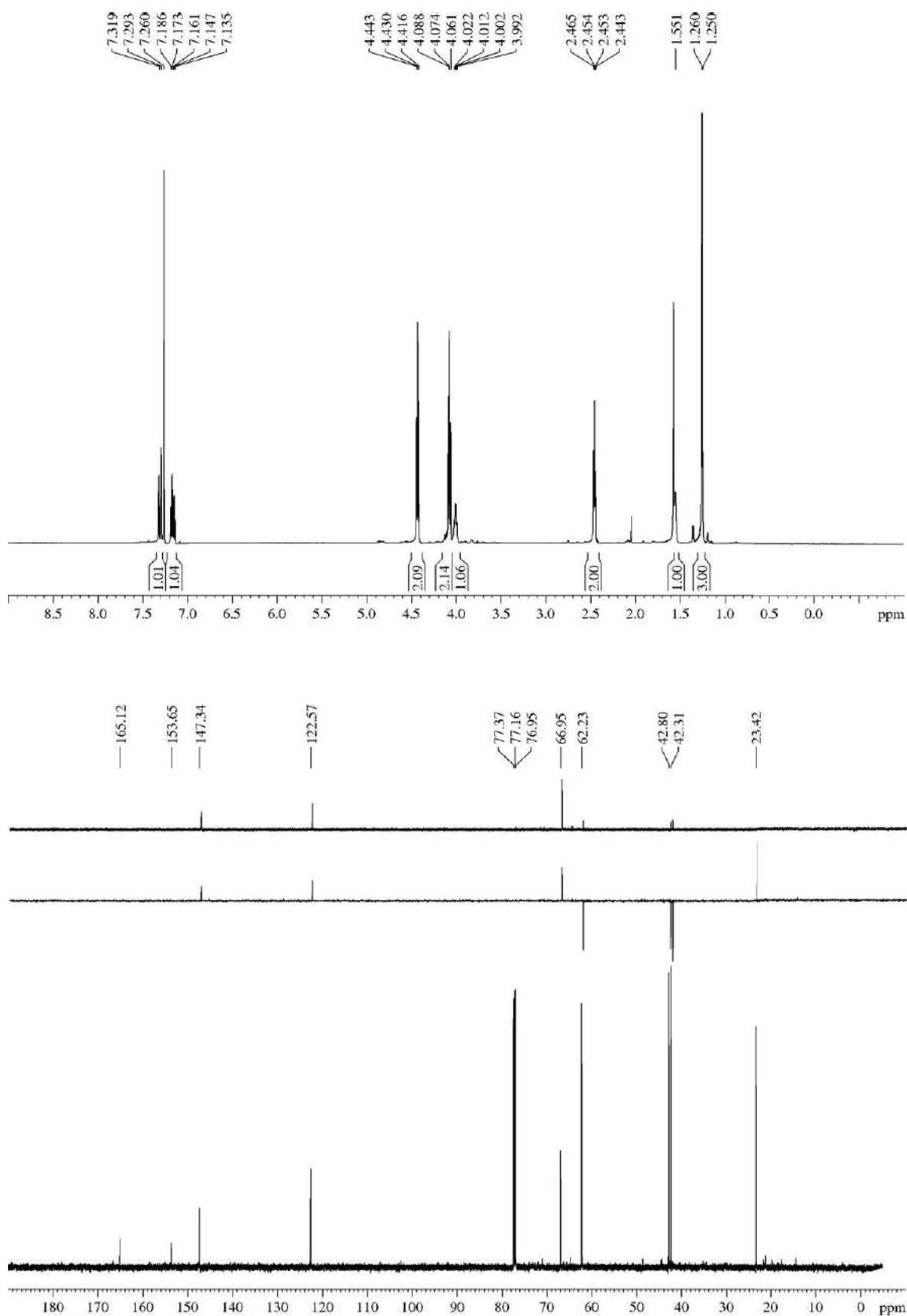
R_F: 0.08 (*n*-hexane/EtOAc 50/50), 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₆'), 1.55 (br s, 1H, OH), 2.45 (dd, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 2H, H₄'), 4.01 (dt, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H, H₅'), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 4.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅), 7.16 (dt, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 1H, H₃'), 7.31 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₂').

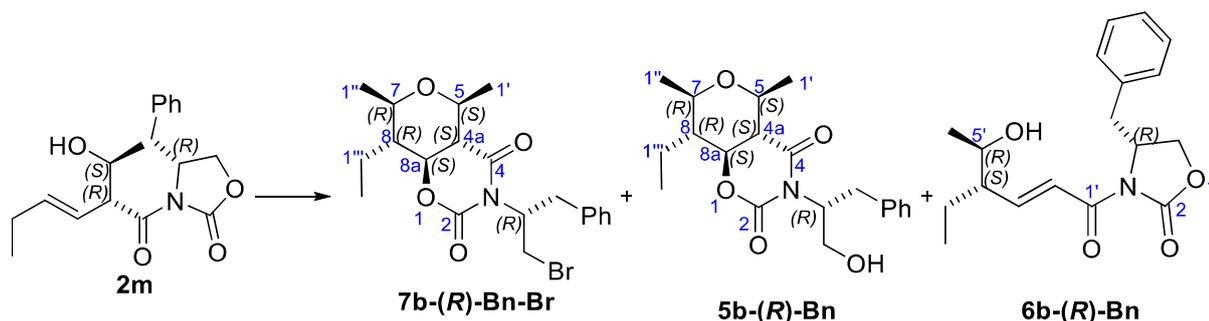
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 23.4 (q, C₆'), 42.3 (t, C₄'), 42.8 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 67.0 (d, C₅'), 122.6 (d, C₂'), 147.3 (d, C₃'), 153.7 (s, C₂), 165.1 (s, C₁').

MS (EI) m/z (relative intensity): 200 (M + H)⁺ (2), 184 (M – Me)⁺ (1), 182 (M – OH)⁺ (1), 113 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (10), 85 (M – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (34), 68 (100).

HRMS: calcd for C₉H₁₂NO₃ [(M – OH)⁺]: 182.0817, found 182.0821.



5.3.5.3.- (*R*)-4-Benzyl-3-((4*S*,5*R*,*E*)-4-ethyl-5-hydroxyhex-2-enoyl)oxazolidin-2-one (6*b*-(*R*)-Bn)



For detailed procedure, see section “5.3.6.5.- (4*aS*,5*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-((*R*)-1-Bromo-3-phenylpropan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (7*b*-(*R*)-Bn-Br)”.

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 three times).

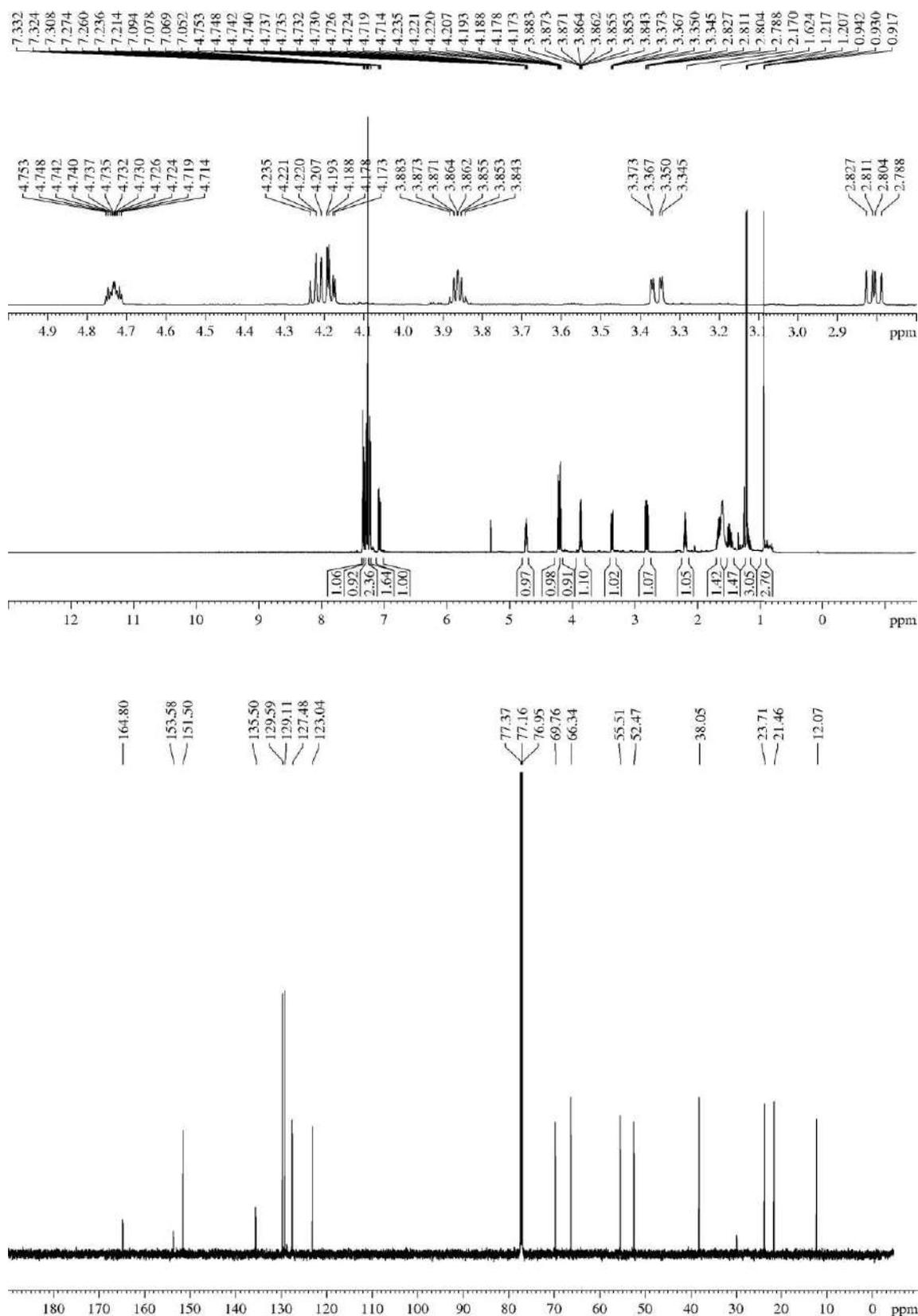
$[\alpha]_D^{25}$ -30.7 (*c* 0.5, CHCl₃).

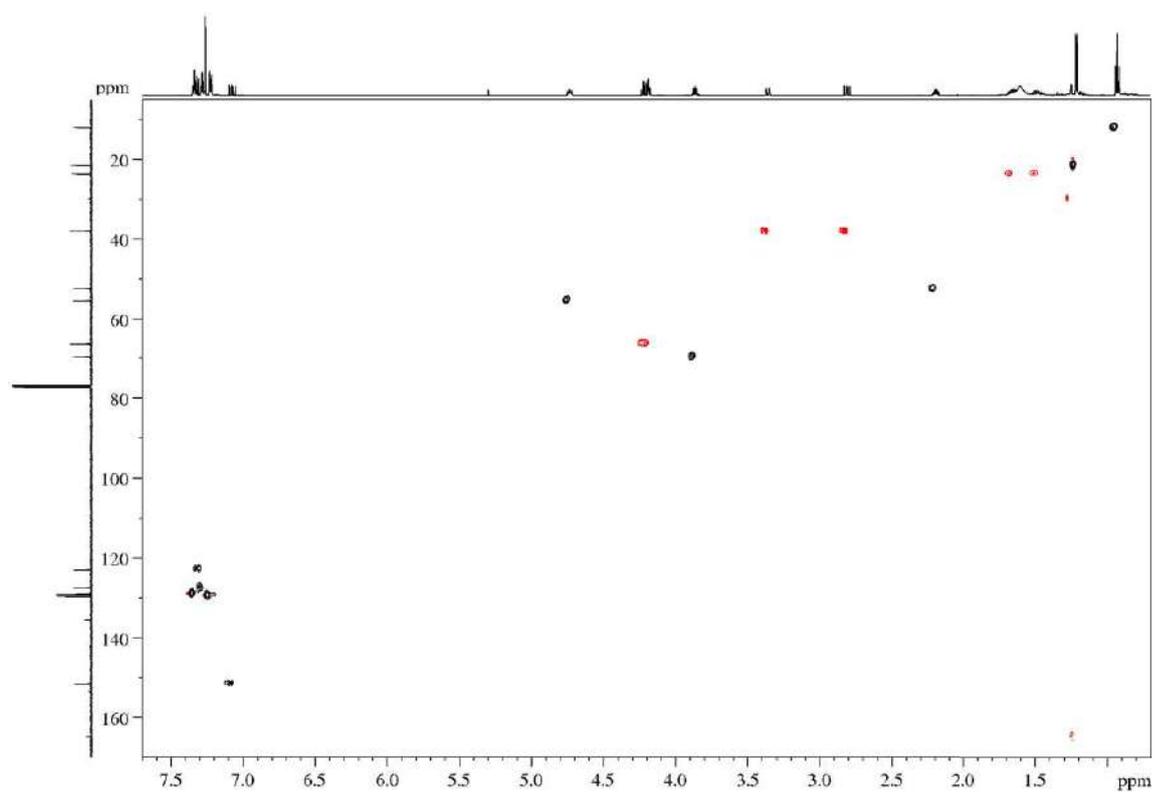
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₃CH₂C₄'), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₆'), 1.44-1.52 (m, 1H, 1xCH₃CH₂C₄'), 1.62-1.70 (m, 1H, 1xCH₃CH₂C₄'), 2.17-2.22 (m, 1H, H₄'), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.36 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.86 (dq, *J* = 7.4, 6.2 Hz, 1H, H₅'), 4.18 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H, H₅'), 4.22 (dd, *J* = 9.1, 8.5 Hz, 1H, H₅'), 4.73 (ddt, *J* = 9.5, 7.6, 3.1 Hz, 1H, H₄'), 7.07 (dd, *J* = 15.4, 9.7 Hz, 1H, H₃'), 7.21-7.24 (m, 2H, Ph), 7.27-7.29 (m, 2H, Ph), 7.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₂'), 7.33-7.35 (m, 1H, Ph).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 12.1 (q, CH₃CH₂C₄'), 21.5 (q, C₆'), 23.7 (t, CH₃CH₂C₄'), 38.1 (t, CH₂Ph), 52.5 (d, C₄'), 55.5 (d, C₄'), 66.3 (t, C₅'), 69.8 (d, C₅'), 123.0 (d, C₂'), 127.5 (d, Ph), 129.1 (d, 2C, Ph), 129.6 (d, 2C, Ph), 135.5 (s, Ph), 151.5 (d, C₃'), 153.6 (s, C₂'), 164.8 (s, C₁-C(O)N).

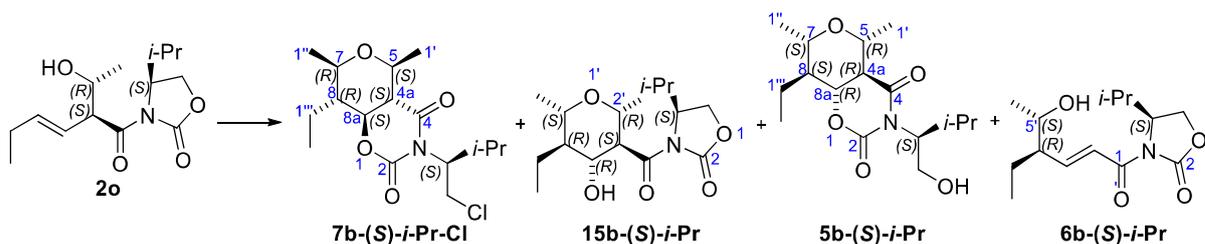
MS (EI) m/z (relative intensity): 300 (M - OH)⁺ (2), 273 (M + 1 - CH₃CHOH)⁺ (36), 141 (M - oxazolidin-2-one)⁺ (11), 96 (100).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₂NO₃ [(M - OH)⁺]: 300.1600, found 300.1591.





5.3.5.4.- (S)-3-((4R,5S,E)-4-Ethyl-5-hydroxyhex-2-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (6b-(S)-i-Pr)



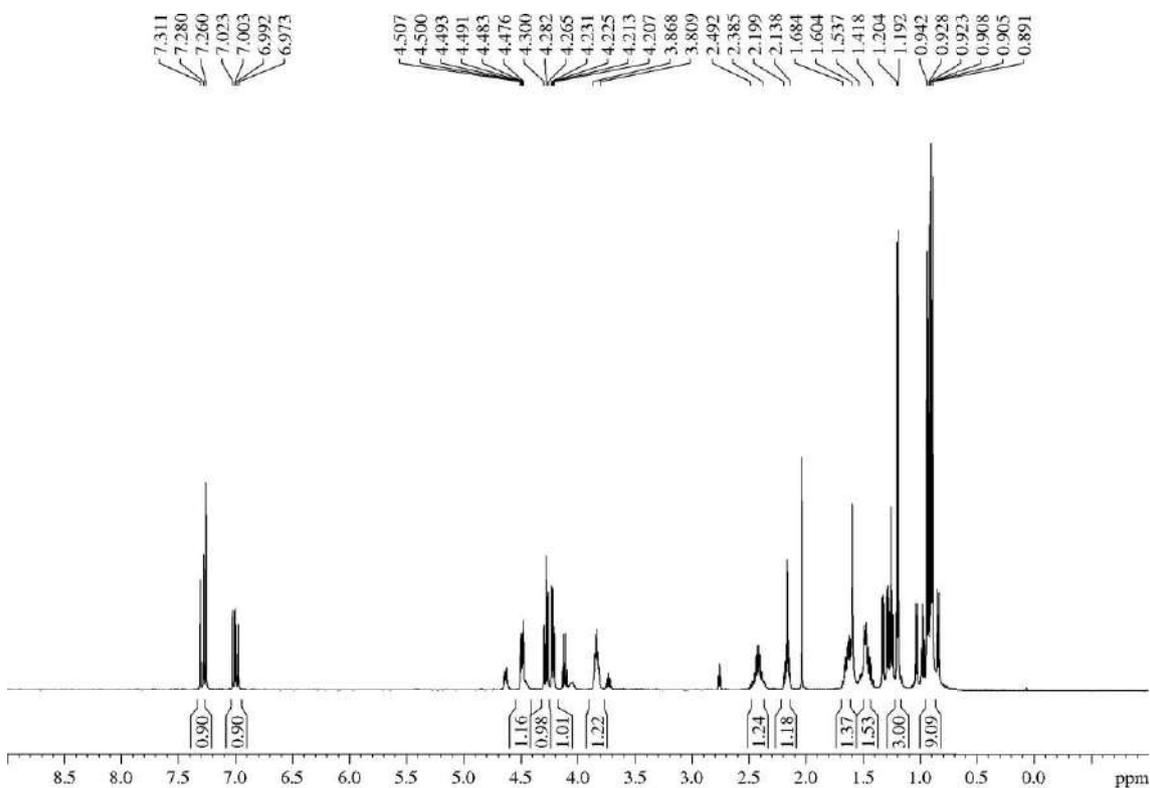
For detailed procedure, see section “5.3.6.3.- (4*aS*,5*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-((*S*)-1-Chloro-3-methylbutan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (7b-(*S*)-i-Pr-Cl)”.

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.18 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

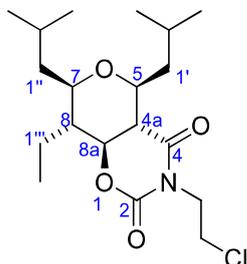
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H_{2''}), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{6'}), 1.42-1.54 (m, 1H, H_{1''}), 1.60-1.68 (m, 1H, H_{1''}), 2.14-2.20 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 2.39-2.49 (m, 1H, H_{4'}), 3.81-3.87 (m, 1H, H₄), 4.22 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H, H₅), 4.28 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H, H₅), 4.49 (dt, *J* = 8.4, 3.5 Hz, 1H, H_{5'}), 7.00 (dd, *J* = 15.5, 9.8 Hz, 1H, H_{3'}), 7.30 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_{2'}).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₃NO₄Na [(M + Na)⁺]: 292.1525, found 292.1518.



5.3.6.- Description of the halogenated 2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs **1** and **7**

5.3.6.1.- (4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3-(2-Chloroethyl)-8-ethyl-5,7-diisobutyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7a-Cl**)



To a suspension of bicycle **5a** (86 mg, 0.24 mmol) in H₂O (2.4 mL, 0.1 M) was added a 37% HCl aqueous solution (2.4 mL, 29 mmol, 121 equiv) and the mixture was heated at 100 °C. After 4 h,³⁶⁸ the mixture was allowed to cool to rt, saturated with NaCl and extracted with EtOAc (5 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7) to yield title compound **7a-Cl** (51 mg, 57%).

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.31 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

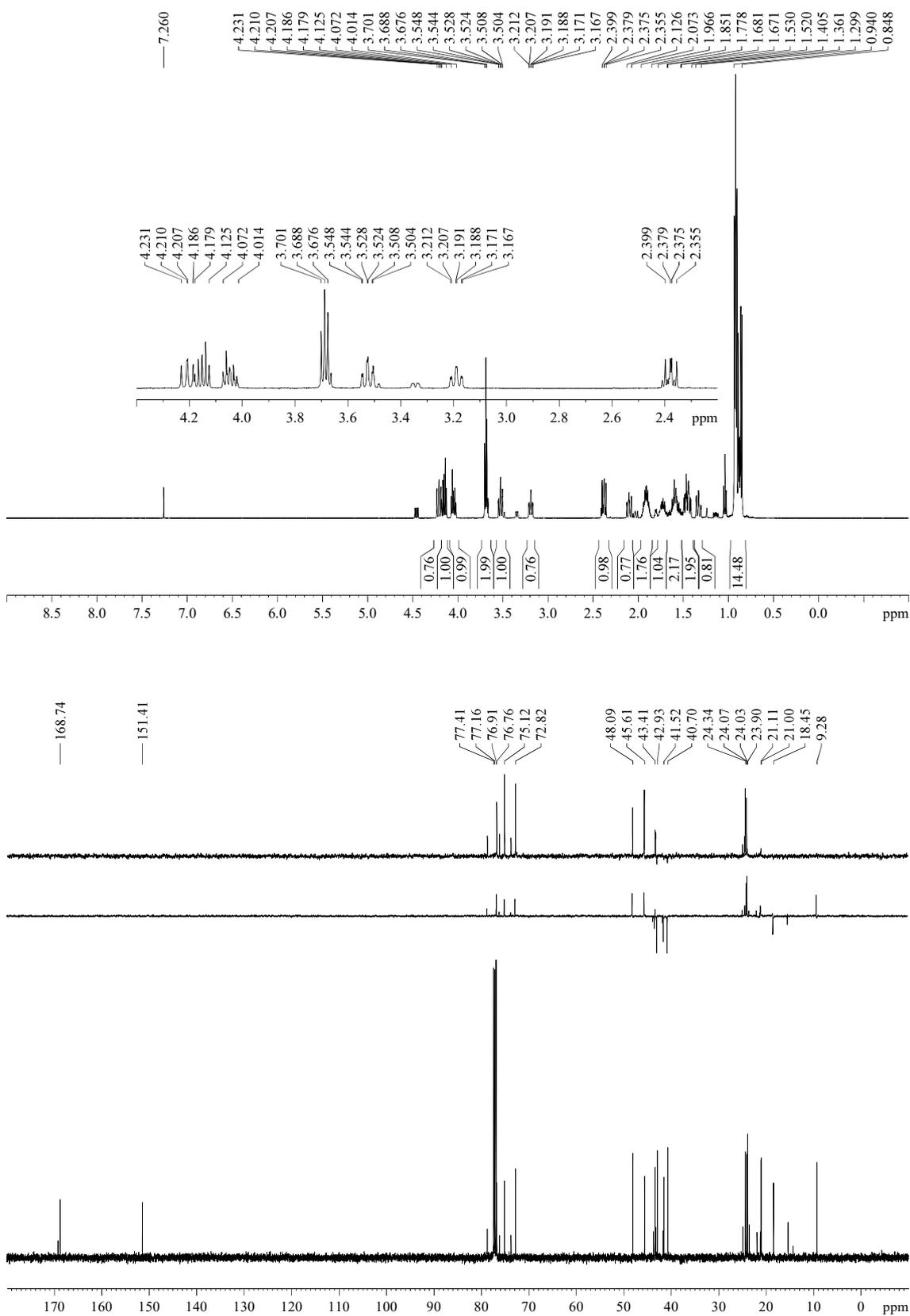
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.85-0.94 (m, 15H, 2x(CH₃)₂CHCH₂, H₂'''), 1.30-1.36 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.41-1.52 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.53-1.67 (m, 2H, H₈, H₁'''), 1.68-1.78 (m, 1H, H₁'''), 1.85-1.97 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 2.07-2.13 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 2.38 (dd, *J* = 12.0, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.19 (td, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H, H₇), 3.53 (td, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₅), 3.69 (t, *J* = 6.3 Hz, NCH₂CH₂Cl), 4.01-4.07 (m, 1H, NCH₂CH₂Cl), 4.13-4.18 (m, 1H, NCH₂CH₂Cl), 4.21 (dd, *J* = 11.7, 10.4 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.3 (q, C₂'''), 18.5 (t, C₁'''), 21.0 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 21.1 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 23.9 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.0 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.3 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 40.7 (t, NCH₂CH₂Cl), 41.5 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 42.9 (t, NCH₂CH₂Cl), 43.4 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 45.6 (d, C₈), 48.1 (d, C_{4a}), 72.8 (d, C₅), 75.1 (d, C₇), 76.8 (d, C_{8a}), 151.4 (s, C₂), 168.7 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 375 (³⁷Cl-M)⁺ (1), 373 (³⁵Cl-M)⁺ (3), 316 (M - *i*-Bu)⁺ (100), 287 (M - *i*-Bu - Et)⁺ (9), 259 (M - 2 *i*-Bu)⁺ (17).

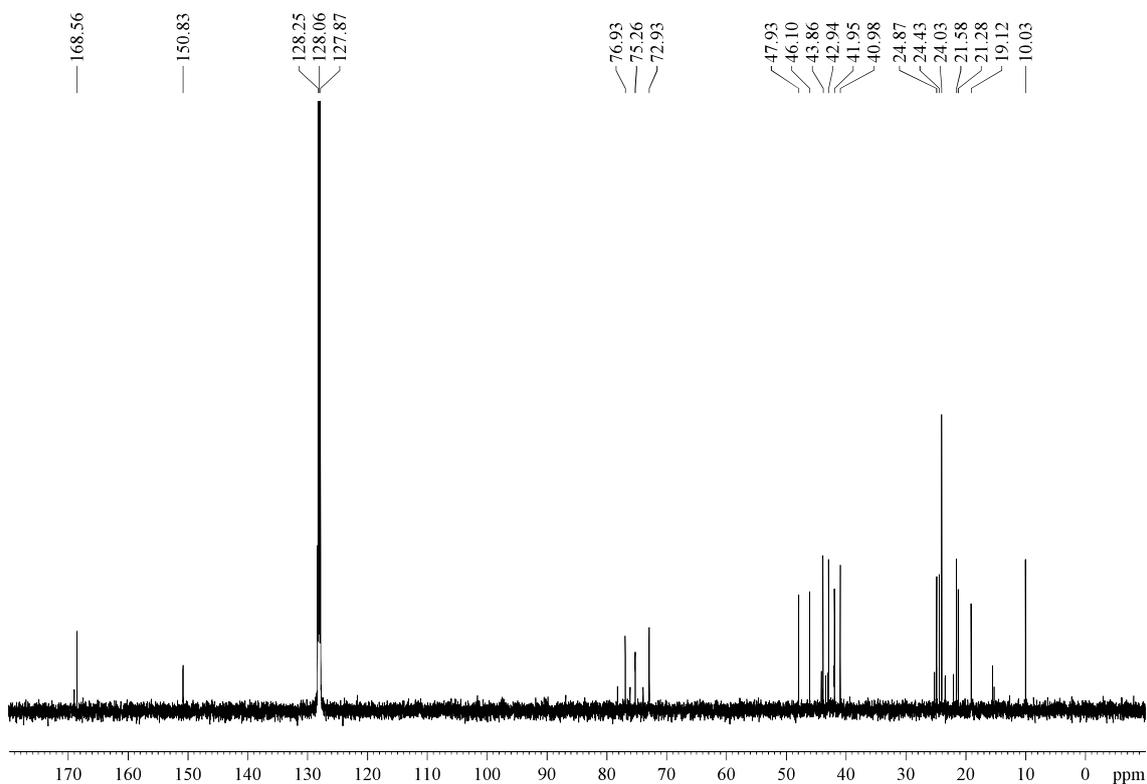
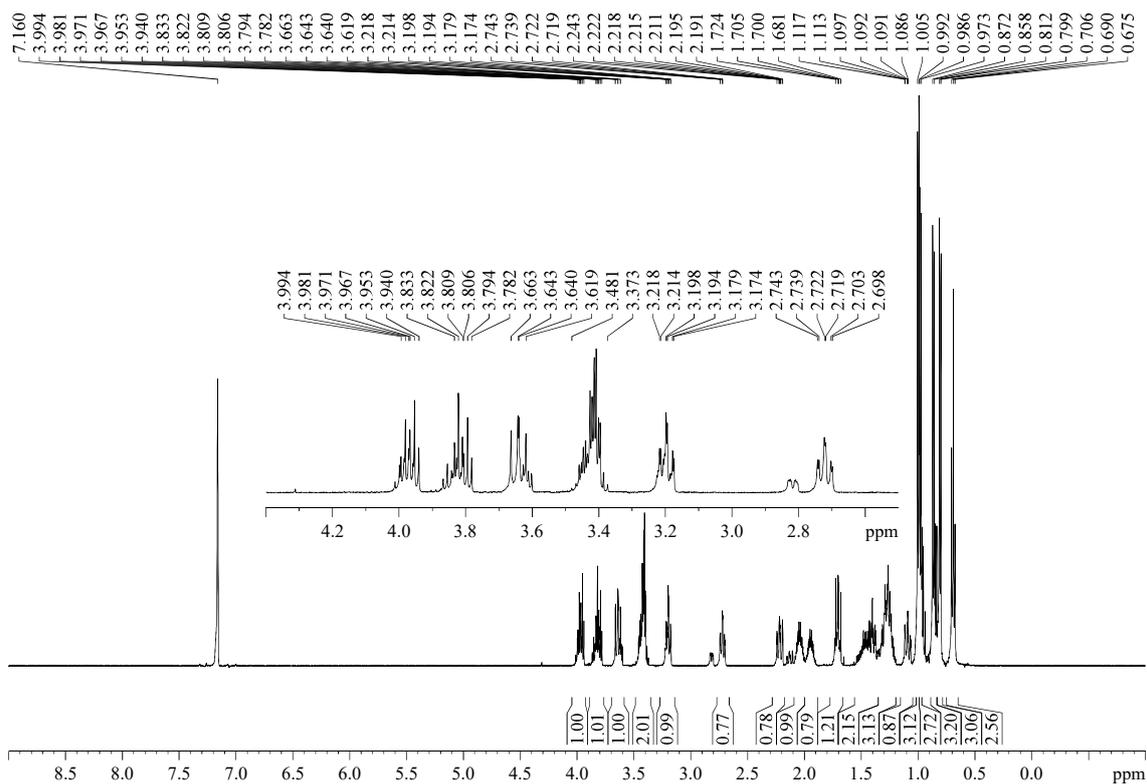
HRMS: calcd for C₁₉H₃₂NO₄Cl [(M)⁺]: 373.2020, found 373.2014; calcd for C₁₉H₃₂NO₄Na³⁷Cl [(M + Na)⁺]: 398.1888, found 398.1898.

³⁶⁸ The same result was obtained when the reaction time was increased to 18 h.

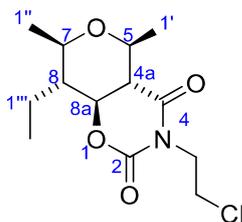


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, δ , C_6D_6): 0.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1.09 (ddd, $J = 13.5, 10.5, 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.20-1.35 (m, 3H, $\text{H}_8, \text{H}_{1''}, \text{H}_{1''}$), 1.36-1.54 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{1''}$), 1.70 (dd, $J = 12.0, 9.6$ Hz, 1H, H_{4a}), 1.89-1.99 (m, 1H, $\text{H}_{2''}$), 2.00-2.09 (m, 1H, $\text{H}_{2''}$), 2.22 (ddd, $J = 13.6, 10.4, 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 2.72 (td, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, H_7), 3.20 (td, $J = 9.8, 1.9$ Hz, 1H, H_5), 3.37-3.48 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.64 (dd, $J = 11.9, 10.4$ Hz, 1H, H_{8a}), 3.81 (dt, $J = 13.9, 6.1$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.97 (dt, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, δ , C_6D_6): 10.0 (q, $\text{C}_{2''}$), 19.1 (t, $\text{C}_{1''}$), 21.3 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 21.6 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 24.0 (q, 2C, $2 \times (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 24.4 (d, $\text{C}_{2''}$), 24.9 (d, $\text{C}_{2''}$), 41.0 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 42.0 (t, $\text{C}_{1''}$), 42.9 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 43.9 (t, $\text{C}_{1'}$), 46.1 (d, C_8), 47.9 (d, C_{4a}), 72.9 (d, C_5), 75.3 (d, C_7), 76.9 (d, C_{8a}), 150.8 (s, C_2), 168.6 (s, C_4).



5.3.6.2.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3-(2-Chloroethyl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (7b-Cl)**



To a solution of aldol **2b** (37 mg, 0.16 mmol) in DCM (1.6 mL, 0.1 M) was sequentially added acetaldehyde (73 μ L of a 3.3 M solution in DCM, 0.24 mmol, 1.5 equiv), TMSCl (0.05 mL, 0.40 mmol, 2.5 equiv) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.01 mL, 0.08 mmol, 0.5 equiv). After 2 h, the reaction was quenched by adding H_2O (2 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30) to yield title compound **7b-Cl** (31 mg, 67%, >95:5 dr) and previously described rearranged by-product **6b** (2 mg, 6%).³⁶⁹

Appearance: white solid.

R_F: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

mp 55 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3):³⁷⁰ 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{1''}$), 1.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\text{H}_{1'}$), 1.57-1.64 (m, 2H, H_8 , $\text{H}_{1''}$), 1.70-1.77 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$), 2.38 (dd, $J = 12.1, 9.6$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.33 (dq, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H, H_7), 3.62 (dq, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H, H_5), **3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)**, 4.08 (dt, $J = 13.8, 6.3$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.17 (dt, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), **4.19 (dd, $J = 12.2, 10.3$ Hz, 1H, H_{8a})**.

¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3):³⁷⁰ 9.6 (q, $\text{C}_{2''}$), 18.9 (t, $\text{C}_{1''}$), 19.1 (q, $\text{C}_{1'}$), 21.0 (q, $\text{C}_{1'}$), **40.7 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)**, 42.9 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 46.9 (d, C_8), 49.1 (d, C_{4a}), 71.1 (d, C_5), 73.9 (d, C_7), **76.5 (d, C_{8a})**, 151.4 (s, C_4), **168.5 (s, C_2)**.

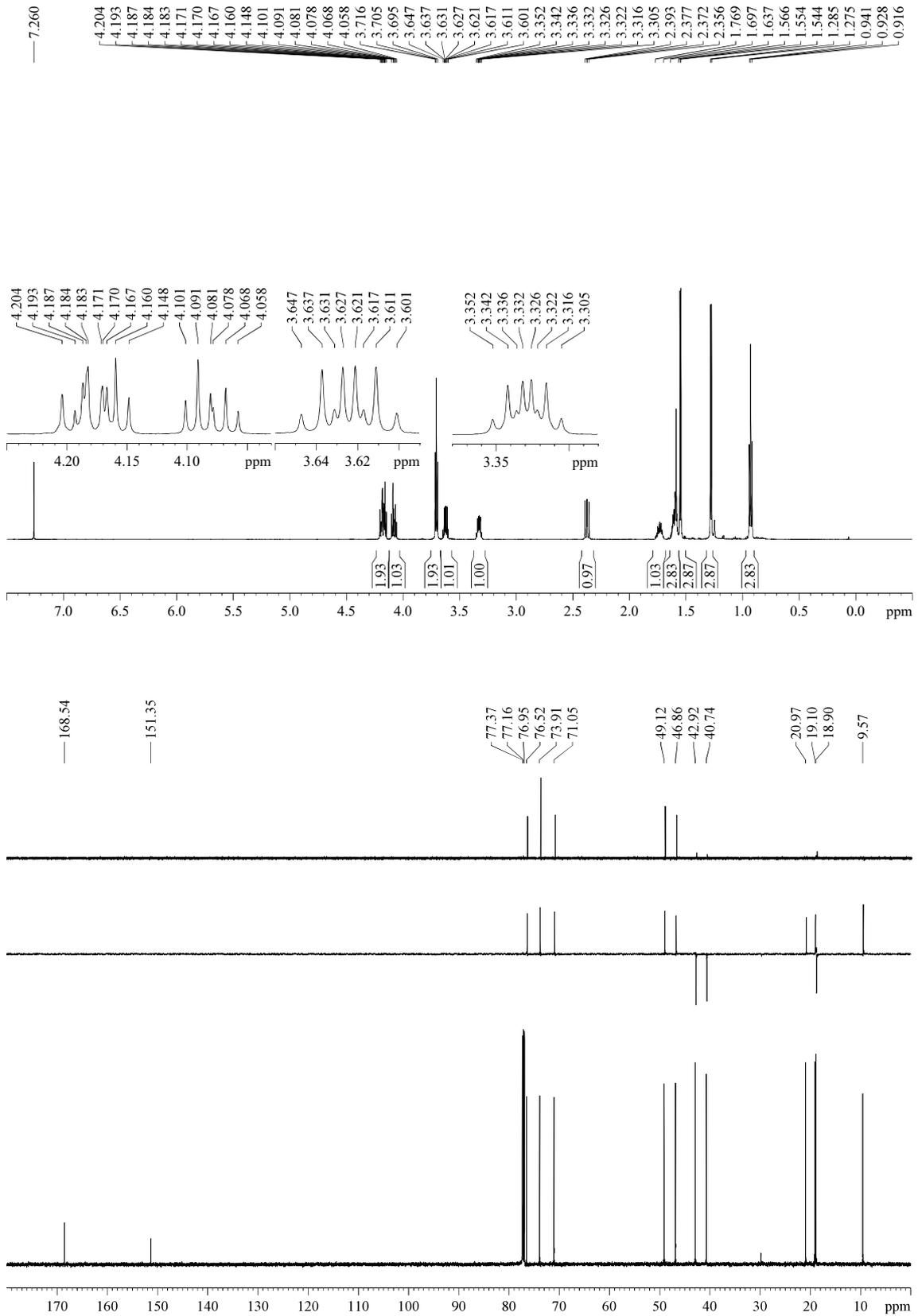
MS (EI) m/z (relative intensity): 289 (M^+) (4), 274 ($\text{M} - \text{Me}^+$) (16), 246 ($\text{M} - \text{Et} - \text{Me}^+$) (3), 230 ($\text{M} - 1 - \text{Et} - 2 \text{Me}^+$) (4).³⁷¹

HRMS: calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 312.0979, found 312.0970; calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4^{35}\text{Cl}$ [M^+]: 289.1081, found 289.1089.

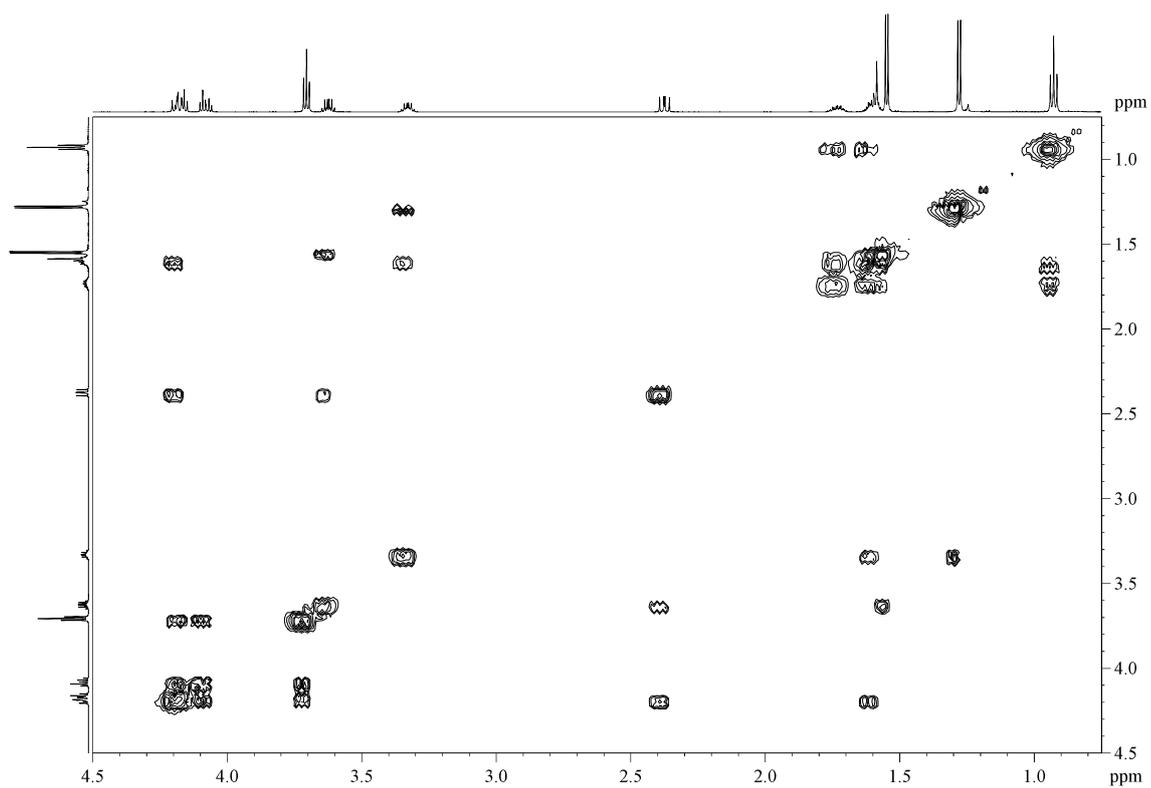
³⁶⁹ Lower amounts of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ led to higher reaction times and worse yields of the bicycle.

³⁷⁰ Key signals to differentiate the bicycle facing the THP-*N*-acyl-oxazolidin-2-one are highlighted in bold and italic.

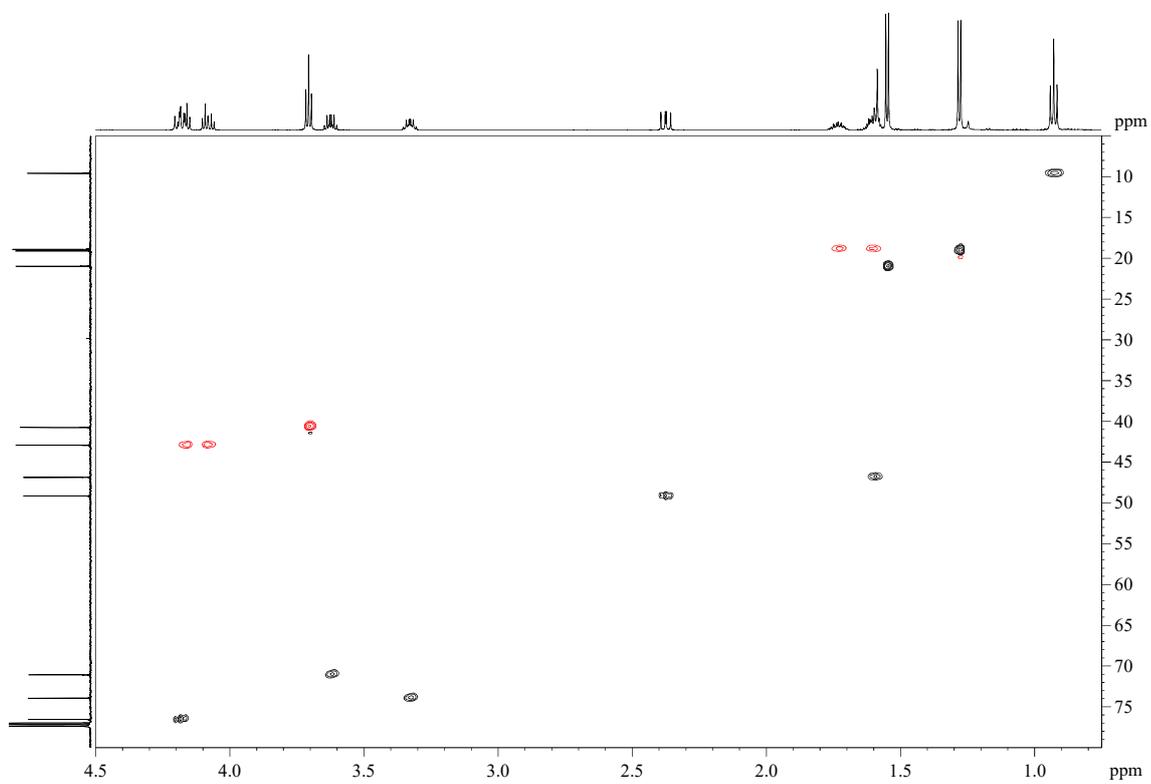
³⁷¹ Unfortunately, the fragmentation pattern obtained by EI-mass spectroscopy does not allow us to differentiate between the bicycle and the THP-*N*-acyl-oxazolidin-2-one. However, characteristic fragmentation associated with one or other structure are commonly found when the starting material is a chiral *N*-acyl oxazolidin-2-one (as in **7b-(S)-i-Pr-Cl**).



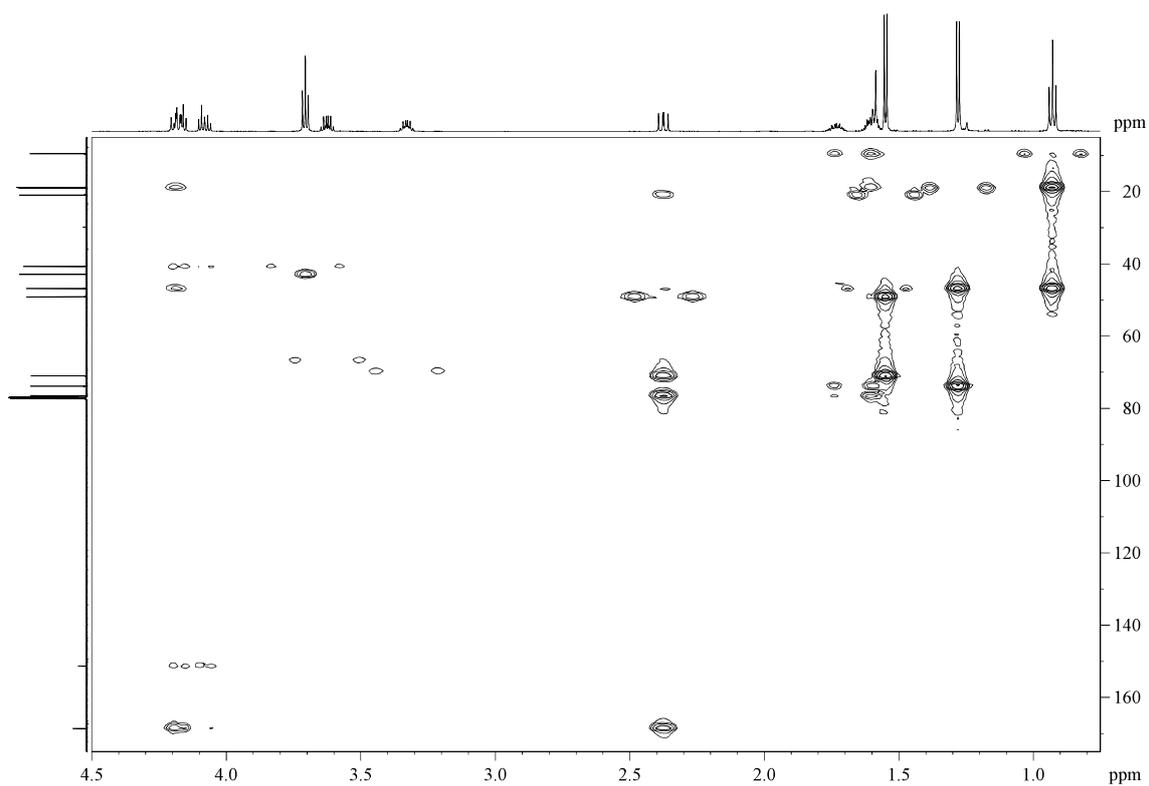
COSY



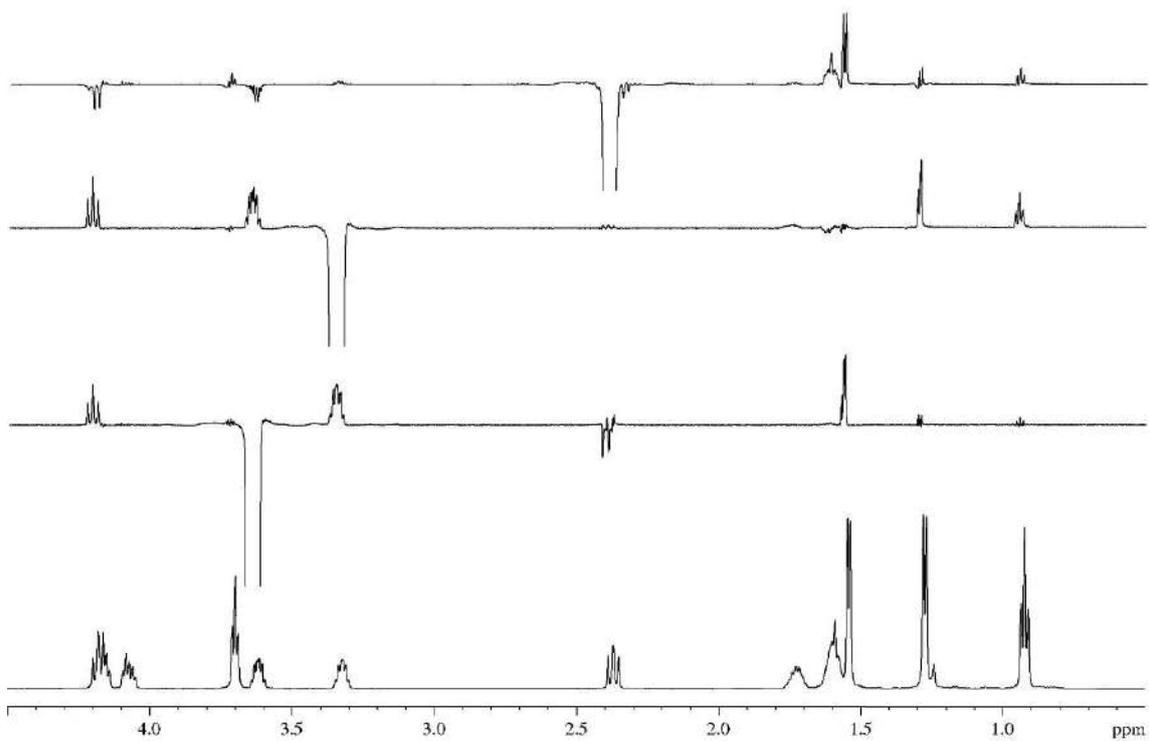
HSQCed



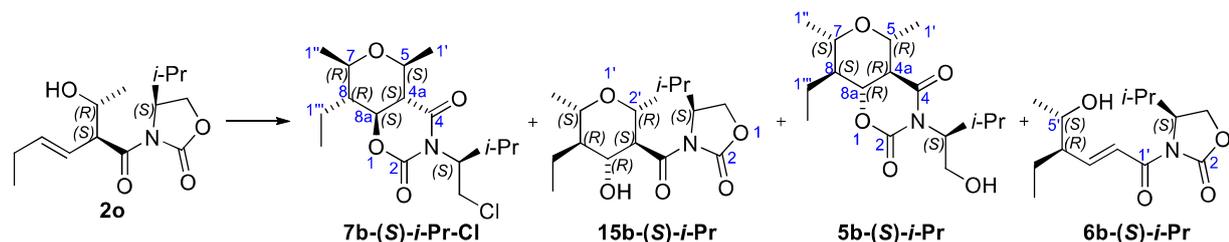
HMBC



GOESY



5.3.6.3.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-((*S*)-1-Chloro-3-methylbutan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (7b-(*S*)-*i*-Pr-Cl)



To a solution of aldol **2o** (28 mg, 0.11 mmol) in dry DCM (1 mL, 0.1 M) was sequentially added, at rt and under Ar atmosphere, acetaldehyde (0.04 mL of a 3.3 M solution in DCM, 0.14 mmol, 1.5 equiv), TMSCl (0.04 mL, 0.32 mmol, 3 equiv) and BF₃·OEt₂ (13 μL, 0.11 mmol, 1 equiv). After 45 min, the reaction mixture was stopped with H₂O (2 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 2 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), title compound **7b-(*S*)-*i*-Pr-Cl** (22 mg, 63%, >95:5 dr), THP **15b-(*S*)-*i*-Pr** (0.7 mg, 2%), bicycle **5b-(*S*)-*i*-Pr** (2 mg, 5%) and isomer **6b-(*S*)-*i*-Pr** (2 mg, 6%) were obtained.

Appearance: white solid.

R_F: 0.68 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

mp 66 °C (from DCM/*n*-hexane).

[α]²⁵_D +112.5 (*c* 0.78, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C₅-CH₂CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₆-CH₃), 1.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.55-1.64 (m, 2H, H₅, 1xC₅-CH₂CH₃), 1.68-1.77 (m, 1H, 1xC₅-CH₂CH₃), 2.30-2.42 (m, 2H, (CH₃)₂CH, H₃), 3.32 (dq, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, H₆), 3.62 (dq, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H, H₂), 3.79 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H, H₅), 4.15 (br s, 1H, H₄), 4.24 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H₅), 4.43 (br s, 1H, H₄).

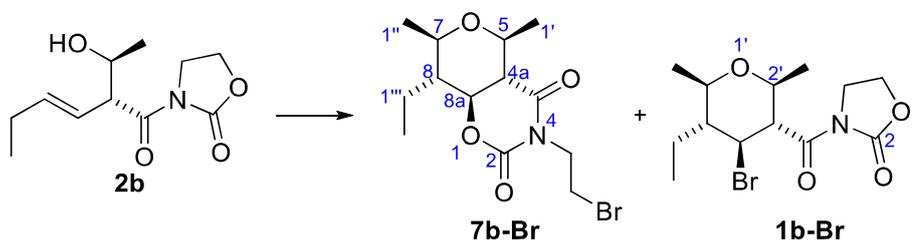
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃, 320 K): 9.8 (q, C₅-CH₂CH₃), 19.17 (t, C₅-CH₂CH₃ or C₆-CH₃), 19.18 (q, C₅-CH₂CH₃ or C₆-CH₃), 20.37 (q, 1x(CH₃)₂CH), 20.39 (q, 1x(CH₃)₂CH), 21.0 (q, C₂-CH₃), 28.1 (d, (CH₃)₂CH), 44.1 (t, C₅), 47.2 (d, C₅), 49.4 (br d, C₃), 62.7 (br d, C₄), 71.1 (d, C₂), 74.0 (d, C₆), 76.6 (d, C₄), 151.4 (s, C₂), 169.6 (s, C₃-C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity). 331 (M)⁺ (1), 296 (M - Cl)⁺ (3), 288 (M - *i*-Pr)⁺ (1), 282 (M - CH₂Cl)⁺ (3),³⁷² 228 (M + 2 - CH(*i*-Pr)CH₂Cl)⁺ (84),³⁷² 203 (M - oxazolidin-2-one)⁺ (1),³⁷³ 156 (N-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (12).³⁷³

³⁷² Typical fragmentation of a bicyclic compound.

³⁷³ This fragmentation appears in bicyclic compounds with lower intensity than in their isomeric compound, the THP-Xc.

5.3.6.4.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3-(2-Bromoethyl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7b-Br**) and 3-((2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-bromo-5-ethyl-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**1b-Br**)**



To a solution of aldol **2b** (50 mg, 0.22 mmol) and acetaldehyde (0.1 mL of a 3.3 M solution in DCM, 0.33 mmol, 1.5 equiv) in DCM (2.2 mL, 0.1 M) was added TMSBr (0.08 mL, 0.55 mmol, 2.5 equiv). After 3 h, the reaction was stopped by the addition of H₂O (3 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The ¹H-NMR analysis of the crude revealed a 1.5/1 mixture of the isomers **7b-Br** and **1b-Br**, respectively. Purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) allowed their separation, yielding bicyclic **7b-Br** (34 mg, 46%, >95:5 dr) and 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THP **1b-Br** (22 mg, 30%, >95:5 dr).

(4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-3-(2-Bromoethyl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7b-Br**):

Appearance: yellowish oil.

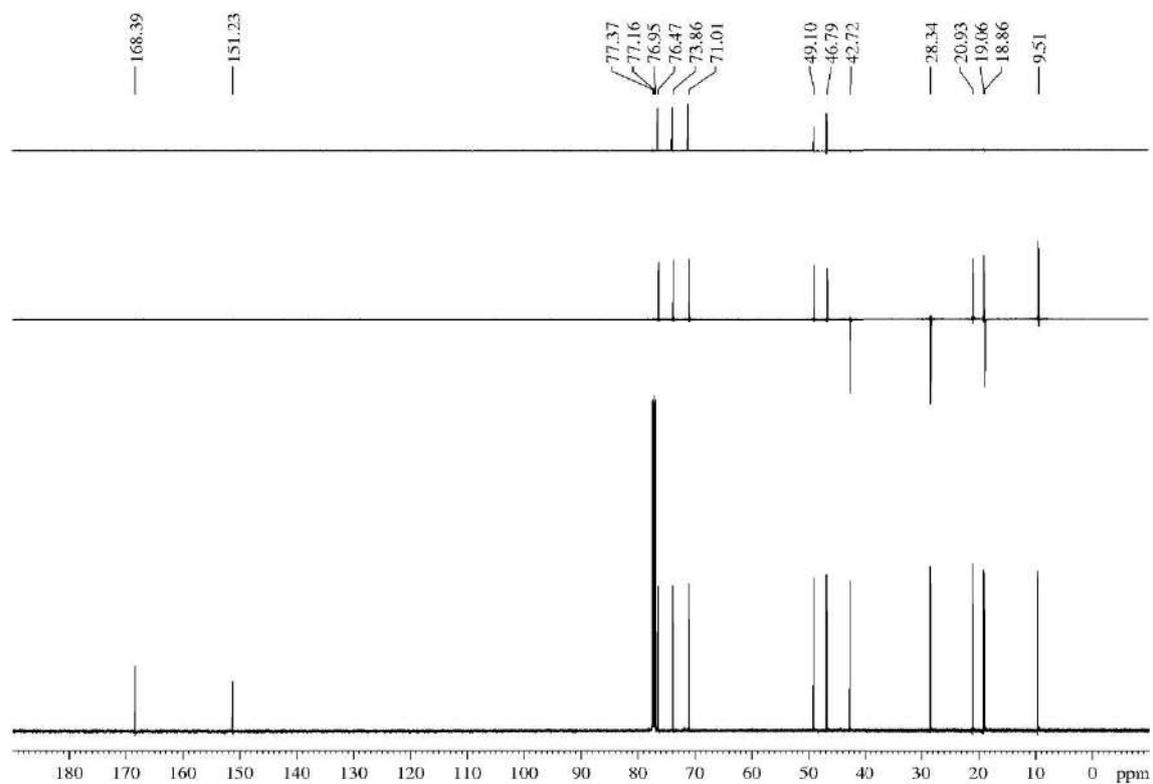
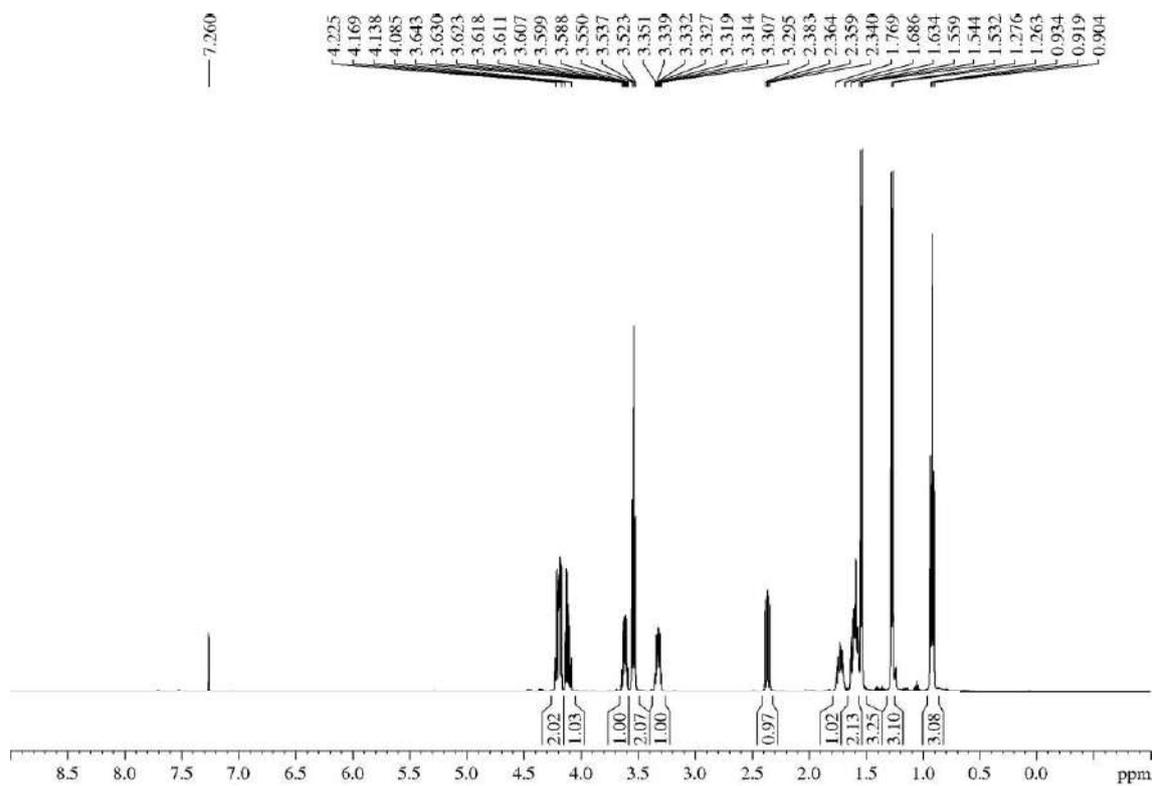
R_F: 0.53 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{1''}), 1.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.63 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.69-1.77 (m, 1H, H_{1'''}), 2.36 (dd, *J* = 12.1, 9.8 Hz, 1H, H_{4a}), 3.32 (dq, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H₇), 3.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCH₂CH₂Br), 3.62 (dq, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H, H₅), 4.09-4.14 (m, 1H, NCH₂CH₂Br), 4.17-4.23 (m, 2H, H_{8a}, 1xNCH₂CH₂Br).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.5 (q, C_{2'''}), 18.9 (t, C_{1'''}), 19.1 (q, C_{1''}), 20.9 (q, C_{1'}), 28.3 (t, NCH₂CH₂Br), 42.7 (t, NCH₂CH₂Br), 46.8 (d, C₈), 49.1 (d, C_{4a}), 71.0 (d, C₅), 73.9 (d, C₇), 76.5 (d, C_{8a}), 151.2 (s, C₂), 168.4 (s, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 335 (⁸¹M)⁺ (4), 333 (⁷⁹M)⁺ (3), 319 (⁸¹M – Me)⁺ (13), 317 (⁷⁹M – Me)⁺ (13), 69 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₀⁸¹BrNO₄ [(⁸¹M)⁺]: 335.0555, found 335.0544.



3-((2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-Bromo-5-ethyl-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**1b-Br**):

Appearance: thick colourless oil.

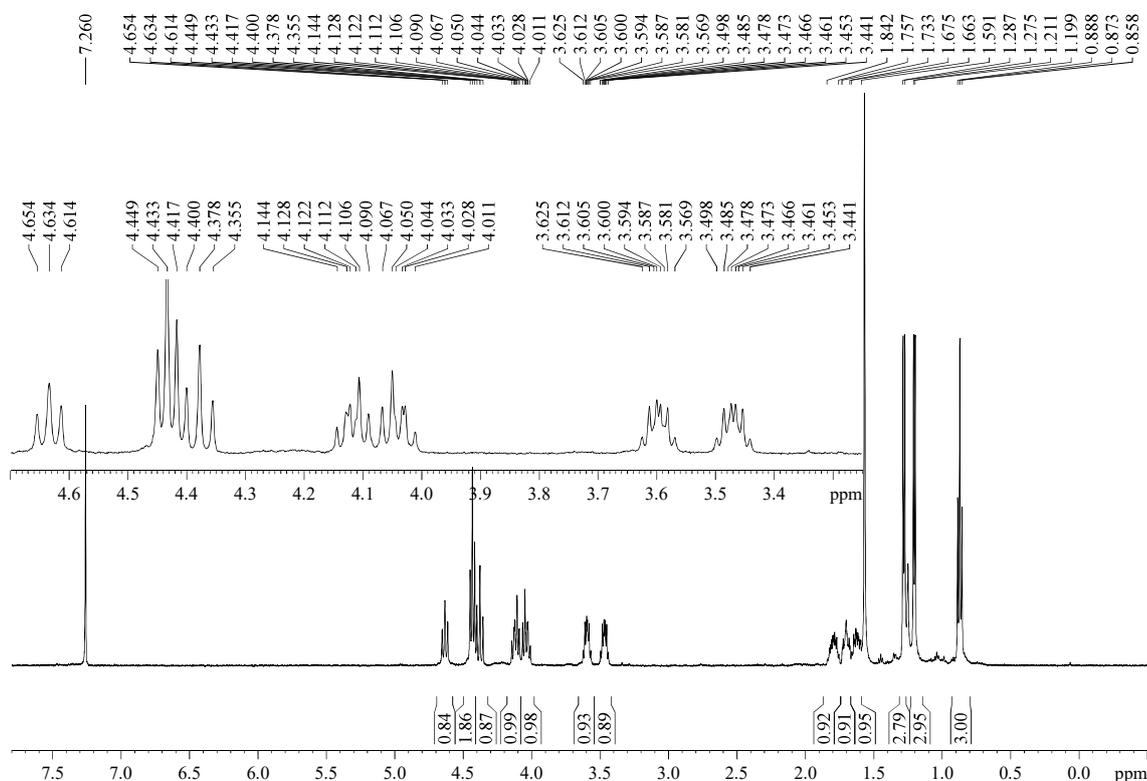
R_F: 0.25 (*n*-hexane/EtOAc 80/20), 0.58 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

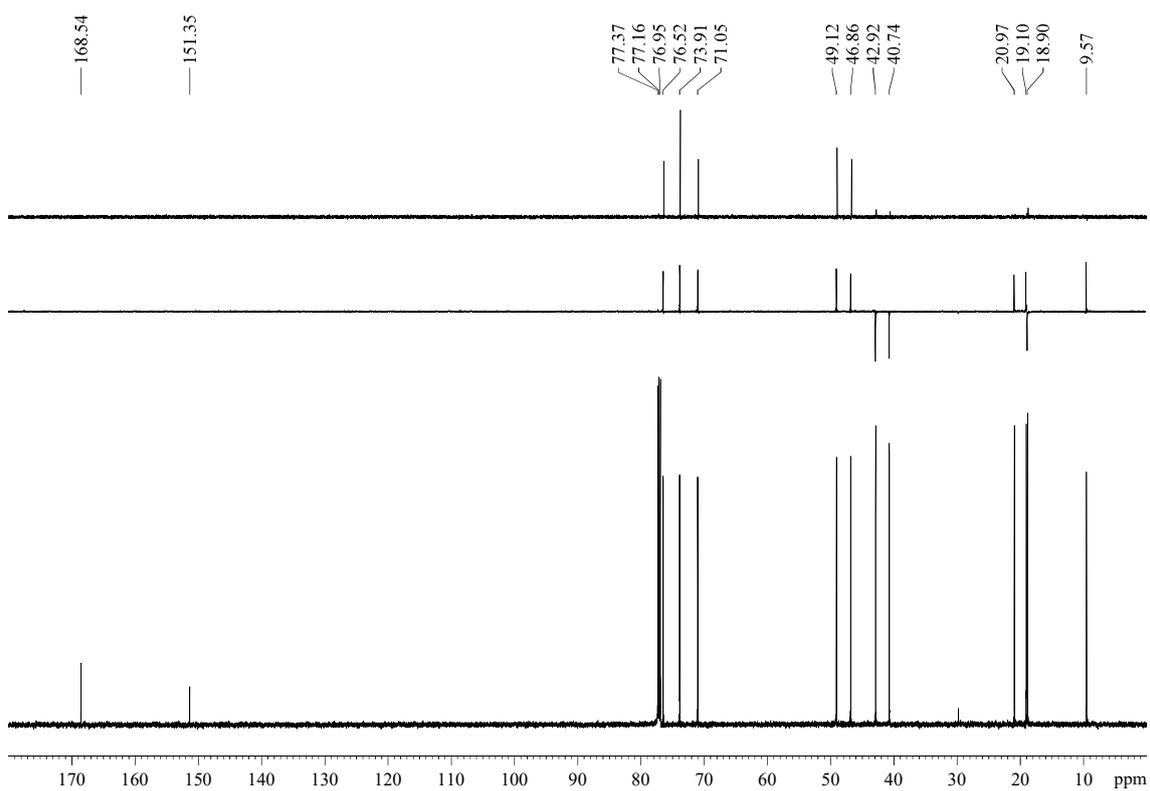
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, C₅-CH₂CH₃), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₆-CH₃), 1.59-1.66 (m, 1H, C₅-CH₂CH₃), 1.68-1.73 (m, 1H, H₅), 1.76-1.84 (m, 1H, C₅-CH₂CH₃), 3.47 (dq, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1H, H₆), 3.60 (dq, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, H₂), 4.04 (dt, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 1H, H₄), 4.12 (dt, *J* = 11.1, 7.9 Hz, 1H, H₄), 4.38 (dd, *J* = 11.1, 11.1 Hz, 1H, H₄), 4.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₅), 4.63 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 8.8 (q, C₅-CH₂CH₃), 21.9 (t, C₅-CH₂CH₃), 19.6 (q, C₂-CH₃), 20.0 (q, C₆-CH₃), 42.9 (t, C₄), 49.7 (d, C₅), 55.7 (d, C₃), 56.1 (d, C₄), 61.9 (t, C₅), 76.1 (d, C₂), 76.2 (d, C₆), 153.1 (s, C₂), 172.5 (s, C₃-C(O)N).

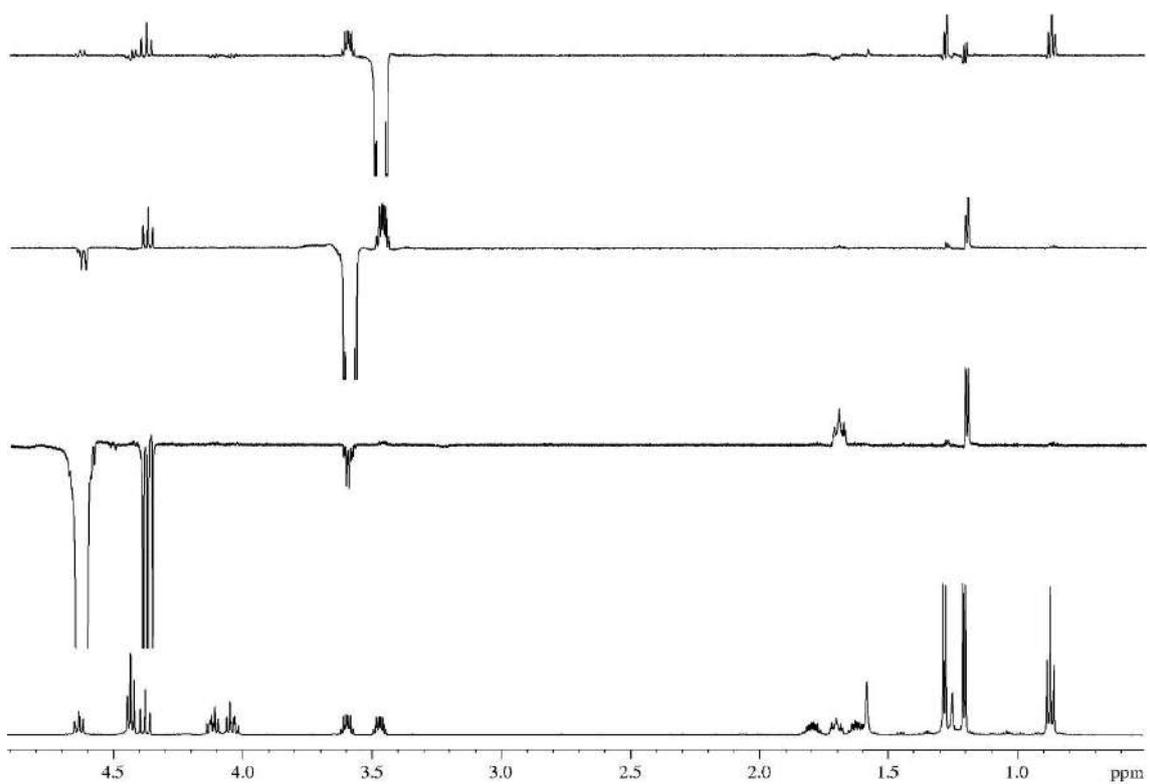
MS (EI) m/z (relative intensity): 254 (M - Br)⁺ (26), 210 (M - 1 - Br - Et - Me)⁺ (100), 168 (M - Br - oxazolidin-2-one)⁺ (3), 140 (M - Br - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (1).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₀⁷⁹BrNO₄Na [(⁷⁹M + Na)⁺]: 356.0473, found 356.0477.

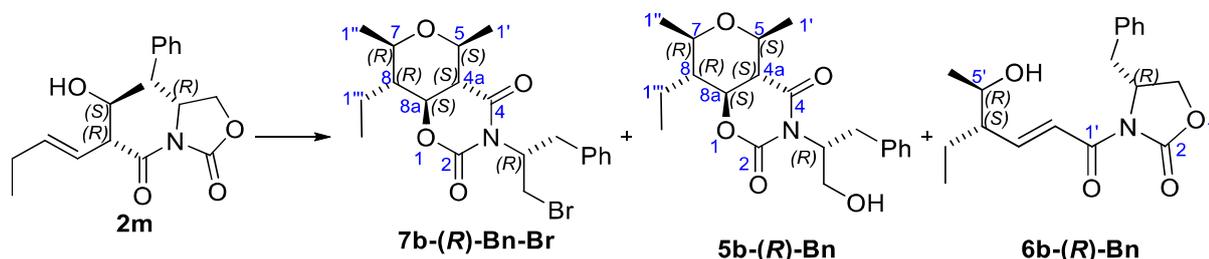




GOESY



5.3.6.5.- (4a*S*,5*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-3-((*R*)-1-Bromo-3-phenylpropan-2-yl)-8-ethyl-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (7b-(*R*)-Bn-Br)



To a solution of aldol **2m** (18 mg, 57 μmol) in dry DCM (0.6 mL, 0.1 M) was sequentially added, at rt and under Ar atmosphere, acetaldehyde (26 μL of a 3.3 M solution in DCM, 0.09 mmol, 1.5 equiv) and FeBr_3 (52 mg, 0.17 mmol, 3 equiv). At 5 h, TLC analysis showed that the starting material had been fully consumed and the reaction was stopped with H_2O (2 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 2 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. After purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25), title compound **7b-(*R*)-Bn-Br** (5 mg, 21%, >95:5 dr), previously described bicycle **5b-(*R*)-Bn** (3 mg, 14%, >95:5 dr) and isomer **6b-(*R*)-Bn** (4 mg, 21%) were obtained.

Appearance: yellow oil.

R_F : 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

$[\alpha]_D^{25}$ -34.1 (*c* 0.5, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, δ , CDCl_3): 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, $\text{H}_{1''}$), 1.41-1.50 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\text{H}_{1''}$), 1.60-1.67 (m, $\text{H}_{1''}$), 2.15 (dd, $J = 11.8$, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.07-3.12 (m, 1H, H_7), 3.15 (dd, $J = 13.8$, 10.6 Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 3.22 (dd, $J = 13.6$, 6.5 Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 3.30 (br s, 2H, H_5 , H_{8a}), 3.68 (dd, $J = 10.3$, 5.8 Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 4.10 (dd, $J = 10.1$, 9.5 Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 5.21-5.28 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.15-7.18 (m, 2H, Ph), 7.20-7.24 (m, 1H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

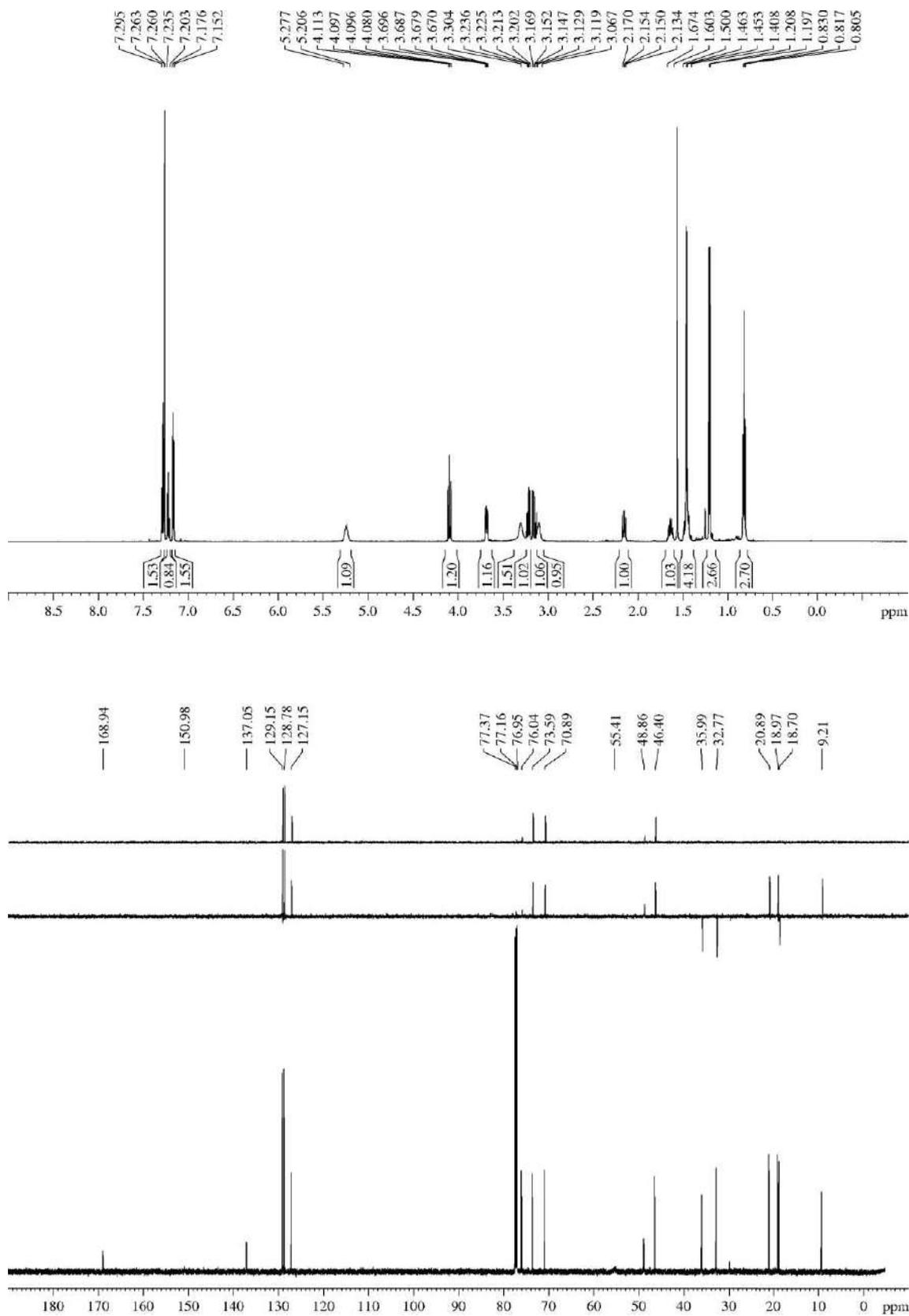
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, δ , CDCl_3): 9.2 (q, $\text{C}_{2''}$), 18.7 (t, $\text{C}_{1''}$), 19.0 (q, $\text{C}_{1''}$), 20.9 (q, $\text{C}_{1''}$), 32.8 ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 36.0 ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{Br}$), 46.4 (d, C_8), 48.9 (d, C_{4a}), 55.4 (d, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_2\text{Ph}$), 70.9 (d, C_5), 73.6 (d, C_7), 76.0 (d, C_{8a}), 127.2 (d, Ph), 128.8 (d, 2C, Ph), 129.2 (d, 2C, Ph), 137.1 (s, Ph), 151.0 (s, C_2), 168.9 (s, C_4).

MS (EI) m/z (relative intensity). 425 (^{79}M)⁺ (1), 346 ($^{79}\text{M} - \text{Ph}$)⁺ (1), 344 ($\text{M} - \text{Br}$)⁺ (5), 117 (100), 249 ($\text{M} - \text{oxazolidin-2-one}$)⁺ (1), ³⁷⁴ 228 ($\text{M} + 2 - \text{CH}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (26).³⁷⁵

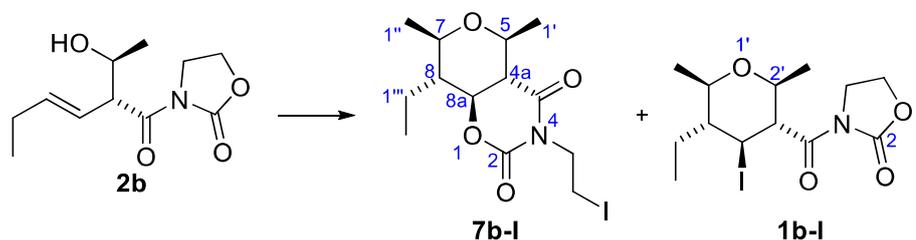
³⁷⁴ This fragmentation appears in bicyclic compounds with lower intensity than in their isomeric compound, the THP-Xc.

³⁷⁵ Typical fragmentation of a bicyclic compound.

HRMS: calcd for $C_{20}H_{26}^{81}BrNO_4 [(^{81}M)^+]$: 425.1025, found 425.1037.



5.3.6.6.- (4a*S,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-iodoethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7b-I**) and 3-((2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-5-ethyl-4-iodo-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**1b-I**)**



To a solution of aldol **2b** (50 mg, 0.22 mmol) and acetaldehyde (0.1 mL of a 3.3 M solution in DCM, 0.33 mmol, 1.5 equiv) in DCM (2.2 mL, 0.1 M) was added TMSI (0.08 mL, 0.55 mmol, 2.5 equiv). TLC analysis showed that the reaction was completed at 12 min, and H₂O (3 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 3 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The ¹H-NMR analysis of the crude revealed a 3.4/1 mixture of the isomers **7b-I** and **1b-I**, respectively. Purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) allowed their separation, yielding bicycle **7b-I** (50 mg, 58%, >95:5 dr) and 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THP **1b-I** (14 mg, 17%, >95:5 dr).

(4a*S**,5*S**,7*R**,8*R**,8a*S**)-8-Ethyl-3-(2-iodoethyl)-5,7-dimethyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**7b-I**):

Appearance: yellow oil.

R_F: 0.22 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2'''}), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_{1''}), 1.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_{1'}), 1.56-1.65 (m, 2H, H₈, H_{1'''}), 1.69-1.76 (m, 1H, H_{1''''}), 2.34 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H, H_{4a}), 3.29-3.37 (m, 3H, H₇, 2xNCH₂CH₂I), 3.61 (dq, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H, H₅), 4.03-4.08 (m, 1H, NCH₂CH₂I), 4.11-4.16 (m, 1H, NCH₂CH₂I), 4.20 (dd, *J* = 11.8, 10.7 Hz, 1H, H_{8a}).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 0.3 (t, NCH₂CH₂I),³⁷⁶ 9.7 (q, C_{2'''}), 19.11 (t, C_{1'''}), 19.13 (q, C_{1''}), 21.0 (q, C_{1'}), 43.5 (t, NCH₂CH₂I), 47.1 (d, C₈), 49.4 (d, C_{4a}), 71.2 (d, C₅), 74.1 (d, C₇), 76.8 (d, C_{8a}), 151.1 (s, C₂), 168.3 (s, C₄).

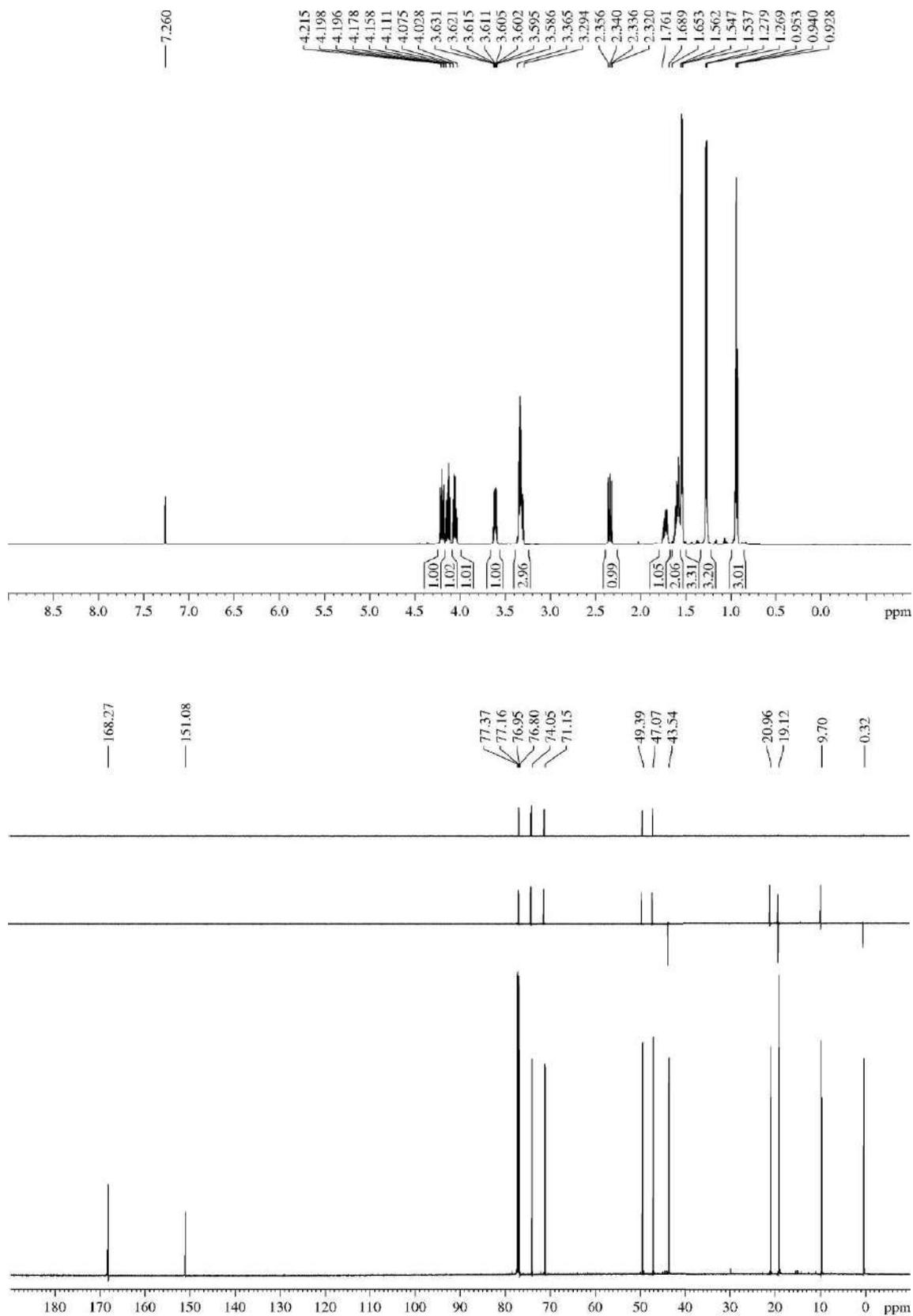
MS (EI) m/z (relative intensity): 267 (3),³⁷⁷ 254 (M - I)⁺ (5), 228 (M + 2 - CH₂CH₂I)⁺ (1), 210 (M - CH₂CH₂I - Me)⁺ or (M - Et - I - Me)⁺ (56), 184 (M - CH₂CH₂I - Et - Me)⁺ (1), 140,³⁷⁸ 91 (100).

³⁷⁶ Typical shift from methylene directly attached to an iodine atom. Predicted: 5.4 ppm.

³⁷⁷ In compound **1b-I** this fragmentation correspond to the expected there (M - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (1), although the intensity for this signal is unexpectedly higher here than there.

³⁷⁸ In compound **1b-I** this fragmentation correspond to the expected there (M - I - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (1), although the intensity for this signal is unexpectedly higher here than there.

HRMS: calcd for $C_{13}H_{20}NO_4$ $[(M - I)^+]$: 254.1392, found 254.1384.



3-((2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-5-Ethyl-4-iodo-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**1b-I**):

Appearance: yellow oil.

R_f: 0.07 (*n*-hexane/EtOAc 90/10), 0.44 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C₅-CH₂CH₃), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₆-CH₃), 1.62-1.68 (m, 1H, 1xC₅-CH₂CH₃), 1.70-1.79 (m, 2H, H₅[·], 1xC₅-CH₂CH₃), 3.49 (dq, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H, H₆[·]), 3.58 (dq, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H, H₂[·]), 4.01-4.07 (m, 1H, H₄), 4.09-4.14 (m, 1H, H₄), 4.40-4.47 (m, 3H, 2xH₅, H₄[·]), 4.77 (dd, *J* = 11.0, 10.1 Hz, 1H, H₃[·]).

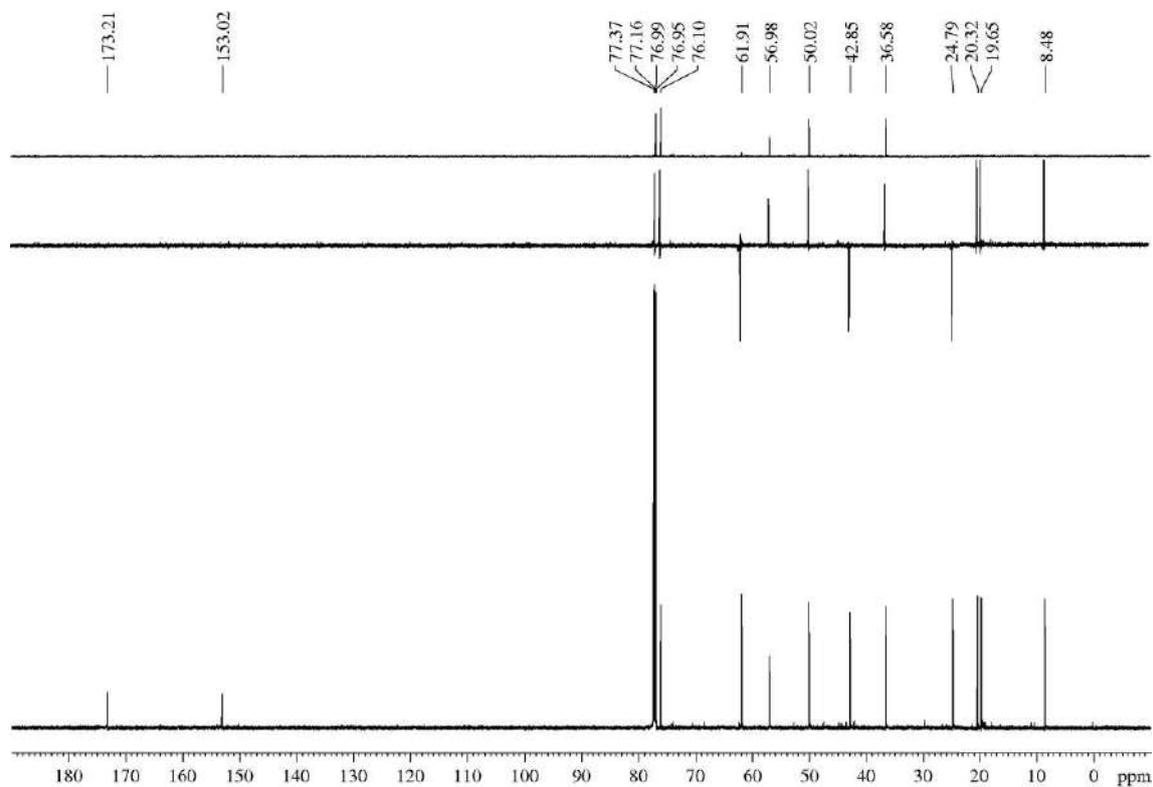
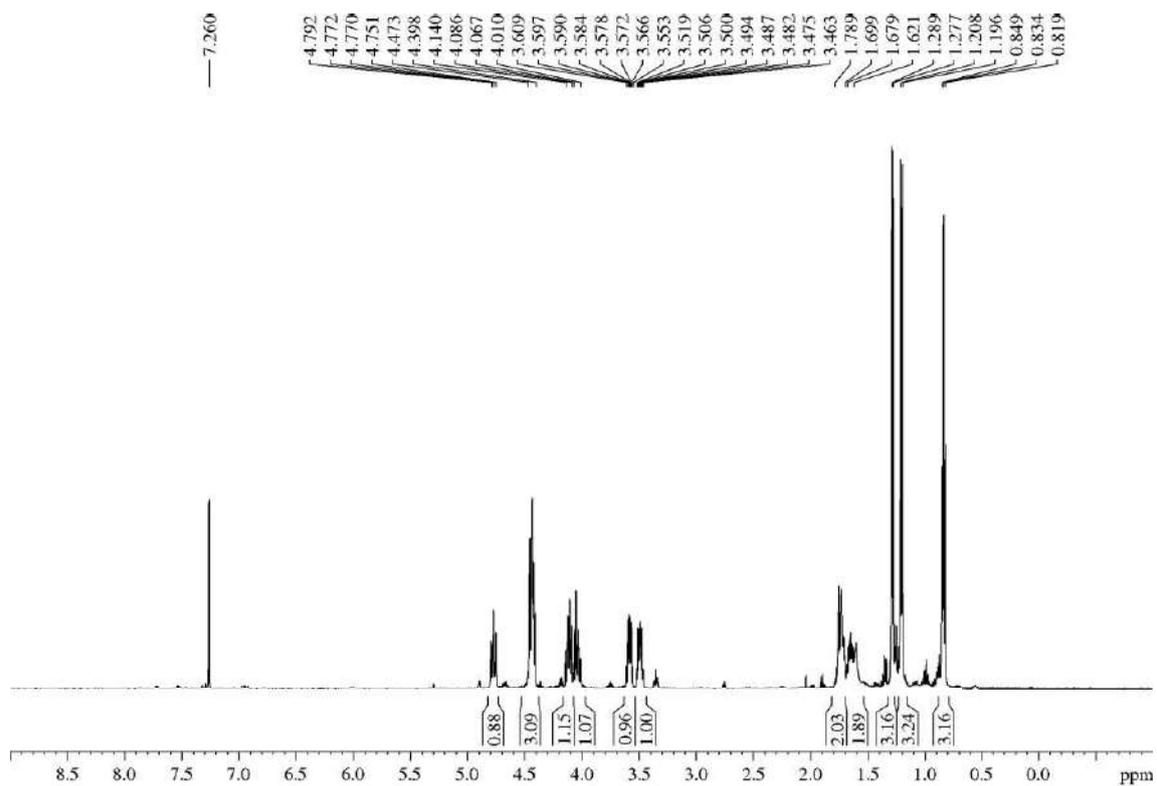
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.5 (q, C₅-CH₂CH₃), 19.7 (q, C₂-CH₃), 20.3 (q, C₆-CH₃), 24.8 (t, C₅-CH₂CH₃), 36.6 (d, C₄[·]), 42.9 (t, C₄), 50.0 (d, C₅[·]), 57.0 (d, C₃[·]), 61.9 (t, C₅), 76.1 (d, C₆[·]), 77.0 (d, C₂[·]), 153.0 (s, C₂), 173.2 (s, C₃-CO).

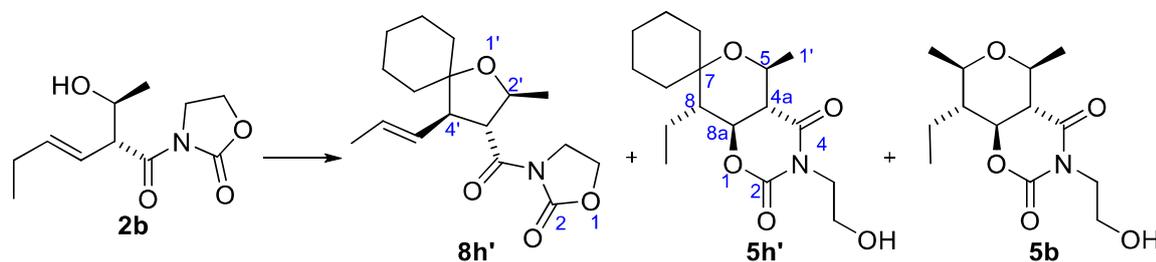
MS (EI) m/z (relative intensity):³⁷⁹ **295** (*M* – oxazolidin-2-one)⁺ (**1**), 267 (*M* – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (**1**),³⁸⁰ 254 (*M* – I)⁺ (33), 210 (*M* – CH₂CH₂I – Me)⁺ or (*M* – Et – I – Me)⁺ (100), **168** (*M* – I – oxazolidin-2-one)⁺ (**2**), 140 (*M* – I – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (**1**).³⁸⁰

HRMS: calcd for C₁₃H₂₀NO₄ [(*M* – I)⁺]: 254.1392, found 254.1389.

³⁷⁹ The fragmentations highlighted in bold and italic are typical of compounds with THP-Xc. The following fragmentations are more common in its isomer **7b-I**, and effectively they do not appear here: 228 (*M* + 2 – CH₂CH₂I)⁺ and 184 (*M* – CH₂CH₂I – Et – Me)⁺.

³⁸⁰ This fragmentation should be characteristic of this compound, but in the bicyclic isomer **7b-I** is unexpectedly higher than here.



5.3.7.- Description of the 2,3,4,5-tetrasubstituted THFs **8**5.3.7.1.- 3-((2*S**,3*R**,4*R**)-2-Methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-1-oxaspiro[4.5]decane-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8h'**)

For detailed procedure, see section “5.3.4.12.- (4*a*'*S**,5'*S**,8'***,8*a*'*S**)-8'-Ethyl-3'-(2-hydroxyethyl)-5'-methyltetrahydro-2'*H*-spiro[cyclohexane-1,7'-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine]-2',4'(3'*H*)-dione (**5h'**)”.

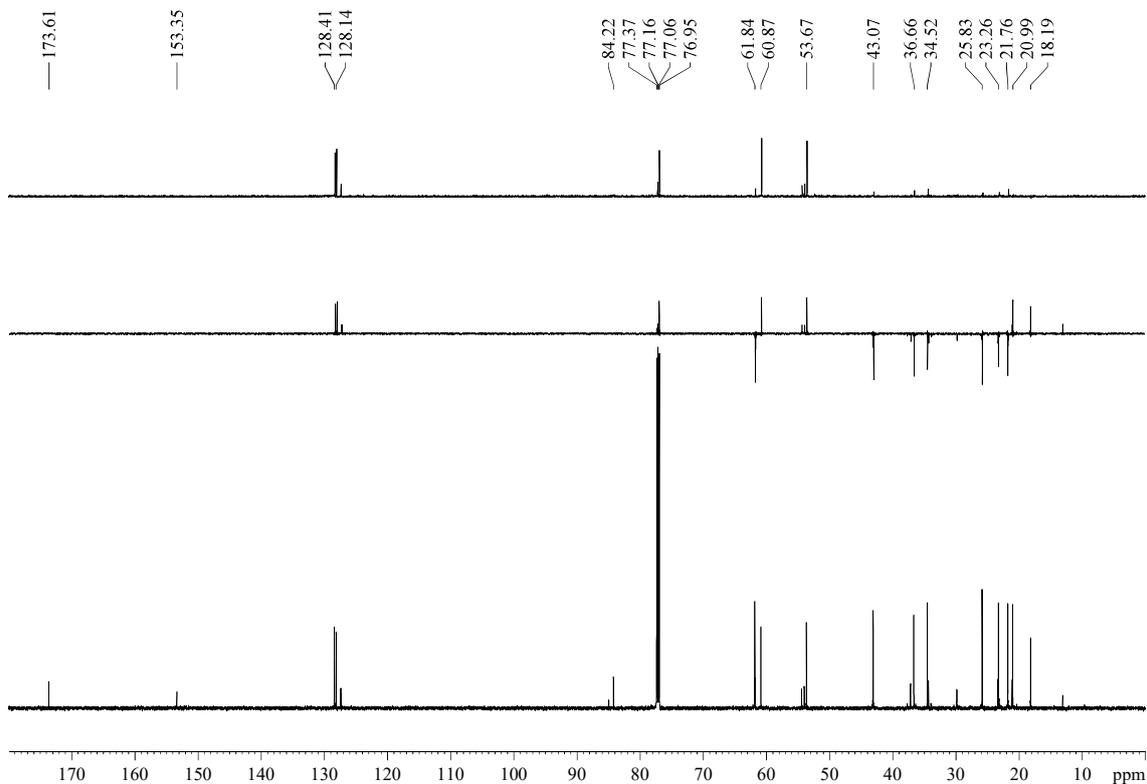
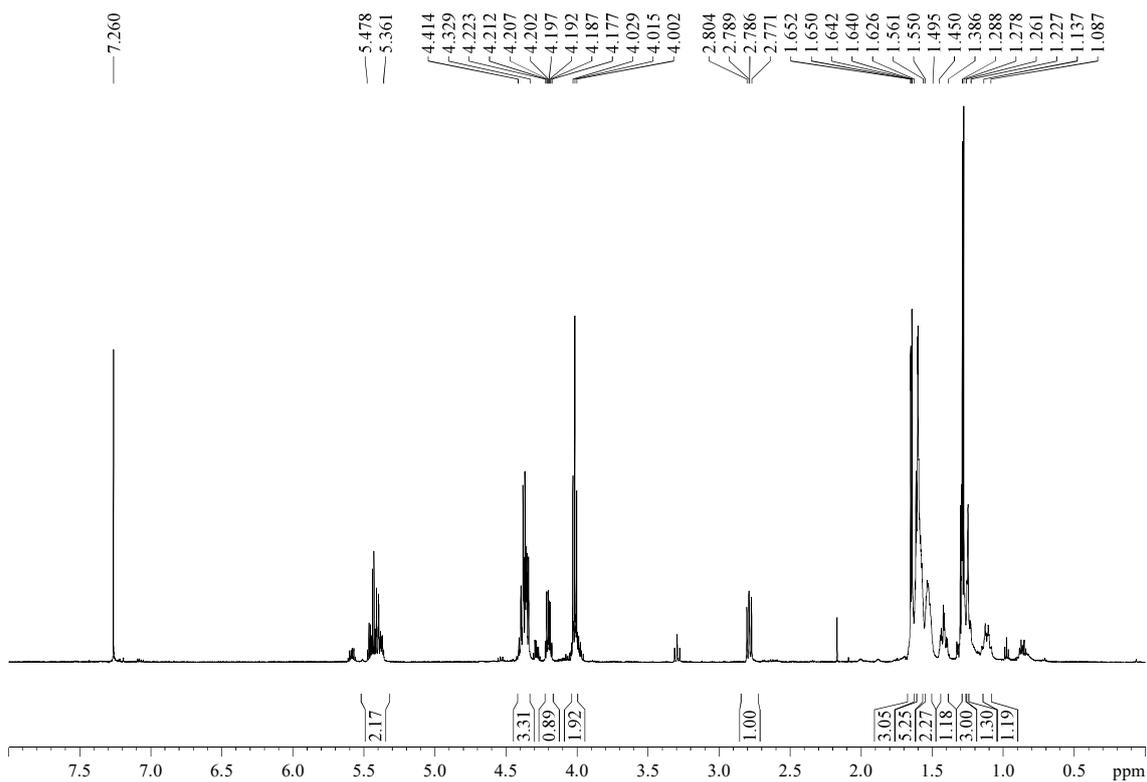
Appearance: white solid (probably crystalline).

RF: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 four times).

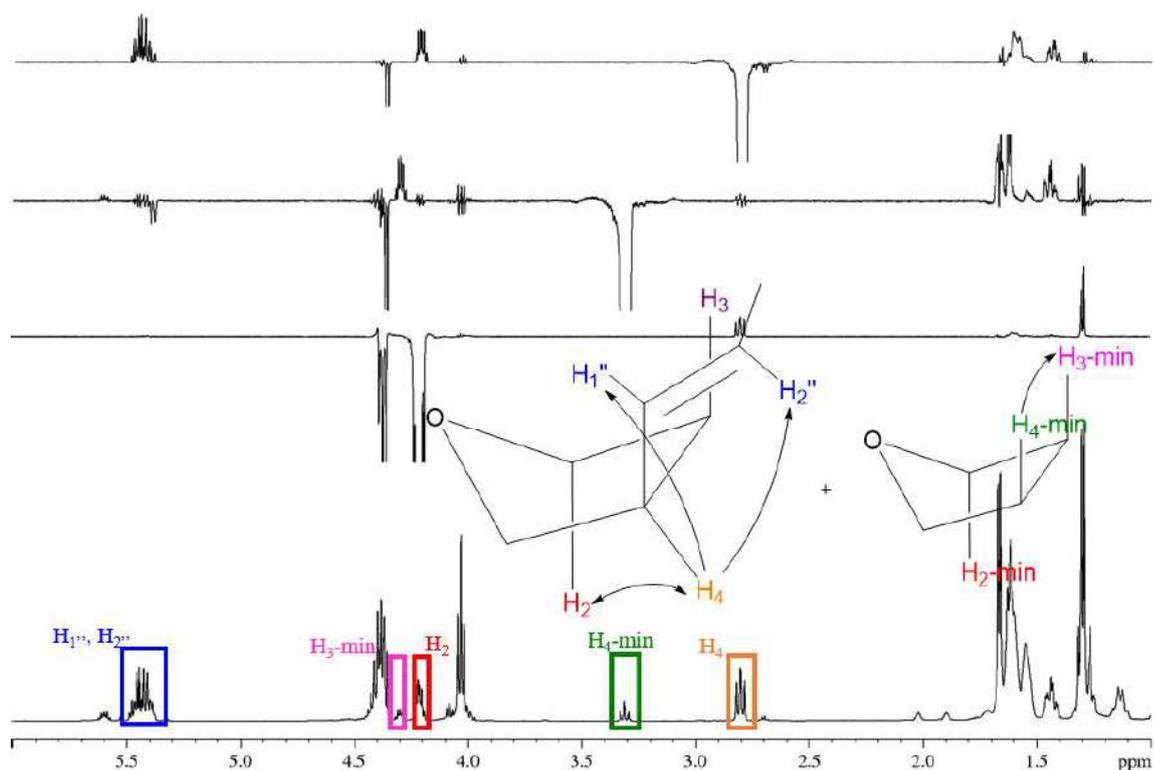
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 1.09-1.14 (m, 1H, CH₂ from cyclohexane), 1.23-1.26 (m, 1H, CH₂ from cyclohexane), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₂-Me), 1.39-1.45 (m, 1H, CH₂ from cyclohexane), 1.50-1.55 (m, 2H, CH₂ from cyclohexane), 1.56-1.62 (m, 5H, CH₂ from cyclohexane), 1.62 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 3H, C₄-CH=CHMe), 2.79 (dd, *J* = 11.1, 8.9 Hz, 1H, H₄'), 4.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄'), 4.20 (dq, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H, H₂'), 4.33-4.41 (m, 3H, 2xH₅, H₃'), 5.36-5.48 (m, 2H, C₄-CH=CHMe).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 18.2 (q, C₄-CH=CHMe), 21.0 (q, C₂-Me), 21.8 (t, CH₂ from cyclohexane), 23.3 (t, CH₂ from cyclohexane), 25.8 (t, CH₂ from cyclohexane), 34.5 (t, CH₂ from cyclohexane), 36.7 (t, CH₂ from cyclohexane), 43.1 (t, C₄), 53.7 (d, C₃'), 60.9 (d, C₄'), 61.8 (t, C₅'), 77.1 (d, C₂'), 84.2 (s, C₅'), 128.1 (d, =CH), 128.4 (d, =CH), 153.4 (s, NC(O)O), 173.6 (s, C₃-C(O)N).

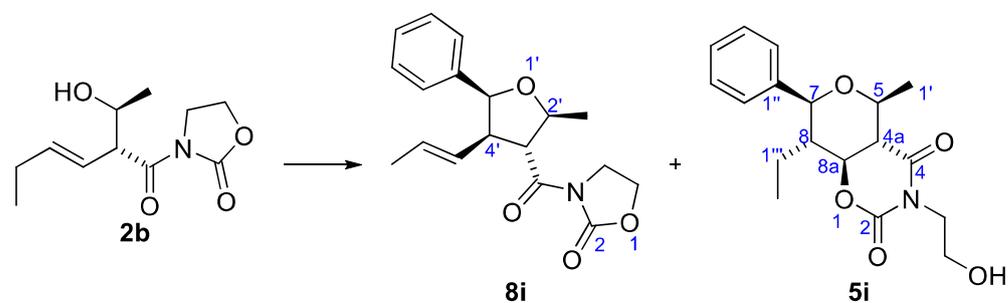
HRMS: calcd for C₁₇H₂₅NO₄Na [(M + Na)⁺]: 330.1681, found 330.1671.



Detailed GOESY



5.3.7.2.- 3-((2*S,3*R**,4*R**,5*R**)-2-Methyl-5-phenyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8i**)**



For detailed procedure, see section “5.3.4.13.- (4*aS**,5*S**,7*S**,8*S**,8*aS**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-7-phenyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5i**)”.

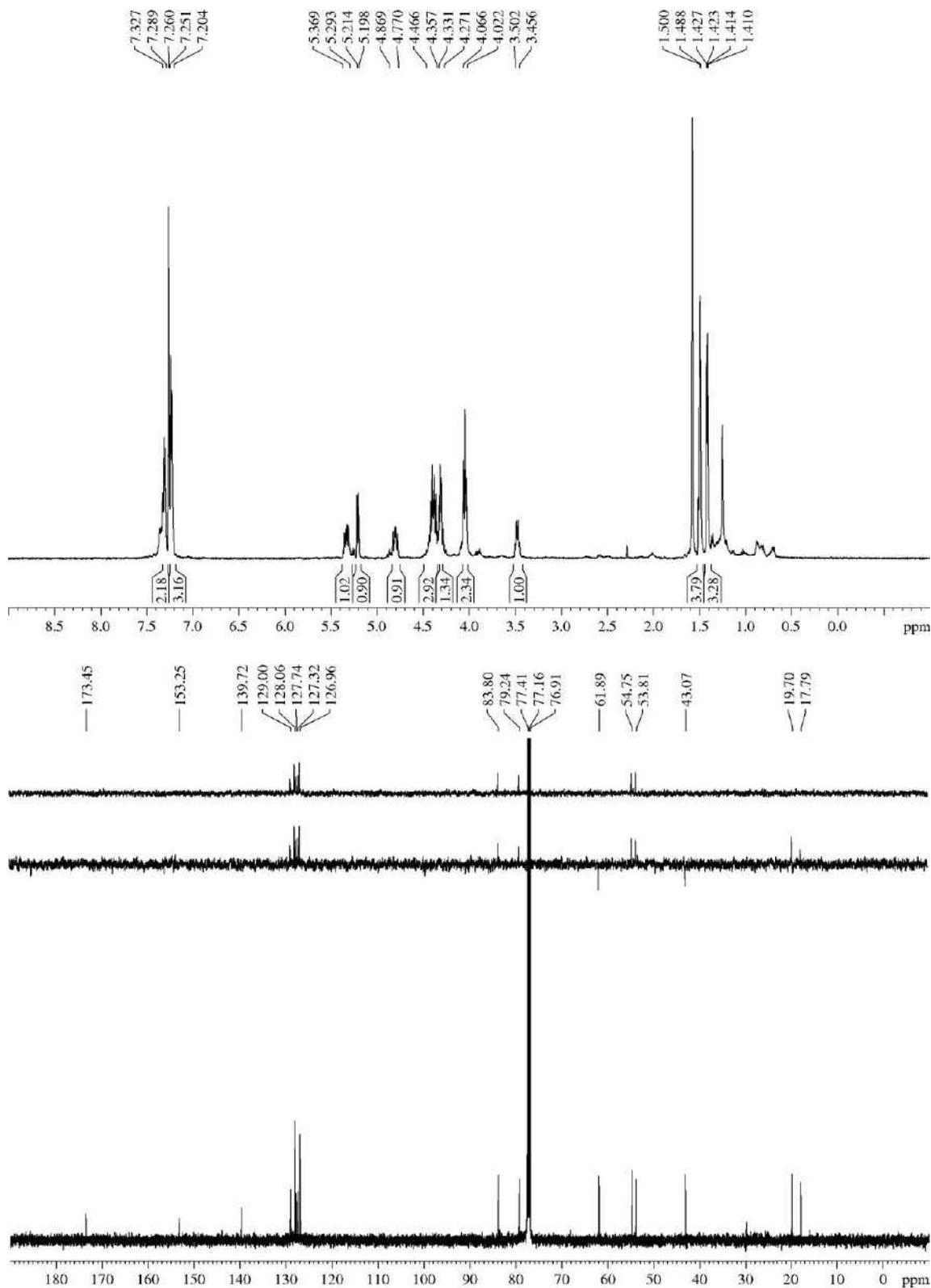
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

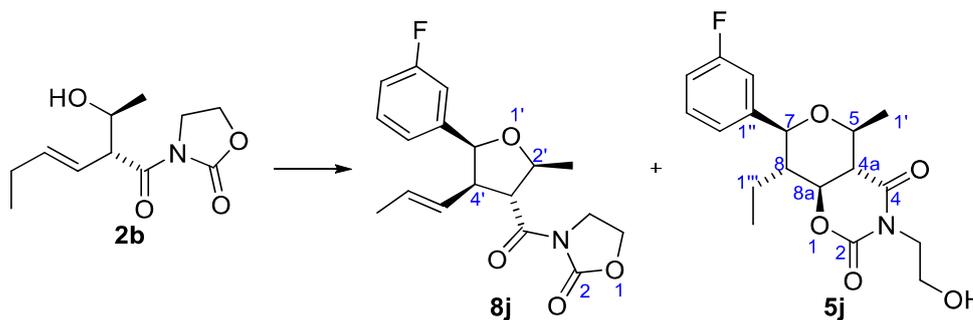
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.42 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H, C₄'CH=CHCH₃), 1.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, C₂'CH₃), 3.46-3.50 (m, 1H, H₄'), 4.02-4.07 (m, 2H, H₄), 4.27-4.33 (m, 1H, H₃'), 4.36-4.47 (m, 3H, H₅, H₂'), 4.77-4.87 (m, 1H, C₄'CH=CHCH₃), 5.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₅'), 5.29-5.37 (m, 1H, C₄'CH=CHCH₃), 7.20-7.25 (m, 3H, Ar), 7.29-7.33 (m, 2H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, δ , CDCl_3): 17.8 (q, $\text{C}_4\text{-CH=CHCH}_3$), 19.7 (q, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 43.1 (t, C_4), 53.8 (d, C_4), 54.8 (d, C_3), 61.9 (t, C_5), 79.2 (d, C_2), 83.8 (d, C_5), 127.0 (d, 2C, Ar), 127.3 (d, Ar), 127.7 (d, $\text{C}_4\text{-CH=CHCH}_3$), 128.1 (d, 2C, Ar), 129.0 (d, $\text{C}_4\text{-CH=CHCH}_3$), 139.7 (s, Ar), 153.3 (s, C_2), 173.5 (s, $\text{C}_3\text{-C(O)N}$).

HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$: 338.1368, found 338.1369.



5.3.7.3.- 3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(3-fluorophenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**8j**)



For detailed procedure, see section “5.3.4.14.- (4*aS**,5*S**,7*S**,8*S**,8*aS**)-8-Ethyl-7-(3-fluorophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5j**)”.

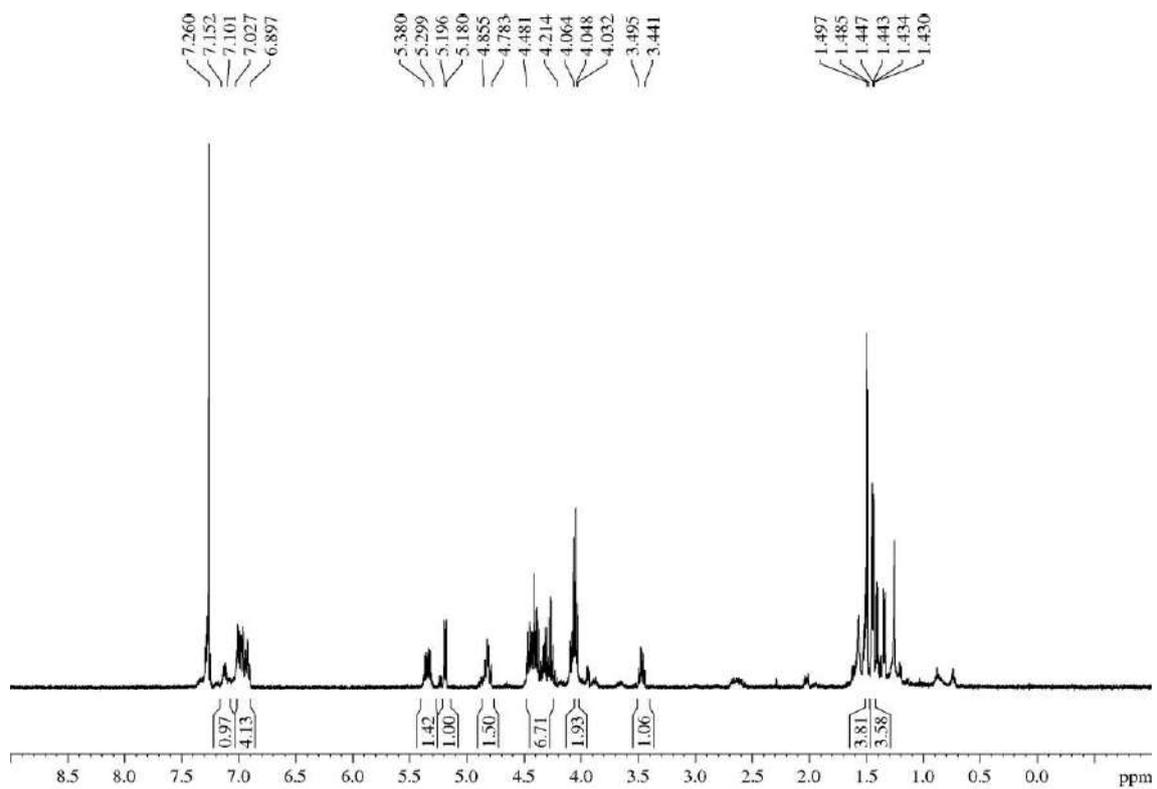
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.19 and 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

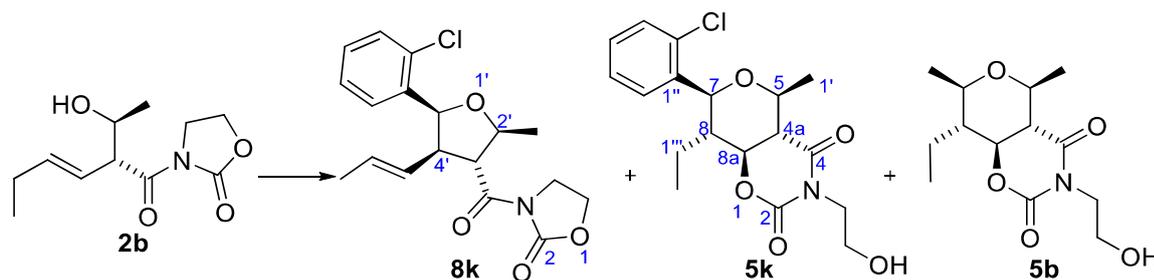
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.44 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 3H, C₄CH=CHCH₃), 1.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, C₂CH₃), 3.44-3.50 (m, 1H, H_{4'}), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 4.21-4.48 (m, 4H, 2xH₅, H₂, H₃), 4.78-4.86 (m, 1H, C₄CH=CHCH₃), 5.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{5'}), 5.30-5.38 (m, 1H, C₄CH=CHCH₃), 6.90-7.03 (m, 4H, Ar), 7.10-7.15 (m, 1H, Ar).³⁸¹

HRMS: calcd for C₁₈H₂₀NO₄FNa [(M + Na)⁺]: 356.1274, found 356.1281.

³⁸¹ Once the ¹H-NMR spectrum was recorded, the solvent was evaporated and the product was stored at -18 °C under Ar atmosphere. 12 months later, the NMR analysis showed that the product had suffered decomposition.



5.3.7.4.- 3-((2*S,3*R**,4*R**,5*S**)-5-(2-Chlorophenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8k)**



For detailed procedure, see section “5.3.4.15.- (4*aS**,5*S**,7*S**,8*S**,8*aS**)-7-(2-chlorophenyl)-8-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5k)”.

Appearance: thick yellowish oil.

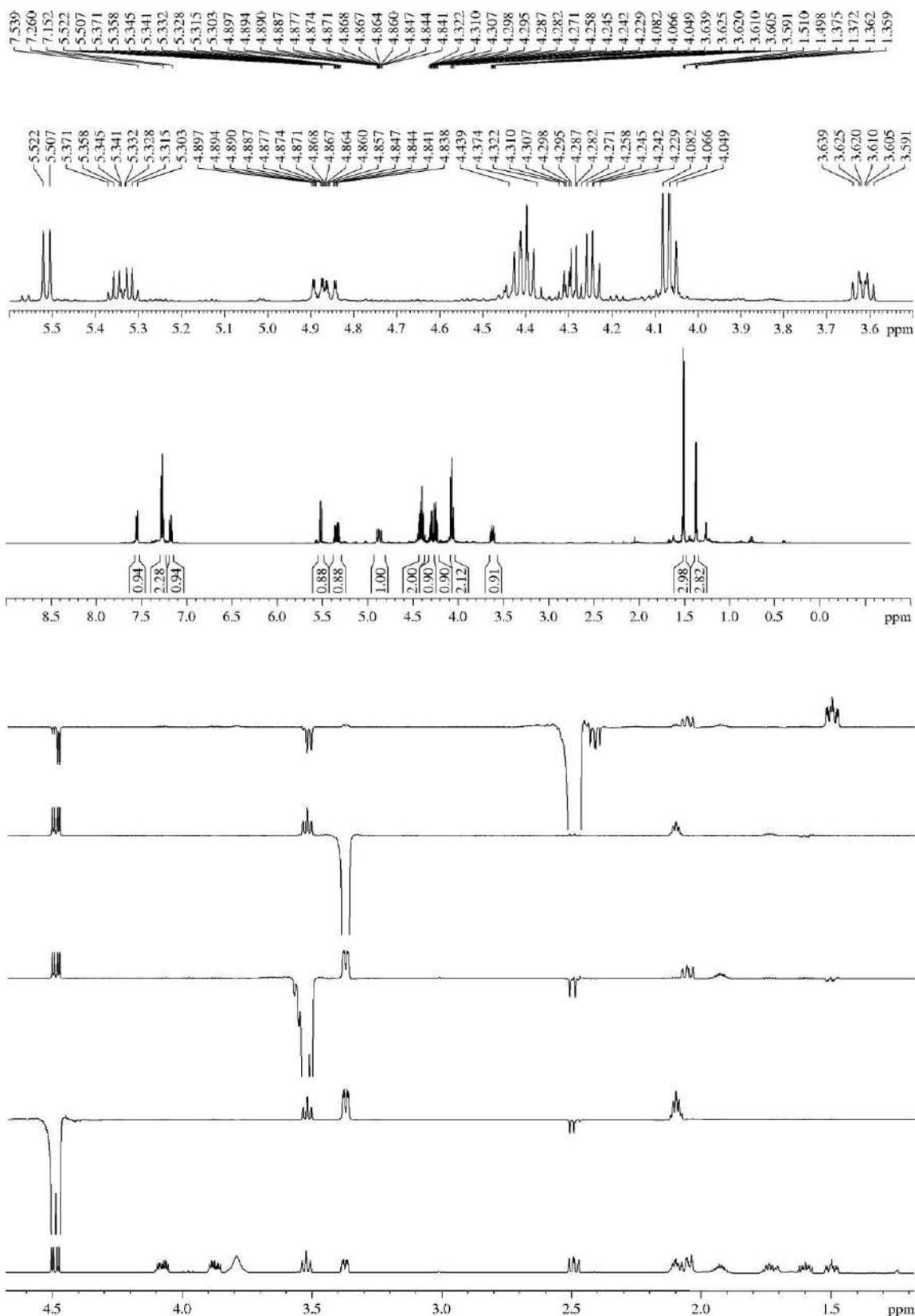
R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.37 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H, C₄CH=CHCH₃), 1.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, C₂CH₃), 3.62 (dt, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 1H, H_{4'}), 4.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₄), 4.24 (dd, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 1H, H_{3'}), 4.30 (dq, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H, H_{2'}), 4.37-4.44 (m, 2H, H₅), 4.87 (ddq, *J* = 15.1, 9.8, 1.6 Hz, 1H, C₄CH=CHCH₃), 5.34 (dq, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 1H, C₄CH=CHCH₃), 5.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{5'}), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar), 7.25-7.29 (m, 2H, Ar), 7.54-57 (m, 2H).

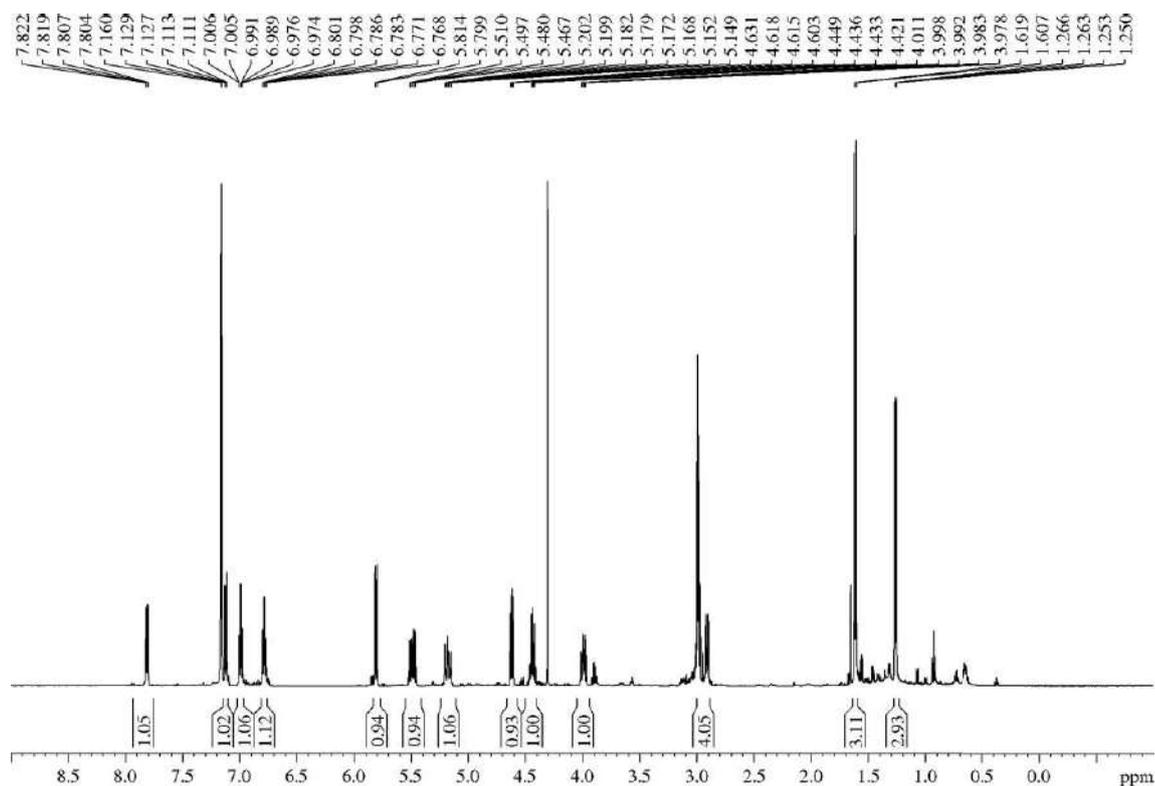
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C₄CH=CHCH₃), 19.8 (q, C₂CH₃), 43.1 (t, C₄), 52.8 (d, C_{4'}), 54.8 (d, C_{3'}), 61.9 (t, C₅), 79.0 (d, C_{2'}), 80.8 (d, C_{5'}), 126.6 (d, Ar), 127.6 (d, C₄CH=CHCH₃), 127.9 (d, Ar), 128.3 (d, Ar), 128.6 (d, C₄CH=CHCH₃), 129.0 (d, Ar), 131.8 (s, Ar), 137.3 (s, Ar), 153.3 (s, C₂), 173.6 (s, C₃C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity): 350 (M + 1)⁺ (1), 349 (M)⁺ (1), 308 (M - CH₃CH=CH)⁺ (1), 262 (M - 1 - oxazolidin-2-one)⁺ (2), 235 (M - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (1), 193 (M - 1 - CH₃CH=CH - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (24), 122 (M - 2 - Ar - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (100).

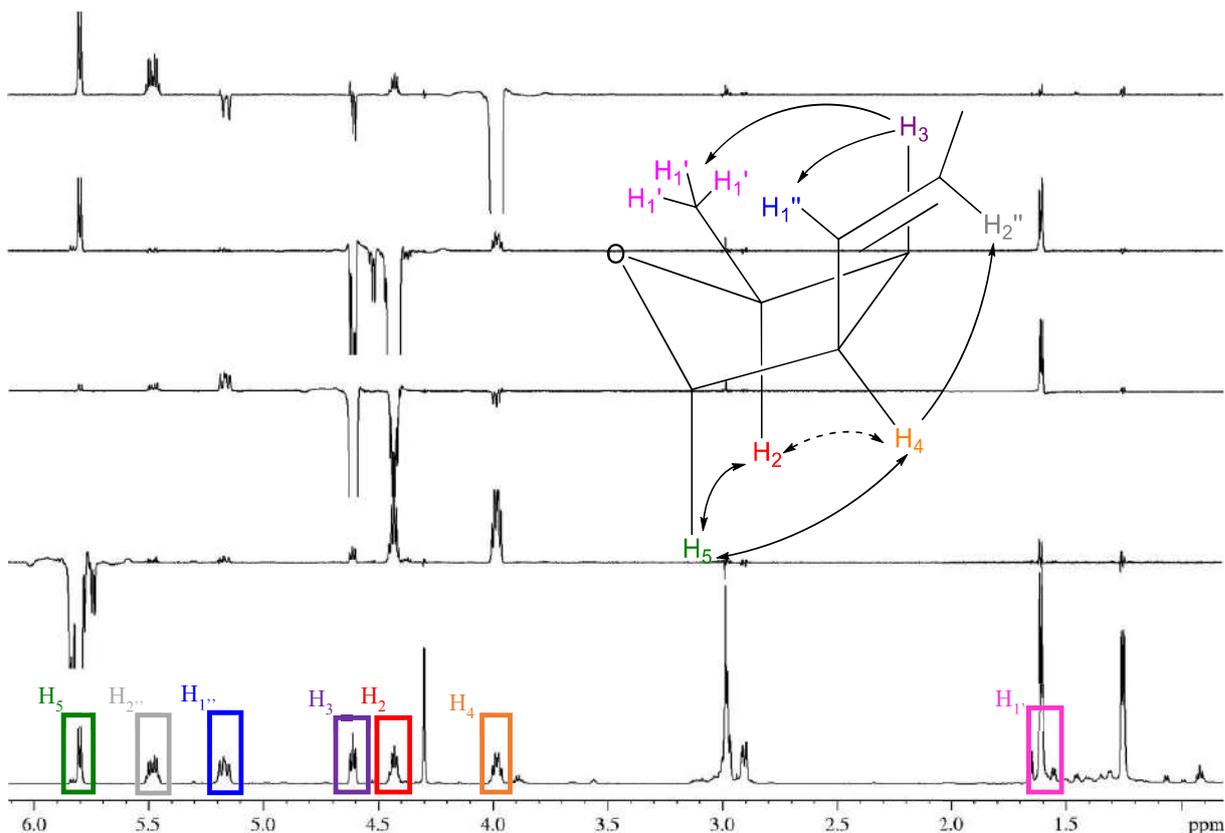
HRMS: calcd for C₁₈H₂₀NO₄Cl [(M)⁺]: 349.1081, found 349.1097.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, δ , C_6D_6): 1.26 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}=\text{CHCH}_3$), 1.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.90-3.00 (m, 4H, $2\times\text{H}_4, 2\times\text{H}_5$), 3.99 (ddd, $J = 9.6, 6.9, 6.9$ Hz, 1H, H_4'), 4.44 (dd, $J = 7.7, 6.1$ Hz, 1H, H_2'), 4.62 (dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 1H, H_3'), 5.18 (ddd, $J = 15.2, 10.0, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}=\text{CHCH}_3$), 5.49 (dq, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}=\text{CHCH}_3$), 5.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5'), 6.79 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 6.99 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, Ar), 7.12 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, Ar), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, Ar).



Detailed GOESY-C₆D₆

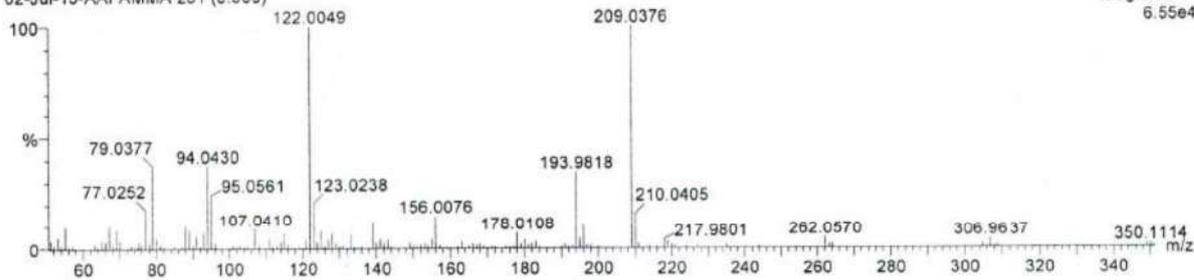


Multiple Mass Analysis: 181 mass(es) processed - displaying only valid results
 Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0
 Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
 3725 formula(e) evaluated with 65 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
 Elements Used:
 C: 5-18 H: 5-20 N: 0-1 O: 0-4 Cl: 0-1

Sergio
 02-Jul-15-AAFAMMA 251 (6.389)

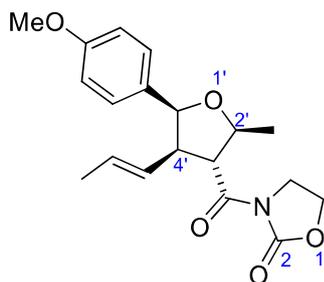
Magnet EI+
 6.55e4



Minimum: 0.50
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
349.1097	1.37	349.1081	1.6	4.6	9.0	272.4	C18 H20 N O4 Cl (M ⁺)
264.0616	1.45	264.0580	3.6	13.6	12.5	5546494.5	C17 H11 N Cl
		264.0661	-4.5	-17.0	12.5	5546482.5	C16 H10 N O3

5.3.7.5.- 3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8m)



For detailed procedure, see section “5.3.4.17.- (4*aS**,5*S**,7*S**,8*S**,8*aS**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(4-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*m*)”.

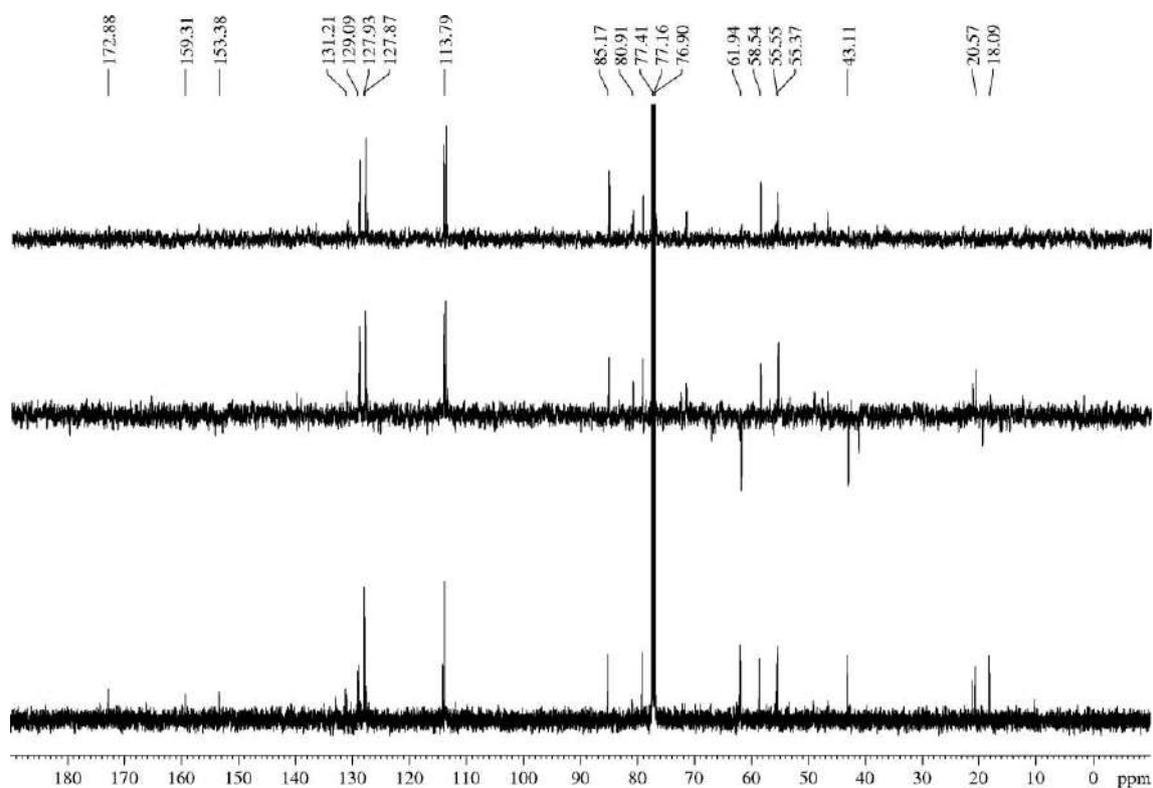
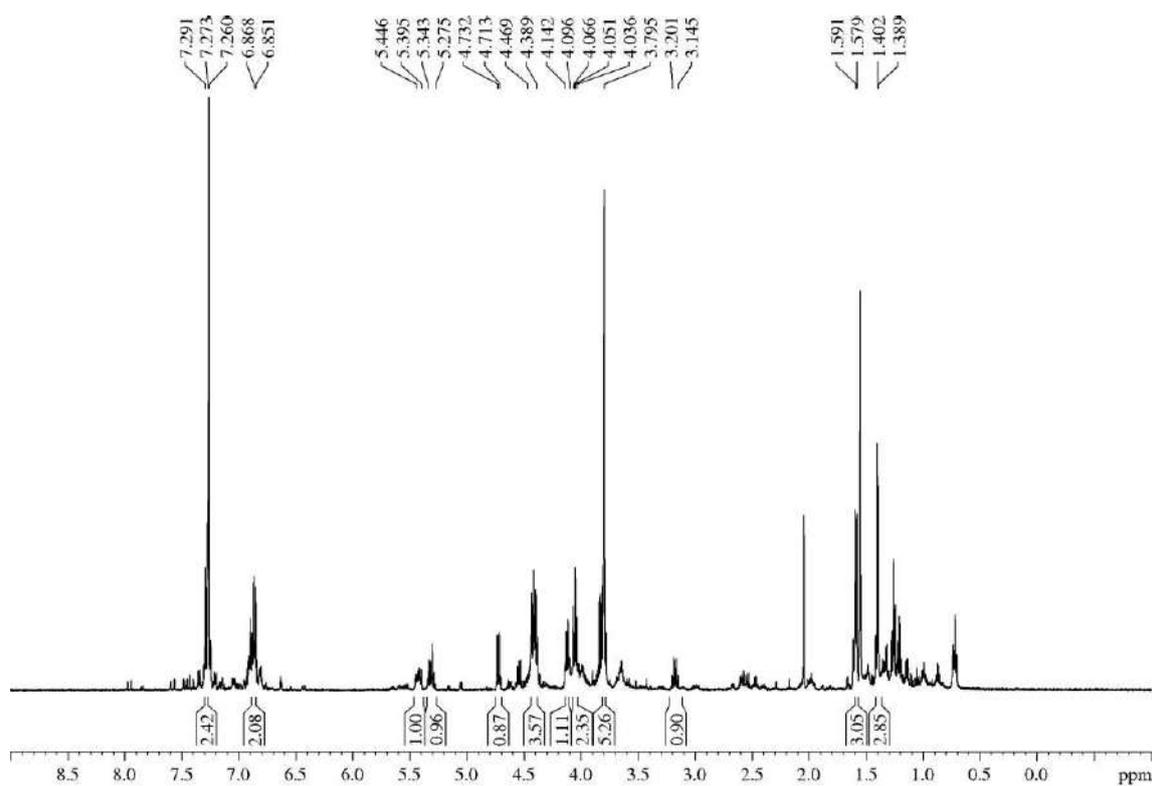
Appearance: thick yellowish oil.

R_F: 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

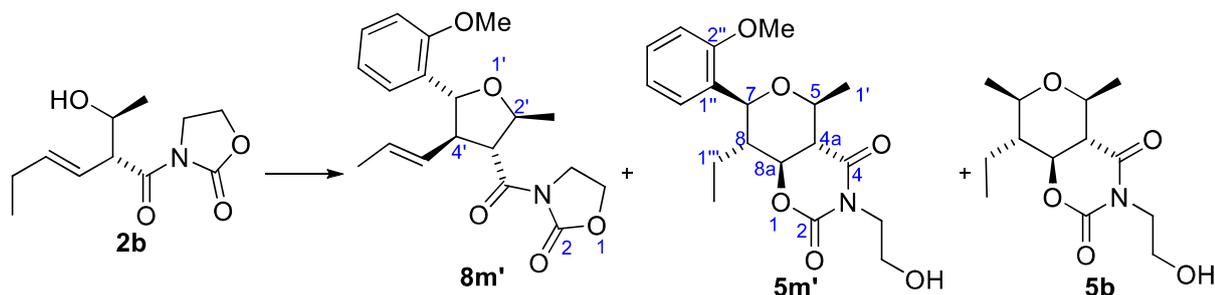
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₄-CH=CHCH₃), 1.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, C₂-CH₃), 3.15-3.20 (m, 1H, H₄'), 3.80 (s, 3H, MeO), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₄), 4.10-4.14 (m, 1H, H₂'), 4.39-4.47 (m, 3H, H₅, H₃'), 4.72 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₅'), 5.28-5.34 (m, 1H, C₄-CH=CHMe), 5.40-5.45 (m, 1H, C₄-CH=CHMe), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 18.1 (q, C₄-CH=CHCH₃), 20.6 (q, C₂-CH₃), 43.1 (t, C₄), 55.4 (q, MeO), 55.6 (d, C₃'), 58.6 (d, C₄'), 62.0 (t, C₅), 80.9 (d, C₂'), 85.2 (d, C₅'), 113.8 (d, 2C, Ar), 127.87 (d, 2C, Ar), 127.93 (d, C₄-CH=CHMe), 129.1 (d, C₄-CH=CHMe), 131.2 (s, Ar), 153.4 (s, C₂), 159.3 (s, Ar), 172.9 (s, C₃-C(O)N).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₅NO₅Na [(M + Na)⁺]: 368.1474, found 368.1485.



5.3.7.6.- 3-((2*S,3*R**,4*R**,5*R**)-5-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-((*E*)-prop-1-en-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (8*m*')**



For detailed procedure, see section “5.3.4.18.- (4*aS**,5*S**,7*S**,8*S**,8*aS**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-methoxyphenyl)-5-methyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyran[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*m*')”.

Appearance: thick colourless oil.

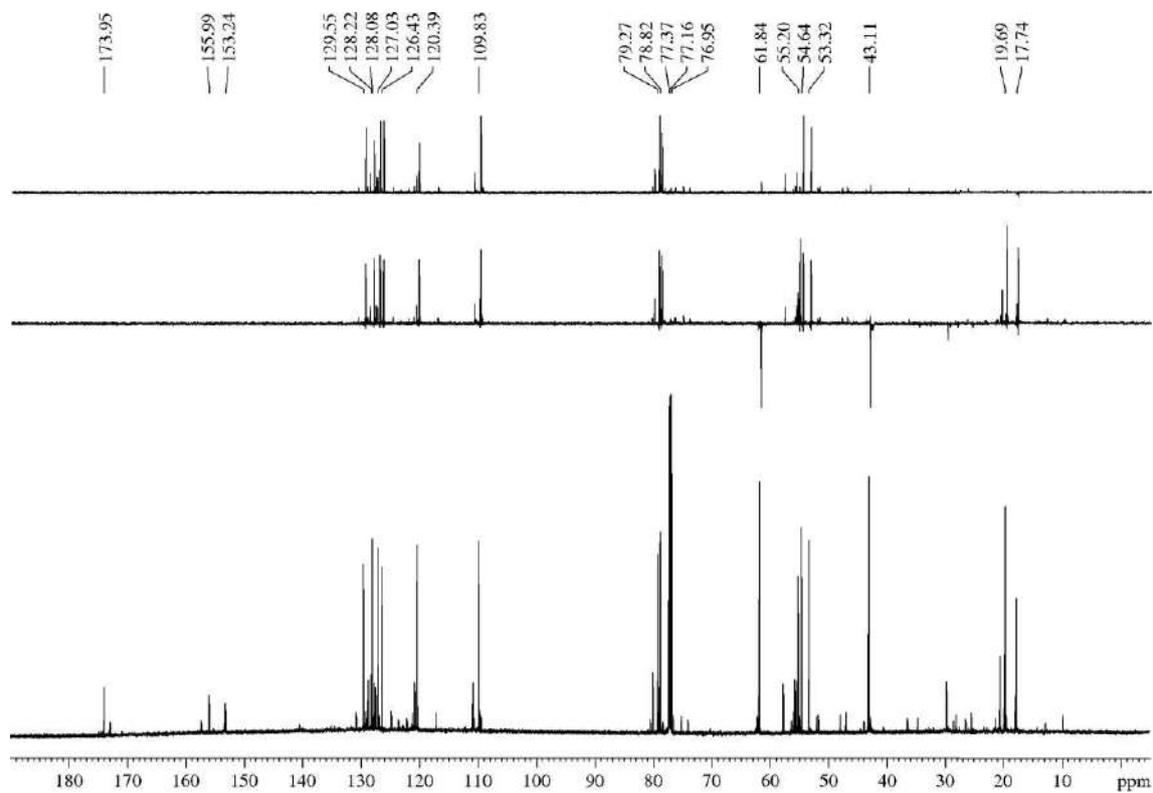
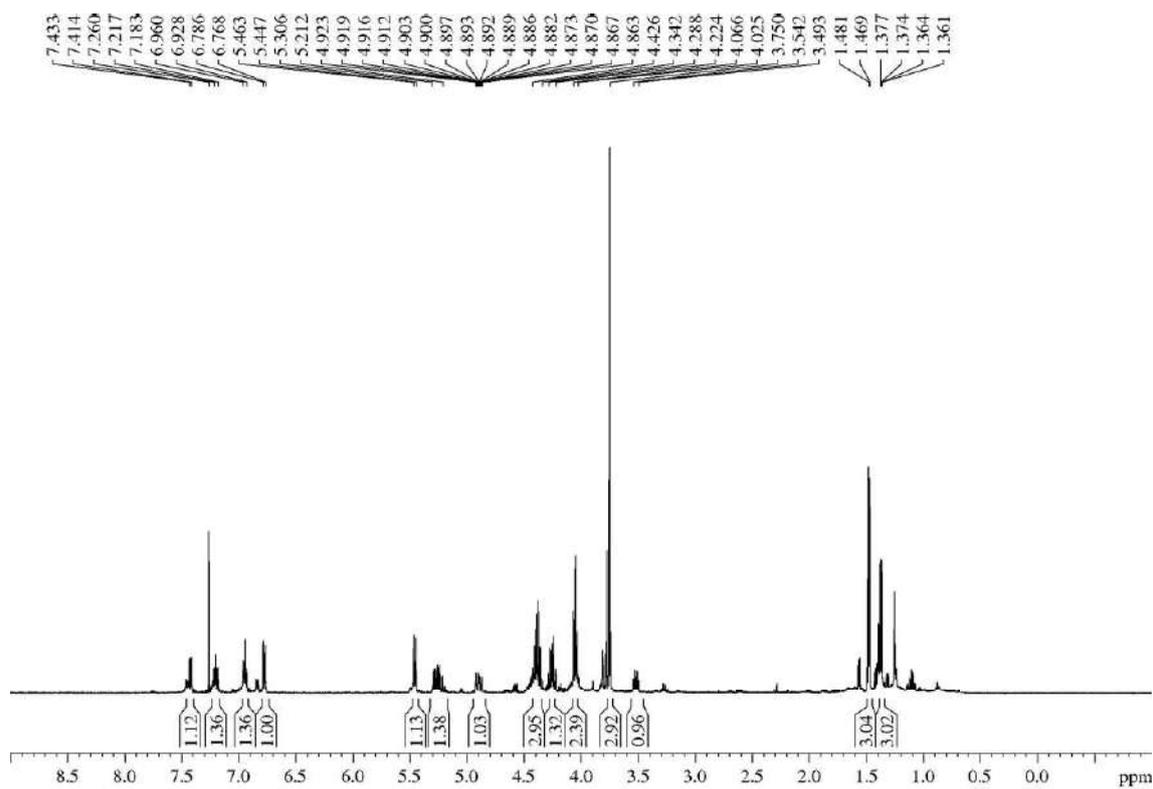
R_F: 0.41 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

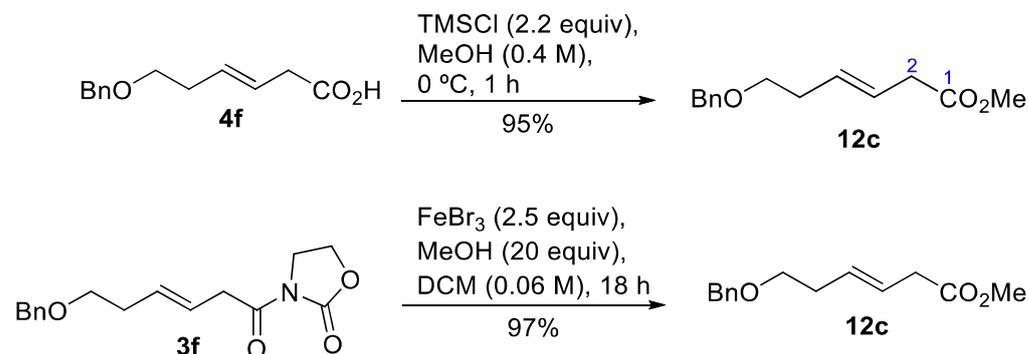
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.37 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 3H, C₄CH=CHMe), 1.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, C₂Me), 3.49-3.54 (m, 1H, H₄'), 3.75 (s, 3H, MeO), 4.03-4.07 (m, 2H, H₄), 4.22-4.29 (m, 1H, H₃'), 4.34-4.43 (m, 3H, H₅, H₂'), 4.89 (ddq, *J* = 15.1, 9.6, 1.8 Hz, 1H, C₄CH=CHMe), 5.21-5.31 (m, 1H, C₄CH=CHMe), 5.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅'), 6.77-6.79 (m, 1H, Ar), 6.93-6.96 (m, 1H, Ar), 7.18-7.22 (m, 1H, Ar), 7.41-7.43 (m, 1H, Ar).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 17.7 (q, C₄CH=CHCH₃), 19.7 (q, C₂CH₃), 43.1 (t, C₄), 53.3 (d, C₄'), 54.6 (d, C₃'), 55.2 (q, MeO), 61.8 (t, C₅), 78.8 (d, C₂'), 79.3 (d, C₅'), 109.8 (d, Ar), 120.4 (d, Ar), 126.4 (d, C₄CH=CHCH₃), 127.0 (d, Ar), 128.1 (d, Ar), 128.2 (s, Ar), 130.0 (d, C₄CH=CHCH₃), 153.2 (s, C₂), 156.0 (s, Ar), 174.0 (s, C₃C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity): (M)⁺ (1), 303 (M - 1 - CH₃CH=CH)⁺ (1), 259 (M - oxazolidin-2-one)⁺ (1), 197 (M - Ar - CH₃CH=CH)⁺ (1), 122 (M - 2 - Ar - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₂₃NO₅Na [(M + Na)⁺]: 368.1474, found 368.1474.



5.3.8.- Description of the β,γ -unsaturated esters **12**5.3.8.1.- Methyl (*E*)-6-(benzyloxy)hex-3-enoate (**12c**)

To an ice-cooled solution of β,γ -unsaturated acid **4f** (6.04 g, 27.4 mmol) in MeOH (70 mL, 0.4 M) was treated with TMSCl (7.7 mL, 60.3 mmol, 2.2 equiv) and the mixture was allowed to warm to rt. After 1 h, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7) to yield ester **12c** (6.1 g, 95%).

Alternatively, *N*-acyl oxazolidin-2-one **3f** (32 mg, 0.11 mmol) was submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification to yield ester **12c** (25 mg, 97%). No purification by flash chromatography was required. All data was consistent with that previously reported.³⁸²

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.36 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

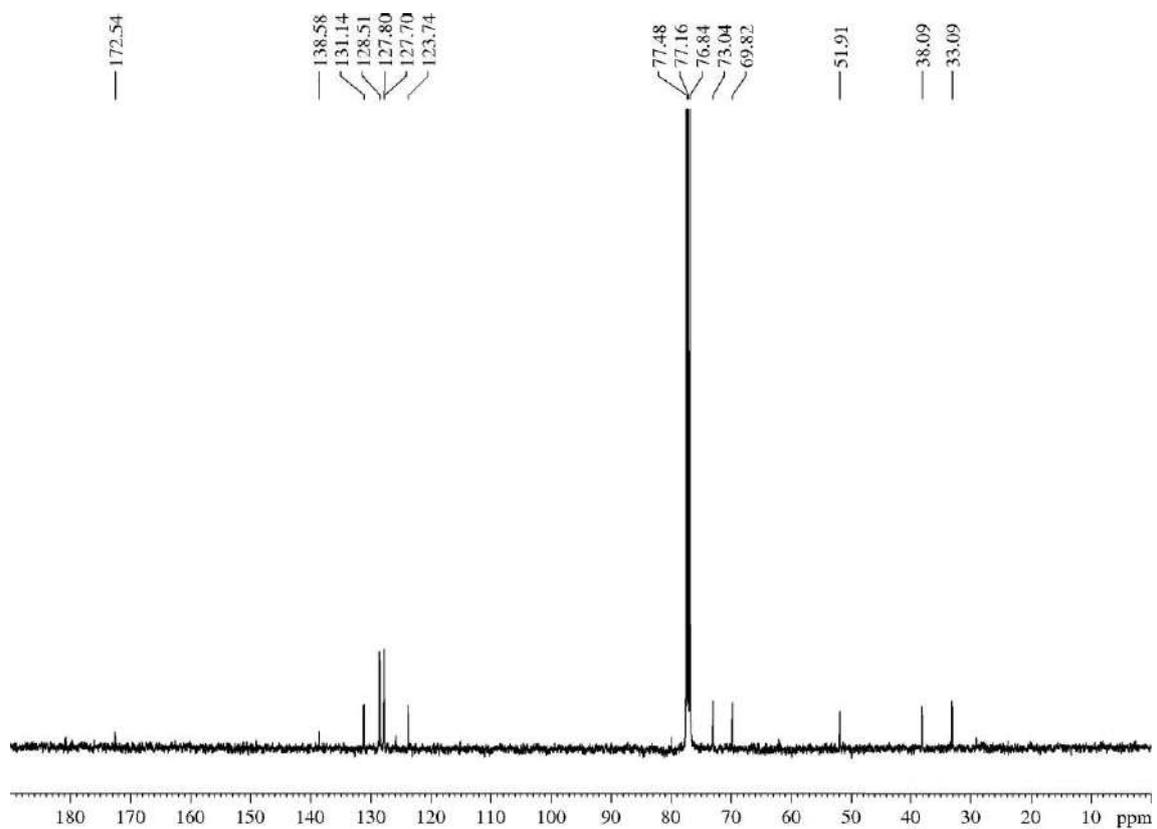
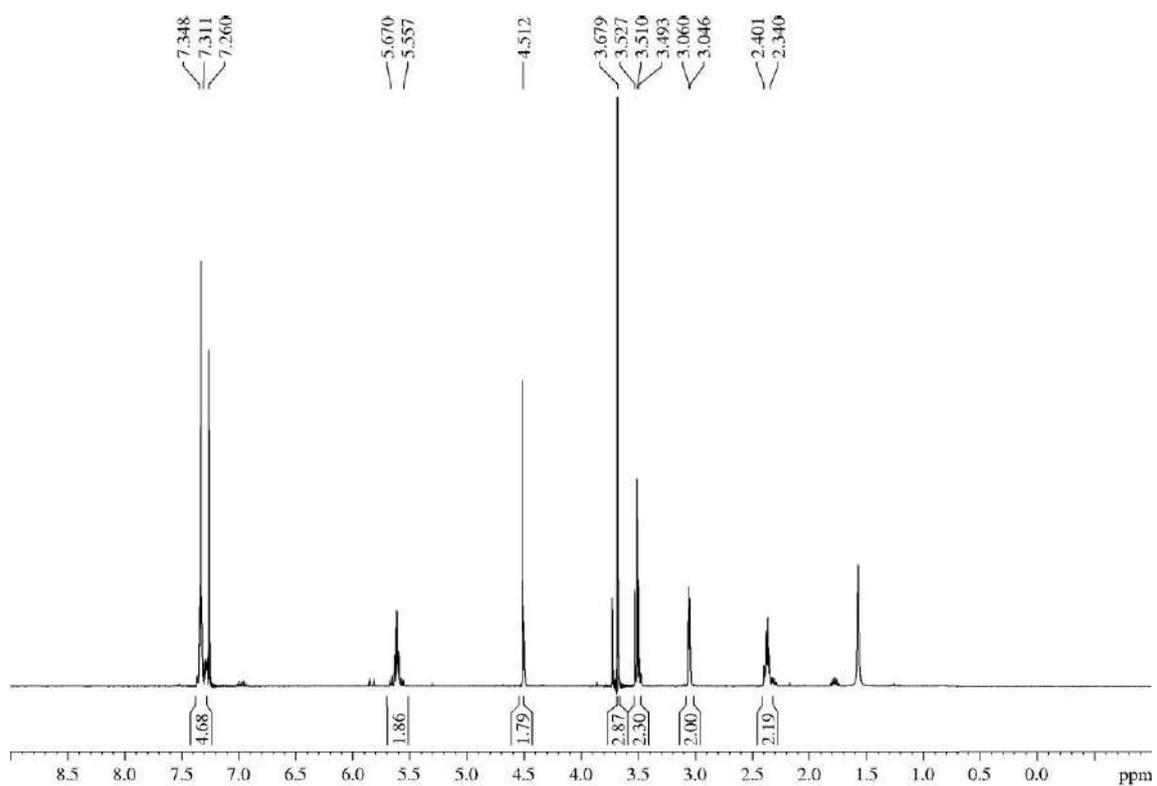
¹H-NMR (400 MHz, δ , CDCl₃): 2.34-2.40 (m, 2H, H₅), 3.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H₂), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₆), 3.68 (s, 3H, CO₂Me), 4.51 (s, 2H, PhCH₂O), 5.56-5.67 (m, 2H, H₃, H₄), 7.28-7.35 (m, 5H, Ph).

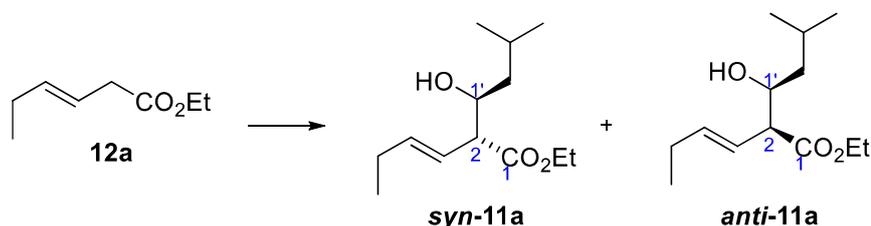
¹³C-NMR (100 MHz, δ , CDCl₃): 33.1 (t, C₅), 38.1 (t, C₂), 51.9 (q, CO₂Me), 69.8 (t, C₆), 73.0 (t, PhCH₂O), 123.7 (d, C₃), 127.7 (d, Ph), 127.8 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 131.1 (d, C₄), 138.6 (s, Ph), 172.5 (s, CO₂Me).

MS (EI) m/z (relative intensity): 219 (M – CH₃)⁺ (1), 160 (37), 130 (17), 91 (100).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₅O₃ [(M – CH₃)⁺]: 219.1021, found 219.1025.

³⁸² García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1420-1428 (ref. 144).



5.3.9.- Description of the aldols **11**5.3.9.1.- Ethyl (*R**,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (*syn*-**11a**) and ethyl (*S**,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (*anti*-**11a**)

Ester **12a** (1.4 mL, 8.56 mmol) was submitted to the general procedure for the LDA-based aldol additions and yielded a 2.2/1 mixture of the *syn/anti* aldols (69:31 dr). Purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), allowed the isolation of aldols **syn-11a** (1.06 g, 57%) and **anti-11a** (482 mg, 26%).

Ethyl (*R**,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (**syn-11a**):

Appearance: yellowish oil.

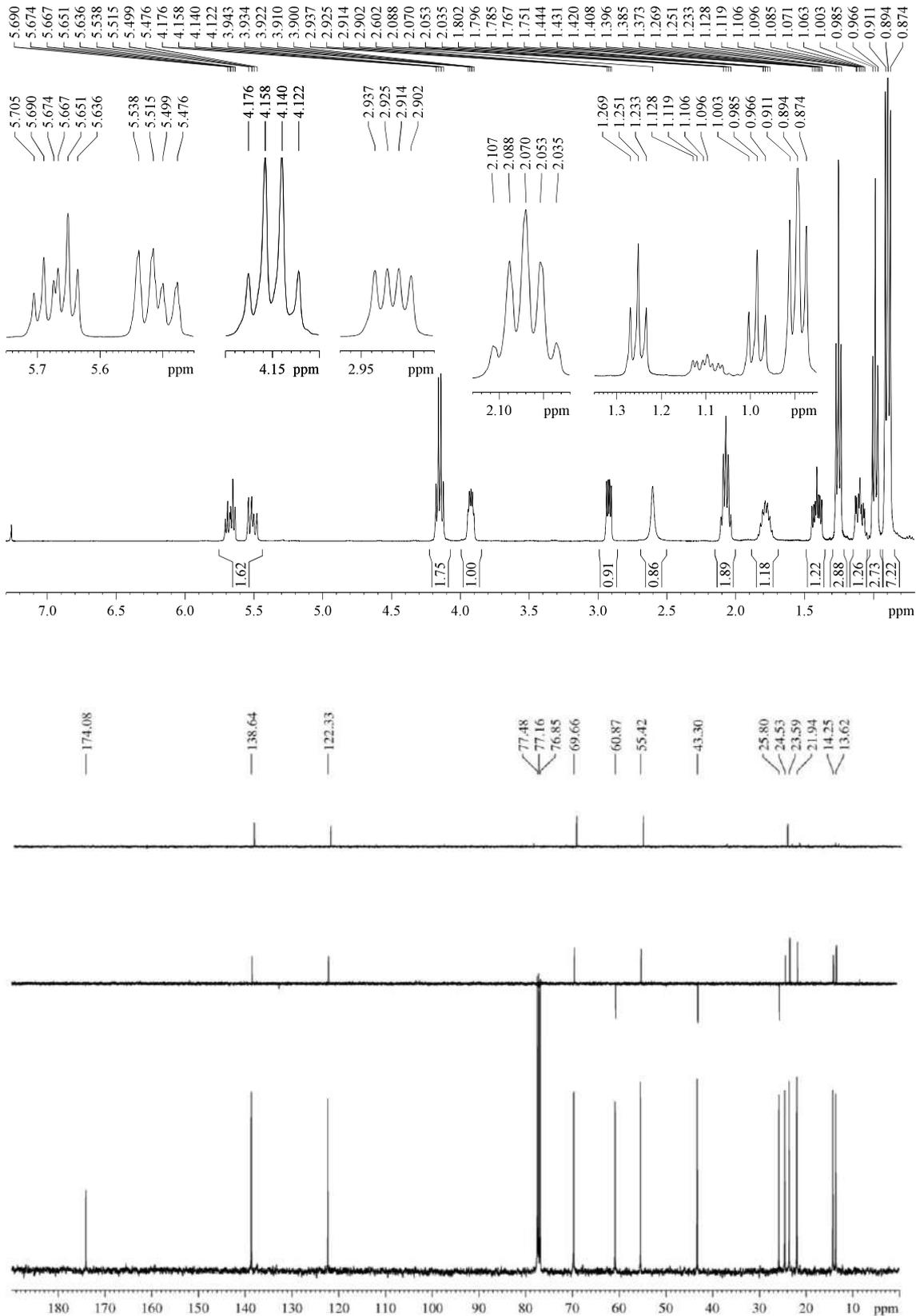
R_F: 0.61 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C₃-(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C₃-(CH₃)₂), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (ddd, *J* = 13.9, 8.9, 3.5 Hz, 1H, H₂'), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.41 (ddd, *J* = 14.0, 9.5, 5.1 Hz, 1H, H₂'), 1.73-1.84 (m, 1H, H₃'), 2.04-2.11 (m, 2H, H₅), 2.60 (br s, 1H, OH), 2.92 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H, H₂'), 3.90-3.94 (m, 1H, H₁'), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.51 (dd, *J* = 15.7, 9.3 Hz, 1H, H₃'), 5.67 (dt, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H, H₄).

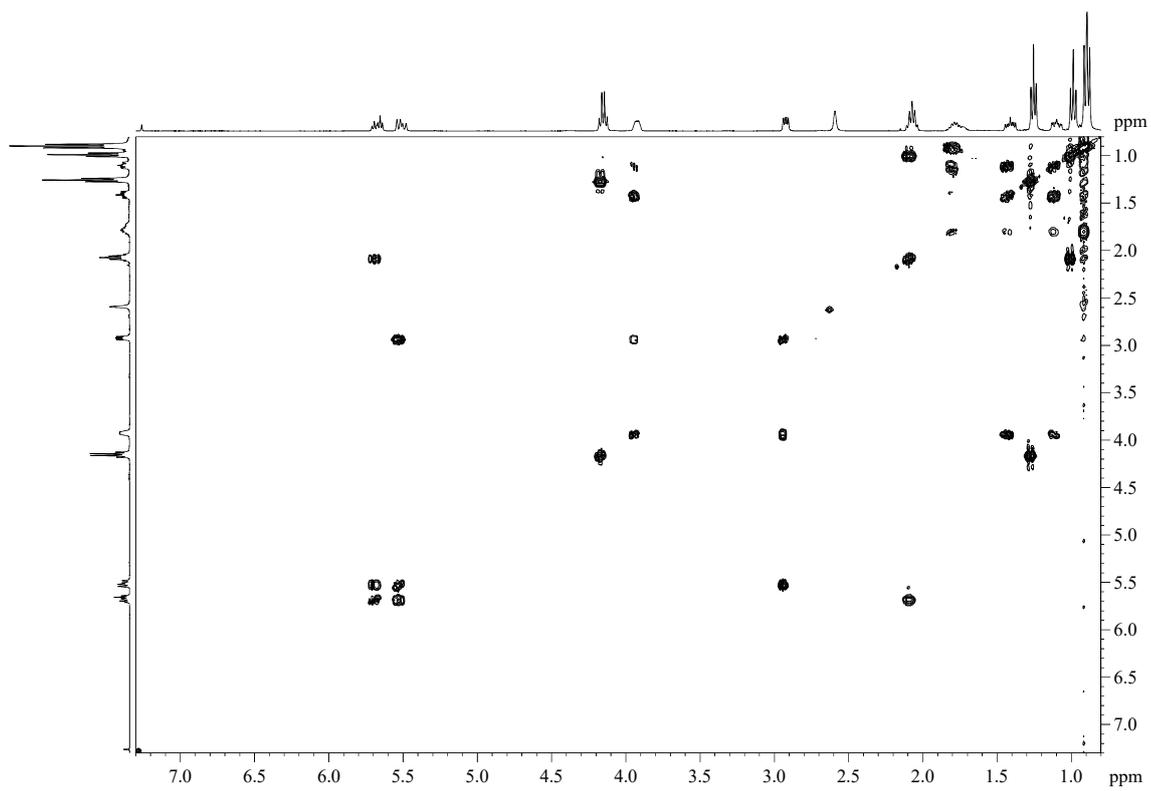
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 14.3 (q, CO₂CH₂CH₃), 21.9 (q, C₃-(CH₃)₂), 23.6 (q, C₃-(CH₃)₂), 24.5 (d, C₃'), 25.8 (t, C₅), 43.3 (t, C₂'), 55.4 (d, C₂), 60.9 (t, CO₂CH₂CH₃), 66.7 (d, C₁'), 122.3 (d, C₃), 138.6 (d, C₄), 174.1 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 211 (M – OH)⁺ (1), 171 (M – *i*-Bu)⁺ (1), 155 (M – CO₂Et)⁺ (2), 142 (M + 1 – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺ (100).

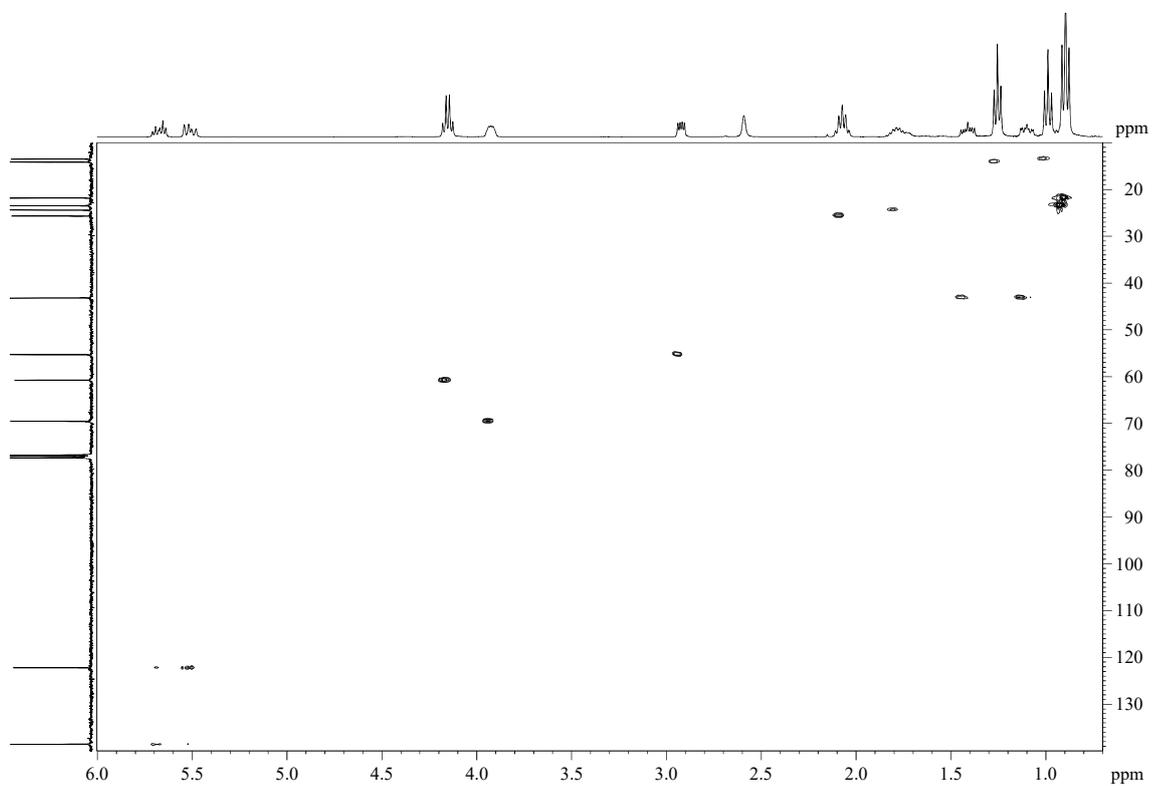
HRMS: calcd for C₈H₁₄O₂ [(M + 1 – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺]: 142.0994, found 142.0990.

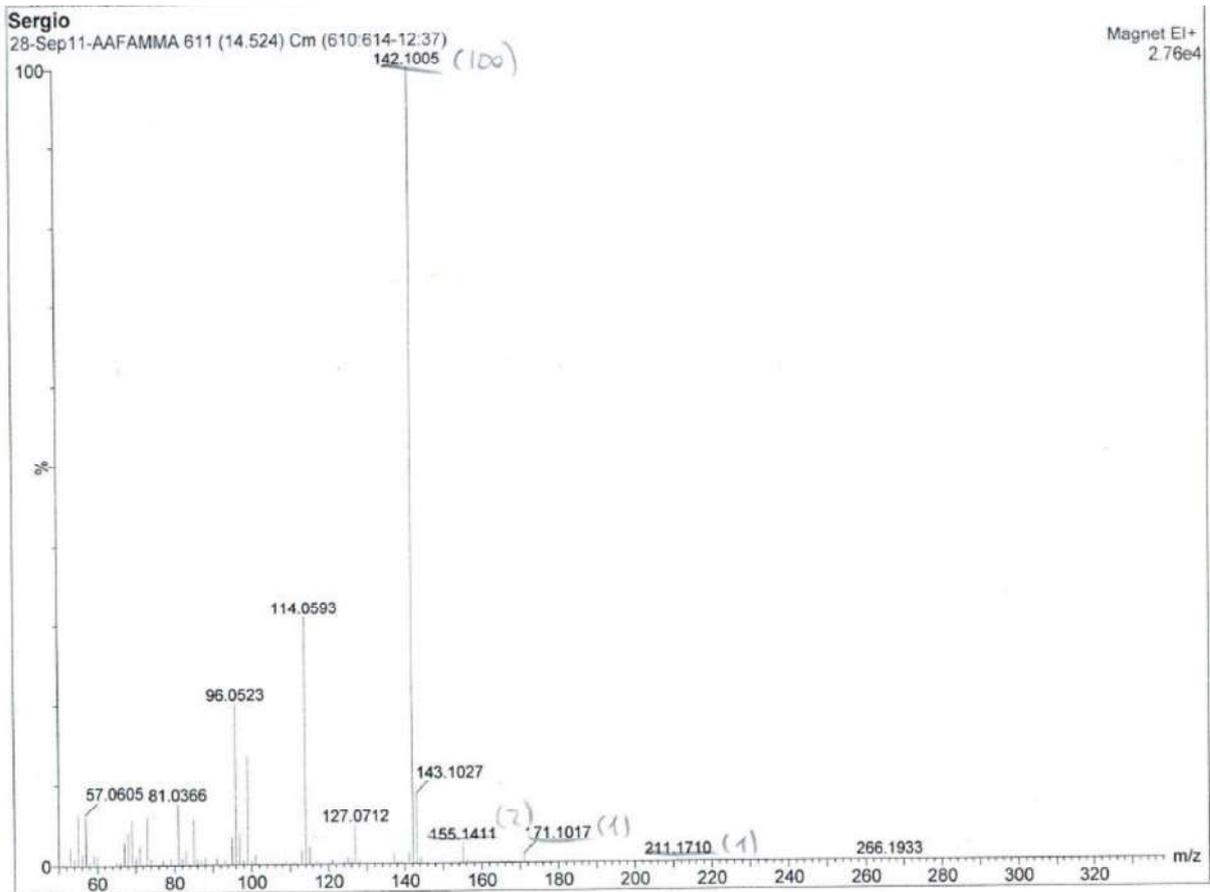


COSY



HSQC





Multiple Mass Analysis: 32 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 19.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

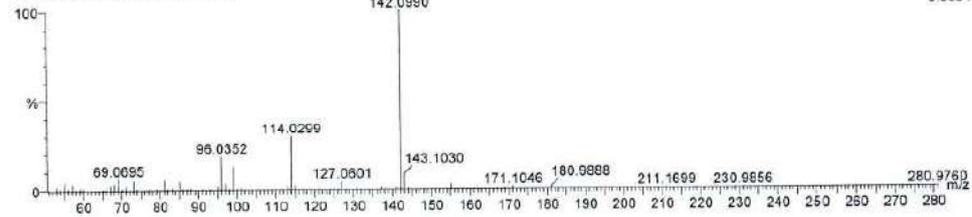
187 formula(e) evaluated with 9 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 5-13 H: 0-24 O: 0-3

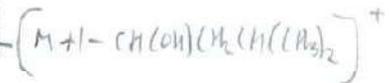
Sergio

28-Sep11-AAFAMMA 612 (14.548)



Minimum: 1.00
Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
171.1046	1.15	171.1021	2.5	14.6	2.5	5546183.0	C9 H15 O3
155.1420	2.54	155.1436	-1.6	-10.3	1.5	2773032.8	C10 H19 O
142.0990	100.00	142.0994	-0.4	-2.8	2.0	30.1	C8 H14 O2
141.0918	1.18	141.0916	0.2	1.4	2.5	19275.5	C8 H13 O2
114.0299	29.83	114.0317	-1.0	-15.0	5.0	26.1	C5 H6 O3
113.0245	1.56	113.0239	0.6	5.3	3.5	5651.2	C5 H5 O3
69.0695	6.64	69.0704	-0.9	-13.0	1.5	51.8	C5 H9
68.0625	3.70	68.0626	-0.1	-1.5	2.0	1230.7	C5 H8
67.0554	2.58	67.0548	0.6	8.9	2.5	1879.9	C5 H7



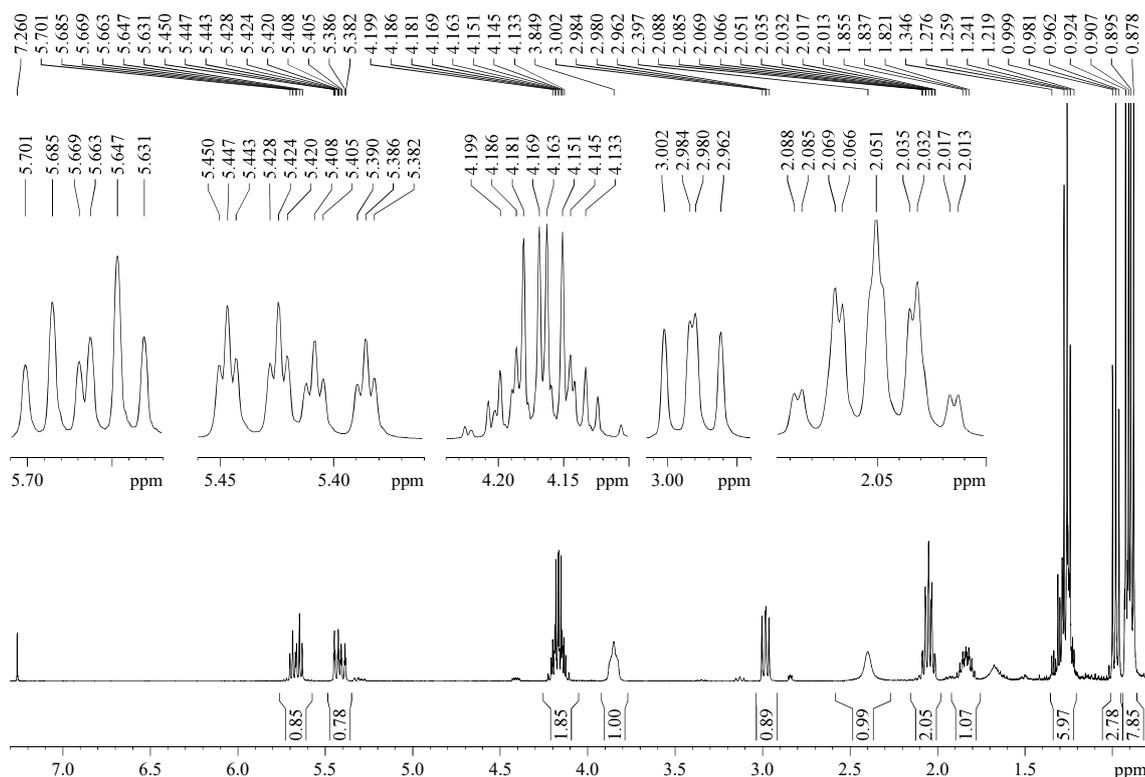
Ethyl (*S,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (*anti*-11a):****Appearance:** yellowish oil.**RF:** 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

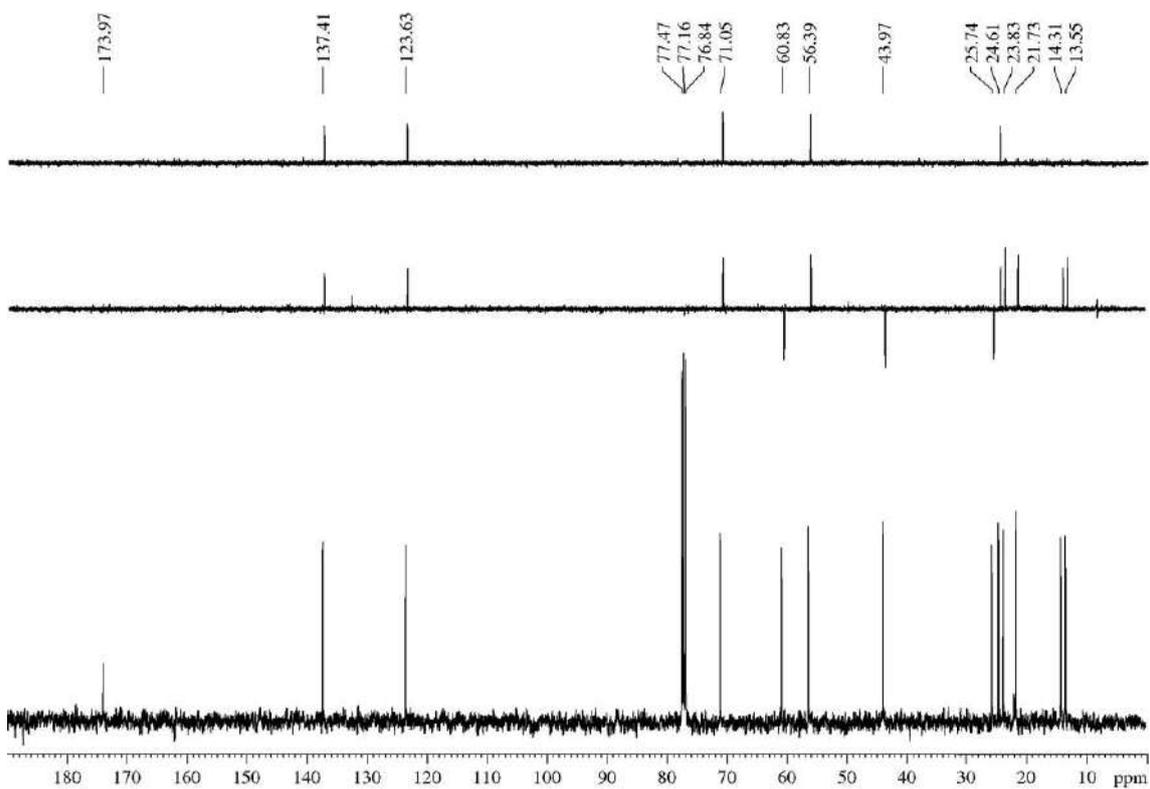
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C₃·(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C₃·(CH₃)₂), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H, H₂·), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.79-1.89 (m, 1H, H₃·), 2.01-2.09 (m, 2H, H₅), 2.40 (br s, 1H, OH), 2.98 (dd, *J* = 8.9, 7.4 Hz, 1H, H₂), 3.82-3.88 (br m, 1H, H₁·), 4.13-4.20 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.42 (ddt, *J* = 15.4, 9.0, 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.67 (dt, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 14.3 (q, CO₂CH₂CH₃), 21.7 (q, C₃·(CH₃)₂), 23.8 (q, C₃·(CH₃)₂), 24.6 (d, C₃·), 25.7 (t, C₅), 44.0 (t, C₂·), 56.4 (d, C₂), 60.8 (t, CO₂CH₂CH₃), 71.1 (d, C₁·), 123.6 (d, C₃), 137.4 (d, C₄), 174.0 (s, C₁).

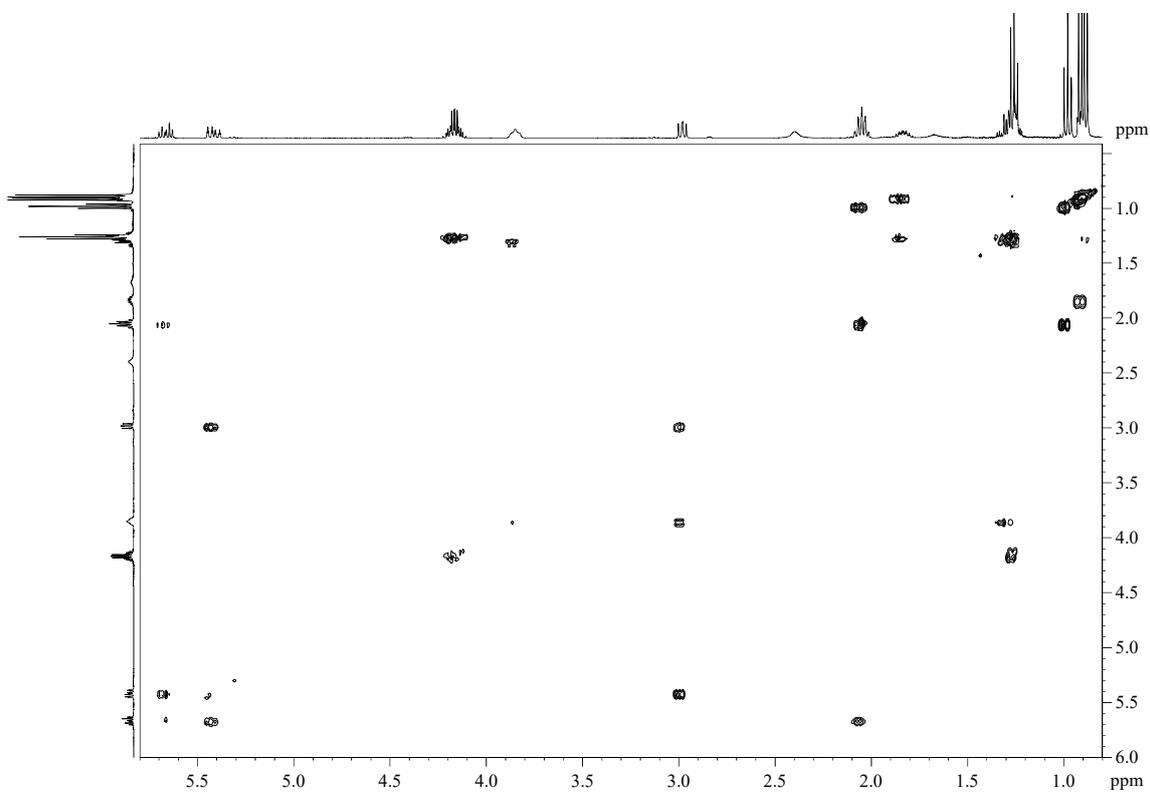
MS (EI) m/z (relative intensity): 211 (M – OH)⁺ (1), 171 (M – *i*-Bu)⁺ (2), 155 (M – CO₂Et)⁺ (2), 142 (M + 1 – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺ (100).

HRMS: calcd for C₈H₁₄O₂ [(M + 1 – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺]: 142.0994, found 142.0989.

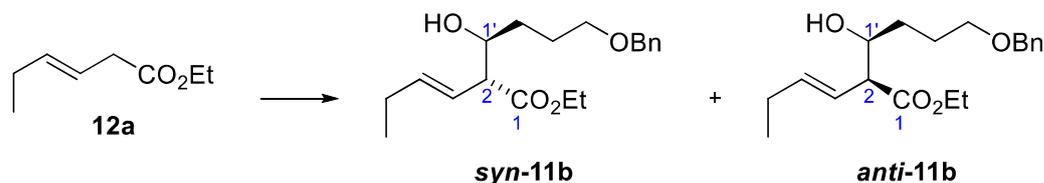




COSY



5.3.9.2.- Ethyl (*R,*E*)-2-((*S**)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (*syn*-11b) and ethyl (*S**,*E*)-2-((*S**)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (*anti*-11b)**



Ester **12a** (0.09 mL, 0.55 mmol) was submitted to the general procedure for the LDA-based aldol additions and yielded a 1.3/1 mixture of the *syn/anti* aldols (57:43 dr). Purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 93/7), allowed the isolation of aldols **syn-11b** (56 mg, 33%) and **anti-11b** (42 mg, 25%).

Ethyl (*R**,*E*)-2-((*S**)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (**syn-11b**):

Appearance: yellowish oil.

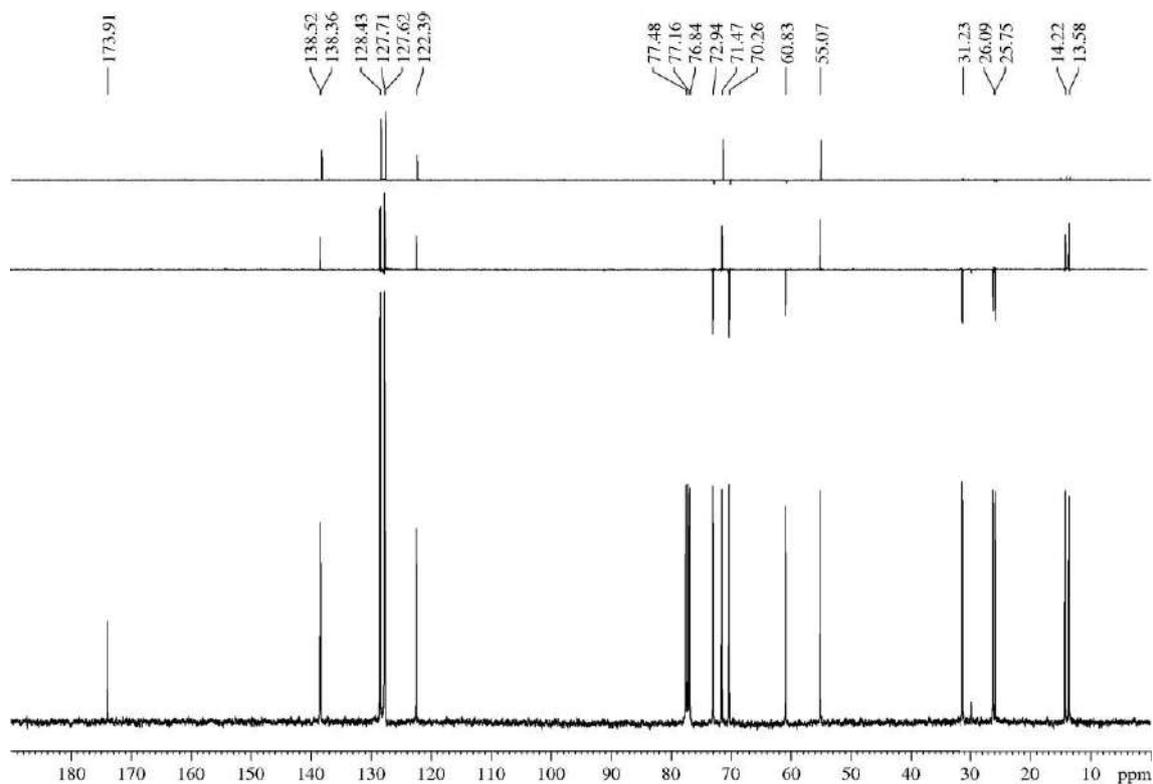
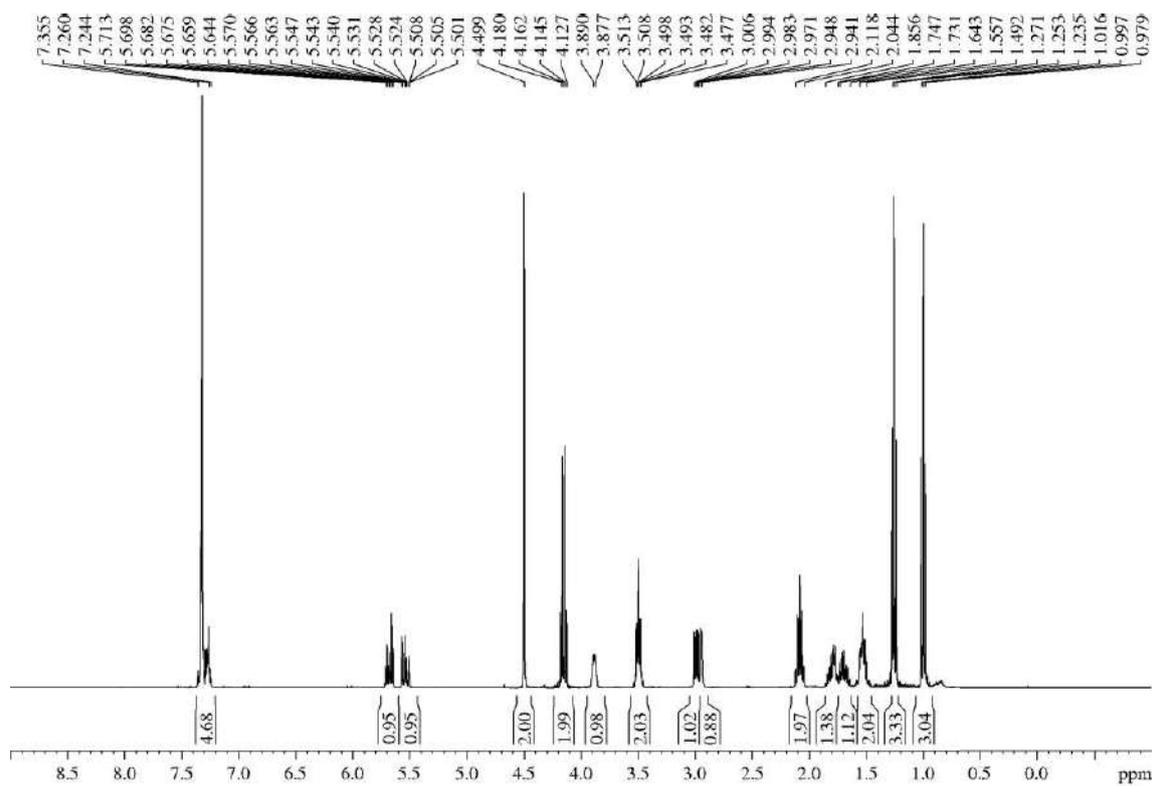
R_F: 0.42 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.49-1.56 (m, 2H, H₂), 1.64-1.73 (m, 1H, H₃), 1.75-1.86 (m, 1H, H₃), 2.04-2.12 (m, 2H, H₅), 2.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OH), 2.99 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H, H₂), 3.50 (td, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 2H, H₄), 3.88-3.89 (m, 1H, H₁), 4.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.54 (ddt, *J* = 15.3, 9.1, 1.2 Hz, 1H, H₃), 5.68 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H, H₄), 7.24-7.36 (m, 5H, Ph).

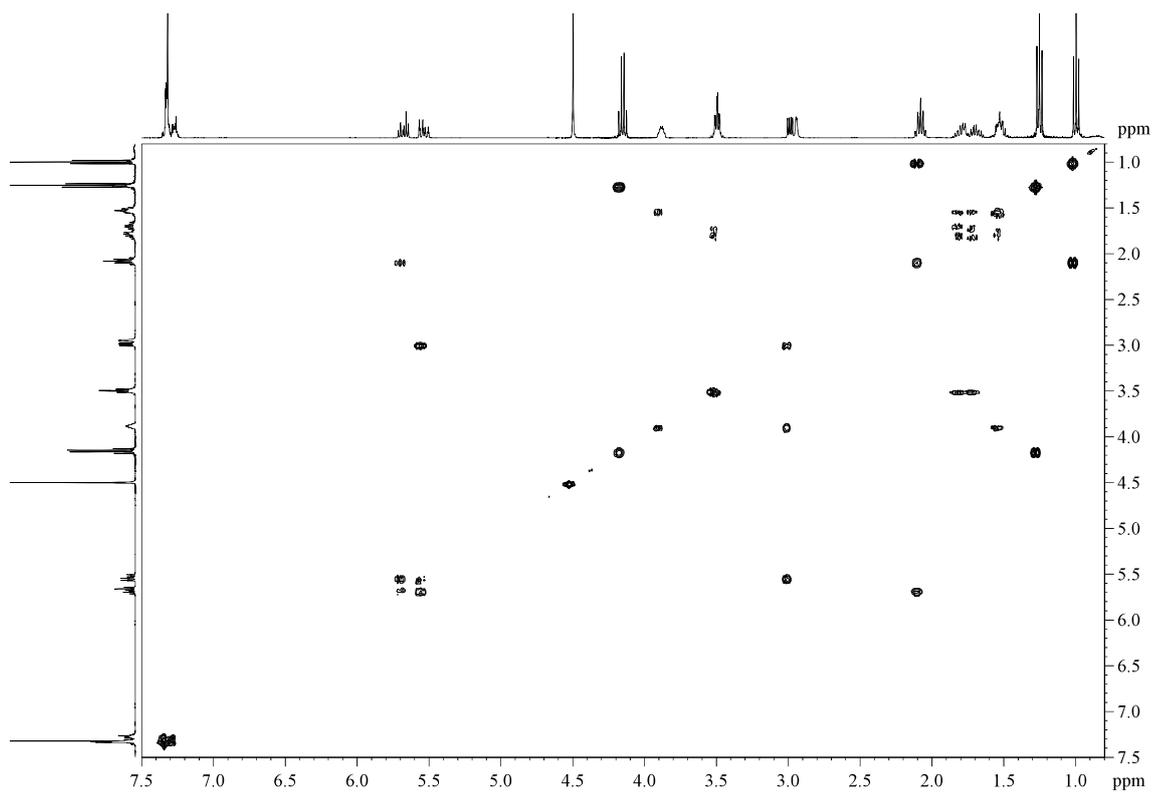
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 14.2 (q, CO₂CH₂CH₃), 25.8 (t, C₅), 26.1 (t, C₃), 31.2 (t, C₂), 55.1 (d, C₂), 60.8 (t, CO₂CH₂CH₃), 70.3 (t, C₄), 71.5 (d, C₁), 72.9 (t, OCH₂Ph), 122.4 (d, C₃), 127.6 (d, Ph), 127.7 (d, 2C, Ph), 128.4 (d, 2C, Ph), 138.4 (d, C₄), 138.5 (s, Ph), 173.9 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 275 (M – OEt)⁺ (1), 229 (M – Bn)⁺ (1), 196 (M – OBn – OH)⁺ (4), 179 (4), 142 (100).

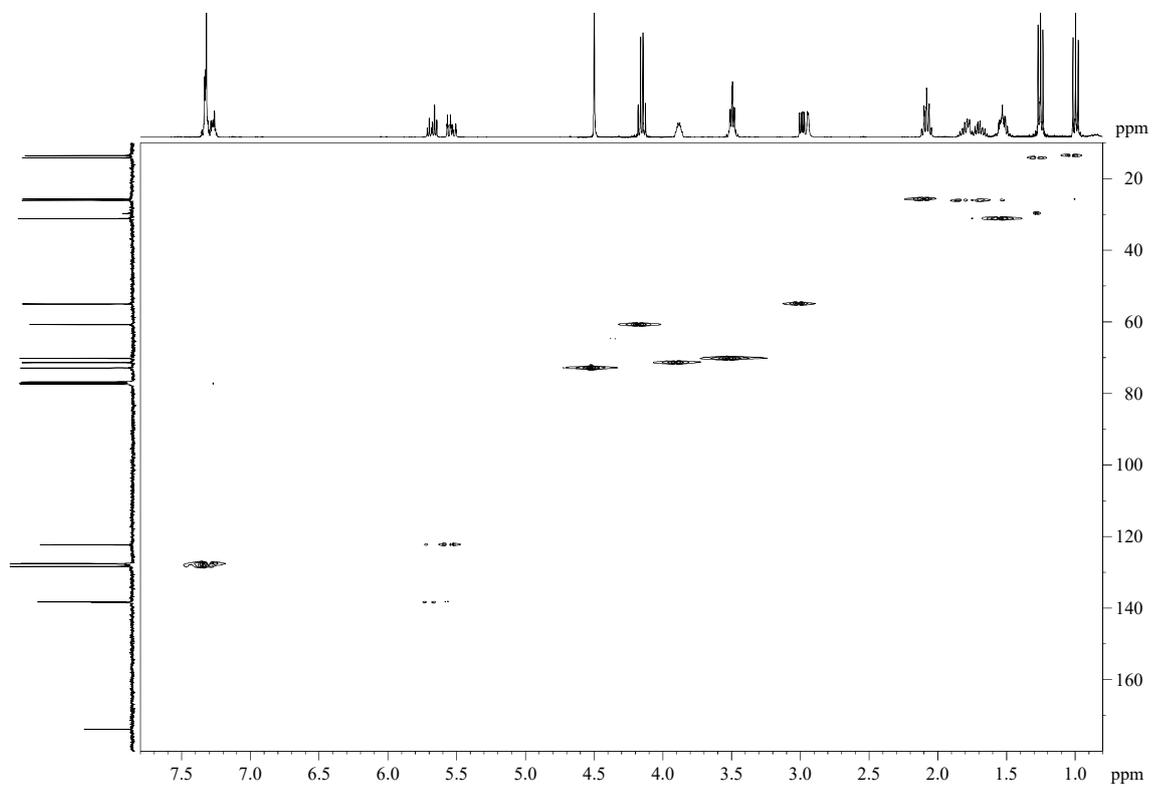
HRMS: calcd for C₁₉H₂₈O₄Na [(M + Na)⁺]: 343.1885, found 343.1882.



COSY



HSQC



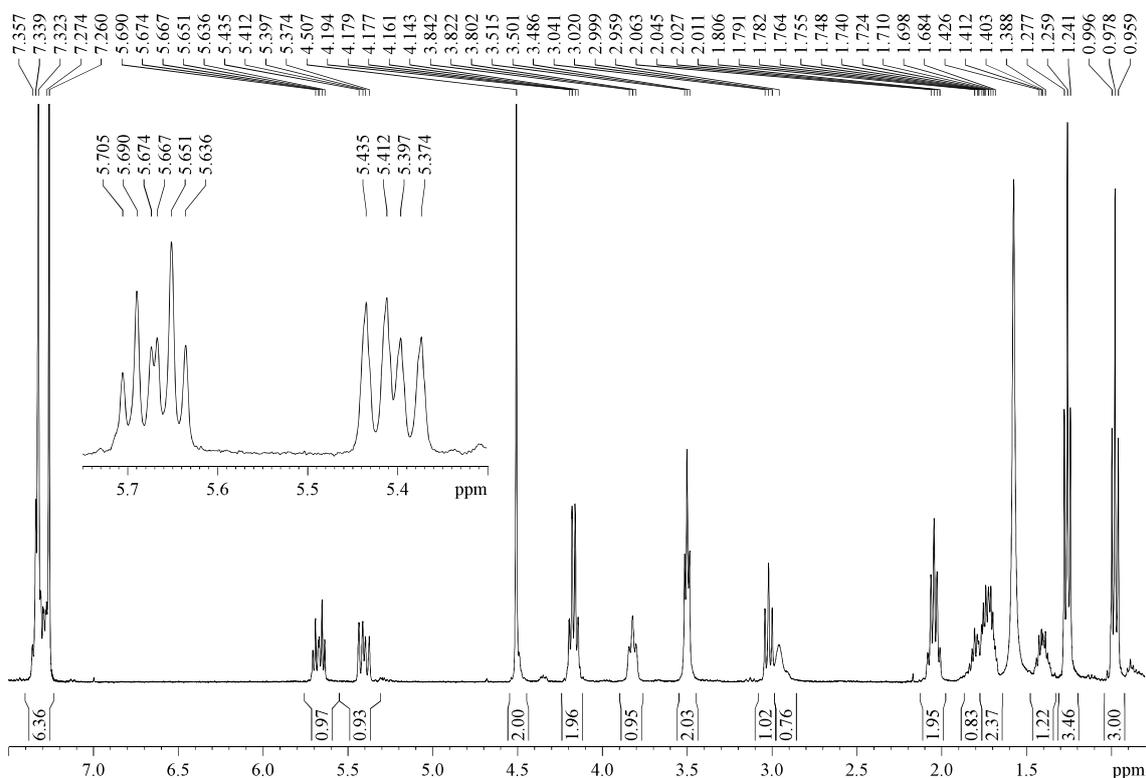
Ethyl (*S**,*E*)-2-((*S**)-4-(benzyloxy)-1-hydroxybutyl)hex-3-enoate (*anti*-**11b**):**Appearance:** yellowish oil.**R_F:** 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

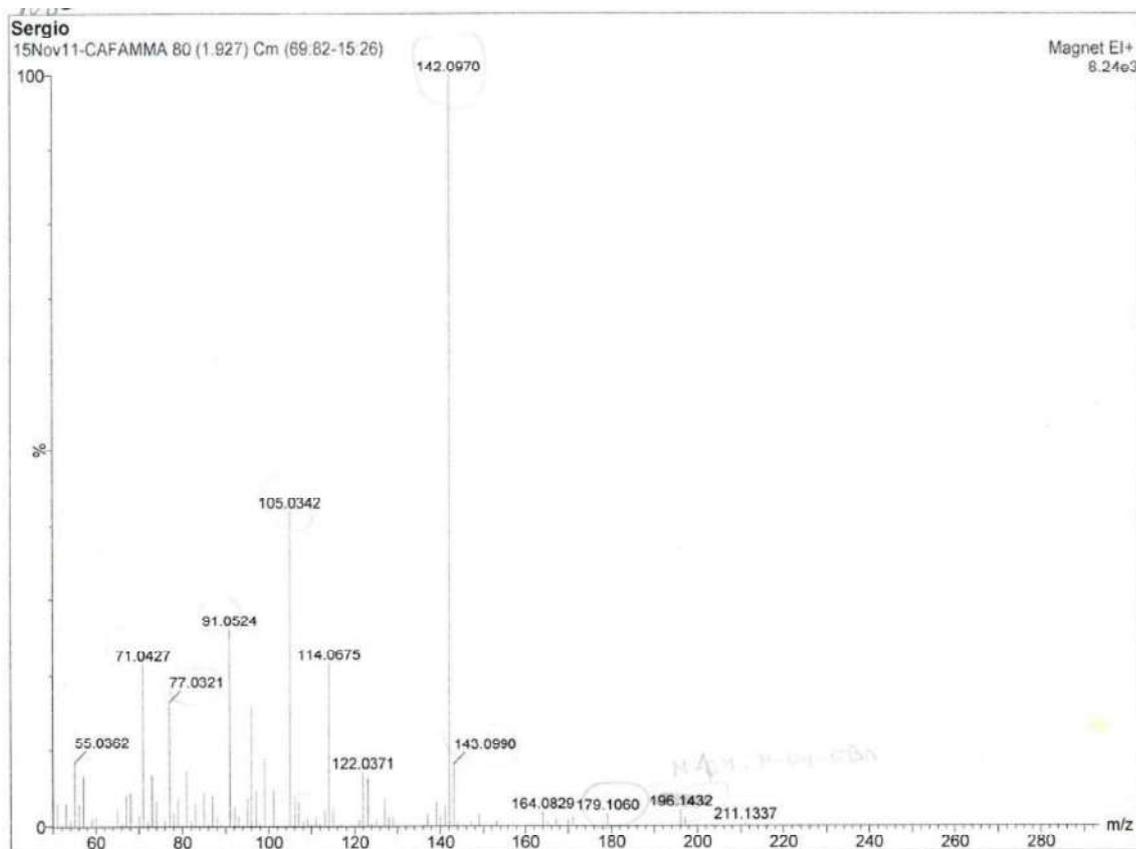
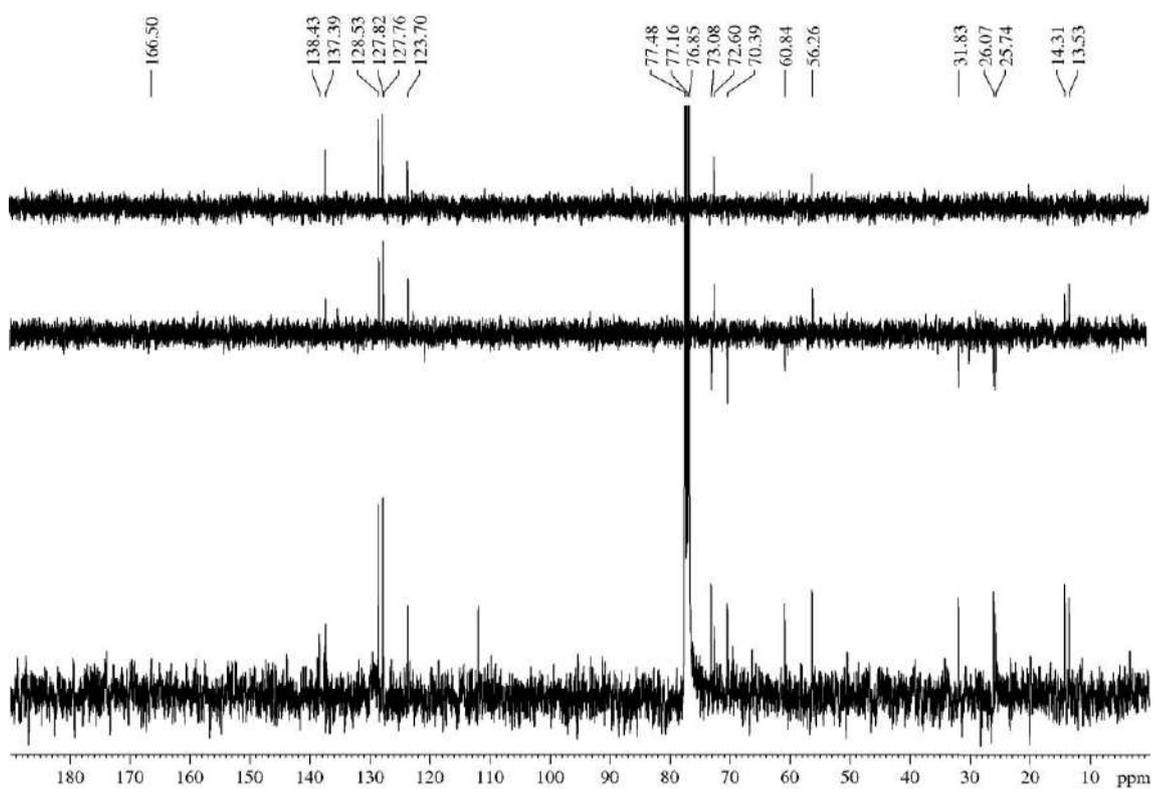
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.38-1.44 (m, 1H, H₂'), 1.67-1.76 (m, 2H, H₅), 1.76-1.84 (m, 1H, H₂''), 2.04 (tt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H₃''), 2.96 (br s, 1H, OH), 3.02 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 1H, H₂), 3.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₄''), 3.82 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H₁''), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.40 (dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz, 1H, H₃), 5.67 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H, H₄), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C₆), 14.3 (q, CO₂CH₂CH₃), 25.7 (t, C₃''), 26.1 (t, C₅), 31.8 (t, C₂''), 56.3 (d, C₂), 60.8 (t, CO₂CH₂CH₃), 70.4 (t, C₄''), 72.6 (d, C₁''), 73.1 (t, OCH₂Ph), 123.7 (d, C₃), 127.76 (d, Ph), 127.82 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 137.4 (d, C₄), 138.4 (s, Ph), 166.5 (s, CO₂Et).

MS (EI) m/z (relative intensity): 196 (M – OBn – OH)⁺ (4), 179 (2), 142 (100), 91 (26).

HRMS: calcd for C₁₂H₂₀O₂ [(M – OBn – OH)⁺]: 196.1463, found 196.1470.





Multiple Mass Analysis: 158 mass(es) processed - displaying only valid results

Tolerance = 15.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

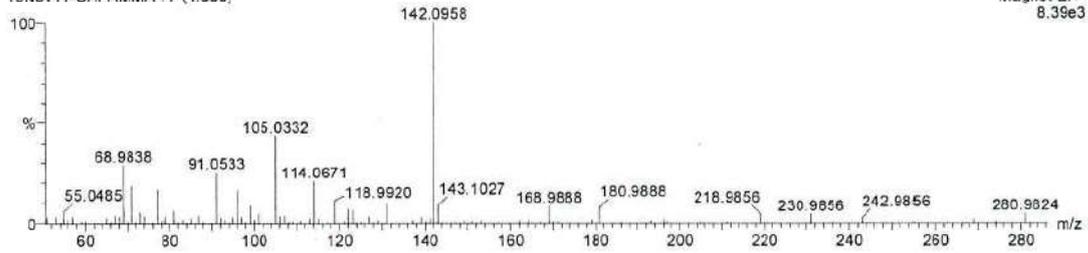
990 formula(e) evaluated with 42 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-17 H: 2-23 O: 0-3

Sergio

15Nov11-CAFAMMA 77 (1.855)

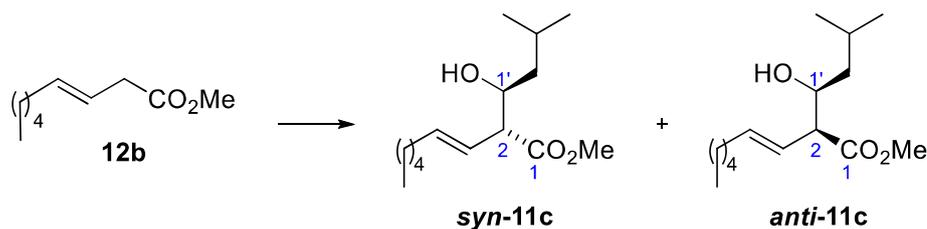


Minimum: 0.10
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
211.1307	0.32	211.1334	-2.7	-12.8	3.5	5546027.5	C12 H19 O3
196.1470	2.10	196.1463	0.7	3.6	3.0	2773016.0	C12 H20 O2
179.1062	1.56	179.1072	-1.0	-5.6	4.5	5546064.0	C11 H15 O2
169.0877	0.48	169.0865	1.2	7.1	3.5	2773047.5	C9 H13 O3
167.1059	0.51	167.1072	-1.3	-7.8	3.5	2773039.5	C10 H15 O2

 $(M-OH-O\beta_n)^+$

5.3.9.3.- Methyl (*R*^{*},*E*)-2-((*S*^{*})-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (*syn*-11c) and methyl (*S*^{*},*E*)-2-((*S*^{*})-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (*anti*-11c)



Ester **12b** (164 mg, 0.96 mmol) was submitted to the general procedure for the LDA-based aldol additions and yielded a 1/1.3 mixture of the *syn/anti* aldols (44:56 dr). Purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), allowed the isolation of aldols **syn-11c** (17 mg, 20%) and **anti-11c** (22 mg, 25%).

Methyl (*R*^{*},*E*)-2-((*S*^{*})-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (**syn-11c**):

Appearance: yellowish oil.

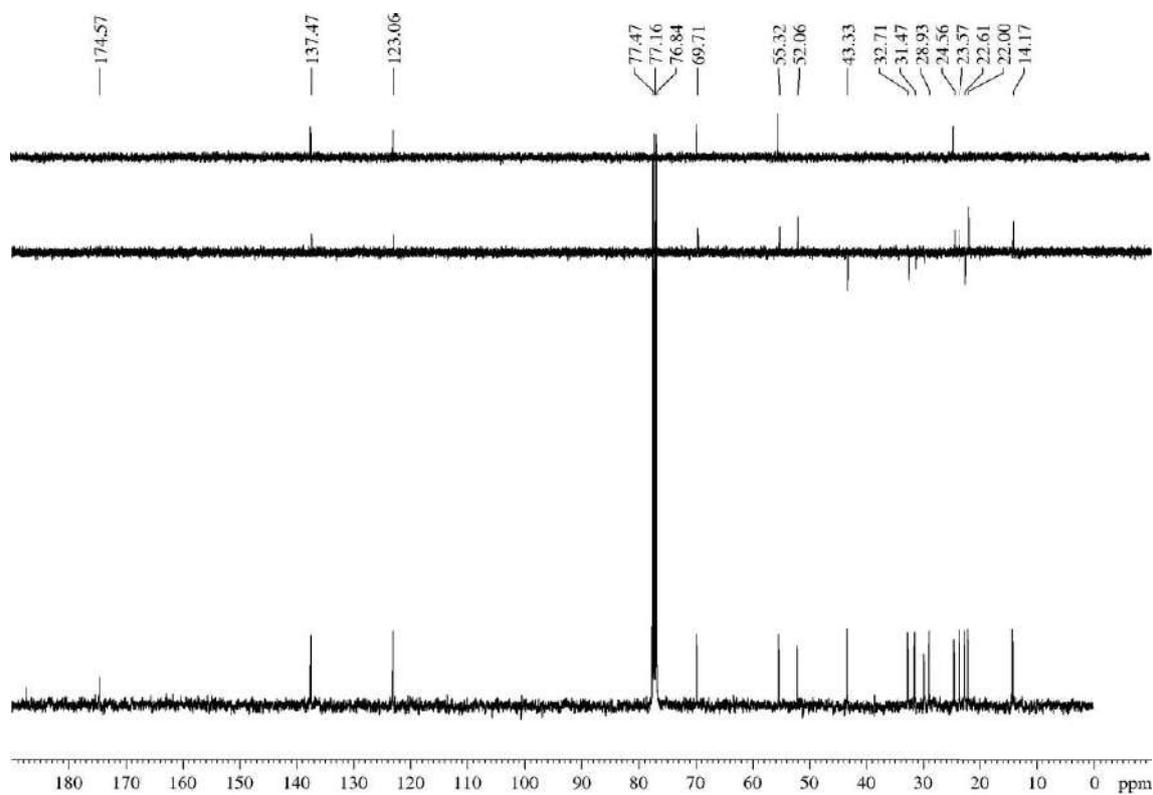
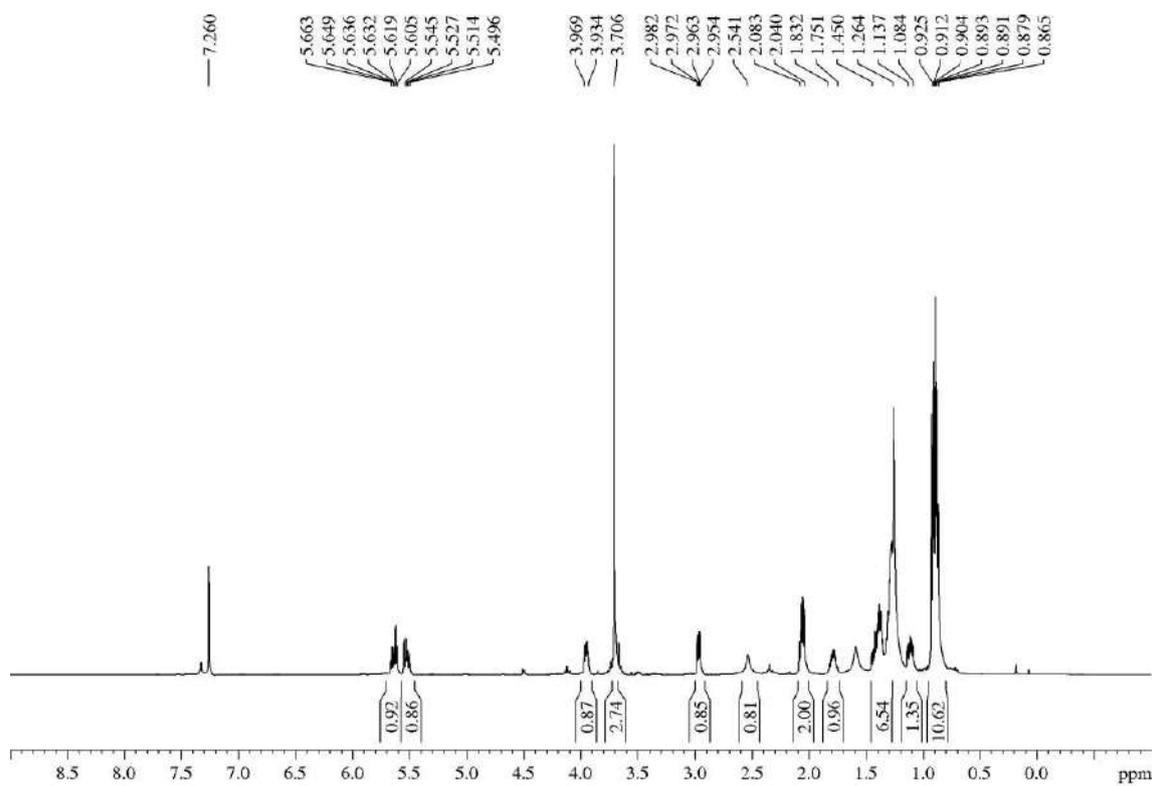
R_F: 0.39 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₉), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C₃'(Me)₂), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C₃'(Me)₂), 1.08-1.14 (m, 1H, H₂'), 1.26-1.32 (m, 6H, 6x(CH₂)₃Me), 1.35-1.45 (m, 1H, H₂'), 1.75-1.83 (m, 1H, H₃'), 2.04-2.08 (m, 2H, H₅), 2.54 (br s, 1H, OH), 2.97 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H, H₂), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.93-3.97 (m, 1H, H₁'), 5.52 (dd, *J* = 15.4, 9.4 Hz, 1H, H₃), 5.63 (dt, *J* = 15.3, 6.7 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q, C₉), 22.0 (q, C₃'(Me)₂), 22.6 (t, (CH₂)₃Me), 23.6 (q, C₃'(Me)₂), 24.6 (d, C₃'), 28.9 (t, (CH₂)₃Me), 31.5 (t, (CH₂)₃Me), 32.7 (t, C₅), 43.3 (t, C₂'), 52.1 (q, CO₂Me), 55.3 (d, C₂), 69.7 (d, C₁'), 123.1 (d, C₂), 137.5 (d, C₃), 174.6 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 239 (M – OH)⁺ (9), 225 (M – OMe)⁺ (5), 196 (M – 1 – CO₂Me)⁺ (4), 179 (M – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺ (4), 57 (100).

HRMS: calcd for C₁₅H₂₇O₂ [(M – H)⁺]: 239.2011, found 239.2012.



Methyl (*S**,*E*)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)non-3-enoate (*anti*-**11c**):

Appearance: yellowish oil.

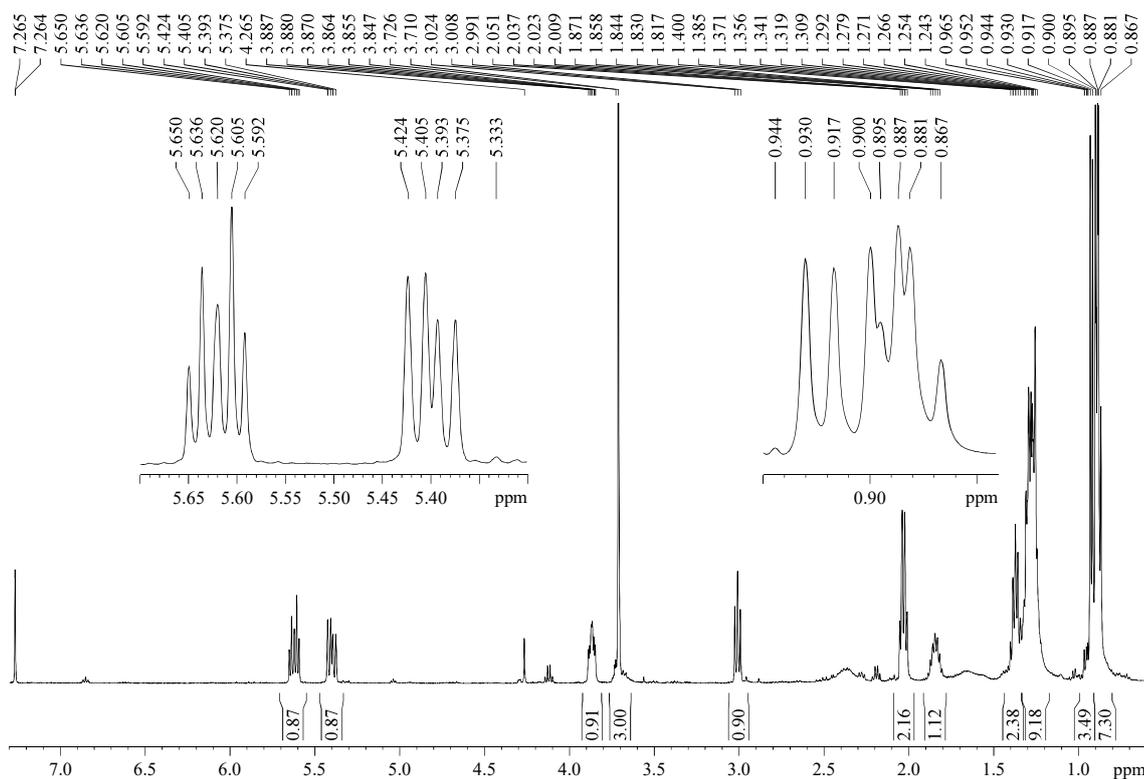
R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₉), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C₃'(Me)₂), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C₃'(Me)₂), 1.21-1.40 (m, 8H, 6x(CH₂)₃Me, 2xH₂'), 1.80-1.88 (m, 1H, H₃'), 2.03 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H, H₅), 2.38 (br s, 1H, OH), 3.00 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.86 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H, H₁'), 5.40 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H, H₃), 5.62 (dt, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H, H₄).

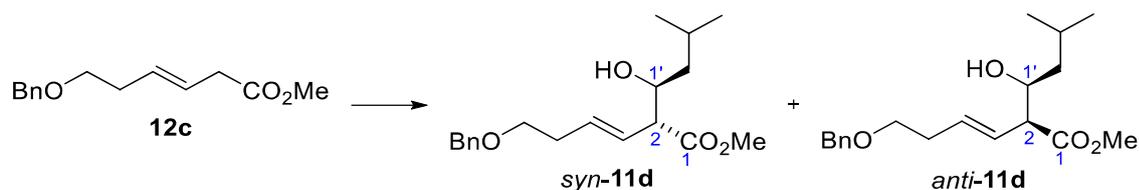
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 14.2 (q, C₉), 21.7 (q, C₃'(Me)₂), 22.6 (t, (CH₂)₃Me), 23.9 (q, C₃'(Me)₂), 24.6 (d, C₃'), 28.8 (t, (CH₂)₃Me), 31.4 (t, (CH₂)₃Me), 32.6 (t, C₅), 43.9 (t, C₂'), 52.0 (q, CO₂Me), 56.6 (d, C₂), 71.0 (d, C₁'), 124.4 (d, C₂), 136.2 (d, C₃), 174.4 (s, C₁).

MS (EI) m/z (relative intensity): 239 (M – OH)⁺ (1), 225 (M – OMe)⁺ (1), 196 (M – 1 – CO₂Me)⁺ (3), 179 (M – CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂)⁺ (3), 142 (100).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₆O₂ [(M + 1 – OMe)⁺]: 226.1933, found 226.1936.



5.3.9.4.- Methyl (*S**,*E*)-6-(benzyloxy)-2-((*S**)-1-hydroxy-3-methylbutyl)hex-3-enoate (*anti*-11d)



Ester **12c** (90 mg, 0.38 mmol) was submitted to the general procedure for the LDA-based aldol additions and yielded a 1.2/1 mixture of the *syn/anti* aldols. Purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/30) allowed the isolation of the mixture of diastereomers (79 mg, 65%, 55:45 dr). Some pure fractions of aldol **anti-11d** were characterized.

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).³⁸³

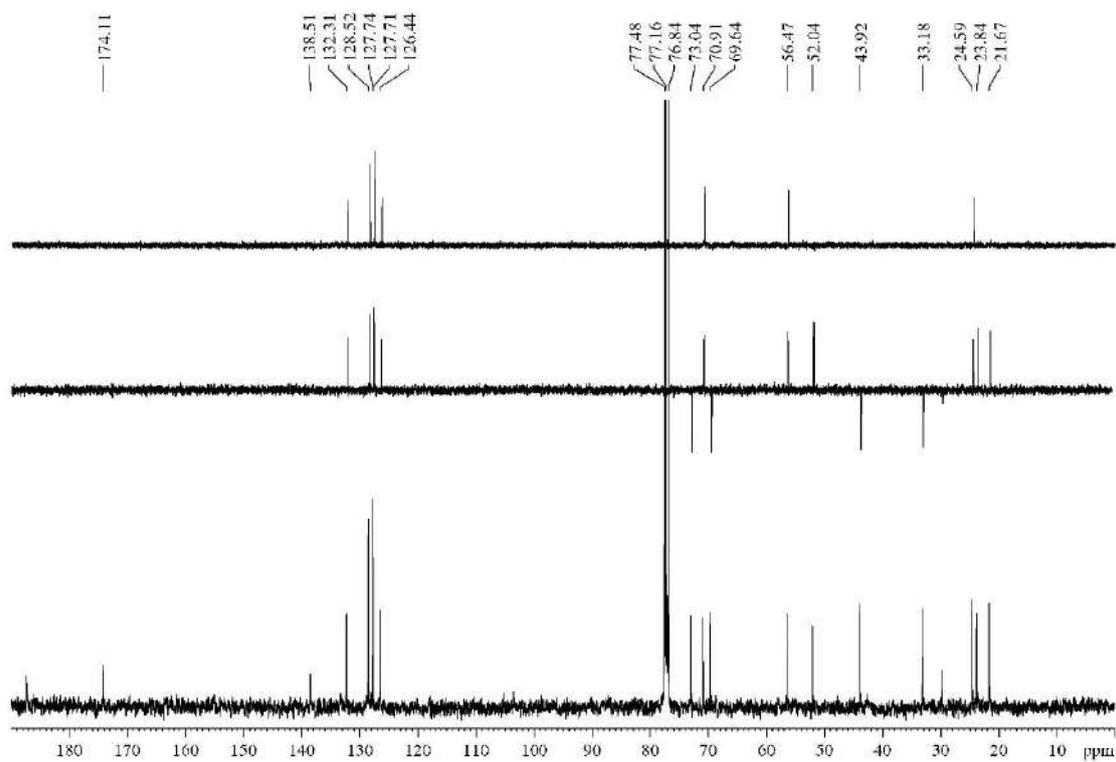
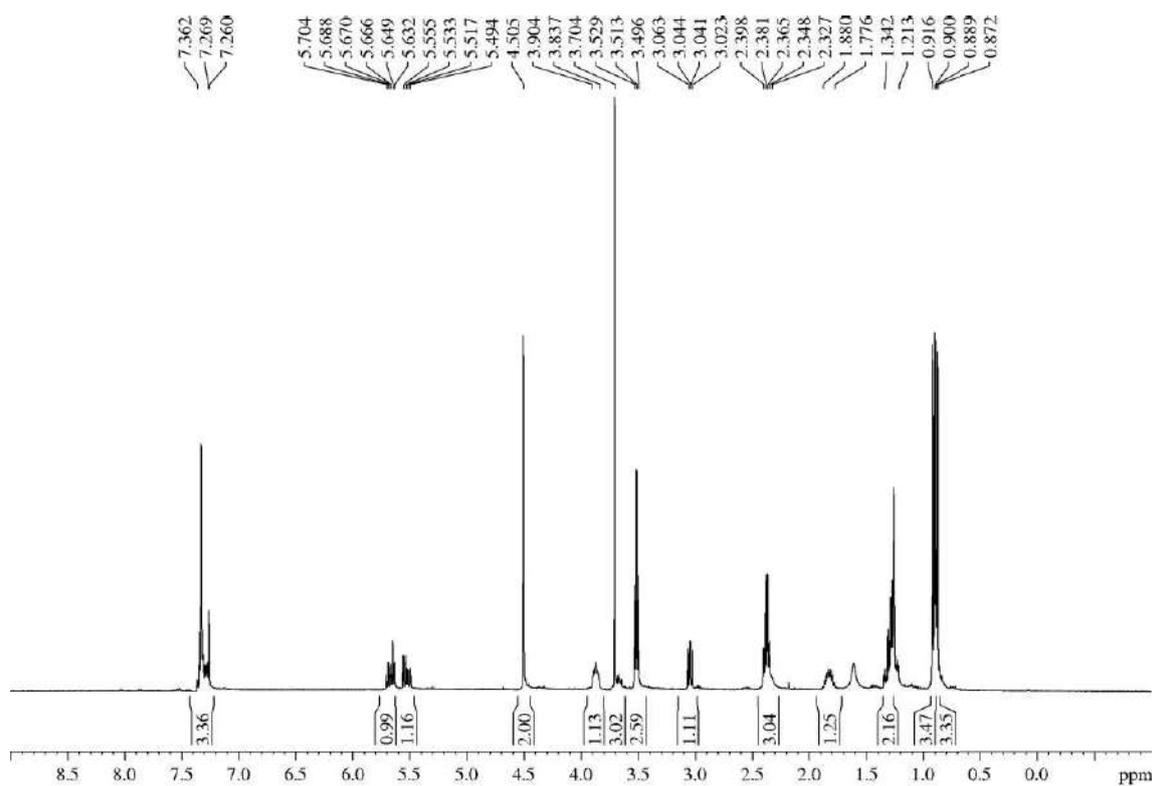
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.21-1.34 (m, 2H, H₂'), 1.78-1.88 (m, 1H, H₃'), 2.33 (br s, 1H, OH), 2.37 (dt, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 2H, H₅'), 3.04 (dd, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 1H, H₂), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₆), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.84-3.90 (m, 1H, H₁'), 4.51 (s, 2H, PhCH₂O), 5.52 (dd, *J* = 15.1, 9.1 Hz, 1H, H₃), 5.67 (dt, *J* = 15.3, 6.8 Hz, 1H, H₄), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph).

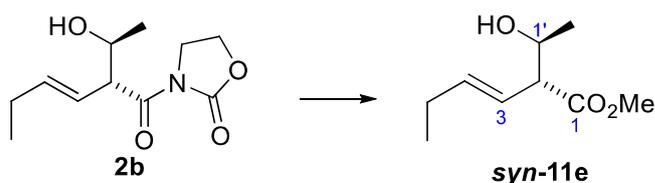
¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 21.7 (q, CH(CH₃)₂), 23.8 (q, CH(CH₃)₂), 24.6 (d, CH(CH₃)₂), 33.2 (t, C₅), 43.9 (t, C₂'), 52.0 (q, CO₂Me), 56.5 (d, C₂), 69.6 (t, C₆), 70.9 (d, C₁'), 73.0 (t, PhCH₂O), 126.4 (d, C₃), 127.7 (d, Ph), 127.7 (d, 2C, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 132.3 (d, C₄), 138.5 (s, Ph), 174.1 (s, C₁).

MS (EI) *m/z* (relative intensity): 196 (M – OBn – OH)⁺ (4), 179 (3), 142 (100), 91 (52).

HRMS: calcd for C₁₂H₂₀O₂ [(M – OBn – OH)⁺]: 196.1463, found 196.1462.

³⁸³ *R_F* of the *syn*-isomer: 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).



5.3.9.5.- Methyl (*R*^{*},*E*)-2-((*S*^{*})-1-hydroxyethyl)hex-3-enoate (*syn*-11e)

Aldol **2b** (29 mg, 0.13 mmol) and methanol (0.11 mL, 2.60 mmol, 20 equiv) were submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification and yielded, after purification by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 70/30), aldol **syn-11e** (15 mg, 70%).

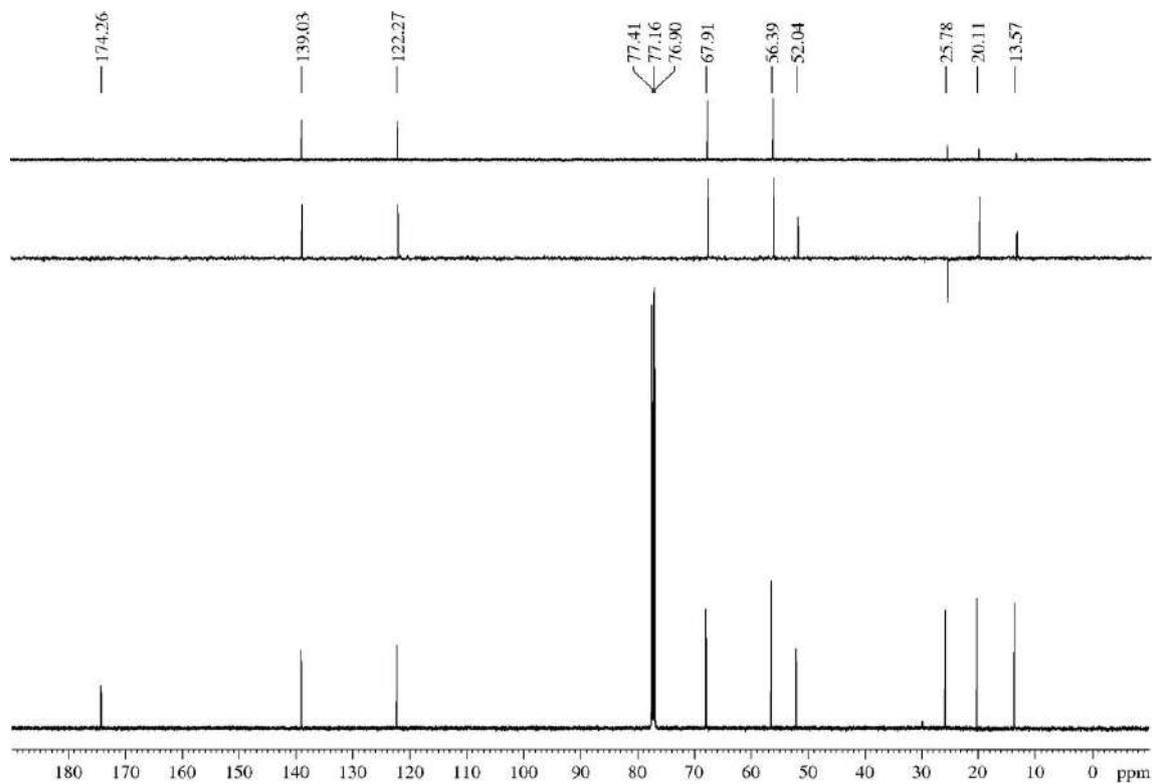
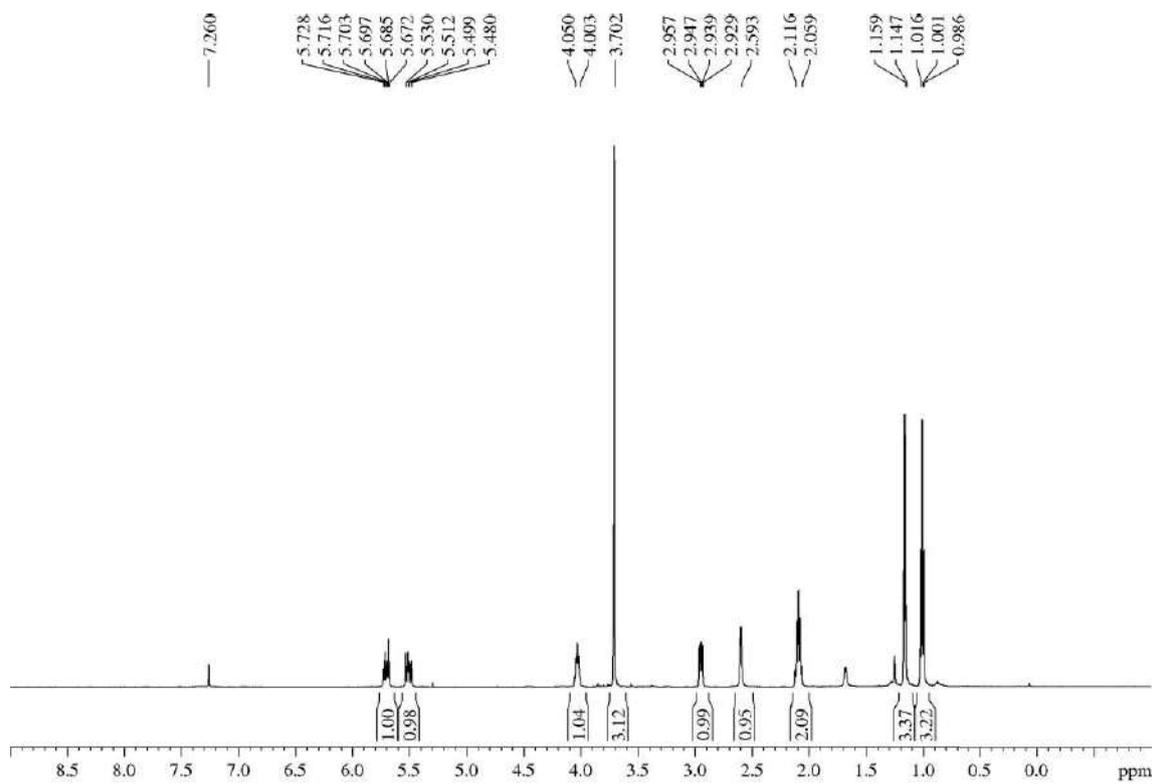
Appearance: colourless oil.

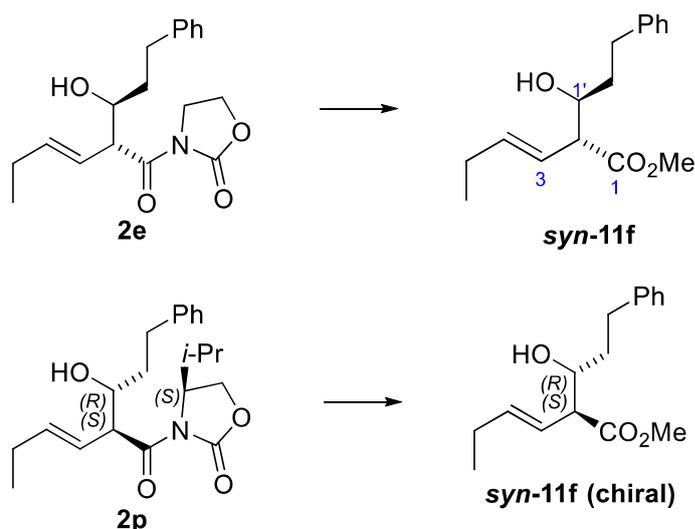
R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 60/40 two times).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₆), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₂'), 2.06-2.12 (m, 2H, H₅), 2.59 (br s, 1H, OH), 2.94 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 4.00-4.05 (m, 1H, H₁'), 5.51 (dd, *J* = 15.2, 9.4 Hz, 1H, H₃), 5.70 (dt, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.6 (q, C₆), 20.1 (q, C₂'), 25.8 (t, C₅), 52.0 (q, CO₂Me), 56.4 (d, C₂), 67.9 (d, C₁'), 122.3 (d, C₃), 139.0 (d, C₄), 174.3 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₉H₁₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 195.0997, found 195.0997.



5.3.9.6.- Methyl (*R*^{*},*E*)-2-((*S*^{*})-1-hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoate (*syn*-11f)

Aldol **2e** (1.05 g, 3.32 mmol) and methanol (2.68 mL, 66.40 mmol, 20 equiv) were submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10), aldol *syn*-11f (659 mg, 76%).

Additionally, chiral aldol **2p** (95 mg, 0.26 mmol) and methanol (0.21 mL, 5.20 mmol, 20 equiv) were also submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification (the mixture was firstly stirred for 60 h at rt, and then heated at 55 °C for 8 h). After purification described above, a chiral aldol *syn*-11f (35 mg, 53%, 70% based on recovered starting material) was obtained.³⁸⁴

Appearance: colourless oil.

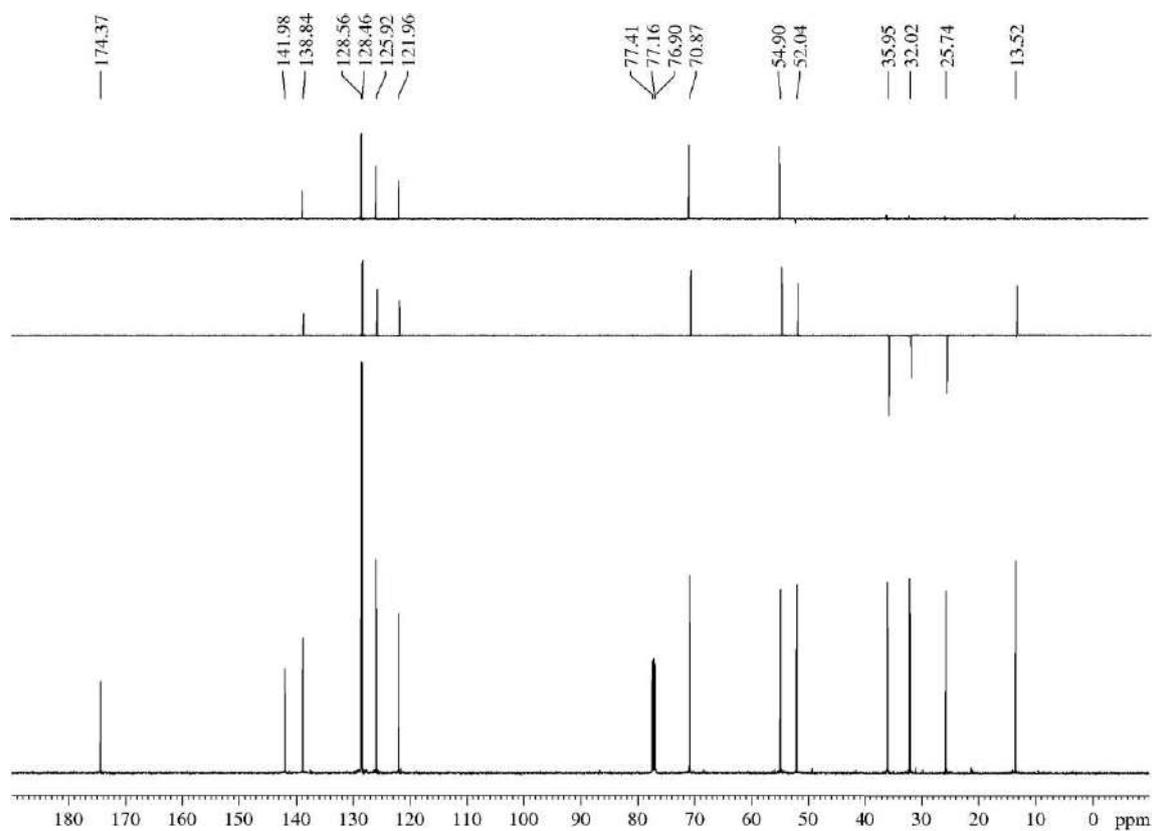
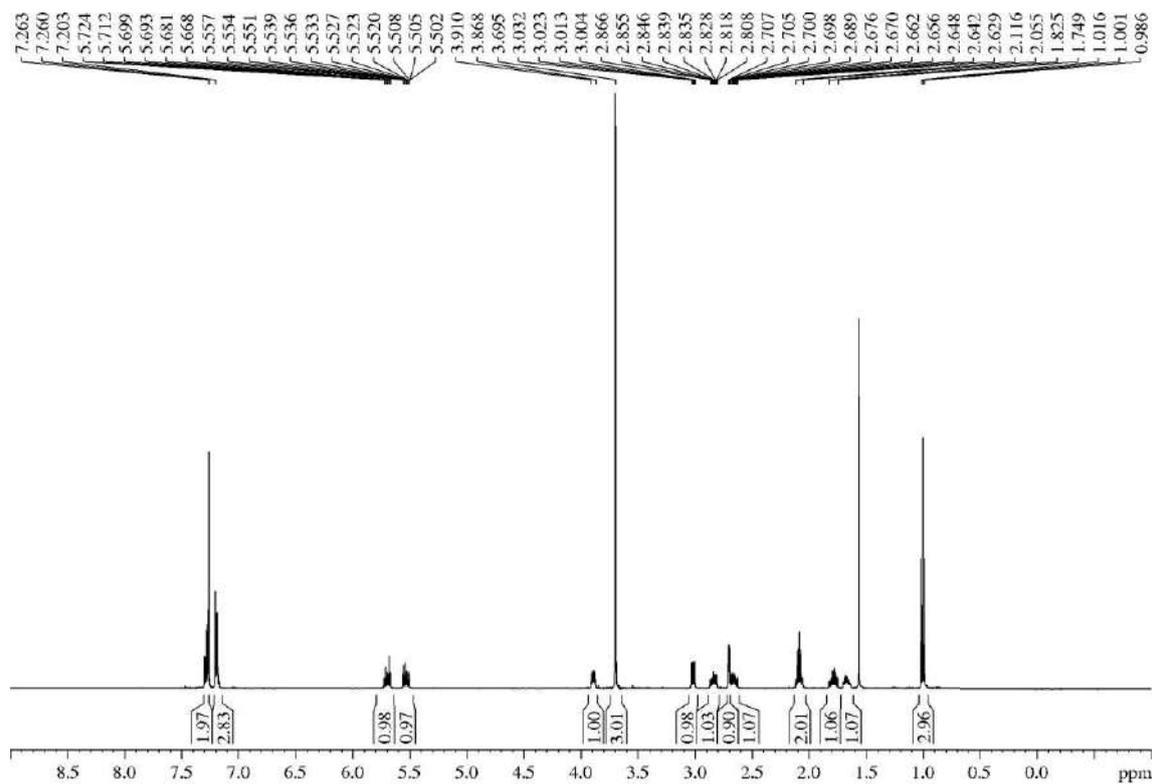
RF: 0.60 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

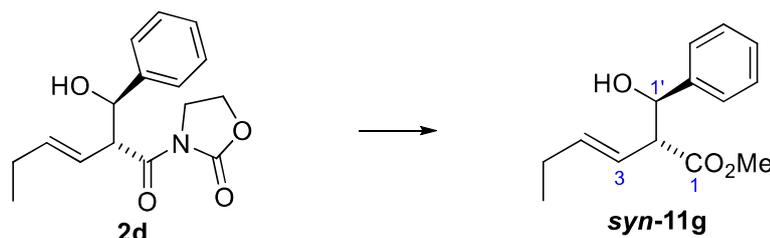
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 1.63-1.70 (m, 1H, H₂'), 1.75-1.83 (m, 1H, H₂''), 2.06-2.12 (m, 2H, H₅), 2.65 (ddd, *J* = 16.6, 9.7, 6.8 Hz, 1H, H₃''), 2.70 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H, H₃''), 2.84 (ddd, *J* = 13.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H, H₅), 3.02 (dd, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H, H₂), 3.70 (s, CO₂Me), 3.87-3.91 (m, 1H, H₁''), 5.53 (ddt, *J* = 15.4, 9.3, 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.70 (dt, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H, H₄), 7.17-7.20 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.5 (q, C₆), 25.7 (t, C₅), 32.0 (t, C₃''), 36.0 (t, C₂''), 52.0 (d, C₂), 54.9 (s, CO₂Me), 70.9 (d, C₁''), 122.0 (d, C₃), 125.9 (s, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 138.9 (d, C₄), 142.0 (s, Ph), 174.4 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 285.1467, found 285.1468.

³⁸⁴ For methyl (*S,E*)-2-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoate, it was found [α]_D²⁵ -60.1 (*c* 1.0, CHCl₃).



5.3.9.10.- Methyl (*R**,*E*)-2-((*R**)-hydroxy(phenyl)methyl)hex-3-enoate (*syn*-11g)

Aldol **2d** (34.3 mg, 0.12 mmol) and methanol (0.10 mL, 2.38 mmol, 20 equiv) were submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), title compound **syn-11g** (4 mg, 13%), together with several unidentified by-products.

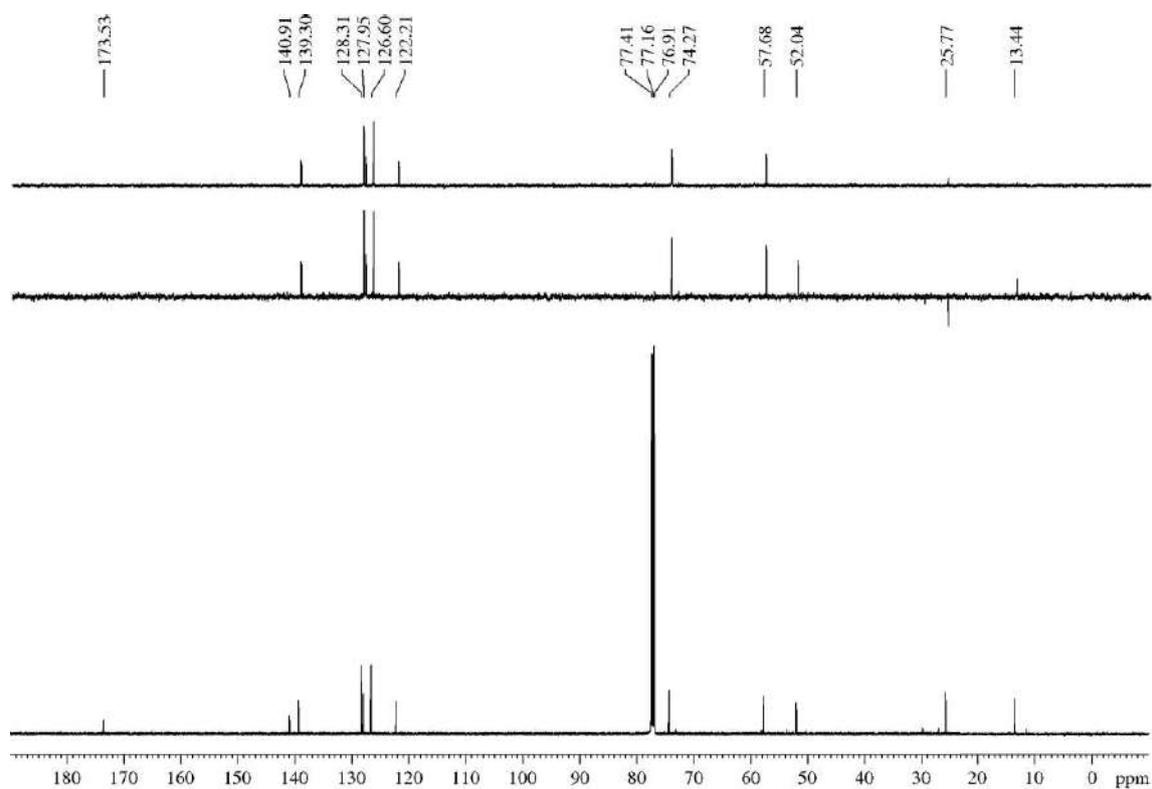
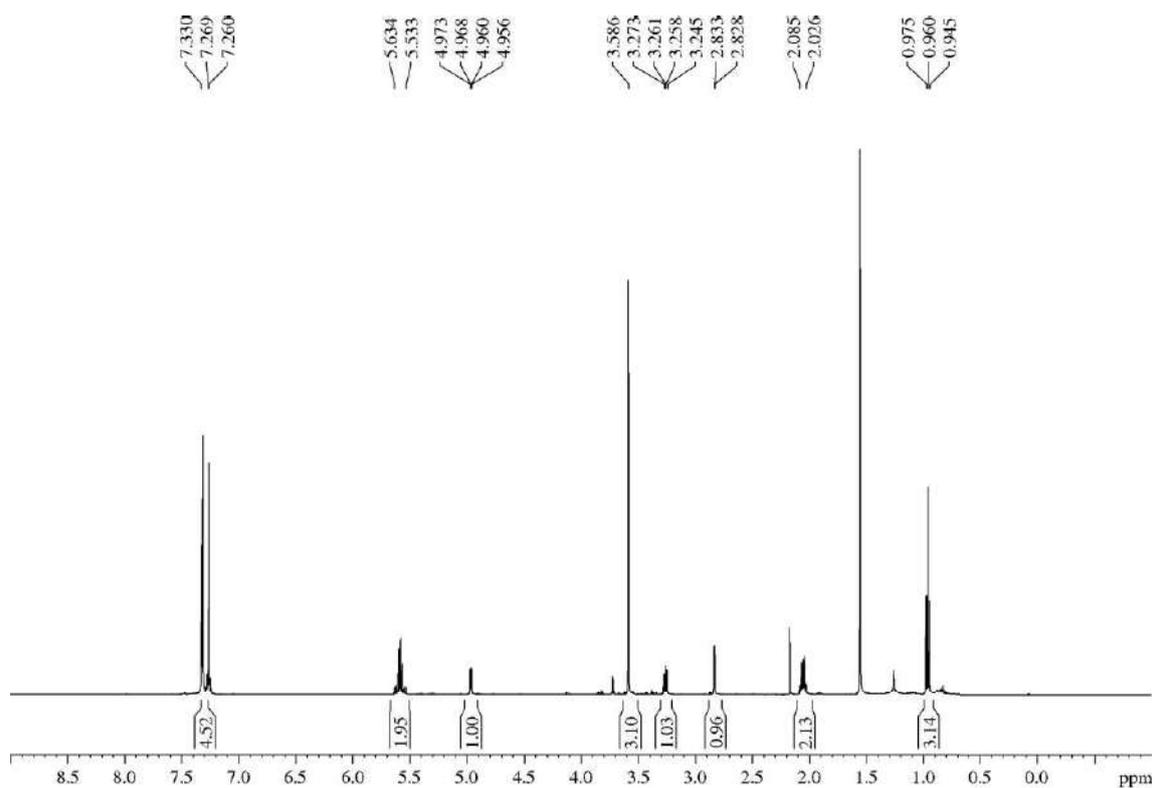
Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

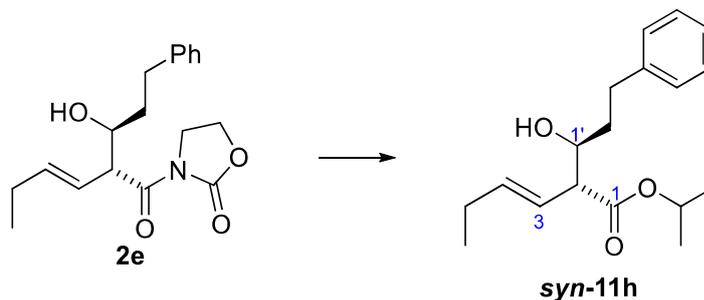
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 2.03-2.09 (m, 2H, H₅), 2.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, OH), 3.26 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H, H₂), 3.59 (s, 3H, CO₂Me), 4.96 (dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H, H₁'), 5.53-5.63 (m, 2H, H₃, H₄), 7.27-7.33 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.4 (q, C₆), 25.8 (t, C₅), 52.0 (q, CO₂Me), 57.7 (d, C₂), 57.7 (d, C₂), 74.3 (d, C₁'), 122.2 (d, C₃), 126.6 (d, 2C, Ph), 128.0 (d, Ph), 128.3 (d, 2C, Ph), 139.3 (d, C₄), 140.9 (s, Ph), 173.5 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₄H₁₈O₃Na [(M + Na)⁺]: 257.1154, found 257.1157.



5.3.9.11.- Isopropyl (R*,E)-2-((S*)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)hex-3-enoate (syn-11h)



Aldol **2e** (23 mg, 0.07 mmol) and methanol (0.11 mL, 1.46 mmol, 20 equiv) were submitted to the general procedure for the FeCl₃-based transesterification³⁸⁵ and yielded, after a reaction time of 46 h and purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), aldol **syn-11f** (5 mg, 24%).

Appearance: yellowish oil.

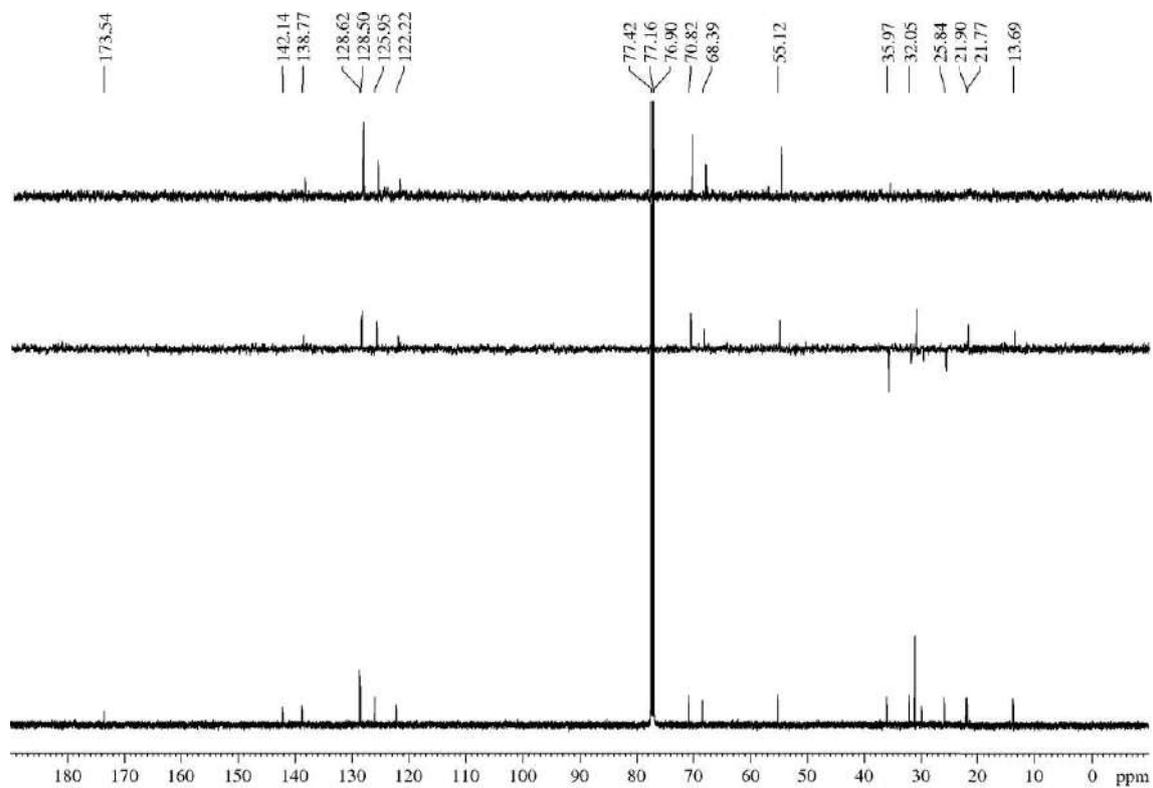
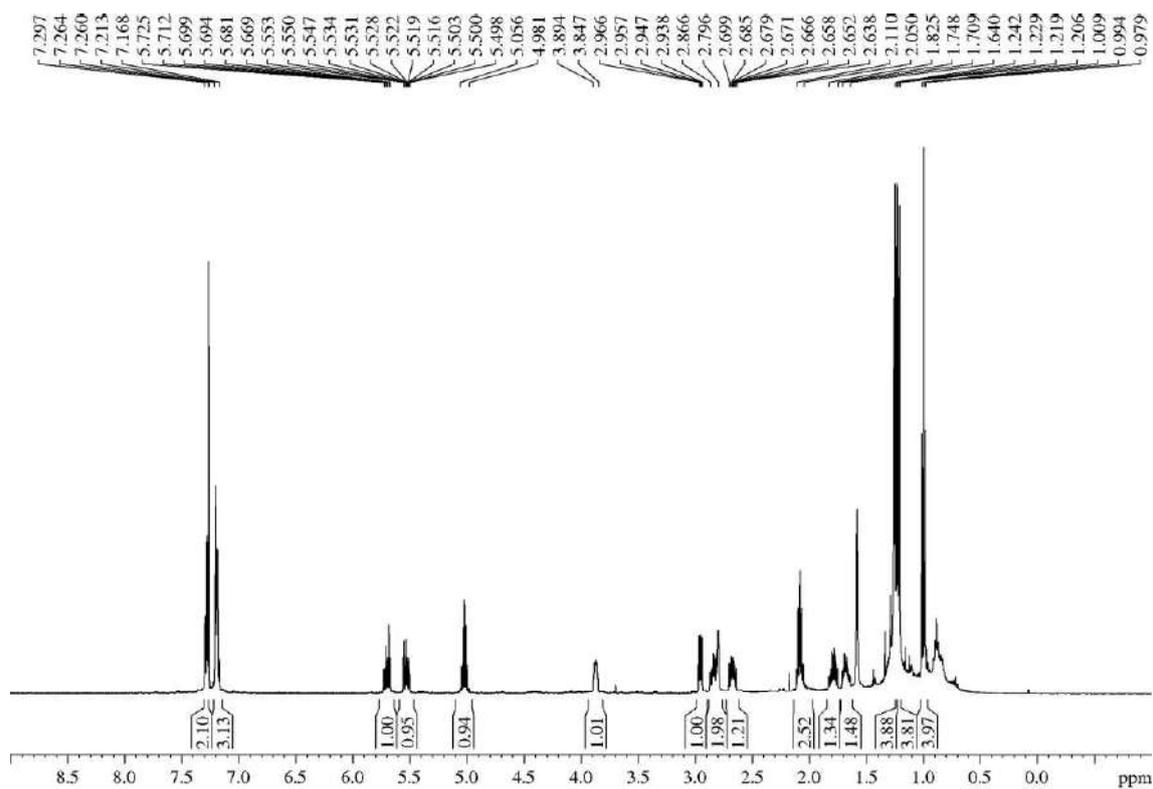
R_F: 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

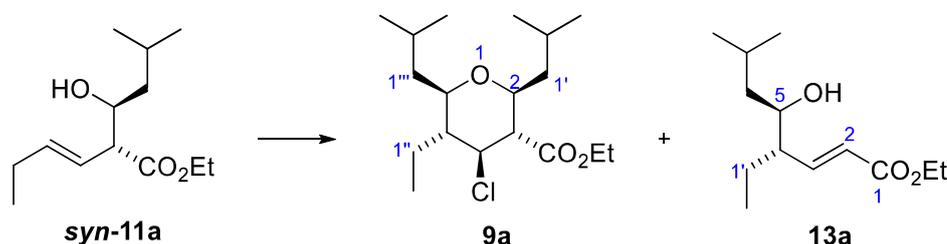
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₆), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, OCH(Me)₂), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, OCH(Me)₂), 1.64-1.71 (m, 1H, H_{2'}), 1.75-1.82 (m, 1H, H_{2'}), 2.05-2.11 (m, 2H, H₅), 2.67 (ddd, *J* = 16.6, 9.8, 6.7 Hz, 1H, H_{3'}), 2.80-2.87 (m, 2H, H₅, H_{3'}), 2.95 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H, H₂), 3.85-3.89 (m, 1H, H_{1'}), 4.98-5.06 (m, OCH(Me)₂), 5.53 (ddt, *J* = 15.4, 9.1, 1.5 Hz, 1H, H₃), 5.70 (dt, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H, H₄), 7.17-7.21 (m, 3H, Ph), 7.26-7.30 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 13.7 (q, C₆), 21.8 (q, OCH(Me)₂), 21.9 (q, OCH(Me)₂), 25.8 (t, C₅), 32.1 (t, C_{3'}), 36.0 (t, C_{2'}), 55.1 (d, C₂), 68.4 (d, OCH(Me)₂), 70.8 (d, C_{1'}), 122.2 (d, C₃), 126.0 (s, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 138.8 (d, C₄), 142.1 (s, Ph), 173.5 (s, C₁).

HRMS: calcd for C₁₈H₂₆O₃Na [(M + Na)⁺]: 313.1780, found 313.1785.

³⁸⁵ It was employed FeBr₃ as Lewis acid instead of FeCl₃.



5.3.10.- Description of the 4-halo-2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs **9**5.3.10.1.- Ethyl (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9a**)

syn-Aldol **11a** (109 mg, 0.48 mmol) was submitted to the general procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), THP **9a** (111 mg, 70%, >95:5 dr).

Alternatively, a solution of *syn*-aldol **11a** (150 mg, 0.66 mmol) and 3-methylbutanal (0.11 mL, 0.99 mmol, 1.5 equiv) in DCM (6.6 mL, 0.1 M) was treated with FeCl₃ (110 mg, 0.66 mmol, 1 equiv) and stirred for 30 min. Then, H₂O (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified as described above to yield title compound **9a** (103 mg, 47%, >95:5 dr) and undesired rearranged by-product **13a** (11 mg, 7%).³⁸⁶

Appearance: white solid.

R_F: 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 98/2).

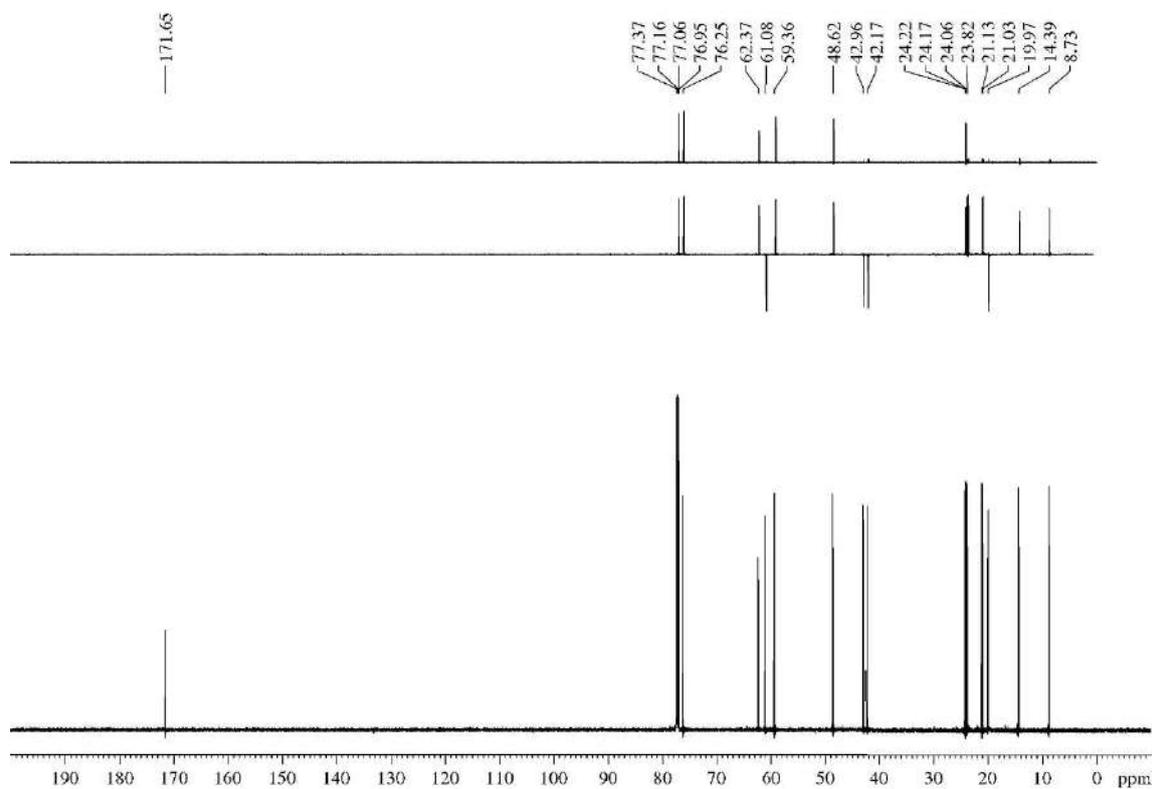
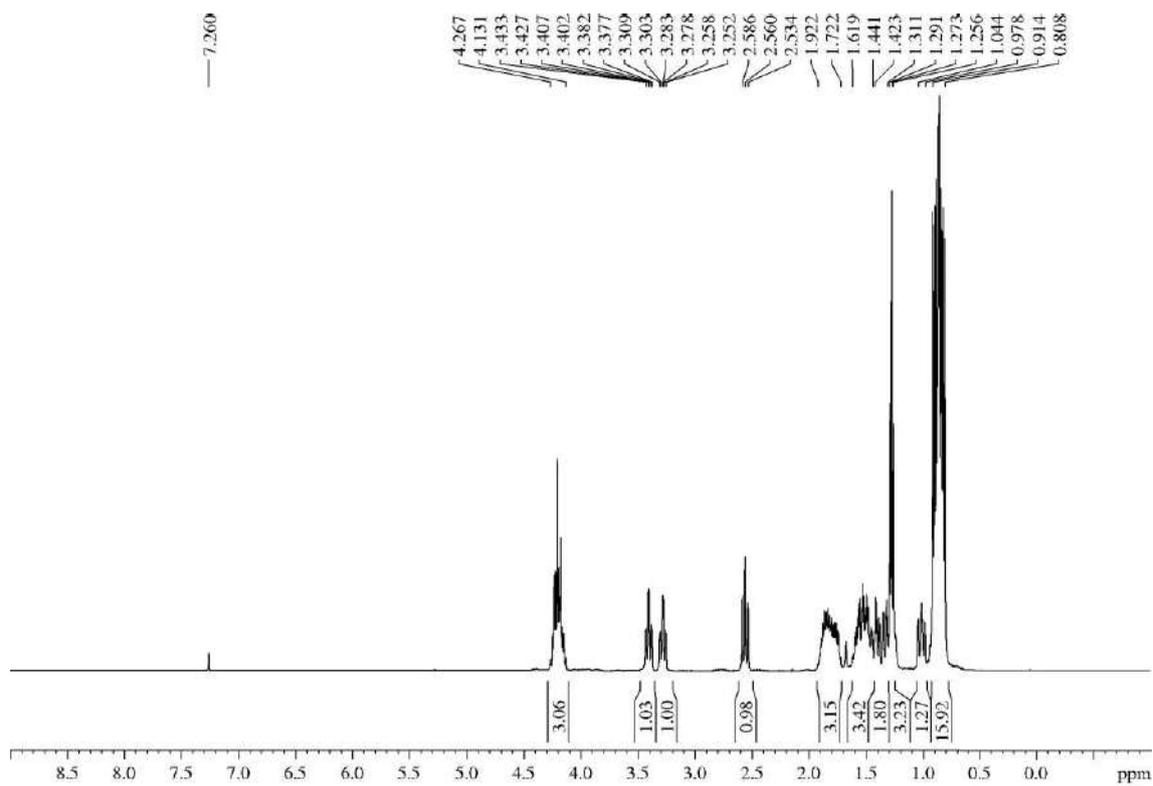
mp 58 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.81-0.91 (m, 15H, 5xCH₃), 0.98-1.04 (m, 1H, H_{1'}), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.31-1.42 (m, 2H, H_{1''}), 1.44-1.62 (m, 3H, H₅, 1xH_{1'}, 1xH_{1''}), 1.72-1.92 (m, 3H, 1xH_{1''}, H_{2'}, H_{2''}), 2.56 (dd, *J* = 10.3, 10.3 Hz, 1H, H₃), 3.28 (td, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H, H₆), 3.41 (td, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.13-4.27 (m, 3H, H₄, CO₂CH₂CH₃).

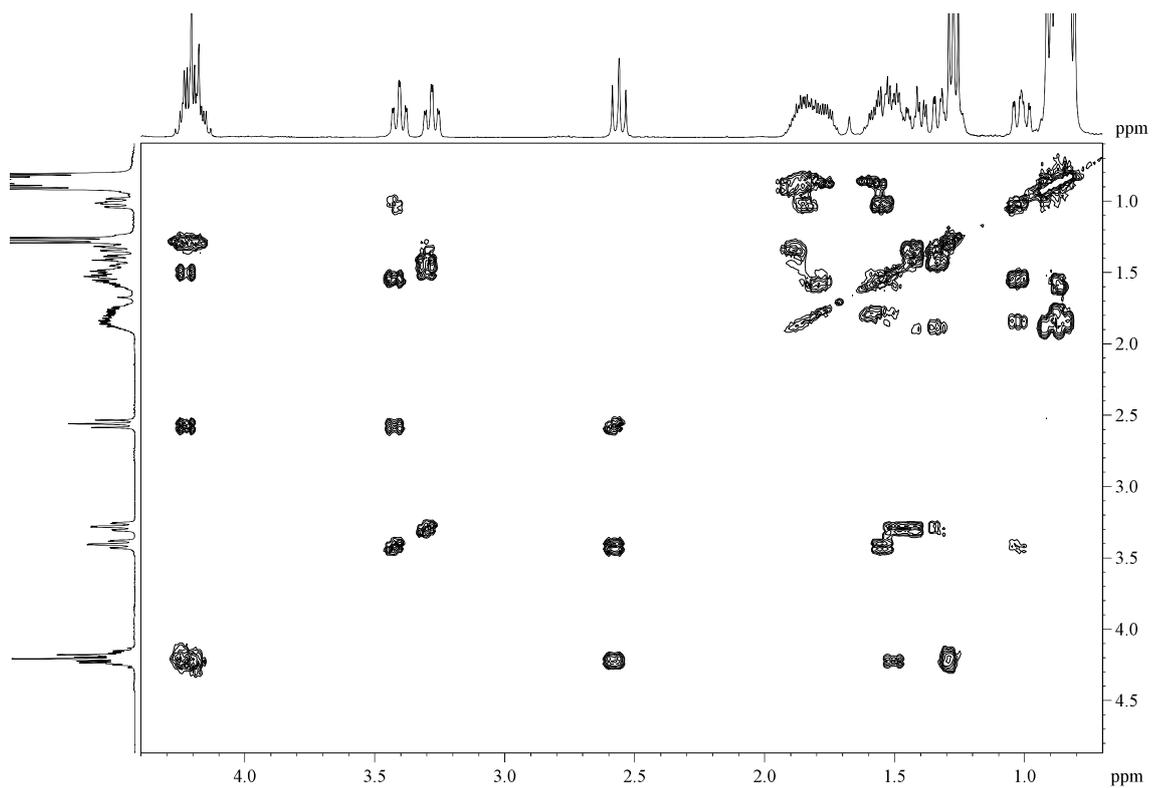
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.7 (q, C_{2''}), 14.4 (q, CO₂CH₂CH₃), 20.0 (t, C_{1''}), 21.0 (q, CH(CH₃)₂), 21.1 (q, CH(CH₃)₂), 23.8 (q, CH(CH₃)₂), 24.1 (q, CH(CH₃)₂), 24.17 (d, CH(CH₃)₂), 24.22 (d, CH(CH₃)₂), 42.2 (t, C_{1''}), 43.0 (t, C_{1'}), 48.6 (d, C₅), 59.4 (d, C₃), 61.1 (t, CO₂CH₂CH₃), 62.4 (d, C₄), 76.3 (d, C₂), 77.1 (d, C₆), 171.7 (s, CO₂CH₂CH₃).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₃ClO₃Na [(M + Na)⁺]: 357.1986, found 357.1993.

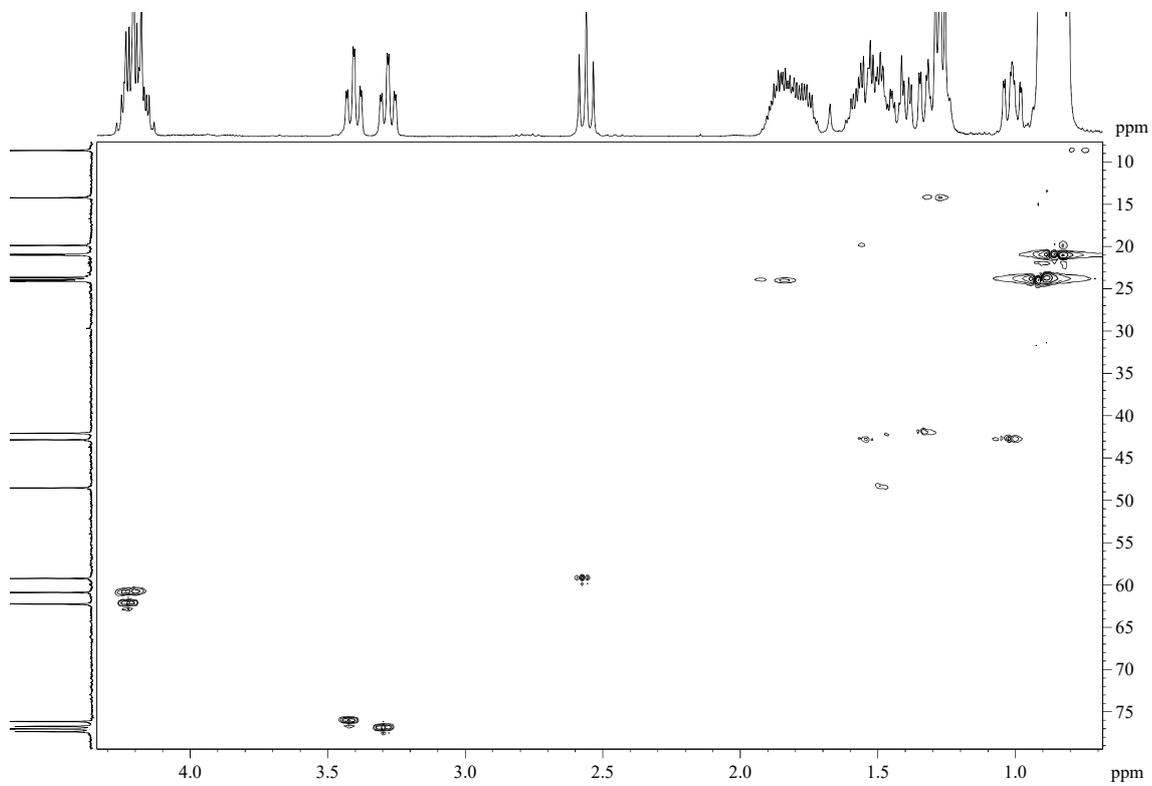
³⁸⁶ Description of compound **13a** is given in section "5.3.11.1.- Ethyl (4*S**,5*R**,*E*)-4-ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoate (**13a**)".



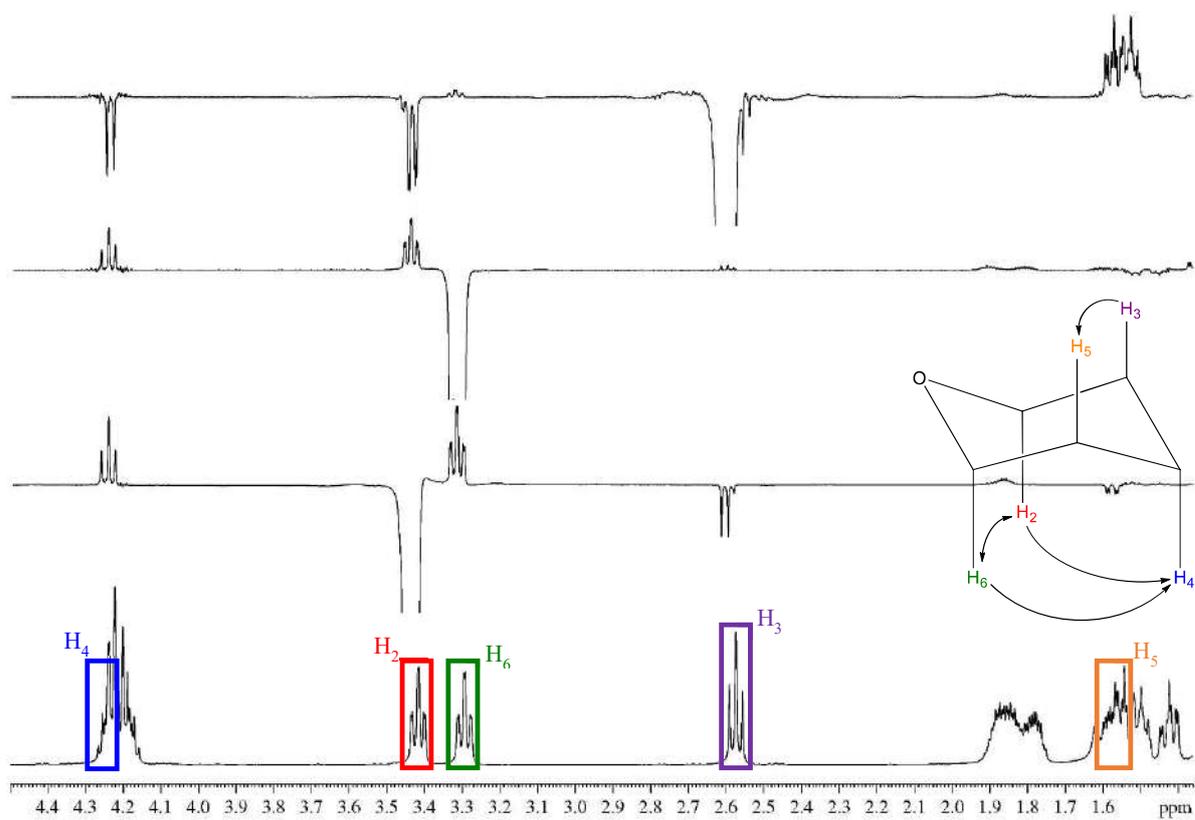
COSY



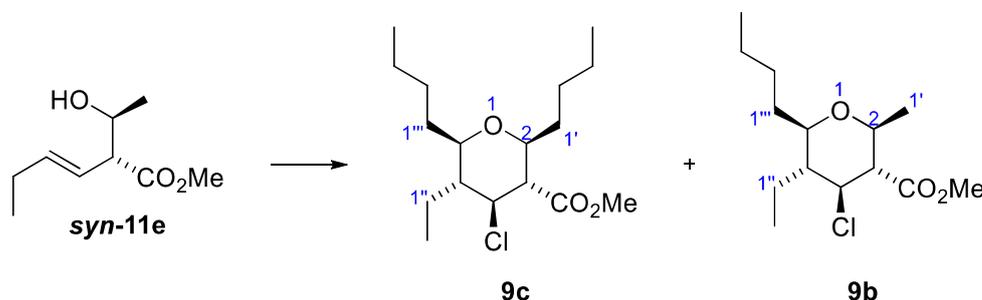
HSQC



Detailed GOESY



5.3.10.2.- Methyl (2*S,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-6-butyl-4-chloro-5-ethyl-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9b**) and methyl (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-2,6-dibutyl-4-chloro-5-ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9c**)**



syn-Aldol **11e** (53 mg, 0.31 mmol) was submitted to the general procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 98/2), THP **9c** (6 mg, 16%, >95:5 dr) and title compound **9b** (17 mg, 20%, >95:5 dr).

Methyl (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-6-butyl-4-chloro-5-ethyl-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9b**):

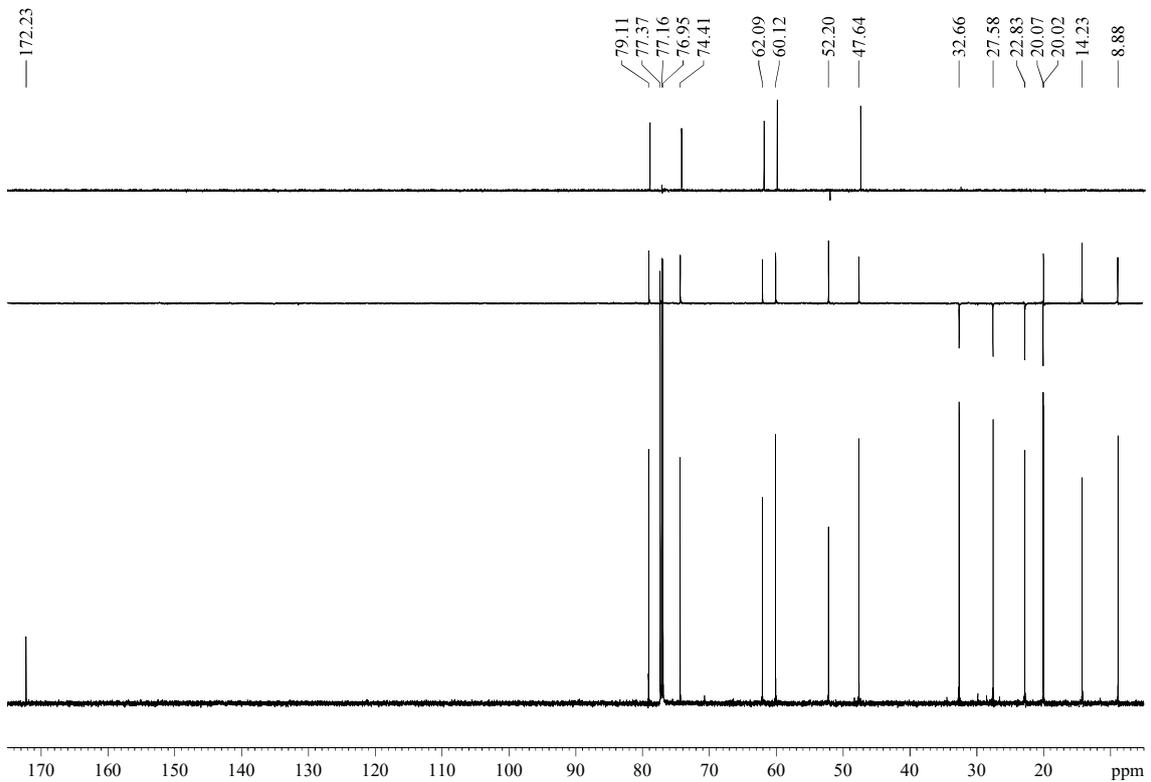
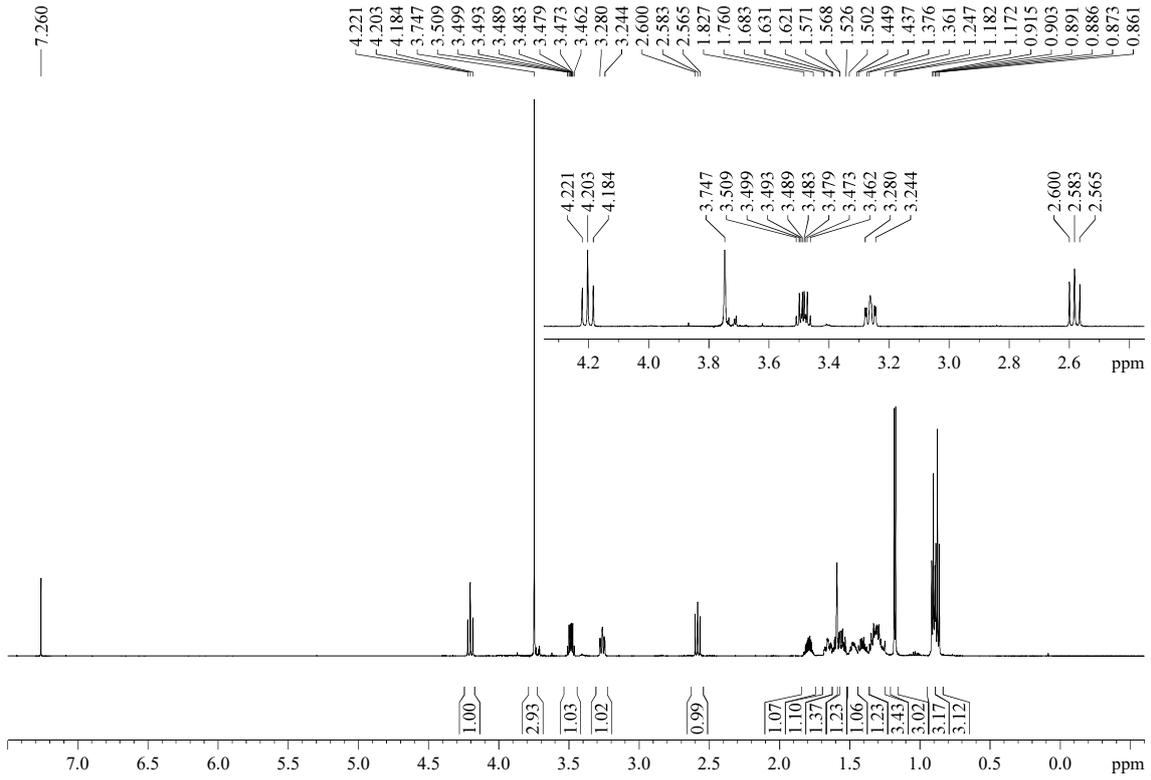
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.29 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2''}), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{4''''}), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.25-1.36 (m, 3H, 1xH_{2''''}, H_{3''''}), 1.38-1.44 (m, 1H, H_{1''''}), 1.45-1.50 (m, 1H, H_{2''''}), 1.53-1.57 (m, 1H, H₅), 1.57-1.62 (m, 1H, H_{1''}), 1.63-1.68 (m, 1H, H_{1''''}), 1.76-1.83 (m, 1H, H_{1''}), 2.58 (dd, *J* = *J* = 10.1, 10.1 Hz, 1H, H₃), 3.25-3.28 (m, 1H, H₆), 3.49 (dq, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.9 (q, C_{2''}), 14.2 (q, C_{4''''}), 20.02 (q, C_{1'}), 20.07 (t, C_{1''}), 22.8 (t, C_{3''''}), 27.6 (t, C_{2''''}), 32.7 (t, C_{1''''}), 47.6 (d, C₅), 52.2 (q, CO₂Me), 60.1 (d, C₃), 62.1 (d, C₄), 74.4 (d, C₂), 79.1 (d, C₆), 172.2 (s, C=O).

HRMS: calcd for C₁₄H₂₅O₃Na³⁷Cl [(M + Na)⁺]: 301.1360, found 301.1362.



Methyl (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-2,6-dibutyl-4-chloro-5-ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (9c):

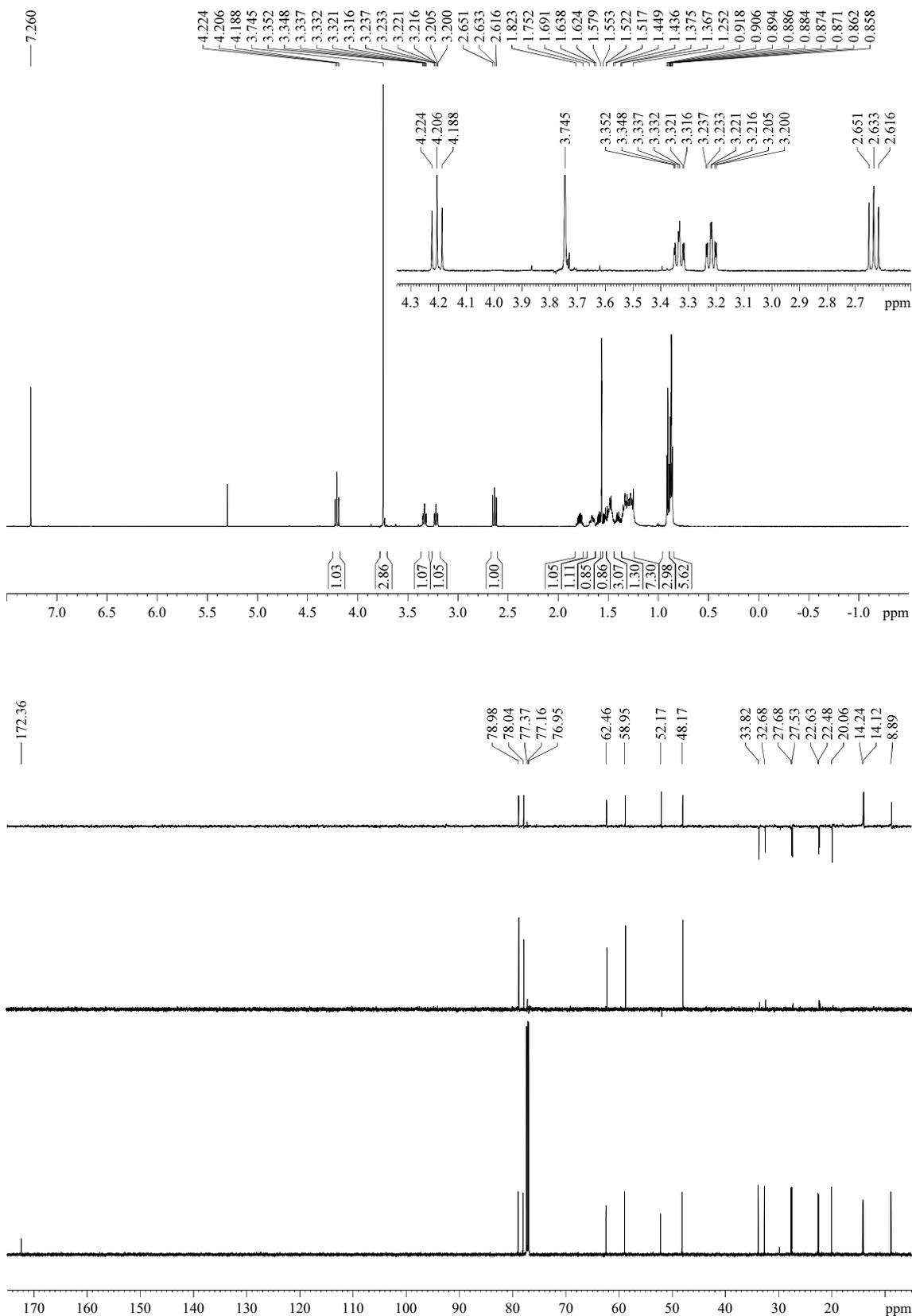
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.34 (*n*-hexane/EtOAc 95/5).

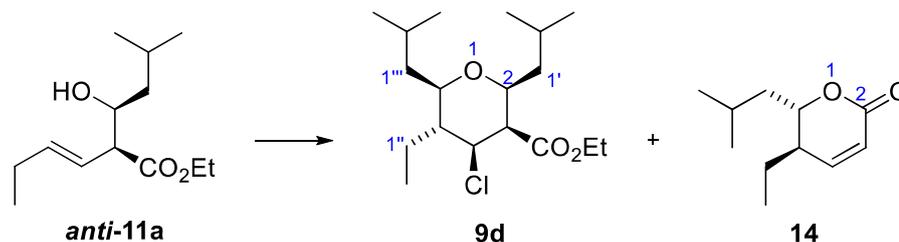
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.871 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{2''}), 0.874 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4'''}), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{4'} or H_{4'''}), 1.25-1.37 (m, 7H, 1xH_{2'}, 2xH_{3'}, 2xH_{2'''}, 2xH_{3'''}), 1.38-1.44 (m, 1H, H_{1'''}), 1.45-1.52 (m, 3H, 2xH_{1'}, 1xH_{2'}), 1.52-1.55 (m, 1H, H₅), 1.58-1.62 (m, 1H, H_{1''}), 1.64-1.69 (m, 1H, H_{1'''}), 1.75-1.82 (m, 1H, H_{1''}), 2.63 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, H₃), 3.22 (td, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H, H₆), 3.33 (td, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 4.21 (dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.9 (q, C_{2''}), 14.1 (q, C_{4'} or C_{4'''}), 14.2 (q, C_{4'} or C_{4'''}), 20.1 (t, C_{1''}), 22.5 (t, C_{3'} or C_{3'''}), 22.6 (t, C_{3'} or C_{3'''}), 27.5 (t, C_{2'} or C_{2'''}), 27.7 (t, C_{2'} or C_{2'''}), 32.7 (t, C_{1'''}), 33.8 (t, C_{1'}), 48.2 (d, C₅), 52.2 (q, CO₂Me), 59.0 (d, C₃), 62.5 (d, C₄), 78.0 (d, C₂), 79.0 (d, C₆), 172.4 (s, CO₂Me).

HRMS: calcd for C₁₇H₃₁O₃Na³⁵Cl [(M + Na)⁺]: 341.1859, found 341.1865.



5.3.10.3.- Ethyl (2*S**,3*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9d**)



anti-Aldol **11a** (98 mg, 0.43 mmol) was submitted to the general procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization and yielded, after a reaction time of 20 h and purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 99/1), title compound **9d** (28 mg, 20%, >95:5 dr) and lactone **14** (48 mg, 62%) as result of the oxonia-Cope rearrangement.³⁸⁷

Appearance: white solid.

R_F: 0.71 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

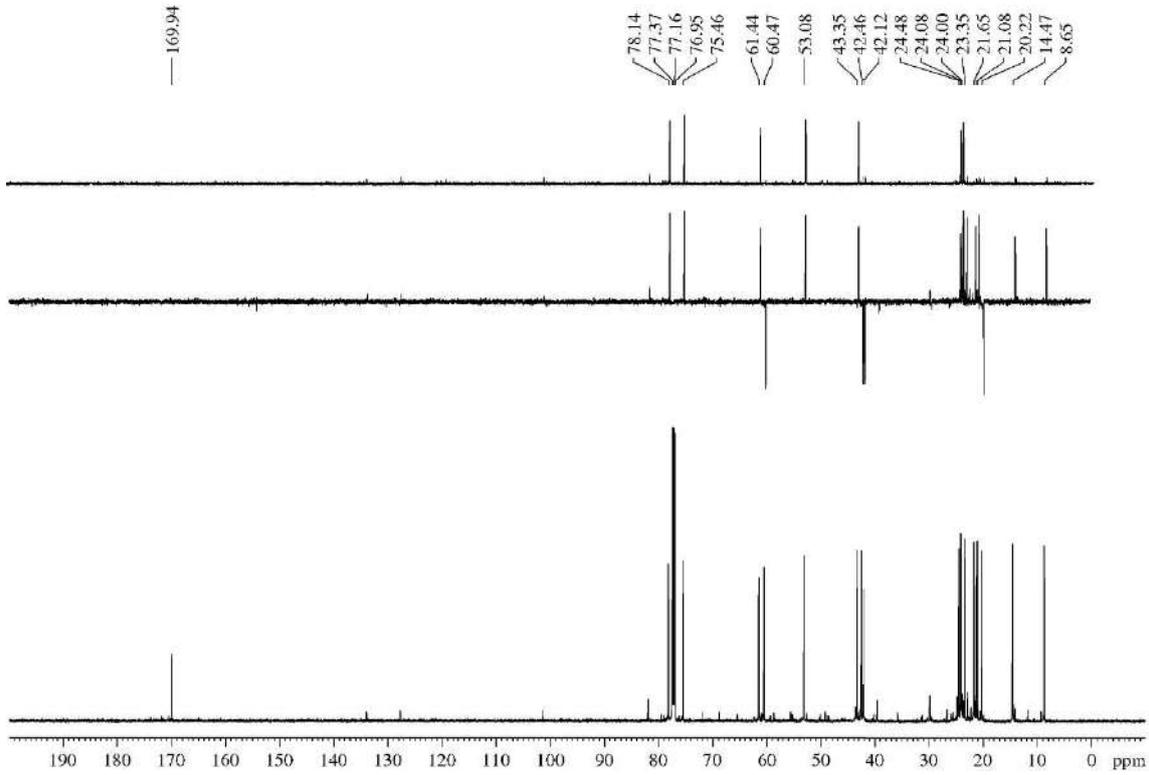
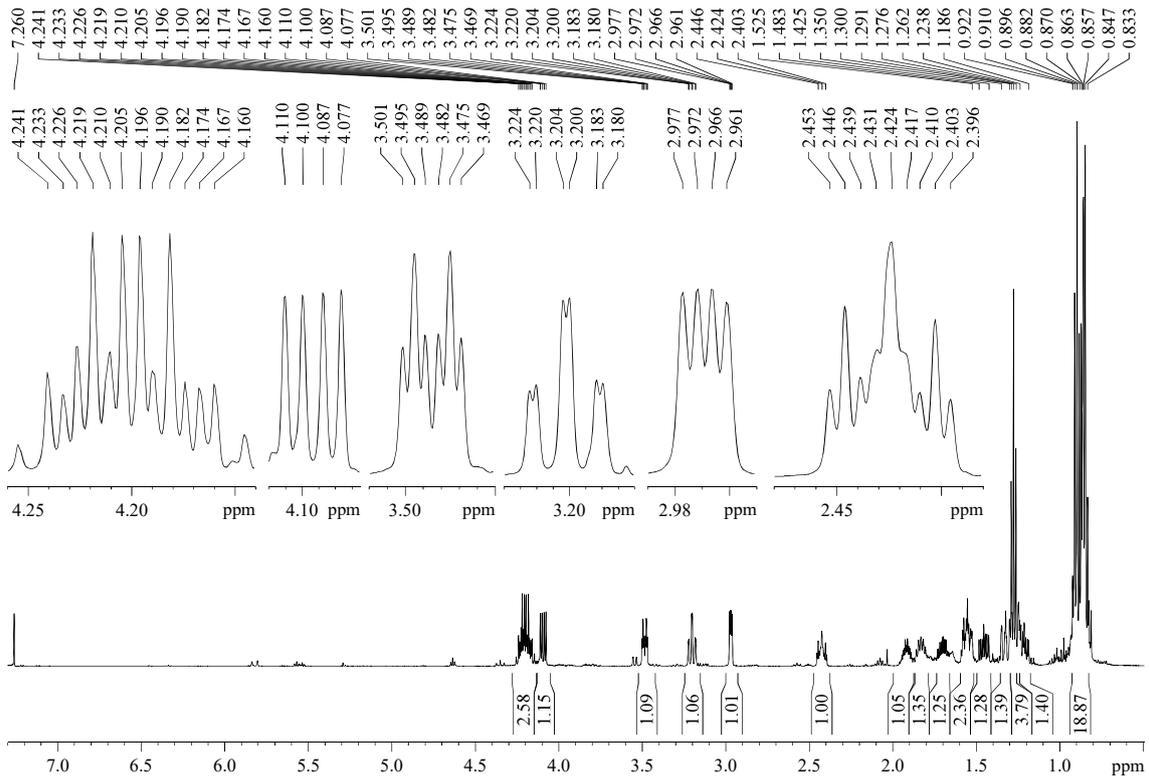
mp 41 °C (from DCM/*n*-hexane).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.83-0.92 (m, 15H, 5xCH₃), 1.19-1.25 (m, 1H, H_{1'}), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.30-1.35 (m, 1H, H_{1''}), 1.43-1.48 (m, 1H, 1xH_{1'}), 1.53-1.59 (m, 2H, 1xH_{1''}, 1xH_{1'''}), 1.67-1.73 (m, 1H, 1xH_{1''}), 1.79-1.86 (m, 1H, H_{2'}), 1.89-1.96 (m, 1H, H_{2''}), 2.42 (ddt, *J* = 11.2, 11.2, 3.7 Hz, 1H, H₅), 2.97 (dd, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 1H, H₃), 3.20 (td, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H, H₆), 3.49 (dt, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H, H₂), 4.09 (dd, *J* = 11.5, 5.5 Hz, 1H, H₄), 4.15-4.26 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃).

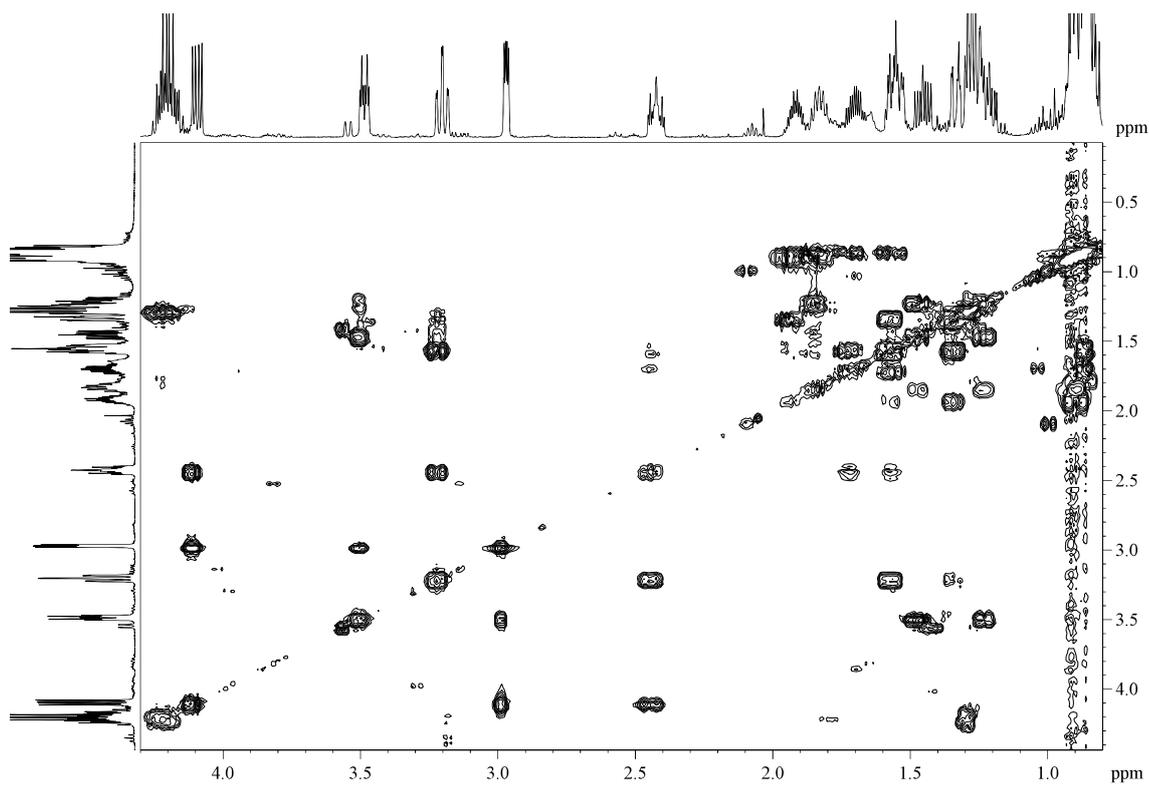
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 8.7 (q, C_{2''}), 14.5 (q, CO₂CH₂CH₃), 20.2 (t, C_{1''}), 21.1 (q, CH(CH₃)₂), 21.7 (q, CH(CH₃)₂), 23.4 (q, CH(CH₃)₂), 24.0 (q, CH(CH₃)₂), 24.1 (d, CH(CH₃)₂), 24.5 (d, CH(CH₃)₂), 42.1 (t, C_{1'''}), 42.5 (t, C_{1'}), 43.4 (d, C₅), 53.1 (d, C₃), 61.5 (t, CO₂CH₂CH₃), 61.4 (d, C₄), 75.5 (d, C₂), 78.2 (d, C₆), 169.9 (s, CO₂CH₂CH₃).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₃ClO₃Na [(M + Na)⁺]: 357.1986, found 357.1986.

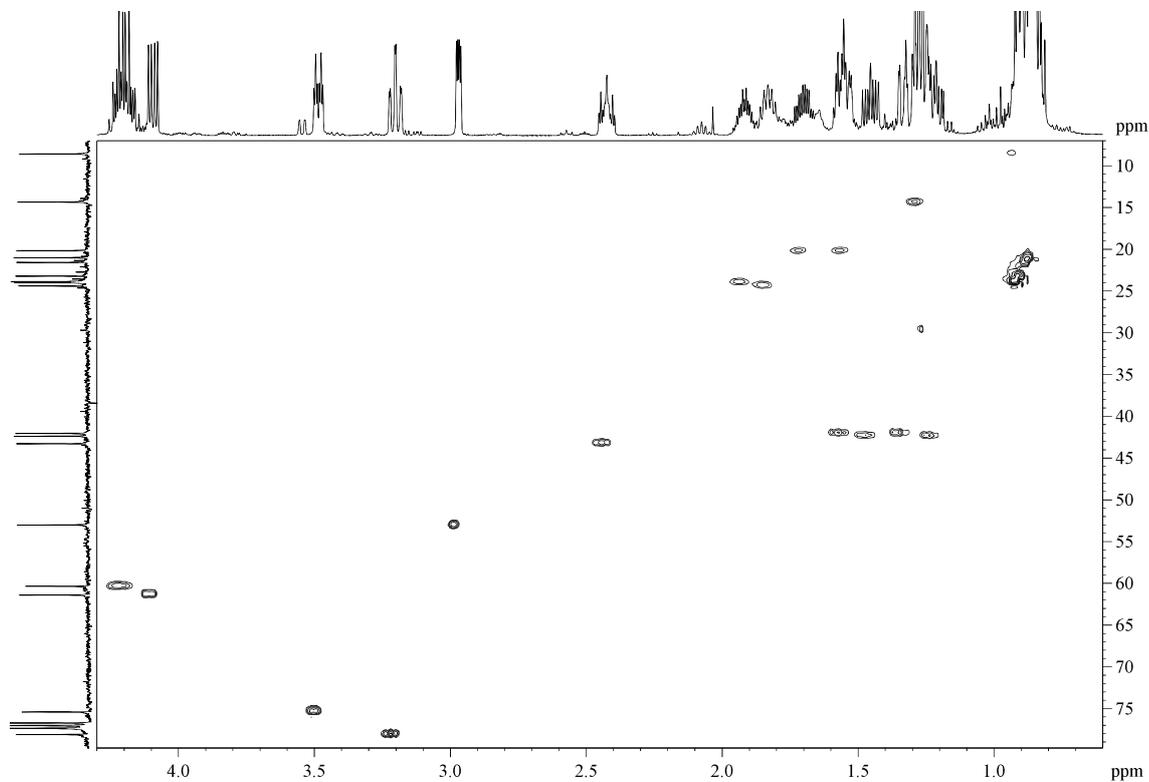
³⁸⁷ Description of compound **14** is given in section "5.3.11.2.- (5*R**,6*S**)-5-Ethyl-6-isobutyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**14**)".



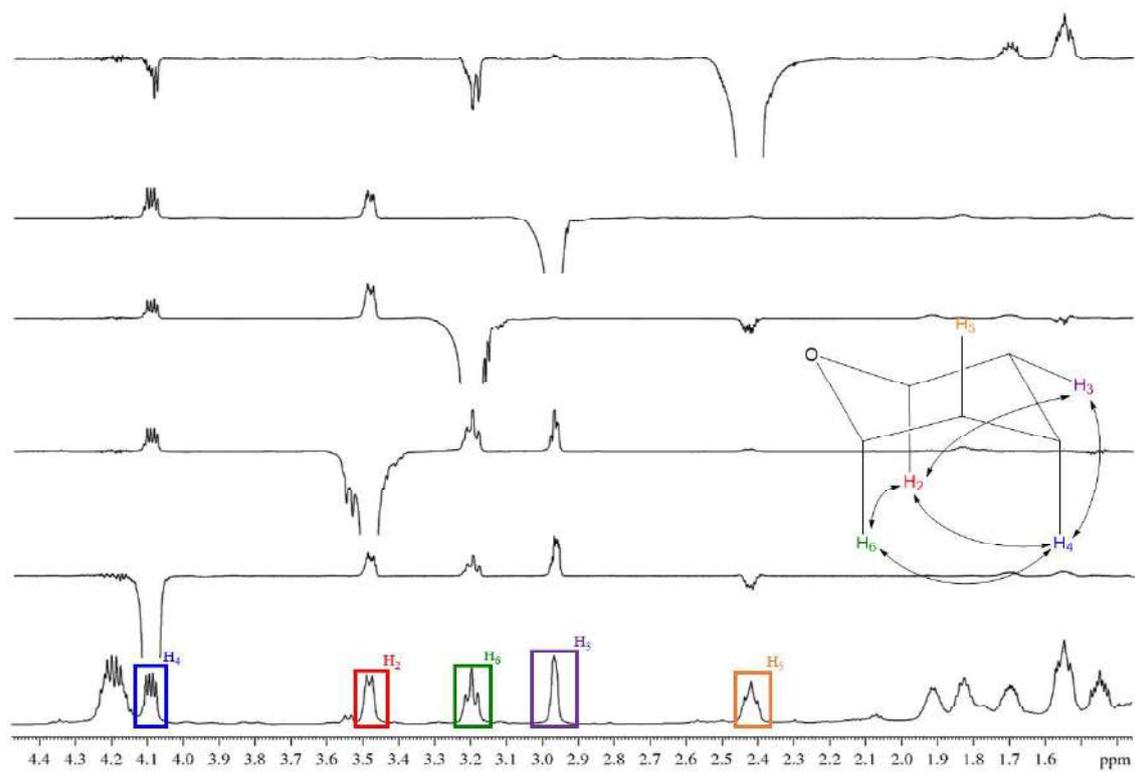
COSY

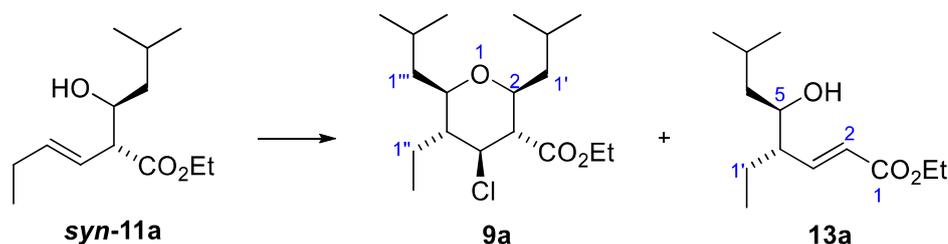


HSQC



Detailed GOESY



5.3.11.- Description of the undesired rearranged by-products **13** and **14**5.3.11.1.- Ethyl (4*S**,5*R**,*E*)-4-ethyl-5-hydroxy-7-methyloct-2-enoate (**13a**)

For detailed procedure, see section “5.3.10.1.- Ethyl (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**9a**)”.

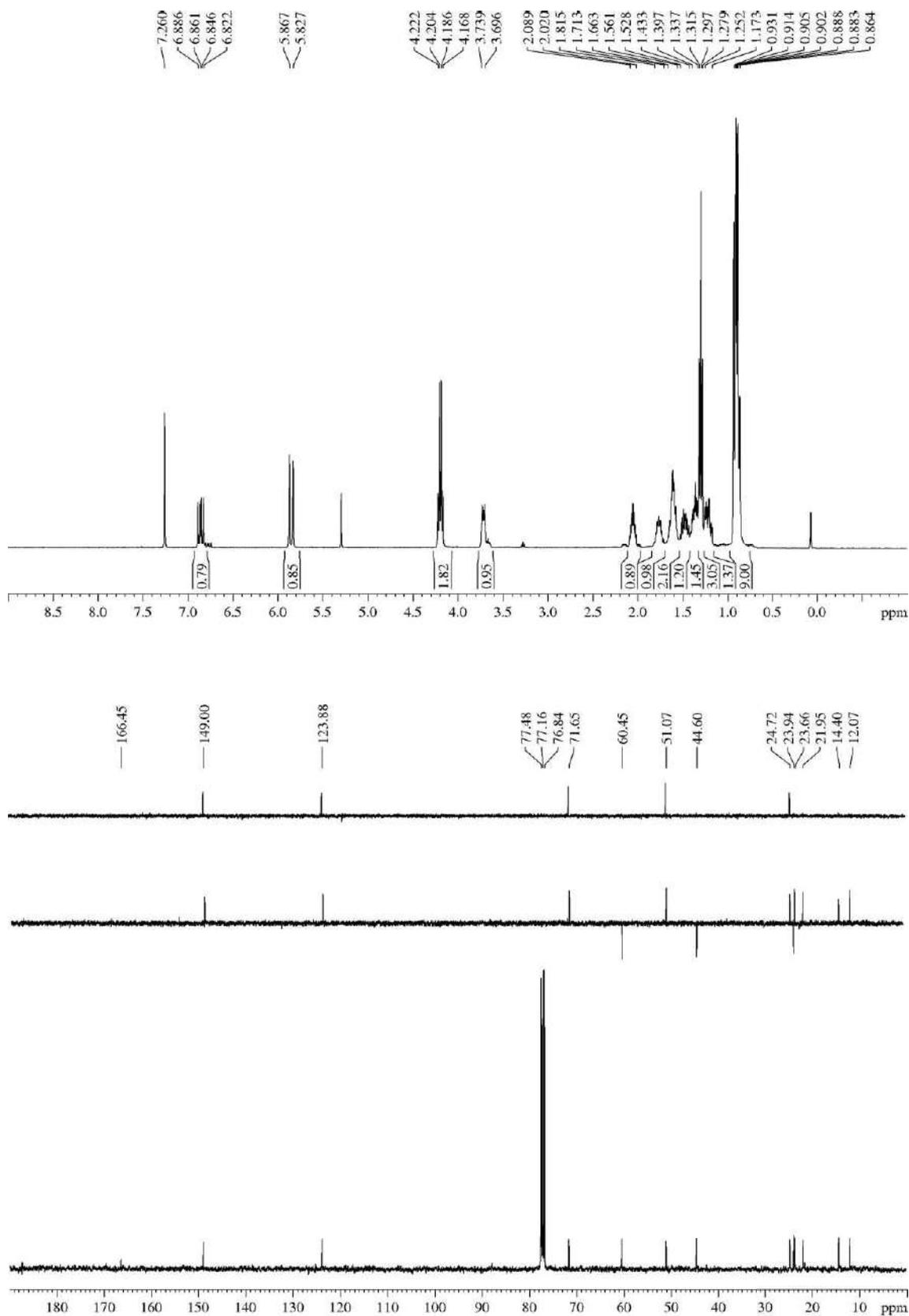
Appearance: colourless oil.

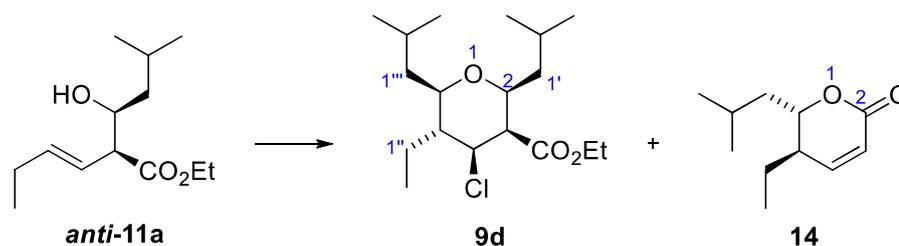
R_F: 0.17 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H₂), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.17-1.25 (m, 1H, H₆), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.34-1.40 (m, 1H, H₆), 1.43-1.53 (m, 1H, H_{1'}), 1.56-1.66 (m, 1H, H_{1'}), 1.71-1.82 (m, 1H, H₇), 2.02-2.09 (m, 1H, H₄), 3.70-3.74 (m, 1H, H₅), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.85 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₂), 6.85 (d, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 12.1 (q, C₂), 14.4 (q, CO₂CH₂CH₃), 22.0 (q, CH(CH₃)₂), 23.7 (q, CH(CH₃)₂), 23.9 (t, C_{1'}), 24.7 (d, C₇), 44.6 (t, C₆), 51.1 (d, C₄), 60.5 (t, CO₂CH₂CH₃), 71.7 (d, C₅), 123.9 (d, C₂), 149.0 (d, C₃), 166.5 (s, CO₂CH₂CH₃).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₄NO₃Na [(M + Na)⁺]: 251.1623, found 251.1624.



5.3.11.2.- (5*R**,6*S**)-5-Ethyl-6-isobutyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (14)

For detailed procedure, see section “5.3.10.3.- Ethyl (2*S**,3*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-4-chloro-5-ethyl-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (9*d*)”.

Appearance: colourless oil.

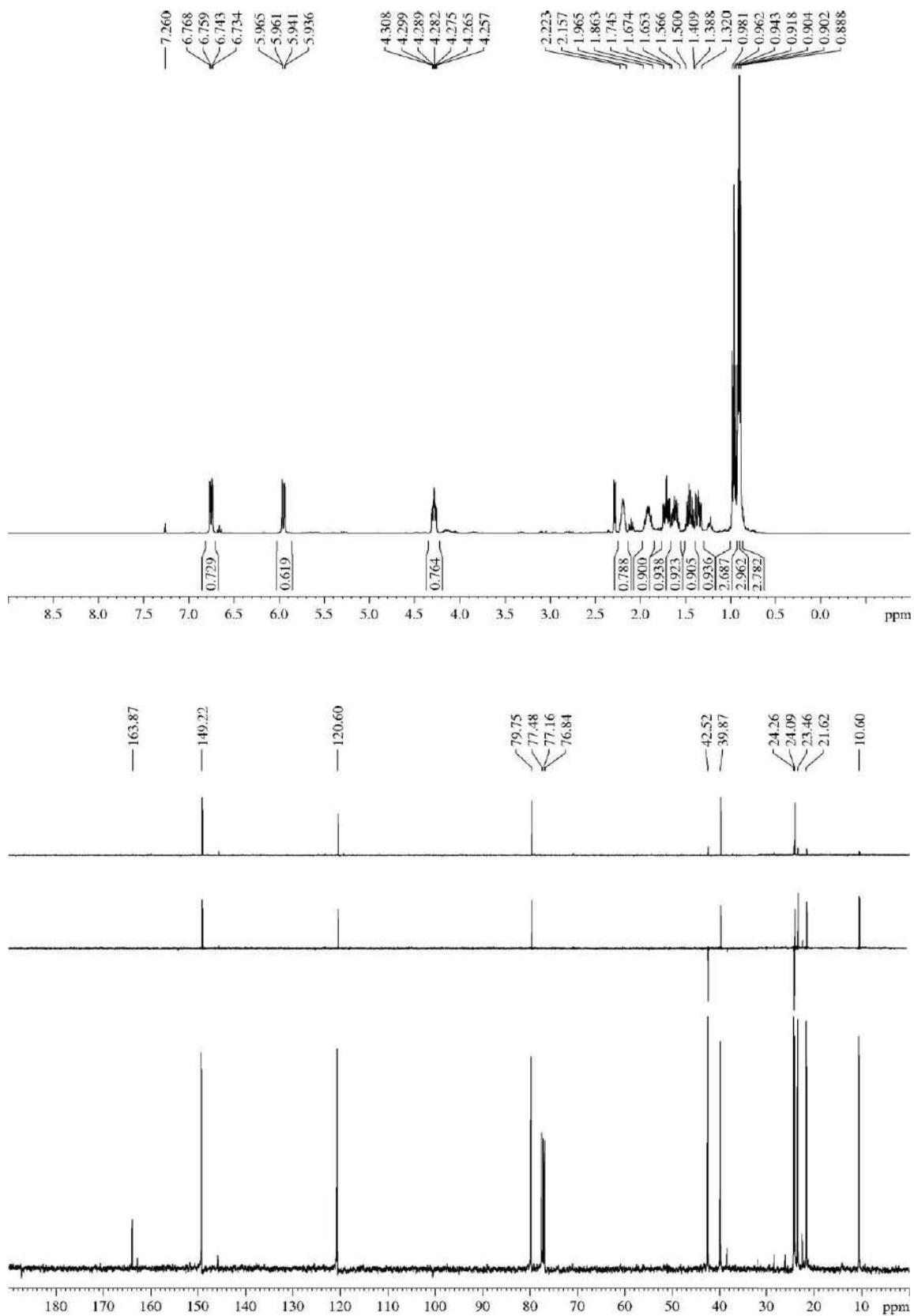
R_F: 0.27 (*n*-hexane/EtOAc 90/10).

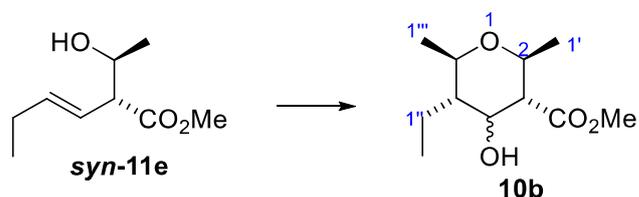
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.32-1.39 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.41-1.50 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.57-1.65 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.67-1.75 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.86-1.97 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.16-2.22 (m, 1H, H₅), 4.28 (ddd, *J* = 10.3, 7.4, 4.4 Hz, 1H, H₆), 5.95 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H, H₃), 6.75 (dd, *J* = 9.8, 3.5 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (100 MHz, δ, CDCl₃): 10.6 (q, CH₂CH₃), 21.6 (q, CH₂CH(CH₃)₂), 23.5 (q, CH₂CH(CH₃)₂), 24.1 (d, CH₂CH(CH₃)₂), 24.3 (t, CH₂CH₃), 39.9 (d, C₅), 42.5 (t, CH₂CH(CH₃)₂), 79.8 (d, C₆), 120.6 (d, C₃), 149.1 (d, C₄), 163.9 (s, C₂)

MS (EI) m/z (relative intensity): 182 (M)⁺ (1), 168 (M + 1 – Me)⁺ (1), 125 (M – *i*-Bu)⁺ (47), 96 (100).

HRMS: calcd for C₁₁H₁₈O₂ [(M)⁺]: 182.1307, found 182.1300.



5.3.12.- Description of the 4-hydroxy-2,3,4,5,6-pentasubstituted THPs **10**5.3.12.1.- Methyl (2*S**,3*R**,5*S**,6*R**)-5-ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (**10b**)

syn-Aldol **11e** (37 mg, 0.22 mmol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization. Once completed, ¹H-NMR analysis of the crude revealed a 1/1 mixture of the epimers at C₄ of THP **10b**. After purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5), that inseparable mixture of the isomers of **10b** (6 mg, 12%, 50:50 dr) was isolated.³⁸⁸

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

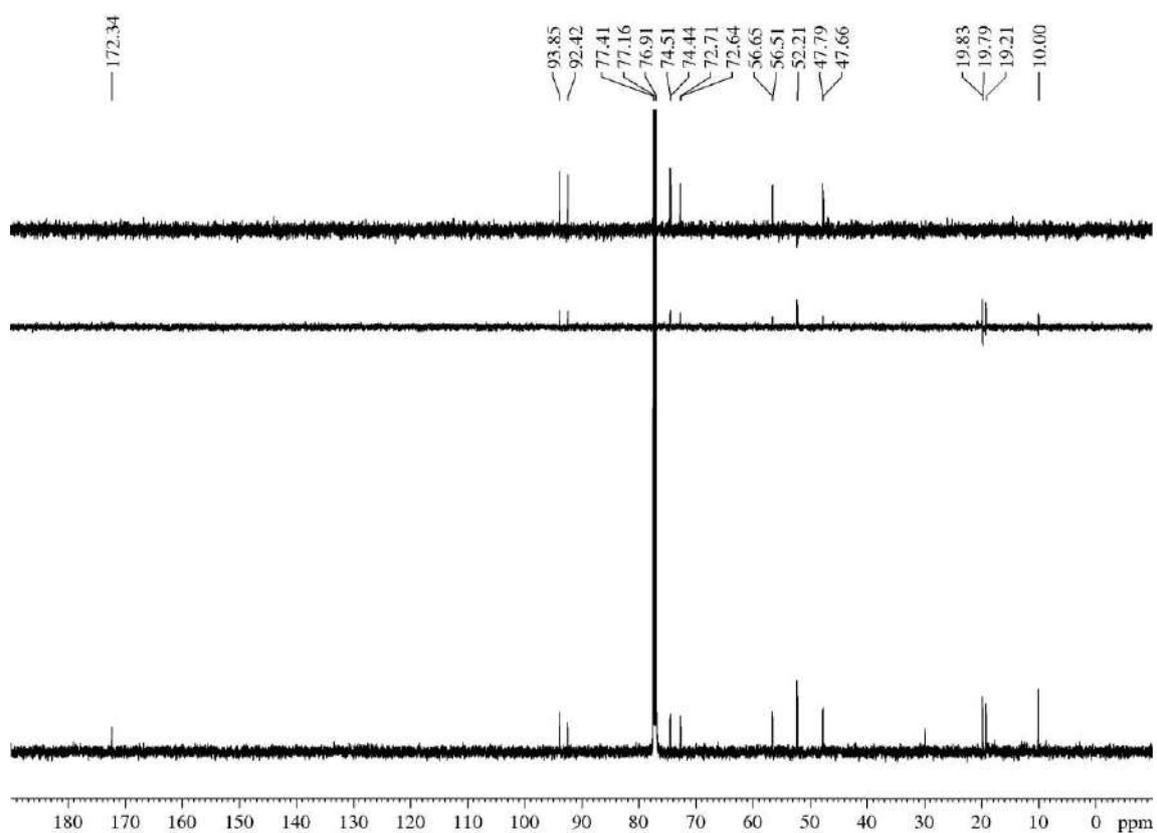
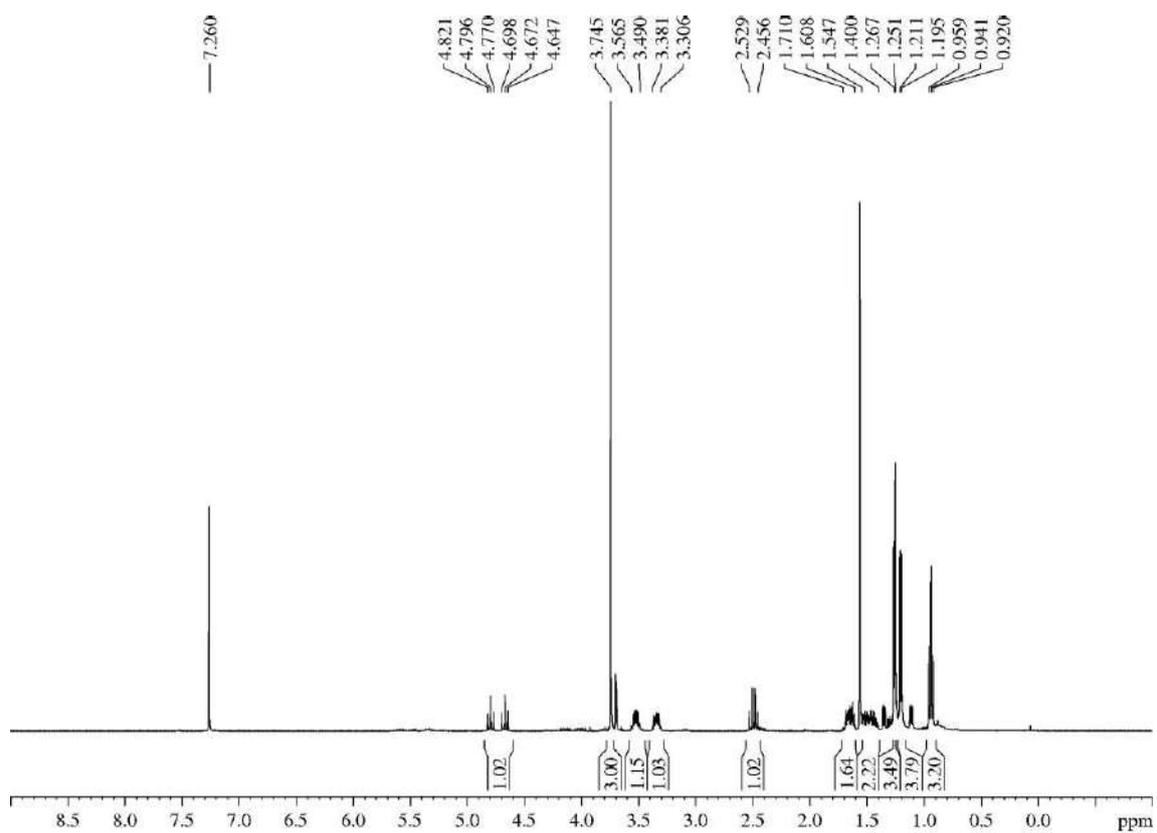
¹H-NMR (400 MHz, δ, CDCl₃): 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H_{2''}), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{1'}), 1.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H_{1'''}), 1.40-1.55 (m, 2H, H₅, H_{1''}), 1.61-1.71 (m, 1H, H_{1''}), 2.46-2.53 (m, 1H, H₃), 3.31-3.38 (m, 1H, H₆), 3.49-3.57 (m, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 4.67 (dd, *J* = 10.3 Hz, 0.5H, H₄), 4.80 (dd, *J* = 10.2 Hz, 0.5H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃):³⁸⁹ 10.0 (q, C_{2''}), 19.2 (q, C_{1'''}), 19.79 (t, C_{1''}), 19.83 (q, C_{1'}), 47.7 and 47.8 (d, C₅), 52.2 (q, CO₂Me), 56.5 and 56.7 (d, C₃), 72.6 and 72.7 (d, C₂), 74.4 and 74.5 (d, C₆), 92.4 and 93.9 (d, C₄), 172.3 (s, CO₂Me).

HRMS: calcd for C₁₁H₂₀O₄Na [(M + Na)⁺]: 239.1259, found 239.1257.

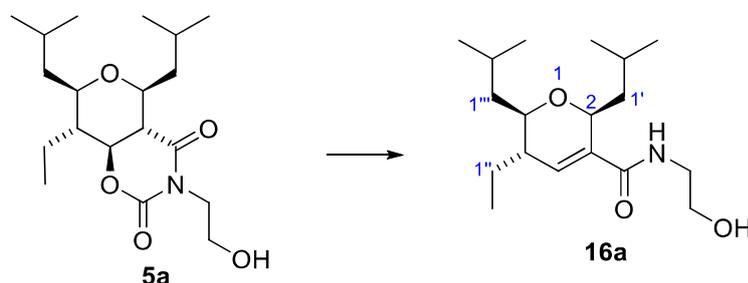
³⁸⁸ The mixture decomposed after 1 month, in spite of have been stored under Ar at -18 °C.

³⁸⁹ Signals of both isomers have been indicated in those cases where they are visibly different.



5.3.13.- Description of the THPs **16-21** obtained from derivatization of bicycles

5.3.13.1.- (2*S**,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-2,6-diisobutyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-carboxamide (**16a**)



A 1 M solution of KHMDS in THF (0.76 mL, 0.76 mmol, 1.5 equiv) was added, at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and under Ar atmosphere, dropwise to a stirred solution of bicycle **5a** (179 mg, 0.50 mmol) in THF (2.8 mL, 0.2 M). The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, until TLC analysis revealed full conversion of the starting material. Then, the cold bath was removed, the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution and the mixture was poured into a separatory funnel with 5 mL of DCM. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, concentrated and purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 30/70) to yield title compound **16a** (73 mg, 47%).³⁹⁰

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.35 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3): 0.85-0.94 (m, 15H, $2\times(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $3\times\text{H}_2$), 1.12-1.23 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.29-1.43 (m, 4H, $2\times(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1.44-1.55 (m, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.84-1.97 (m, 3H, H_5 , $2\times(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 2.95 (br s, 1H, OH), 3.17 (td, $J = 9.4$, 3.0 Hz, 1H, H_6), 3.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.74 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.39-4.44 (m, 1H, H_2), 6.16 (br s, 1H, H_4), 6.24 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, NH).

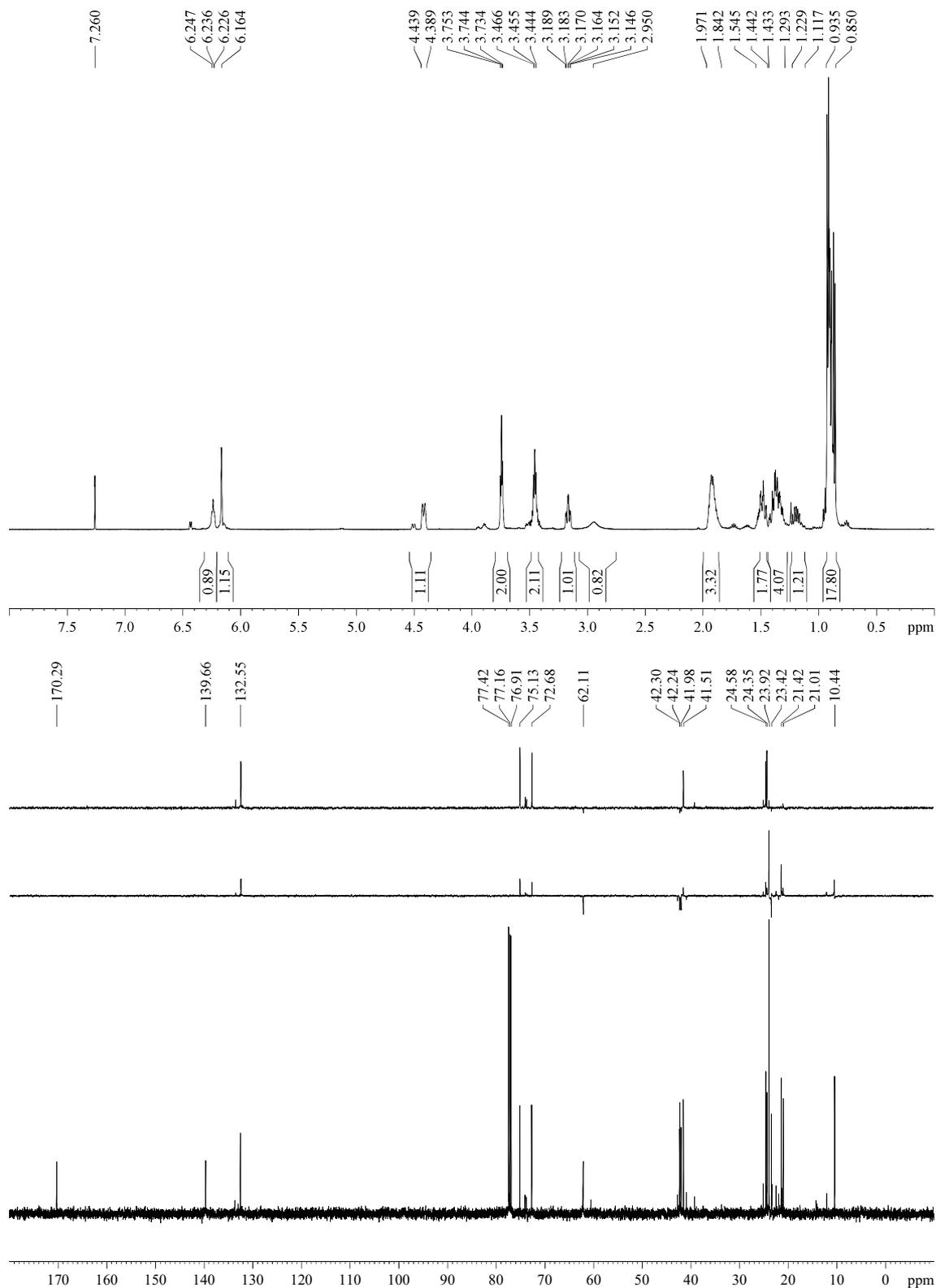
¹³C-NMR (125 MHz, δ , CDCl_3): 10.4 (q, $\text{C}_{2''}$), 21.0 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 21.4 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 23.4 (t, $\text{C}_{1''}$), 23.9 (q, 2C, $2\times(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 24.4 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 24.6 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 41.5 (d, C_5), 42.0 (t, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 42.2 (t, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 42.3 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 62.1 (t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 72.7 (d, C_2), 75.1 (d, C_6), 132.6 (d, C_4), 139.7 (s, C_3), 170.3 (s, $\text{C}_3\text{C}(\text{O})\text{N}$).

MS (EI) m/z (relative intensity): 312 ($\text{M} + 1$)⁺ (8), 311 (M)⁺ (23), 294 ($\text{M} - \text{OH}$)⁺ (5), 282 ($\text{M} - \text{Et}$)⁺ (7), 266 ($\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)⁺ (4), 254 ($\text{M} - i\text{-Bu}$)⁺ (28), 236 ($\text{M} - i\text{-Bu} - \text{H}_2\text{O}$)⁺ (8),

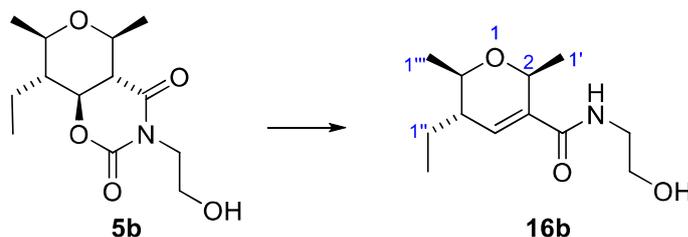
³⁹⁰ According to the proportion found in signals with $\delta = 4.39\text{-}4.44$ ppm and $\delta = 4.49\text{-}4.52$ ppm, compound **16a** was obtained with a 87:13 dr due to the starting material was a diastereomeric mixture. Product **16a** revealed properly with oleum and with a phosphomolybdic acid, although it did not reveal with ninhydrin, vanillin or anisaldehyde. Experimental procedure adapted from Feuillet, F. J. P.; Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2184-2185 (ref. 252).

225 (M – Et – *i*-Bu)⁺ (30), 197 (M – 2 *i*-Bu)⁺ (2), 182 (M + 1 – *i*-Bu – Me – NHCH₂CH₂OH)⁺ (100), 168 (M – 2 *i*-Bu – Et)⁺ (5).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₃NO₃ [(M)⁺]: 311.2460, found 311.2445.



5.3.13.2.- (2*S,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-2,6-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-carboxamide (**16b**)**



To a solution of bicycle **5b** (41 mg, 0.15 mmol) in THF (1.5 mL, 0.1 M) was added, at 0 °C and under Ar atmosphere, a 60% dispersion on NaH in mineral oil (30 mg, 0.75 mmol, 5 equiv) in one portion, and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 2 h, an aliquot was taken, diluted with a small amount of EtOAc and treated with a few drops of a 5% HCl aqueous solution. TLC analysis of the treated aliquot revealed full conversion of the starting material, hence the reaction was quenched via the addition of a 5% HCl aqueous solution until pH was adjusted to 1. Then, the mixture was poured into a separatory funnel and EtOAc (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, 200 mL of *n*-hexane/EtOAc 60/40 to remove nonpolar impurities and then 250 mL of EtOAc/MeOH 90/10) to yield title compound **16b** (23 mg, 66%).

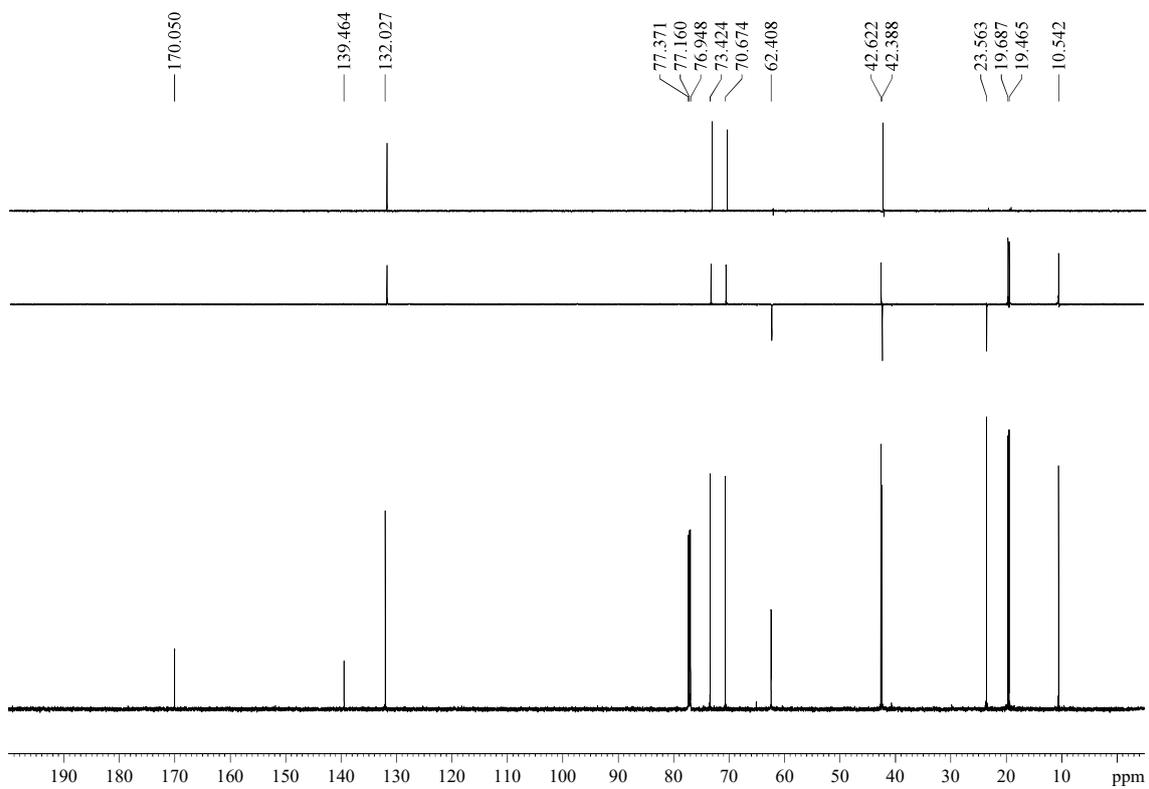
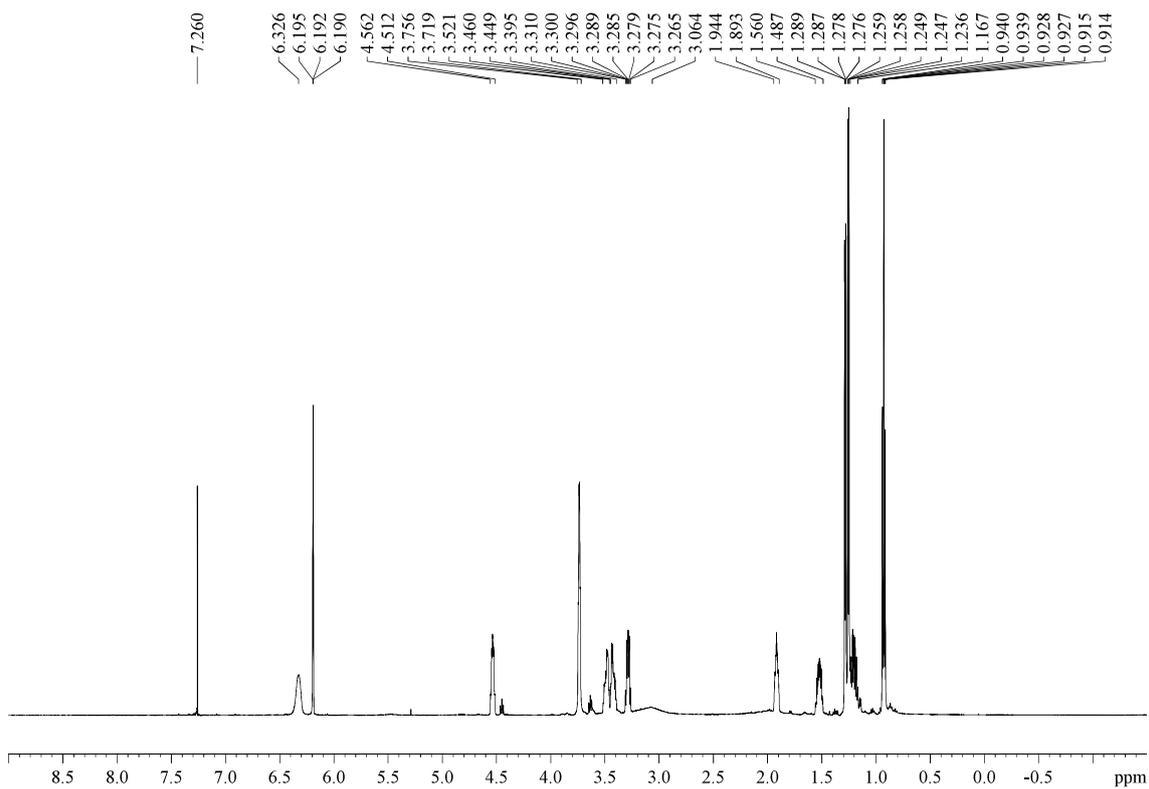
Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.38 (EtOAc).

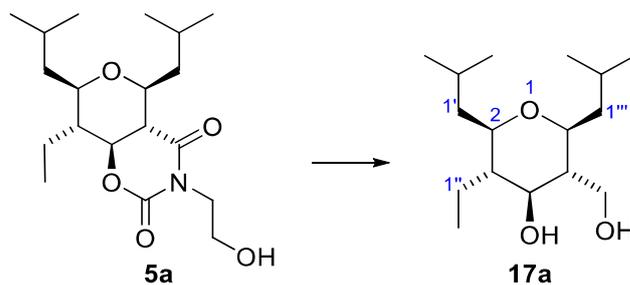
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.93 (td, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 3H, H_{2''}), 1.17-1.24 (m, 1H, H_{1''}), 1.25 (dd, *J* = 6.1, 0.7 Hz, 3H, H_{1'''}), 1.28 (dd, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 3H, H_{1'}), 1.49-1.56 (m, 1H, H_{1''}), 1.89-1.94 (m, 1H, H₅), 3.29 (dq, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H, H₆), 3.40-3.45 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.46-3.52 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.72-3.76 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 4.51-4.56 (m, 1H, H₂), 6.19 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₄), 6.33 (NH).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 10.5 (q, C_{2''}), 19.5 (q, C_{1'''}), 19.7 (q, C_{1'}), 23.6 (t, C_{1''}), 42.4 (t, NCH₂CH₂OH), 42.6 (d, C₅), 62.4 (t, NCH₂CH₂OH), 70.7 (d, C₂), 73.4 (d, C₆), 132.0 (d, C₄), 139.5 (s, C₃), 170.1 (s, C₃C(O)N).

HRMS: calcd for C₁₂H₂₁NO₃Na [(M + Na)⁺]: 250.1419, found 250.1424.



5.3.13.3.- (2*R,3*S**,4*S**,5*R**,6*S**)-3-Ethyl-5-(hydroxymethyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (17a)**



To a solution of bicycle **5a** (285 mg, 0.73 mmol) in THF (7 mL, 0.1 M) was dropwise added, at rt and under Ar atmosphere, a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (8 mL, 8 mmol, 11 equiv). Then, the reaction mixture was heated at 66 °C for 19 h. Once TLC analysis revealed that the reaction was completed, it was cooled to rt, diluted with Et₂O (50 mL) and quenched with a saturated Rochelle salt aqueous solution (10 mL). The mixture was vigorously stirred for 1 h, and then was poured into a separatory funnel together with H₂O (40 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (35 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 75/25) to yield compound **17a** (71 mg, 36%).³⁹¹

Appearance: amorphous white solid.

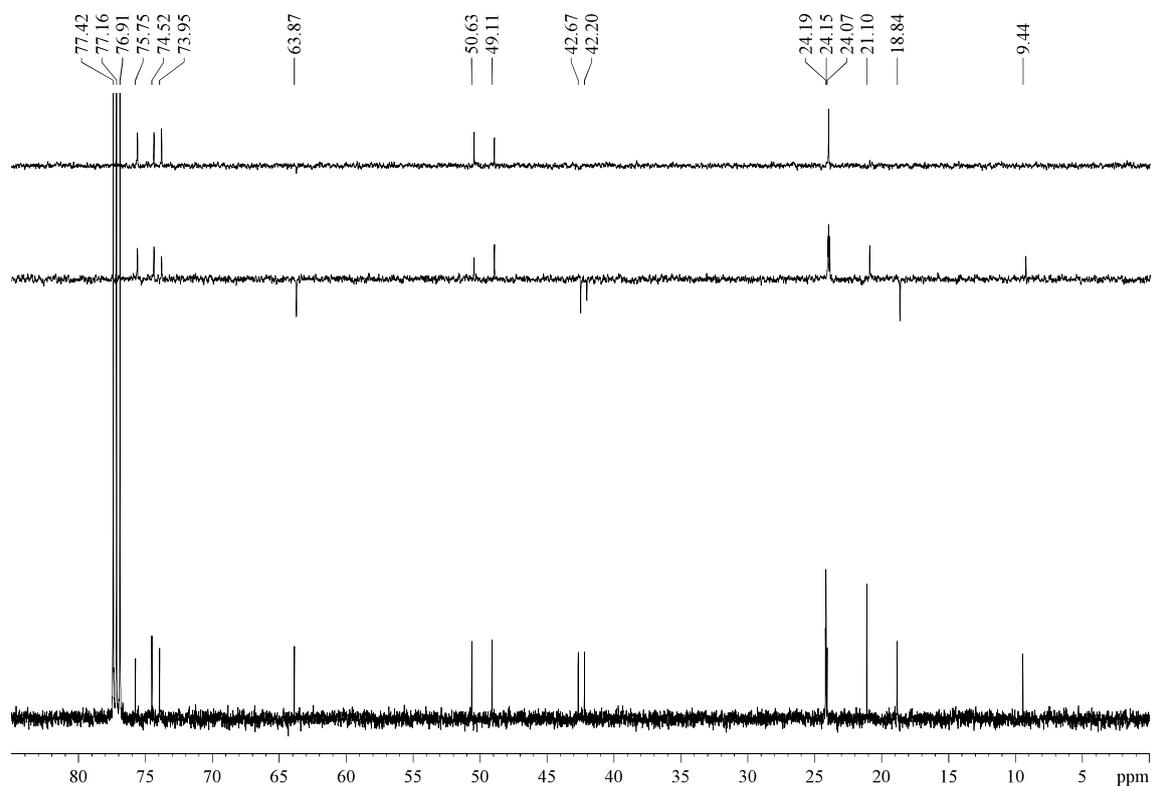
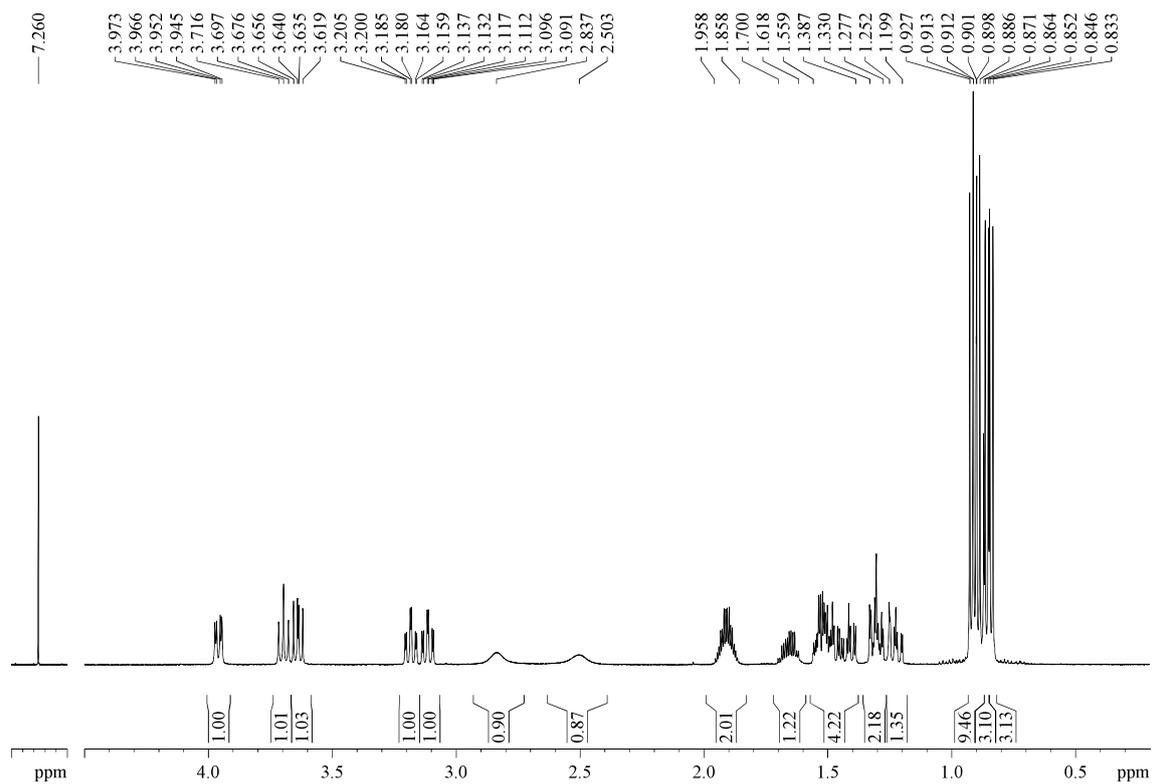
R_F: 0.25 (*n*-hexane/EtOAc 50/50), 0.40 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_{2''}), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.20-1.25 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.28-1.33 (m, 2H, H₃, 1x(CH₃)₂CHCH₂), 1.39-1.56 (m, 4H, H₅, 1xH_{1''}, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 1.62-1.70 (m, 1H, H_{1''}), 1.86-1.96 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 2.50 (br s, 1H, OH), 2.84 (br s, 1H, OH), 3.11 (td, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H, H₆), 3.18 (td, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 8.1 Hz, 1H, 1xCH₂OH), 3.70 (dd, *J* = 9.9, 9.9 Hz, 1H, H₄), 3.96 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H, 1xCH₂OH).

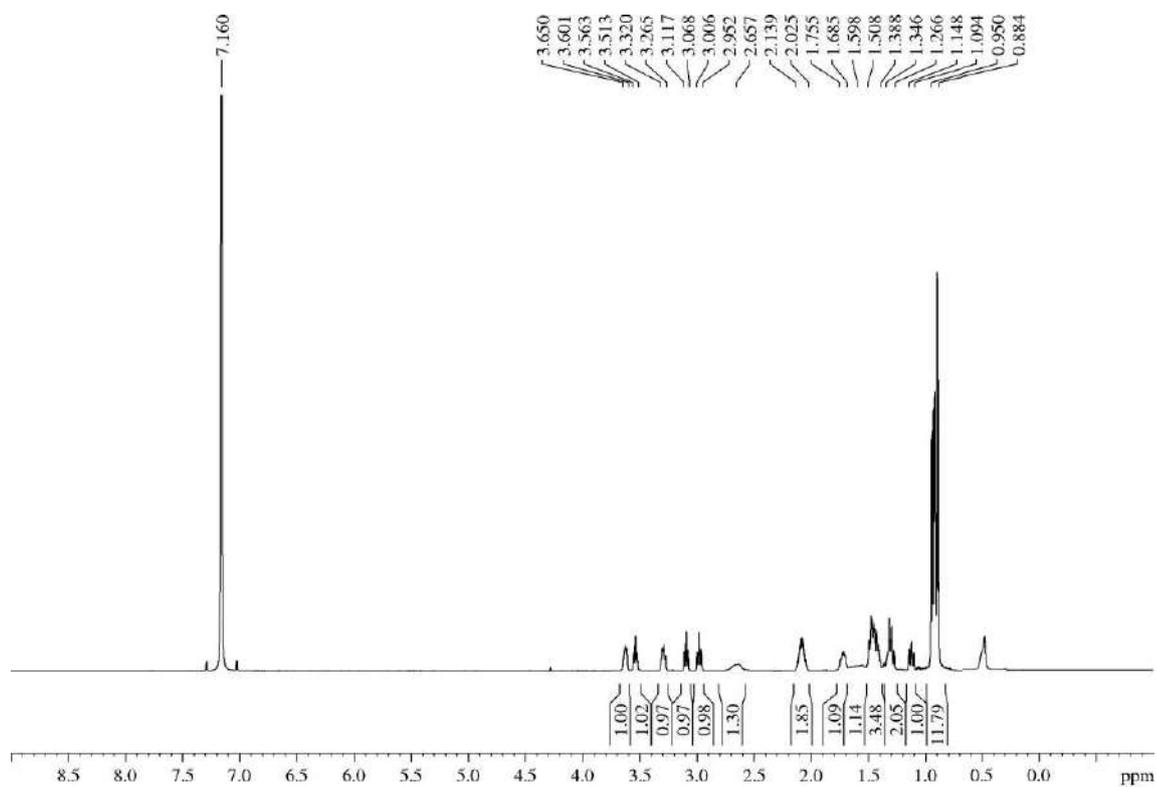
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.4 (q, C_{2''}), 18.8 (t, C_{1''}), 21.1 (q, 2C, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.15 (q, 2C, (CH₃)₂CHCH₂), 24.19 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 42.2 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 42.7 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 49.1 (d, C₃), 50.6 (d, C₅), 63.9 (t, CH₂OH), 74.0 (d, C₆), 74.5 (d, C₄), 75.8 (d, C₂).

HRMS: calcd for C₁₆H₃₂O₃Na [(M + Na)⁺]: 295.2249, found 295.2251.

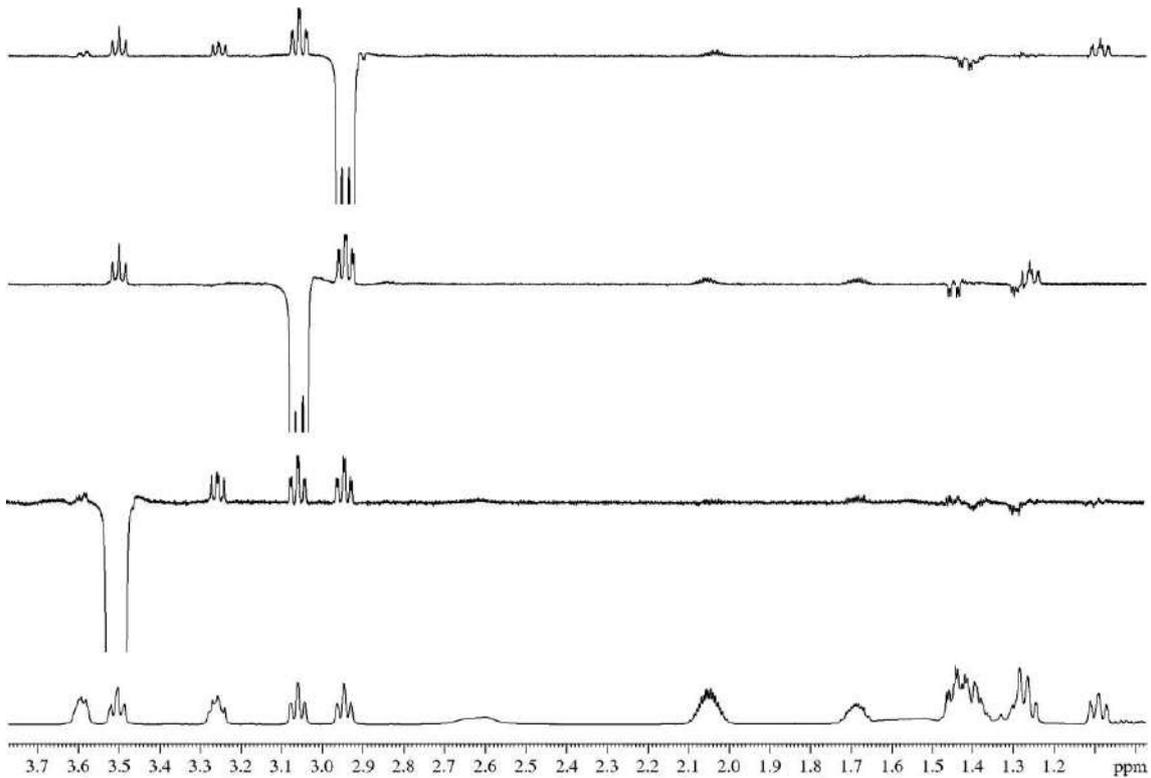
³⁹¹ Experimental procedure adapted from Lange, H.; Huenerbein, R.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Grimme, S.; Hoppe, D. *Synthesis* **2008**, 18, 2905-2918 (ref. 253).



¹H-NMR (600 MHz, δ, C₆D₆): 0.88-0.95 (m, 15H, 3xH₂[⋯], 4x(CH₃)₂CHCH₂), 1.09-1.15 (m, 1H, H₁[⋯]), 1.27-1.35 (m, 2H, H₃, H₁[⋯]), 1.39-1.51 (m, 4H, H₅, 2xH₁[⋯], 1xH₂[⋯]), 1.60 (br s, 1H, CH₂OH), 1.69-1.76 (m, 1H, H₁[⋯]), 2.02-2.14 (m, 2H, H₂[⋯], H₂[⋯]), 2.66 (br s, 1H, C₄OH), 2.95-3.01 (m, 1H, H₆), 3.07-3.12 (m, 1H, H₂), 3.27-3.32 (m, 1H, 1xC₅CH₂OH), 3.51-3.56 (m, 1H, H₄), 3.60-3.65 (m, 1H, 1xC₅CH₂OH).



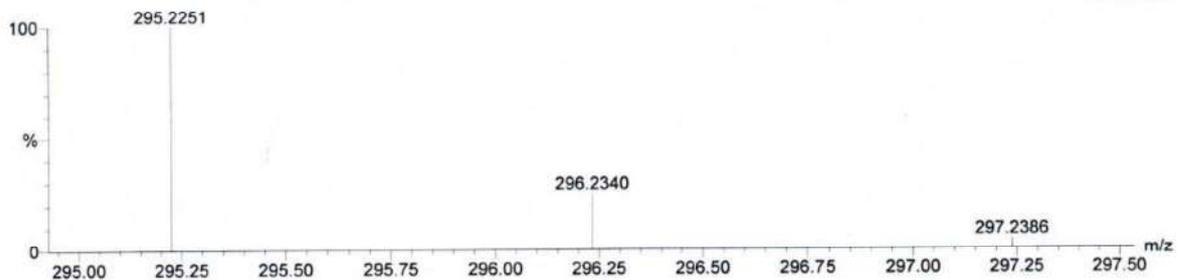
GOESY



Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -10.0, max = 1000.0
 Element prediction: Off
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
 939 formula(e) evaluated with 5 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
 Elements Used:
 C: 0-50 H: 0-80 N: 0-2 O: 0-12 F: 0-2 Na: 0-1
 ESI (15-370) Sergio (Sam 853B) 3 (0.121)

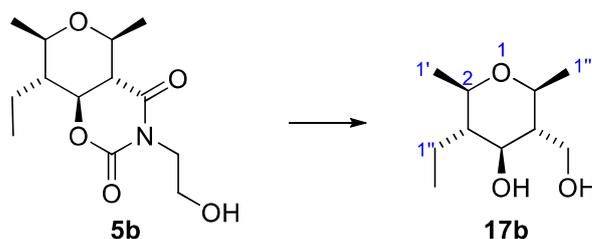
1: TOF MS ES+
 6.86e+003



Minimum: 60.00
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
<u>295.2251</u>	100.00	<u>295.2249</u>	0.2	<u>0.7</u>	0.5	52.1	<u>C16 H32 O3 Na</u> (M+Na) ⁺
		295.2256	-0.5	-1.7	-8.5	324.2	C7 H33 N2 O7 F2
		295.2244	0.7	2.4	-4.5	197.5	C10 H32 N2 O6 F
		295.2261	-1.0	-3.4	-3.5	120.6	C13 H33 O4 F Na
		295.2237	1.4	4.7	4.5	15.4	C19 H29 F2

5.3.13.4.- (2*R,3*S**,4*S**,5*R**,6*S**)-3-Ethyl-5-(hydroxymethyl)-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (17b)**



To an ice-cooled solution of bicycle **5b** (240 mg, 0.89 mmol) in Et₂O (9 mL, 0.1 M), a 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (7 mL, 7 mmol, 8 equiv) was added dropwise under Ar atmosphere. Then, the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 1 h, an aliquot was taken, diluted with a small amount of Et₂O and treated with a few drops of a saturated Rochelle salt aqueous solution. TLC analysis of the treated aliquot revealed full conversion of the starting material, hence the reaction mixture was diluted with Et₂O (20 mL) and quenched with a saturated Rochelle salt aqueous solution (8 mL). The mixture was vigorously stirred for 2 h, and then was poured into a separatory funnel where the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (6 x 20 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 40/60) to yield title compound **17b** (32 mg, 19%).

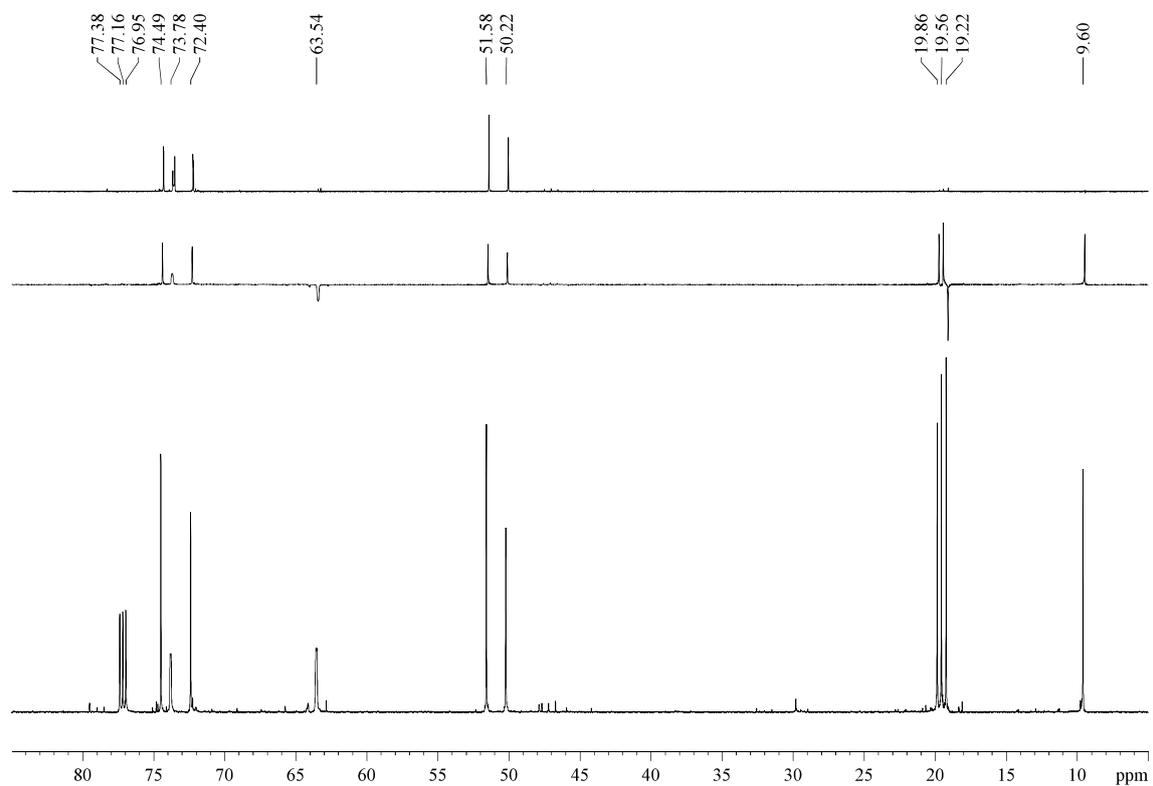
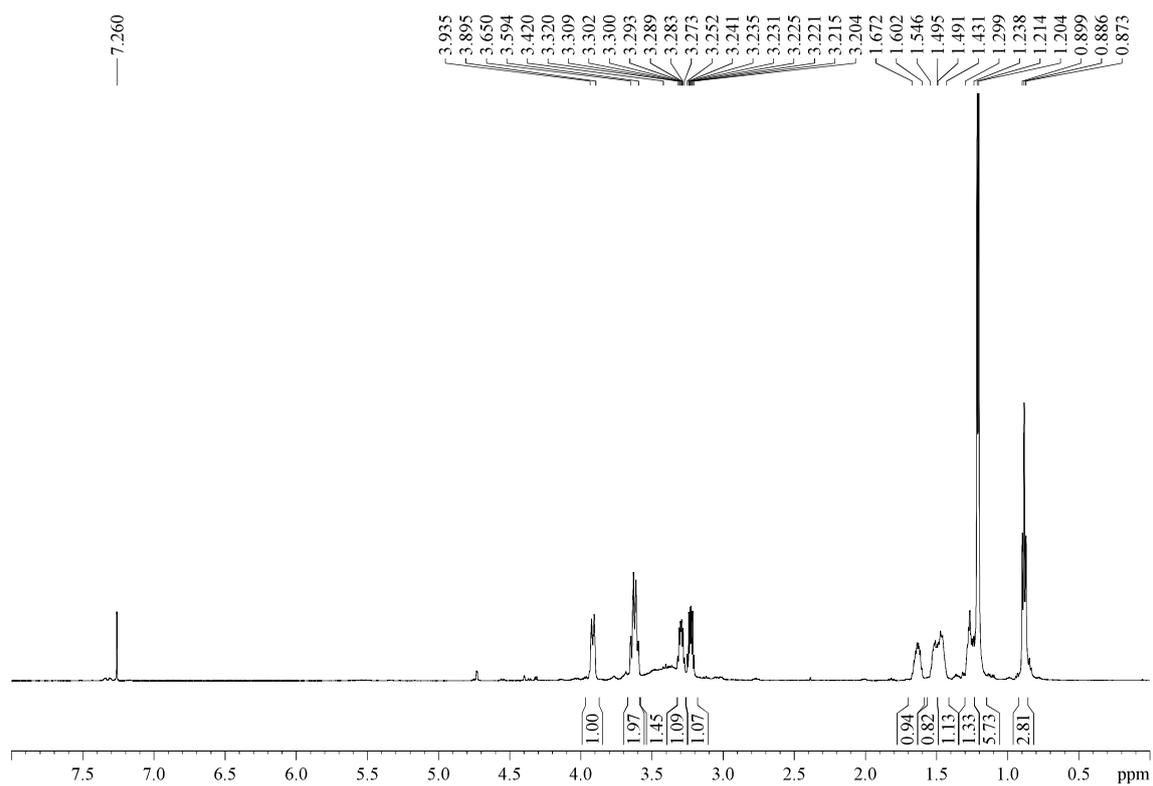
Appearance: colourless oil.

R_F: 0.18 (*n*-hexane/EtOAc 40/60).

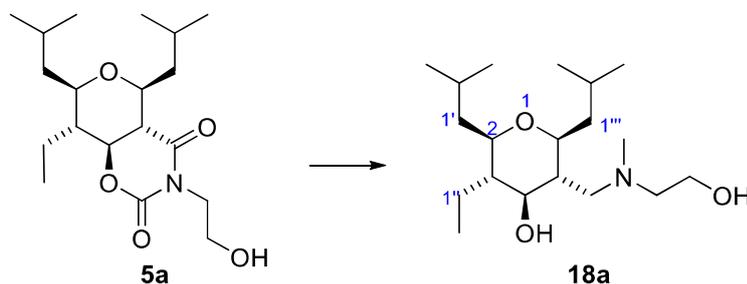
¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H_{2''}), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H_{1'}, H_{1''}), 1.24-1.30 (m, 1H, H₃), 1.43-1.49 (m, 1H, H₅), 1.50-1.55 (m, 1H, H_{1''}), 1.60-1.67 (m, 1H, H_{1''}), 3.23 (dt, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.30 (dt, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H, H₂), 3.42 (br s, 2H, 2OH), 3.59-3.65 (m, 2H, H₄, 1xCH₂OH), 3.90-3.94 (m, 1xCH₂OH).

¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.6 (q, C_{2''}), 19.2 (t, C_{1''}), 19.6 (q, C_{1'}), 19.9 (q, C_{1''}), 50.2 (d, C₃), 51.6 (d, C₅), 63.6 (t, CH₂OH), 72.4 (d, C₆), 73.8 (d, C₄), 74.5 (d, C₂).

HRMS: calcd for C₁₀H₂₀O₃Na [(M + Na)⁺]: 211.1310, found 211.1301.



5.3.13.5.- (2*R,3*S**,4*S**,5*R**,6*S**)-3-Ethyl-5-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (18a)**



To an ice-cooled 1 M solution of DIBAL-H in hexanes (4 mL, 4 mmol, 9 equiv) was dropwise added, under Ar atmosphere and for 7 min, a solution of bicycle **5a** (159 mg, 0.45 mmol) in Et₂O (4.5 mL, 0.1 M). 5 min after the addition, TLC analysis revealed that the reaction was completed. At 20 min, the mixture was diluted with Et₂O (20 mL) and a saturated Rochelle salt aqueous solution (5 mL) was added. The mixture was vigorously stirred for 1 h, until two clear phases were observed when the stirring was stopped. The layers were separated in a separatory funnel, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (16 cm of height of silica gel, DCM/MeOH 95/5) to yield title compound **18a** (97 mg, 66%).

Appearance: yellowish oil.

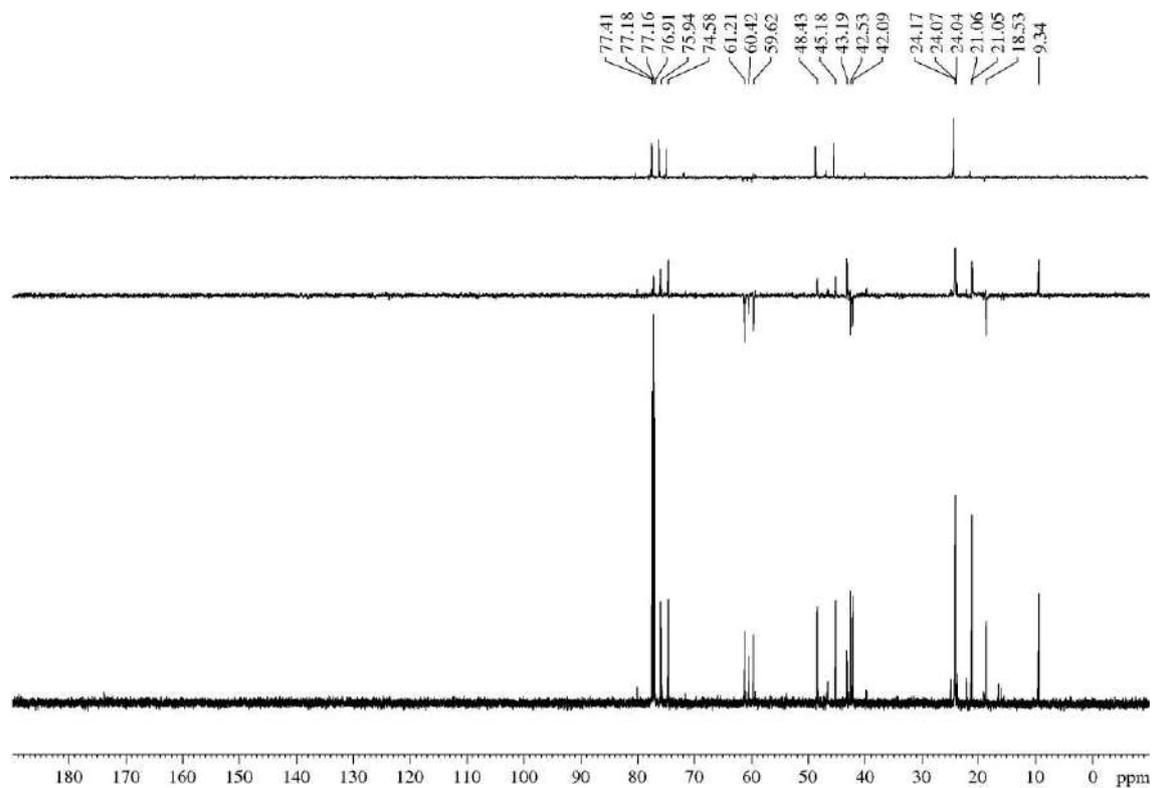
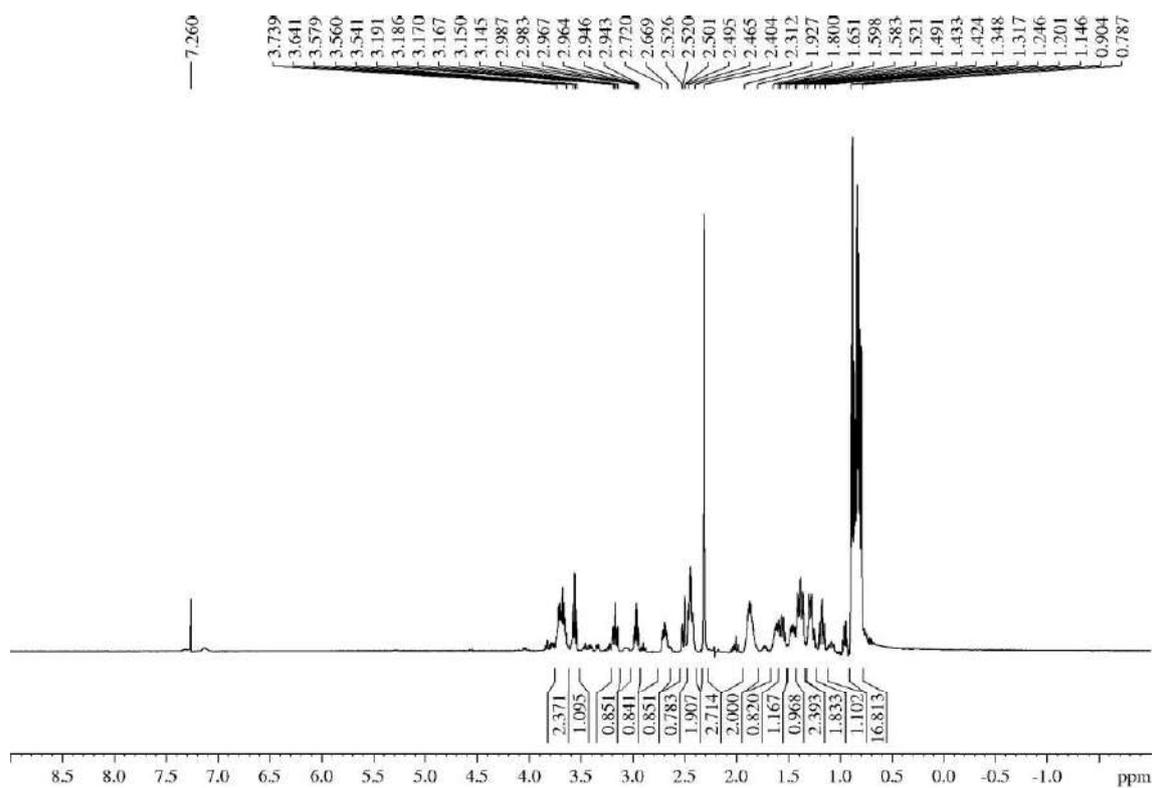
R_F: 0.24 (DCM/MeOH 95/5).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.79-0.90 (m, 15H, 5x(CH₃)), 1.15-1.20 (m, 1H, H_{1'''}), 1.25-1.32 (m, 2H, H₃, H_{1'}), 1.35-1.42 (m, 2H, H_{1'}, H_{1'''}), 1.43-1.49 (m, 1H, H_{1''}), 1.52-1.60 (m, 1H, H₅), 1.58-1.65 (m, 1H, H_{1''}), 1.80-1.92 (m, 2H, H_{2'}, H_{2'''}), 2.31 (s, 3H, CH₃N), 2.40-2.47 (m, 2H, 1x C₅CH₂N, 1x NCH₂CH₂OH), 2.47 (dd, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 1H, C₅CH₂N), 2.67-2.72 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 2.97 (td, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H, H₆), 3.17 (td, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 1H, H₂), 3.56 (dd, *J* = 9.7, 9.7 Hz, 1H, H₄), 3.64-3.74 (m, 2H, NCH₂CH₂OH).

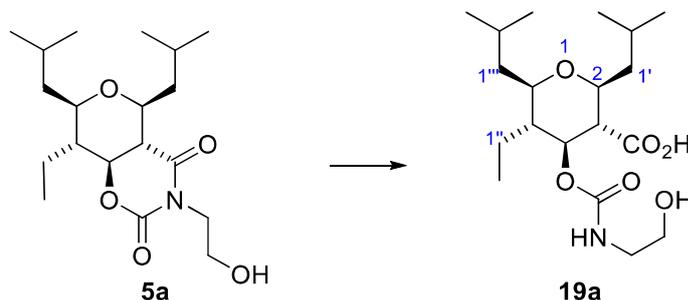
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.3 (q, C_{2''}), 18.5 (t, C_{1''}), 21.05 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 21.06 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.0 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (d, 2C, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 24.2 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 42.1 (t, C_{1'}), 42.5 (t, C_{1'''}), 43.2 (q, CH₃N), 45.2 (d, C₅), 48.4 (d, C₃), 59.6 (t, NCH₂CH₂OH), 60.4 (t, NCH₂CH₂OH), 61.2 (t, C₅CH₂N), 74.6 (d, C₆), 75.9 (d, C₂), 77.2 (d, C₄).

MS (EI) m/z (relative intensity): 330 (M + 1)⁺ (1), 329 (M)⁺ (1), 314 (M - Me)⁺ (1), 298 (M - CH₂OH)⁺ (14), 272 (M - *t*-Bu)⁺ (1), 216 (M + 1 - 2 *t*-Bu)⁺ (6), 186 (M - 2 *t*-Bu - Et)⁺ (1), 88 (100).

HRMS: calcd for C₁₉H₃₉NO₃ [(M)⁺]: 329.2930, found 329.2922.



5.3.13.6.- (2*S,3*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-5-Ethyl-4-(((2-hydroxyethyl)carbamoyl)oxy)-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylic acid (**19a**)**



To an ice-cooled solution of bicycle **5a** (1.19 g, 3.36 mmol) in a 3/1 mixture of THF/H₂O (60 mL, 0.05 M) was added a 35% w/w aqueous solution of H₂O₂ (1.8 mL, 20.2 mmol, 6 equiv) and LiOH·H₂O (287 mg, 6.72 mmol, 2 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 21 h, when an aliquot was taken, diluted with a small amount of EtOAc and treated with a few drops of a 5% HCl aqueous solution. TLC analysis of the treated aliquot revealed full conversion of the starting material. After that, the reaction mixture was cooled to 0 °C and was quenched with a 1.5 M aqueous solution of Na₂SO₃ (60 mL). Then, the THF was evaporated in the rotavap and the remaining solution was diluted with H₂O (40 mL), washed with DCM (100 mL), acidified to pH = 1 with a 5% HCl aqueous solution and extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The tenth of the crude was separated and purified by flash chromatography (9 cm of height of silica gel, 100 mL of EtOAc and then EtOAc/MeOH 80/20) to yield title compound **19a** (98 mg, which mathematically means a total yield of 79%). The non-purified crude was consumed in the synthesis of THP **20a**.³⁹²

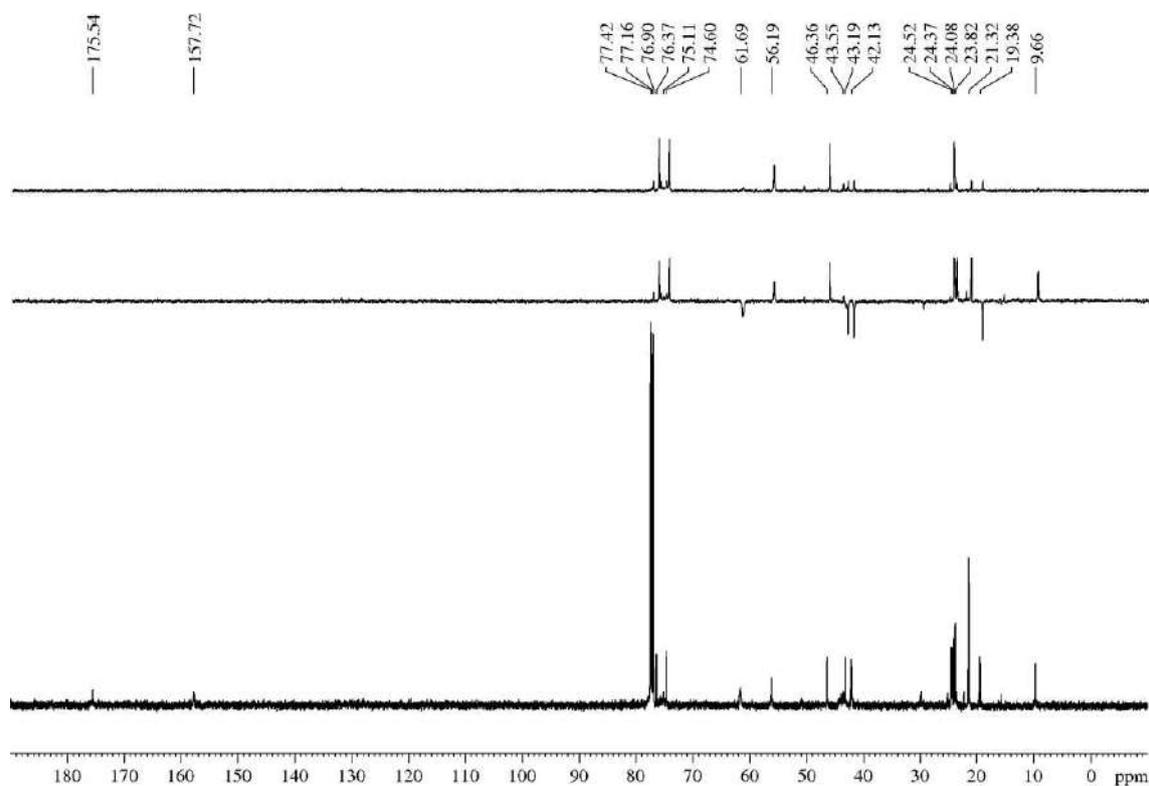
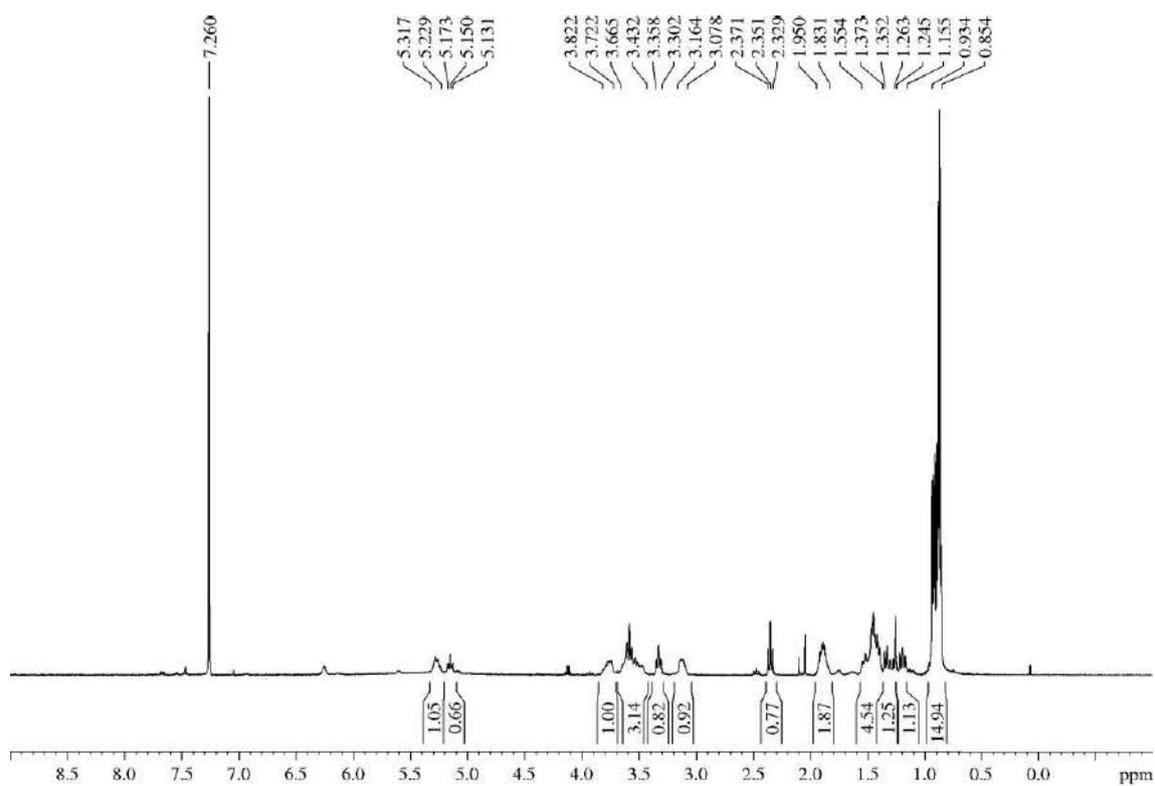
Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.24 (EtOAc), 0.38 (EtOAc/HOAc 95/5), 0.39 (EtOAc/MeOH 90/10), 0.54 (EtOAc/MeOH 80/20), 0.75 (DCM/MeOH 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.85-0.93 (m, 15H, 5xCH₃), 1.16-1.25 (m, 1H, 1x(CH₃)₂CHCH₂), 1.26-1.35 (m, 1H, 1x(CH₃)₂CHCH₂), 1.37-1.55 (m, 5H, H₅, 1xH_{1'}, 2xH_{1''}, 1xH_{1'''}), 1.83-1.95 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 2.35 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, H₃), 3.08-3.16 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.30-3.36 (m, 1H, H₆), 3.43-3.67 (m, 3H, H₂, 1xNCH₂CH₂OH, 1xNCH₂CH₂OH), 3.72-3.82 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 5.15 (dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz, 1H, H₄), 5.23-5.32 (m, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.7 (q, C_{2'''}), 19.4 (t, C_{1'''}), 21.3 (q, 2C, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 23.8 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.4 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.5 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 42.1 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 43.2 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 43.6 (t, NCH₂CH₂OH), 46.4 (d, C₅), 56.2 (d, C₃), 61.7 (t, NCH₂CH₂OH), 75.1 (d, C₄), 76.4 (d, C₆), 76.6 (d, C₂), 157.7 (s, OC(O)NH), 175.5 (s, CO₂H).

³⁹² Experimental procedure adapted from Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070-4072 (ref. 242).

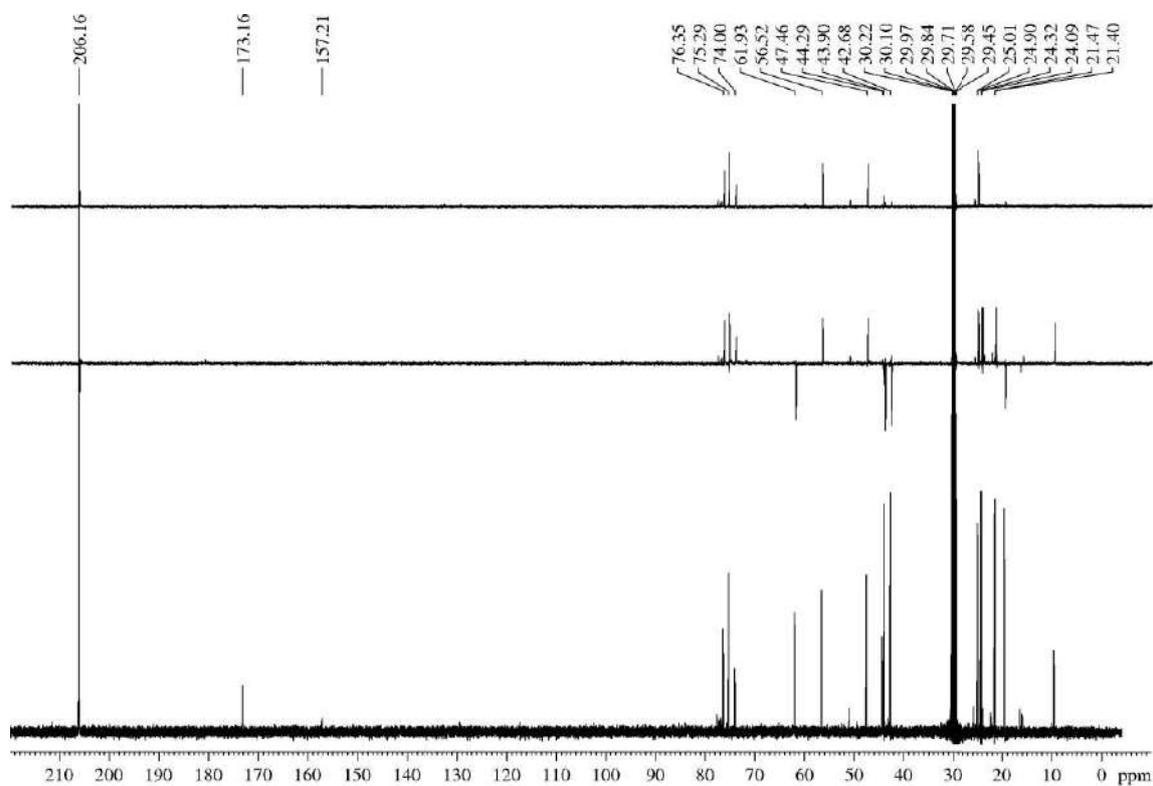
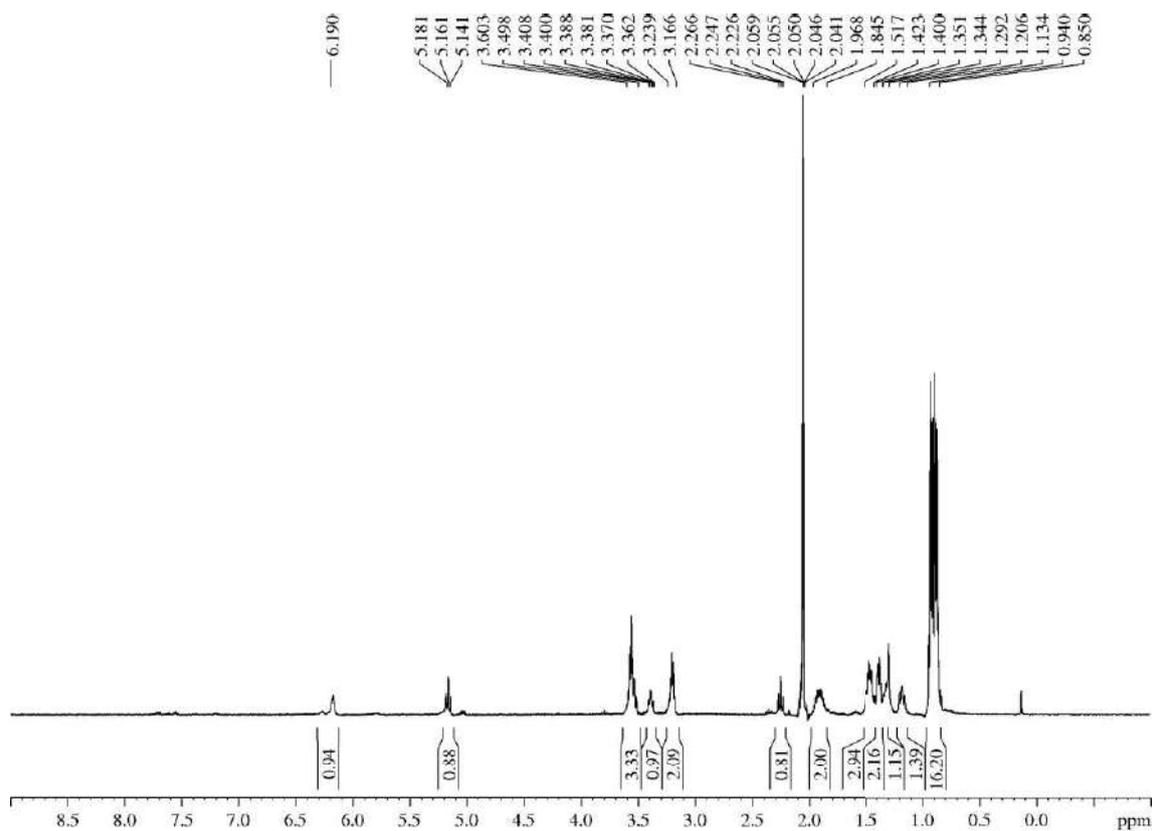


¹H-NMR (500 MHz, δ , (D₃C)₂CO): 0.85-0.94 (m, 15H, 5xCH₃), 1.13-1.21 (m, 1H, H_{1'}), 1.29-1.34 (m, 1H, H₅), 1.35-1.40 (m, 2H, H_{1''}), 1.42-1.52 (m, 3H, 1xH_{1'}, 2x H_{1''}), 1.85-1.97 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 2.25 (dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz, 1H, H₃), 3.17-3.24 (m, 2H, NCH₂CH₂OH), 3.39 (td, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H, H₆), 3.50-3.60 (m, 3H, H₂, NCH₂CH₂OH), 5.16 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, H₄), 6.19 (br s, 1H, NH).

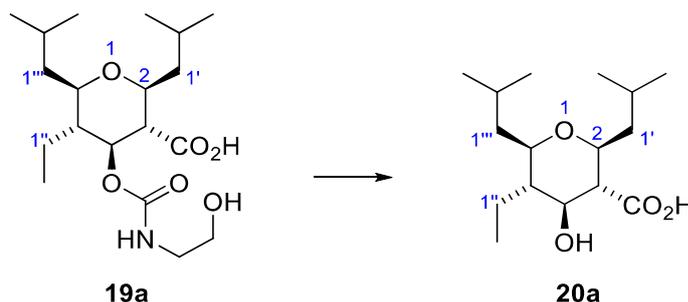
¹³C-NMR (125 MHz, δ , (D₃C)₂CO): 9.5 (q, C_{2''}), 19.5 (t, C_{1''}), 21.4 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 21.5 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.3 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.90 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 25.01 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 42.7 (t, C_{1''}), 43.9 (t, C_{1'}), 44.3 (t, NCH₂CH₂OH), 47.5 (d, C₅), 56.5 (d, C₃), 61.9 (t, NCH₂CH₂OH), 74.0 (d, C₄), 75.3 (d, C₂), 76.4 (d, C₆), 157.2 (s, OC(O)NH), 173.2 (s, CO₂H).

MS (EI) m/z (relative intensity): 344 (M – Et)⁺ (1), 343 (M – 1 – Et)⁺ (4), 316 (M – *i*-Bu)⁺ (4), 287 (M – *i*-Bu – Et)⁺ (4), 269 (M – carbamate)⁺ (34), 229 (M – 1 – 2 *i*-Bu – Et)⁺ (13), 223 (M – 1 – carbamate – CO₂H)⁺ (20), 211 (M – 1 – *i*-Bu – carbamate)⁺ (100), 155 (M – carbamate – 2 *i*-Bu)⁺ (27), 126 (M – 2 *i*-Bu – carbamate – 2 Et)⁺ (28), 110 (M – 2 *i*-Bu – carbamate – CO₂H)⁺ (17).

HRMS: calcd for C₁₇H₂₉NO₆ [(M – 1 – Et)⁺]: 343.1995, found 343.1987; calcd for C₁₂H₁₉O₃ [(M + 1 – *i*-Bu – carbamate)⁺]: 211.1334, found 211.1339.



5.3.13.7.- (2*S,3*R**,4*S**,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylic acid (**20a**)**



Non-purified THP **19a** (950 mg, 2.55 mmol approx.) was dissolved in a 3/1/1 mixture of THF/MeOH/H₂O (35 mL, 0.07 M) and LiOH·H₂O (251 mg, 5.87 mmol, 2.3 equiv) was added. After being stirred at rt for 22 h, an aliquot was taken, diluted with a small amount of EtOAc and treated with a few drops of a 5% HCl aqueous solution. TLC analysis of the treated aliquot revealed no changes in the starting material, hence an additional amount of LiOH·H₂O (1.42 g, 33.17 mmol, 13 equiv) was added, and the reaction mixture was heated at 80 °C for 26 h. After that, TLC of a new treated aliquot revealed full conversion of the starting material. The organic solvents were removed in the rotavap, and then the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), and when the huge emulsion disappeared, the organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, 600 mL of EtOAc/MeOH 98/2 followed by 600 mL of EtOAc/MeOH 90/10 and 600 mL of EtOAc/MeOH 80/20) to yield title compound **20a** (546 mg, 75%).³⁹³

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.28 (EtOAc), 0.46 (EtOAc/MeOH 95/5), 0.53 (EtOAc/HOAc 97.5/2.5), 0.69 (EtOAc/HOAc 95/5).

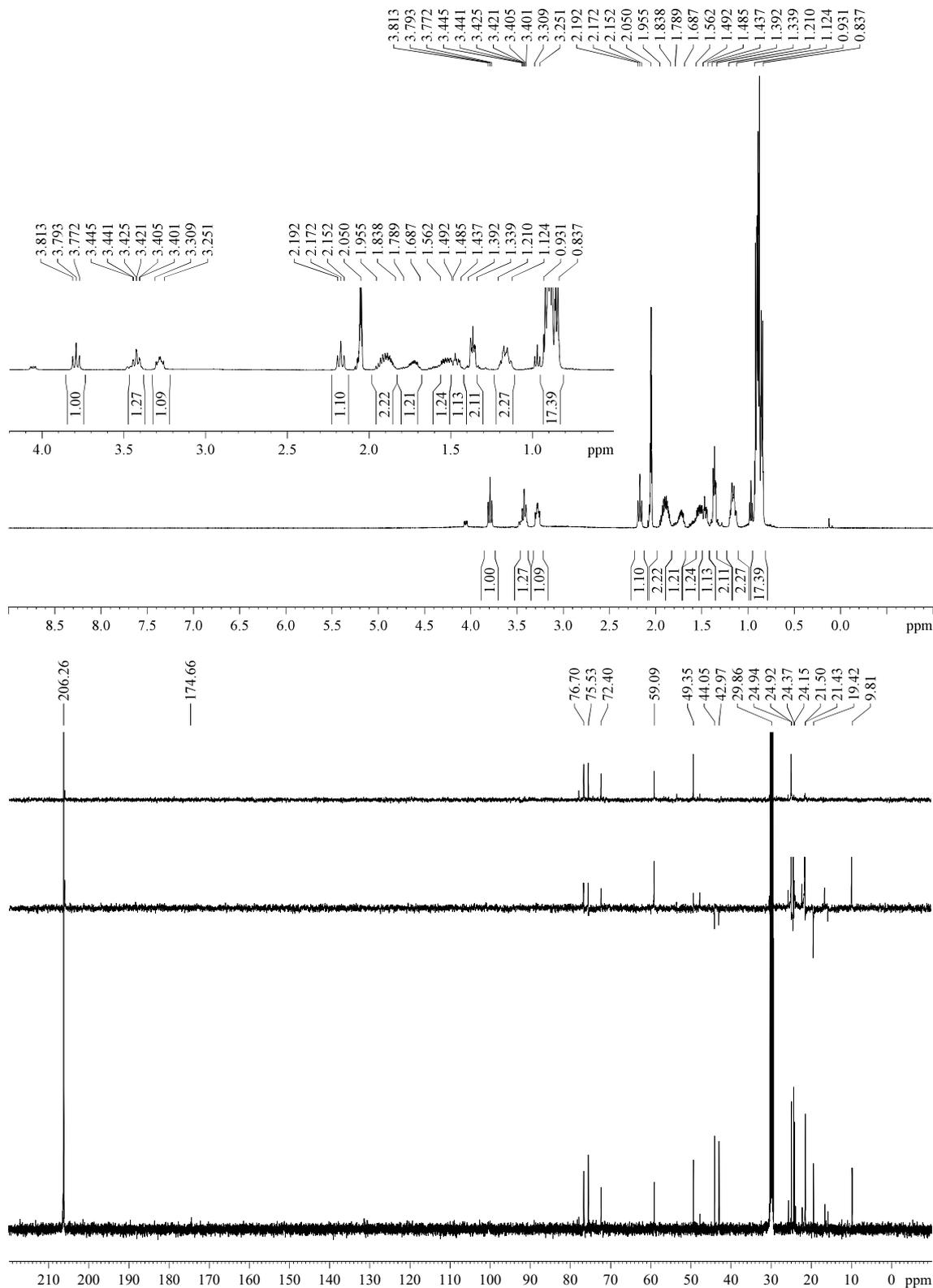
¹H-NMR (500 MHz, δ, (D₃C)₂CO): 0.84-0.93 (m, 15H, 5xCH₃), 1.12-1.21 (m, 2H, H₅, 1x(CH₃)₂CHCH₂), 1.34-1.39 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.44-1.49 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.49-1.56 (m, 1H, H_{1''}), 1.69-1.79 (m, 1H, H_{1'''}), 1.84-1.96 (m, 2H, (CH₃)₂CHCH₂), 2.17 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H, H₃), 3.25-3.31 (m, 1H, H₆), 3.42 (td, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H₂), 3.79 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, (D₃C)₂CO): 9.8 (q, C_{2''}), 19.4 (t, C_{1''}), 21.4 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 21.5 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.2 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.4 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.92 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.94 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 43.0 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 44.1 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 49.4 (d, C₅), 59.1 (d, C₃), 72.4 (d, C₄), 75.5 (d, C₂), 76.7 (d, C₆), 174.7 (s, CO₂H).

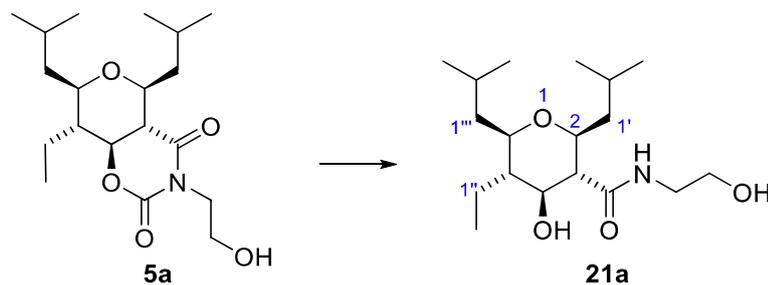
³⁹³ THP **20a** shows decreasing solubility in deuterated solvents according to the following order: DMSO-d₆ >> acetone-d₆ > MeOD >> CDCl₃ > C₆D₆ >>> D₂O (totally insoluble). Experimental procedure adapted from Kende, A. S.; Kawamura, K.; DeVita, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070-4072.

MS (EI) m/z (relative intensity): 268 ($M - H_2O$)⁺ (18), 240 ($M - 1 - CO_2H$)⁺ (2), 229 ($M - i\text{-Bu}$)⁺ (49), 211 ($M - i\text{-Bu} - H_2O$)⁺ (28), 182 ($M - 2 - i\text{-Bu} - CO_2H$)⁺ (13), 173 ($M + 1 - 2 i\text{-Bu}$)⁺ (17).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{28}O_3$ [$(M - H_2O)^+$]: 268.2038, found 268.2034.



5.3.13.8.- (2*S,3*R**,4*S**,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-4-hydroxy-*N*-(2-hydroxyethyl)-2,6-diisobutyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxamide (**21a**)**



To a solution of bicycle **5a** (162 mg, 0.46 mmol) in MeOH (3.3 mL, 0.14 M) was added MeSO₃H (0.02 mL, 0.32 mmol, 0.7 equiv) and the mixture was heated at 60 °C for 8 h. After that, it was allowed to warm to rt and Ba(OH)₂·8H₂O (432 mg, 1.37 mmol, 3 equiv) was added. Then, the mixture was heated again at 60 °C for an extra 2 h and next was cooled to rt. A 1 M aqueous solution of HCl (5 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, EtOAc) to yield title compound **21a** (89 mg, 60%).³⁹⁴

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.33 (DCM/MeOH 90/10), 0.51 (EtOAc/HOAc 95/5).

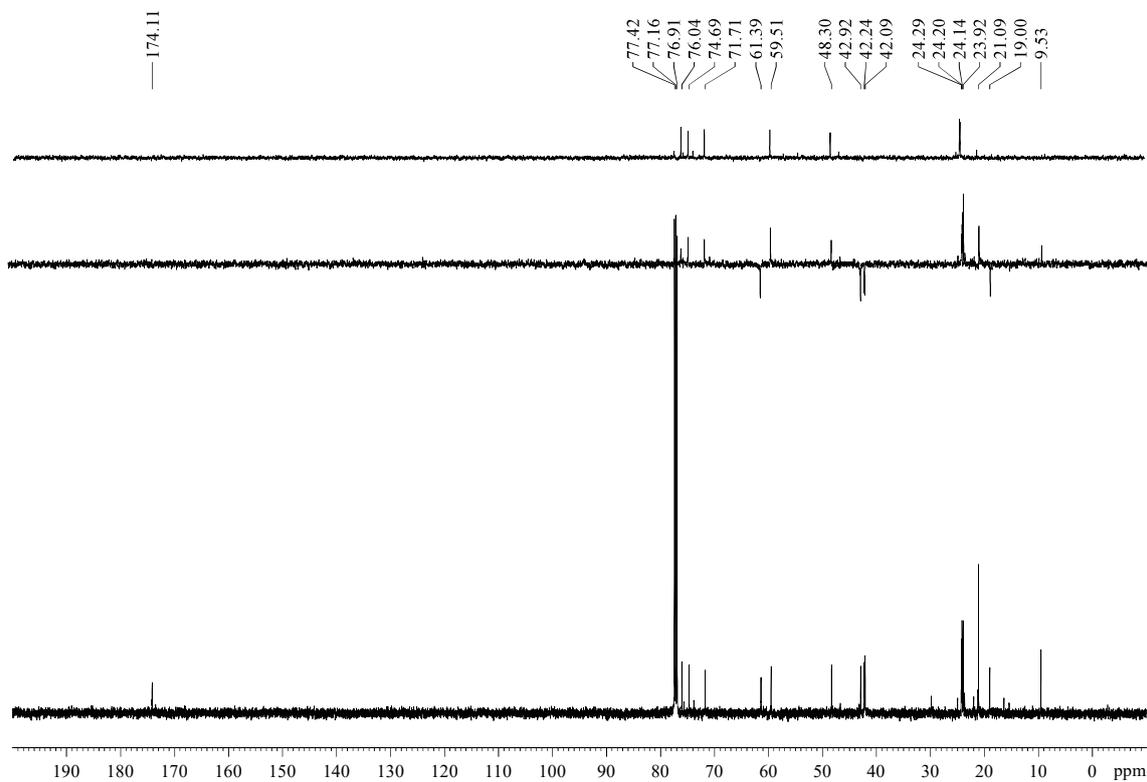
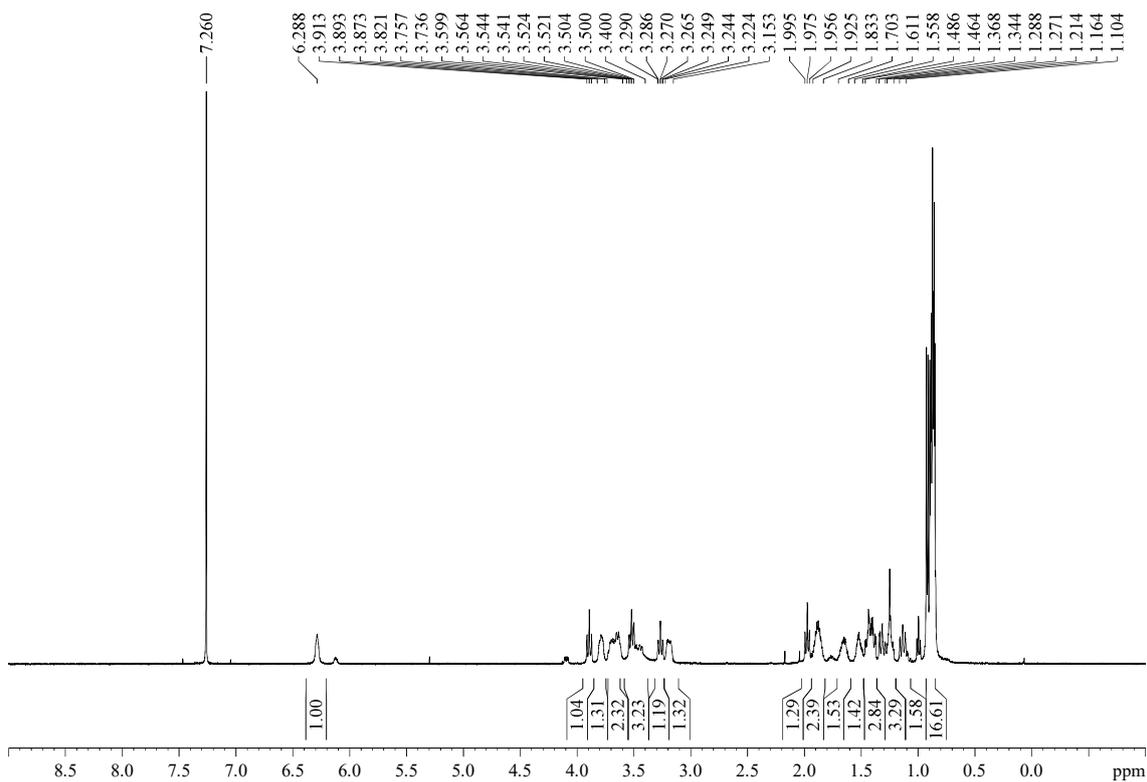
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.85-0.93 (m, 15H, 5xMe), 1.10-1.16 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.21-1.27 (m, 2H, H₅, (CH₃)₂CHCH₂), 1.29-1.39 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.37-1.46 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂), 1.49-1.56 (m, 1H, H_{1''}), 1.61-1.70 (m, 1H, H_{1''}), 1.83-1.93 (m, 2H, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 1.98 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₃), 3.15-3.22 (m, 1H, NCH₂CH₂OH), 3.27 (td, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H, H₆), 3.40-3.56 (m, 2H, 2xOH), 3.52 (td, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H, H₂), 3.60-3.74 (m, 2H, 1xNCH₂CH₂OH, 1xNCH₂CH₂OH), 3.76-3.82 (m, 1xNCH₂CH₂OH), 3.89 (dd, *J* = 10.1, 10.1 Hz, 1H, H₄), 6.29 (br s, 1H, NH).

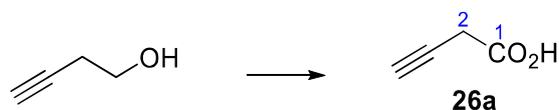
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.5 (q, C_{2''}), 19.0 (t, C_{1''}), 21.1 (q, 2x(CH₃)₂CHCH₂), 23.9 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.1 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.2 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.3 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 42.1 (t, NCH₂CH₂OH), 42.3 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 42.9 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 48.3 (d, C₅), 59.5 (d, C₃), 61.4 (t, NCH₂CH₂OH), 71.7 (d, C₄), 74.7 (d, C₂), 76.0 (d, C₆), 174.1 (s, C₃CONH).

MS (EI) m/z (relative intensity): 330 (M + 2)⁺ (1), 328 (M)⁺ (1), 312 (M - OH)⁺ (1), 311 (M - H₂O)⁺ (2), 298 (M - CH₂OH)⁺ (1), 272 (M - *i*-Bu)⁺ (8), 227 (M - *i*-Bu - CH₂CH₂OH)⁺ (2), 216 (M + 1 - 2 *i*-Bu)⁺ (100), 188 (M + 2 - 2 *i*-Bu - Et)⁺ (16).

HRMS: calcd for C₁₈H₃₄NO₄ [(M)⁺]: 328.2488, found 328.2497.

³⁹⁴ Experimental procedure adapted from Papillon, J. P. N.; Taylor, R. J. K.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 119-122 (ref. 255).



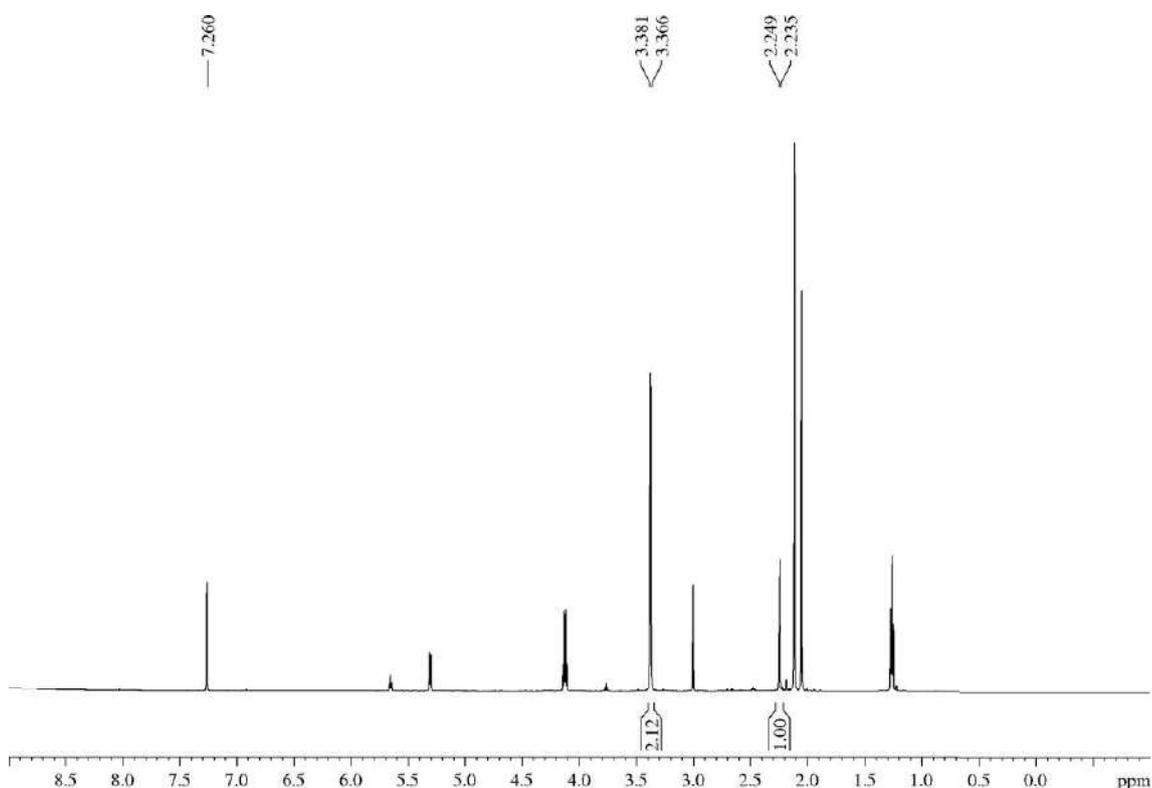
5.3.14.- Description of the β,γ -unsaturated carboxylic acids **26**5.3.14.1.- But-3-ynoic acid (**26a**)

A solution of but-3-yn-1-ol (5 mL, 64.67 mmol)³⁹⁵ in acetone (65 mL, 1 M) was dropwise added to an ice-cooled solution of CrO₃ (12.92 g, 129.34 mmol, 1 equiv) in a 5 M solution of H₂SO₄ (162 mL, 0.4 M). The mixture was allowed to warm to rt and, after 5 h, propan-2-ol (5 mL, 65.39 mmol) was added (to reduce rests of CrO₃ via oxidation to acetone) and the mixture was stirred for 1 h. After that, the mixture was poured into a separatory funnel with a 1/1 mixture of EtOAc/H₂O (300 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 x 150 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 x 500 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield carboxylic acid **26a** (2.24 g, 41%). All data was consistent with that previously reported.³⁹⁶

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.24 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl₃): 2.24-2.25 (m, 1H, H₄), 3.37-3.38 (m, 2H, H₂).



³⁹⁵ Notify that 1 equiv of the substrate needs to be oxidized to aldehyde and then to the desired carboxylic acid.

³⁹⁶ Commercial product with CAS 2345-51-9. Experimental procedure adapted from the following reference, where it is also described the product: Manley, D. W.; Walton, J. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5394-5397 (page S3).

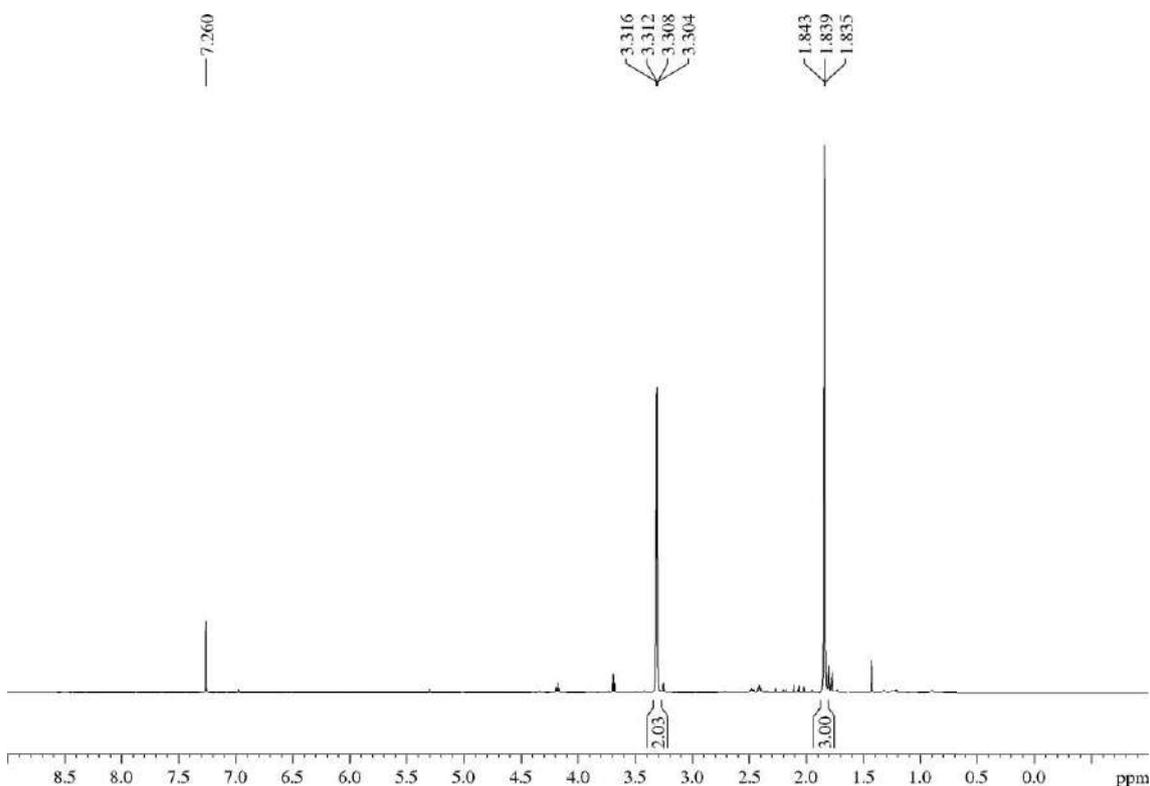
5.3.14.2.- Pent-3-ynoic acid (**26b**)

A solution of pent-3-yn-1-ol (1 mL, 10.73 mmol) in acetonitrile (21 mL, 0.5 M) was dropwise added to a previously prepared ice-cooled solution of $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (32 mg, 0.11 mmol, 0.01 equiv), a 65% solution of HNO_3 (0.15 mL, 2.15 mmol, 0.2 equiv) and NaIO_4 (5.05 g, 23.61 mmol, 2.2 equiv) in H_2O (11 mL, 1 M). The mixture was allowed to warm and was stirred for 41 h. After that, the mixture was filtered over a Celite® pad, washed with Et_2O (1 L) and concentrated. The aqueous residue was extracted with Et_2O (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to yield desired carboxylic acid **26b** (896 mg, 85%).³⁹⁷

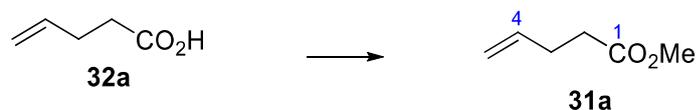
Appearance: yellowish solid.

R_F: 0.27 (DCM/MeOH 90/10).

¹H-NMR (600 MHz, δ , CDCl_3): 1.84 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H, H_5), 3.37-3.38 (dt, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 2H, H_2).



³⁹⁷ Commercial product with CAS 36781-65-4, also described in Gorske, B. C.; Mbofana, C. T.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4318-4321 (page S8). Experimental procedure adapted from Šmejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 311-315 (ref. 142).

5.3.15.- Description of the γ,δ -unsaturated carbonyl compounds **31**5.3.15.1.- Methyl pent-4-enoate (**31a**)

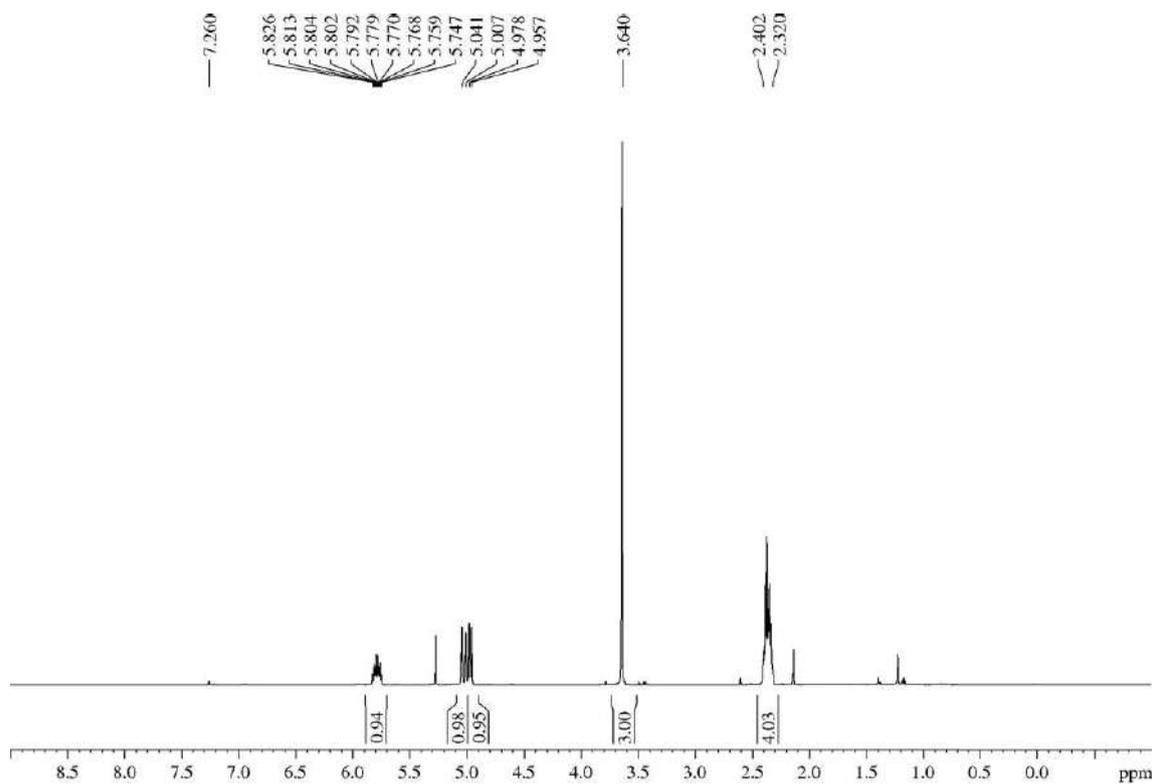
To a solution of pent-4-enoic acid (1 mL, 9.60 mmol) in acetone (19 mL, 0.5 M) was sequentially added K_2CO_3 (6.64 g, 48 mmol, 5 equiv) and MeI (0.75 mL, 11.52 mmol, 1.2 equiv), and the reaction mixture was heated at 56 °C for 6 h. After that, it was cooled to rt and a 1 M solution of HCl (114 mL) was added. The aqueous layer was saturated with NaCl and extracted with Et_2O (4 x 100 mL), and then the combined organic layers were washed with brine (400 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and carefully concentrated (volatile product) to yield ester **31a** (1.91 g, 87%).³⁹⁸

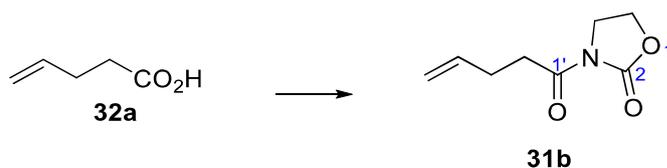
Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl_3): 2.32-2.40 (m, 4H, H_2 , H_3), 3.64 (s, 3H, CO_2Me), 4.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H_5), 5.02 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_5), 5.79 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H_4).

³⁹⁸ Commercial product with CAS 818-57-5. Experimental procedure adapted from Falek, J. R.; Kumar, P. S.; Reddy, Y. K.; Zou, G.; Capdevilla, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7211-7212 (ref. 262).



5.3.15.2.- 3-(Pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (31b)

Carboxylic acid **32a** (1 mL, 9.60 mmol) was submitted to the general procedure for the synthesis of the *N*-acyl oxazolidin-2-ones and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 80/20), compound **31b** (1.71 g, 53%).

Appearance: yellowish oil.

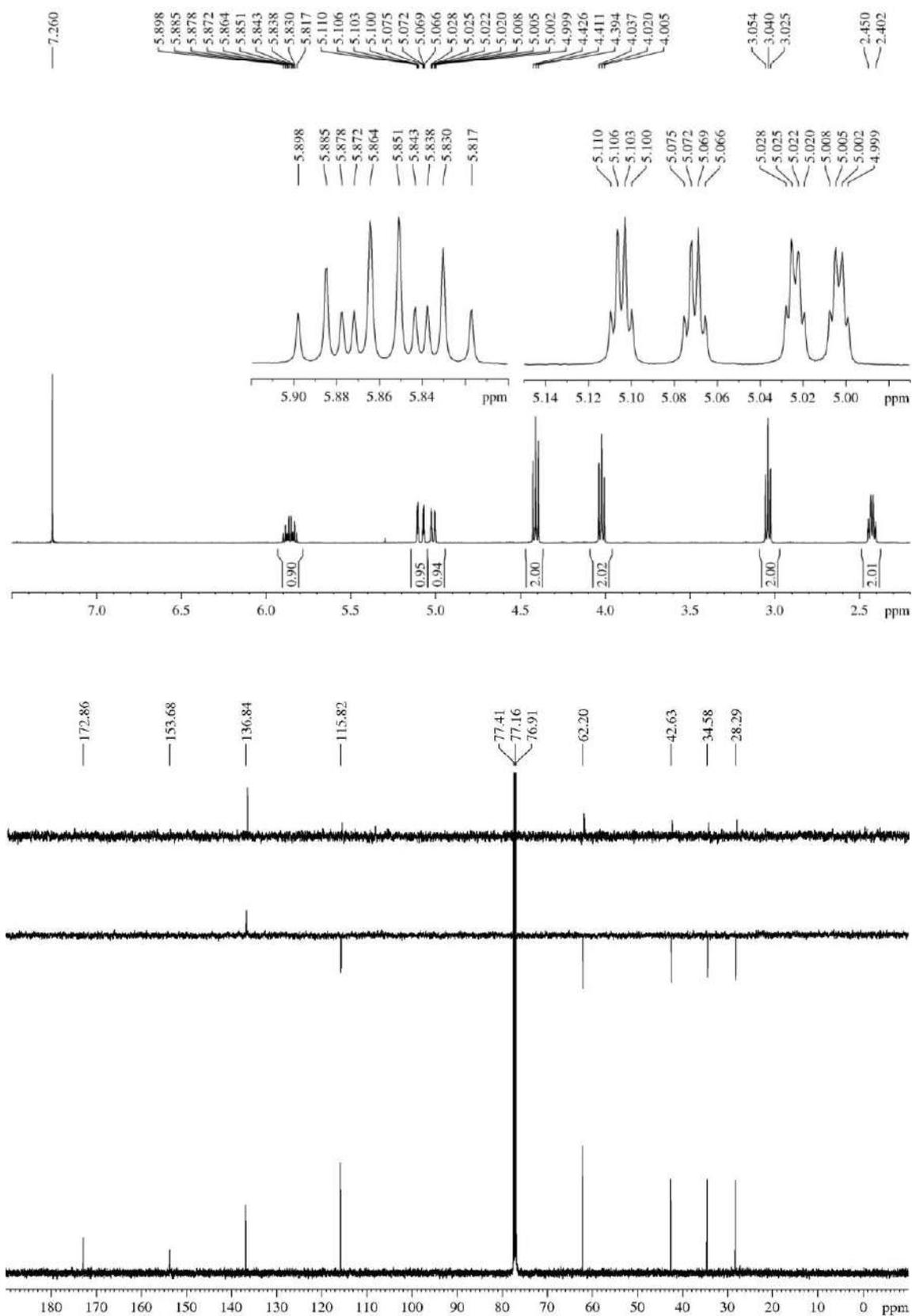
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

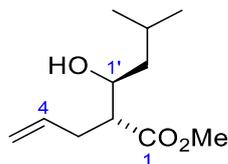
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 2.40-2.45 (m, 2H, H_{3'}), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{2'}), 4.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₄), 4.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₅), 5.01 (ddt, *J* = 10.2, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H_{5'}), 5.10 (ddt, *J* = 17.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H, H_{5'}), 5.86 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.6 Hz, 1H, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 28.3 (t, C_{3'}), 34.6 (t, C_{2'}), 42.6 (t, C₄), 62.2 (t, C₅), 115.8 (t, C_{4'}), 136.8 (d, C_{5'}), 153.7 (s, C₂), 172.9 (s, C_{1'}).

MS (EI) m/z (relative intensity): 169 (M)⁺ (6), 88 (69), 82 (100), 55 (65).

HRMS: calcd for C₈H₁₁NO₃ [(M)⁺]: 169.0739, found 169.0741.



5.3.16.- Description of the aldols **27**5.3.16.1.- Methyl (2*R**,3*S**)-2-allyl-3-hydroxy-5-methylhexanoate (**27a**)³⁹⁹

Ester **31a** (539 mg, 4.73 mmol) was submitted to the general procedure for the LDA-based aldol additions and yielded an inseparable 1.9/1 mixture of the *syn/anti* aldols (65:35 dr).⁴⁰⁰ Purification by flash chromatography (28 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), allowed the isolation of that mixture of aldols **27a** (521 mg, 55%).

Appearance: yellowish oil.

R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 70/30), 0.75 (*n*-hexane/EtOAc 20/80).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃):⁴⁰¹ 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.14-1.28 (m, 1H, H₂'), 1.36-1.48 (m, 1H, H₂'), 1.77-1.88 (m, 1H, H₃'), 2.28-2.56 (m, 3H, H₂, 2xH₃), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), **3.71 (s, 3H, CO₂Me)**, **3.75-3.81 (m, 1H, H₁')**, 3.89-3.94 (m, 1H, H₁'), 5.00-5.13 (m, 2H, H₅), 5.72-5.83 (m, 1H, H₄).

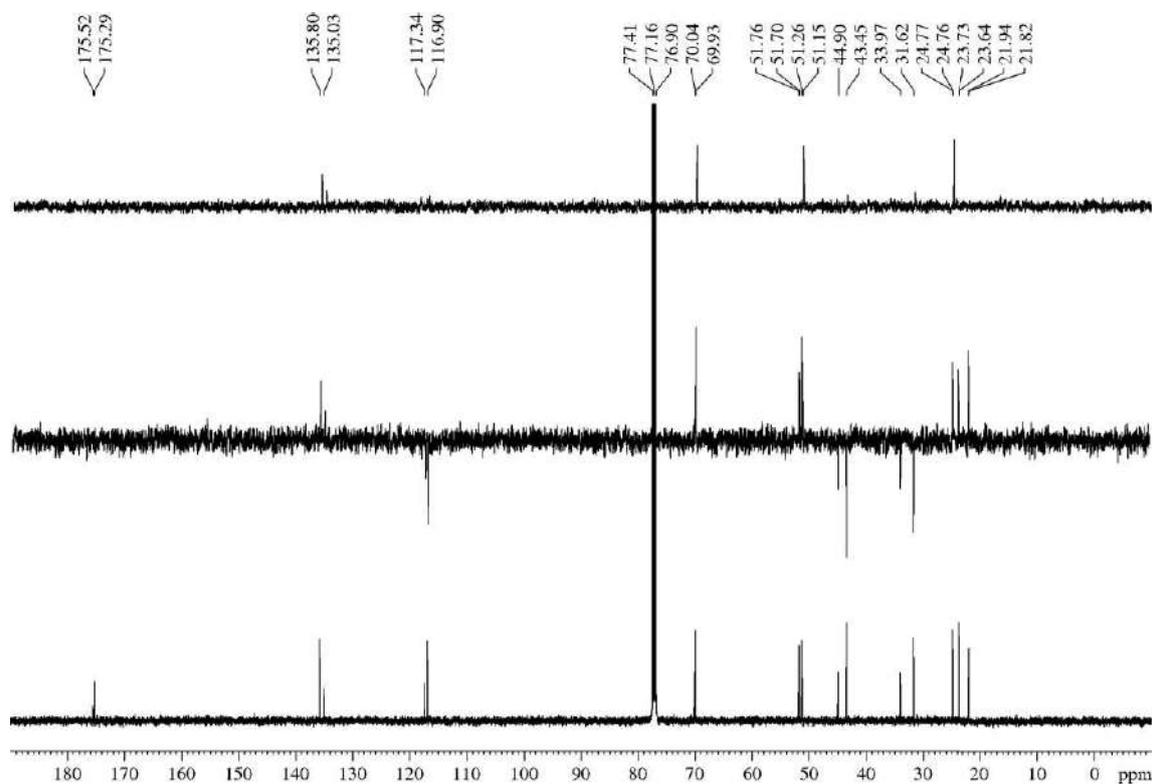
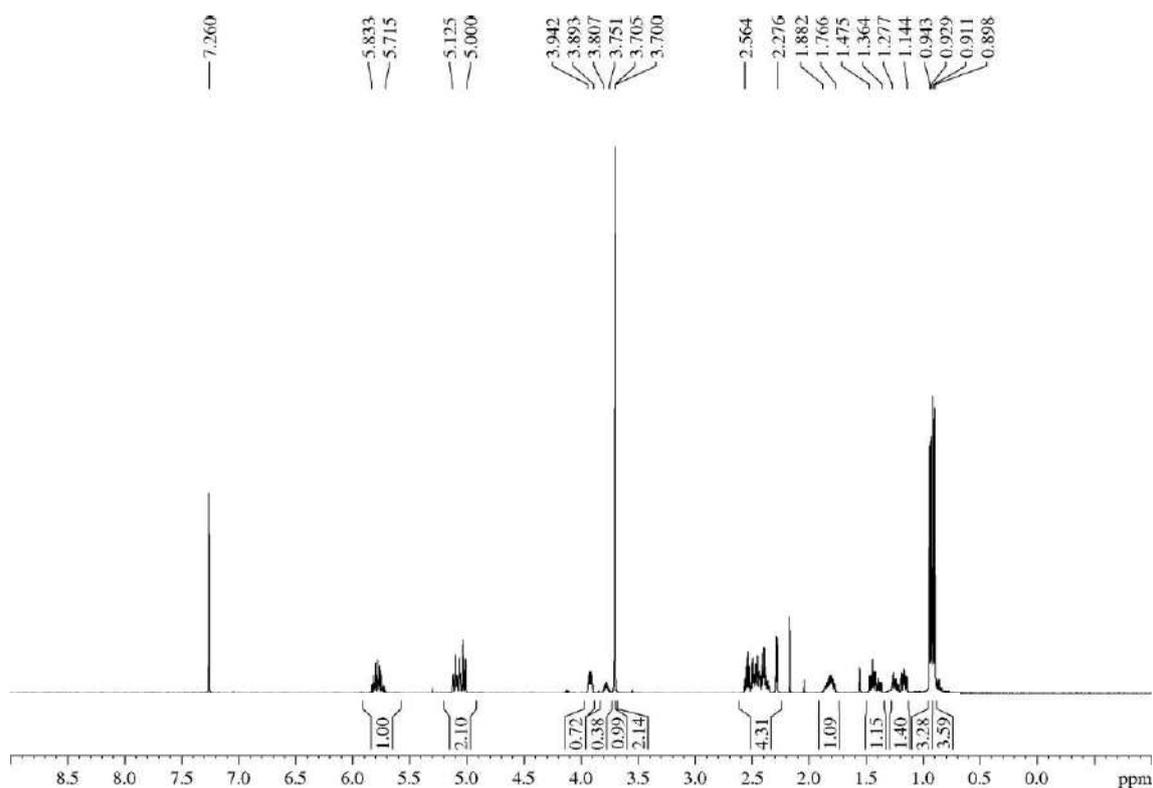
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 21.8 (q, CH(CH₃)₂), 21.9 (q, CH(CH₃)₂), 23.6 (q, CH(CH₃)₂), 23.7 (q, CH(CH₃)₂), 24.76 (d, CH(CH₃)₂), 24.77 (d, CH(CH₃)₂), 31.6 (t, C₃ or C₂'), 34.0 (t, C₃ or C₂'), 43.5 (t, C₃ or C₂'), 44.9 (t, C₃ or C₂'), 51.2 (d, C₂), 51.3 (d, C₂), 51.7 (q, CO₂Me), 51.8 (q, CO₂Me), 69.9 (d, C₁'), 70.0 (d, C₁'), 116.9 (t, C₅), 117.3 (t, C₅), 135.0 (d, C₄), 135.8 (d, C₄), 175.3 (s, C₁), 175.5 (s, C₁).

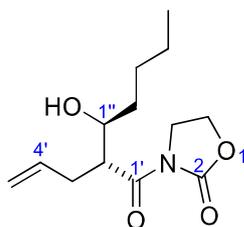
HRMS: calcd for C₁₁H₂₀O₃Na [(M + Na)⁺]: 223.1310, found 223.1314.

³⁹⁹ According to the IUPAC name, the main chain attached to C₂ is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.

⁴⁰⁰ At this moment, we were not able to identify signals from one or other isomer, but according to previous results we supposed that the most abundant aldol was that with stereochemistry *syn*. This supposition was confirmed after the Prins cyclization of the mixture to yield **28a-Cl**.

⁴⁰¹ Signals highlighted in bold and italic correspond to the minority *anti*-isomer.



5.3.16.2.- 3-((2*R**,3*S**)-2-Allyl-3-hydroxyheptanoyl)oxazolidin-2-one (27b)⁴⁰²

N-acyl oxazolidin-2-one **31b** (245 mg, 1.45 mmol) was submitted to the general procedure for the aldol addition and yielded, after purification by flash chromatography (21 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 50/50), compound **27b** (296 mg, 85%).

Appearance: yellowish oil.

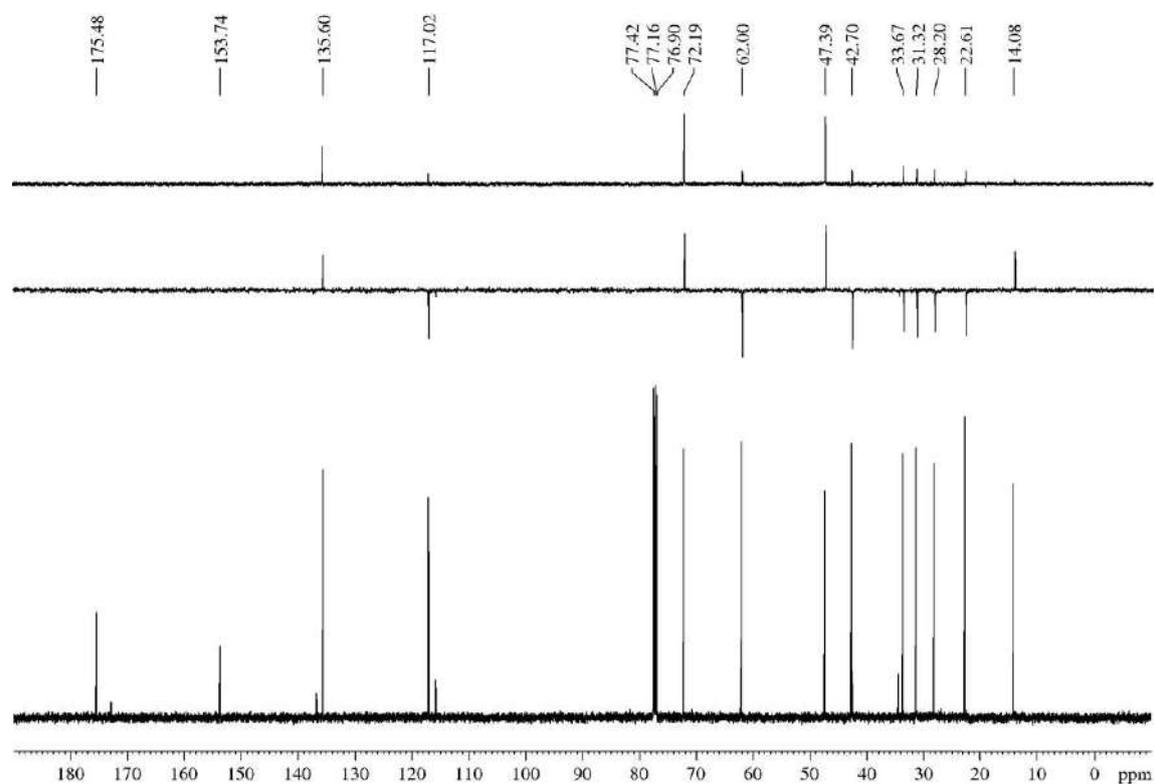
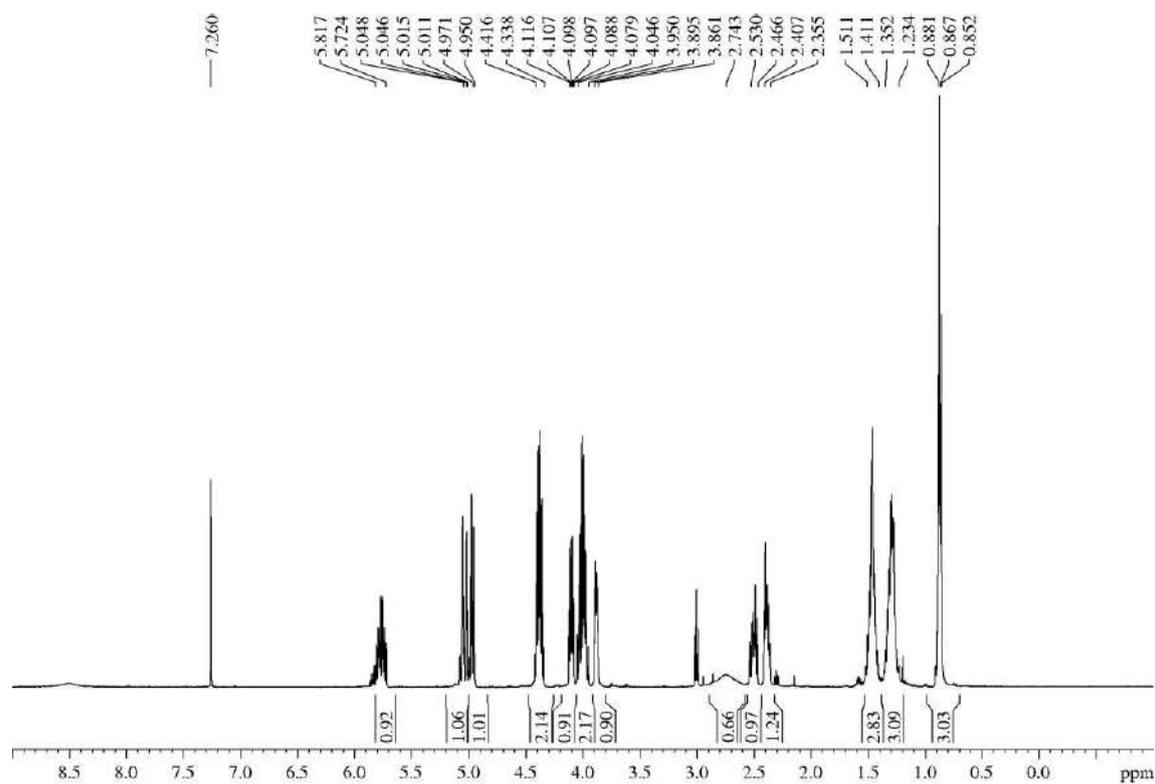
R_F: 0.33 (*n*-hexane/EtOAc 50/50).

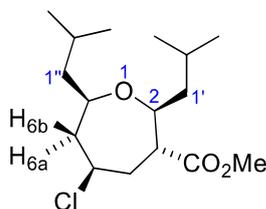
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{5''}), 1.23-1.35 (m, 3H, 1xH_{3''}, 2xH_{4''}), 1.41-1.51 (m, 3H, 2xH_{2''}, 1xH_{3''}), 2.36-2.41 (m, 1H, H_{3'}), 2.47-2.53 (m, 1H, H_{3'}), 2.74 (br s, 1H, OH), 3.86-3.90 (m, 1H, H_{1''}), 3.95-4.05 (m, 2H, H₄), 4.10 (dt, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H, H_{2'}), 4.34-4.42 (m, 2H, H₅), 4.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{5'}), 5.01 (dd, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, H_{5'}), 5.72-5.82 (m, 1H, H_{4'}).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 14.1 (q, C_{5''}), 22.6 (t, C_{4''}), 28.2 (t, C_{3''}), 31.3 (t, C_{3'}), 33.7 (t, C_{2''}), 42.7 (t, C₄), 47.4 (d, C_{2'}), 62.0 (t, C₅), 72.2 (d, C_{1''}), 117.0 (t, C_{5'}), 135.6 (d, C_{4'}), 153.7 (s, C₂), 175.5 (s, C_{1'}).

HRMS: calcd for C₁₃H₂₁NO₄Na [(M + Na)⁺]: 287.1368, found 278.1364.

⁴⁰² According to the IUPAC name, the main chain attached to C_{2'} is the chain which contains the OH group, instead of the chain which contains the olefin. However, to maintain the coherence with the majority of the aldol products synthesized, we preferred to number the chain which contains the olefin as the main chain.



5.3.17.- Description of oxepanes **28**5.3.17.1.- Methyl (2*S**,3*R**,5*R**,7*R**)-5-chloro-2,7-diisobutyloxepane-3-carboxylate (**28a-Cl**)

The 1.9/1 mixture of *syn/anti*-aldols **27a** (50 mg, 0.25 mmol) was submitted to the general procedure for the Fe(acac)₃/TMSCl-based Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (14 cm of height of silica gel, *n*-hexane/EtOAc 85/15), oxepane **28a-Cl** (28 mg, 37%, 74% based on recovered starting material, 79:21 dr).⁴⁰³

Appearance: yellowish oil (yellowish amorphous solid at -18 °C).

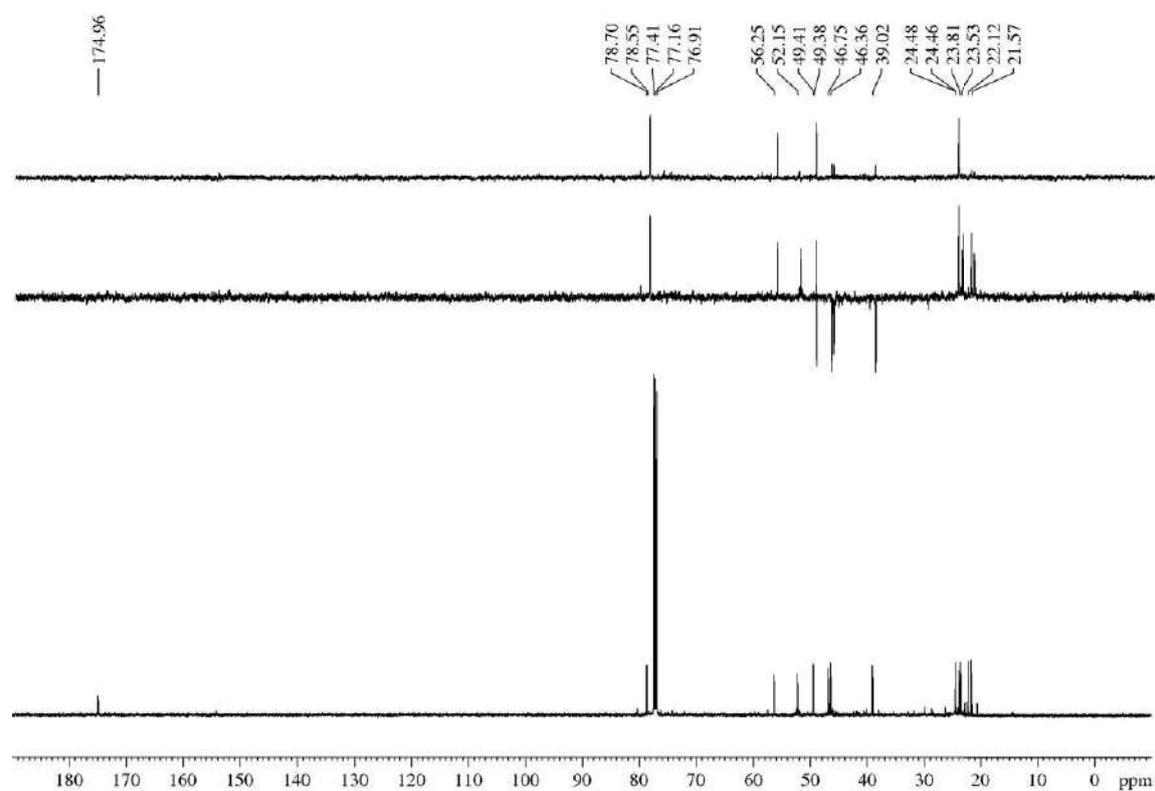
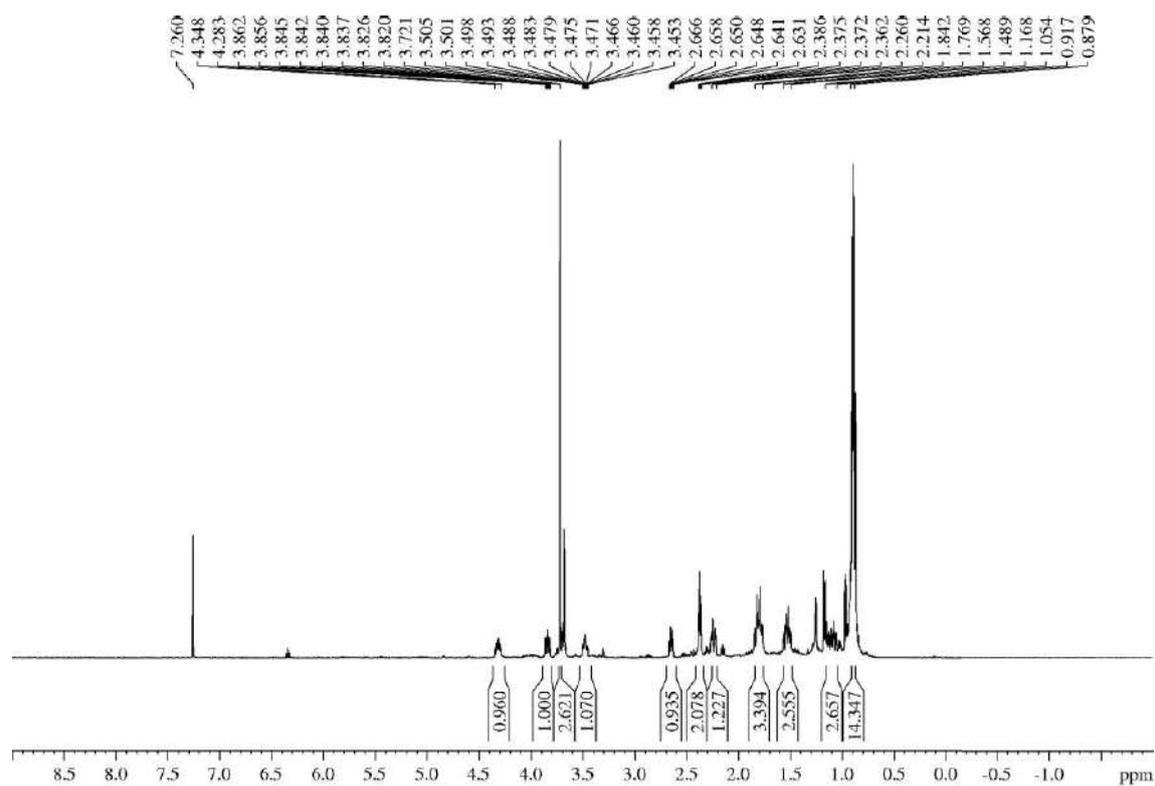
RF: 0.55 (*n*-hexane/EtOAc 80/20).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.88-0.92 (m, 12H, 4x(CH₃)₂CHCH₂), 1.05-1.17 (m, 2H, 1xH_{1'}, 1xH_{1''}), 1.49-1.57 (m, 2H, 1xH_{1'}, 1xH_{1''}), 1.77-1.84 (m, 3H, H_{6b}, H_{2'}, H_{2''}), 2.21-2.26 (m, 1H, H_{6a}), 2.37 (dd, *J* = 6.7, 5.4 Hz, 2H, H₄), 2.65 (dt, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H, H₃), 3.48 (dddd, *J* = 11.0, 8.8, 3.7, 2.5 Hz, 1H, H₇), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.84 (ddd, *J* = 11.0, 8.3, 3.0 Hz, 1H, H₂), 4.28-4.35 (m, 1H, H₅).

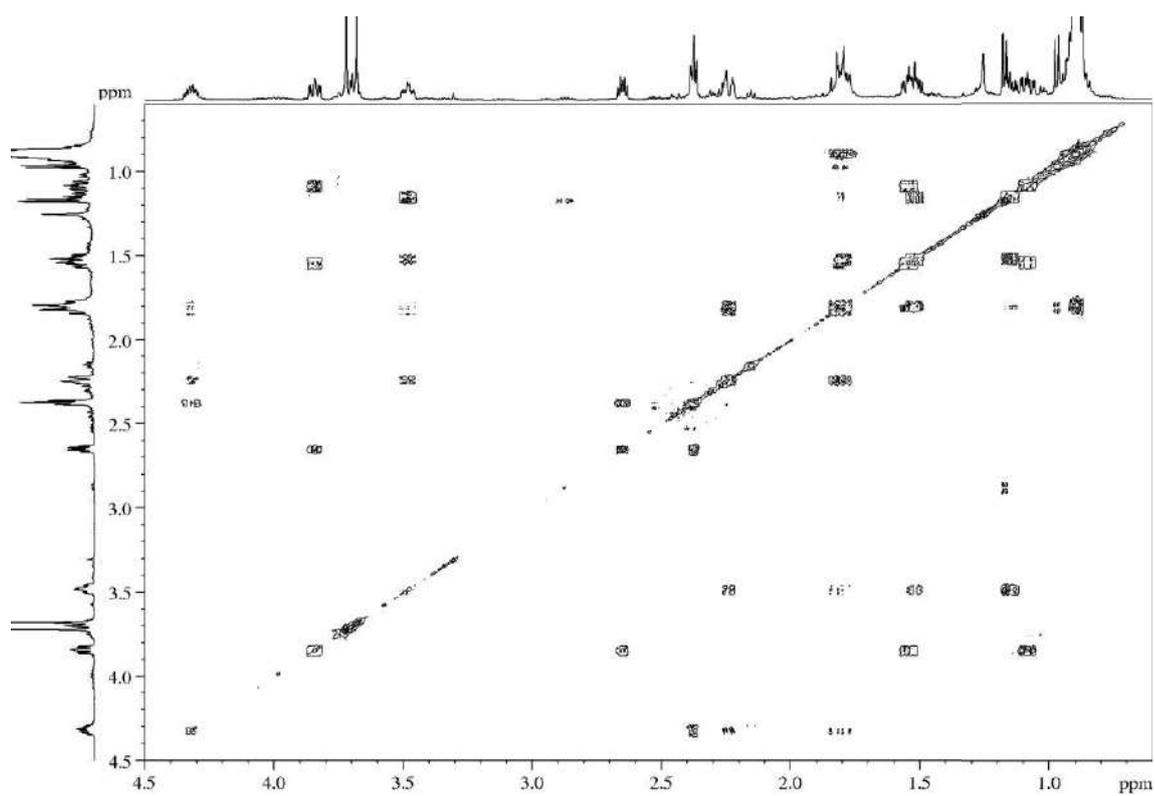
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 21.6 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 22.1 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 23.5 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 23.8 (q, (CH₃)₂CHCH₂), 24.46 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 24.48 (d, (CH₃)₂CHCH₂), 39.0 (t, C₄), 46.4 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 49.4 (t, (CH₃)₂CHCH₂), 52.2 (q, CO₂Me), 56.3 (d, C₅), 78.6 (d, C₇), 78.7 (d, C₂), 175.9 (s, CO₂Me).

HRMS: calcd for C₁₆H₃₀³⁵ClO₃ [(M + 1)⁺]: 305.1883, found 305.1887.

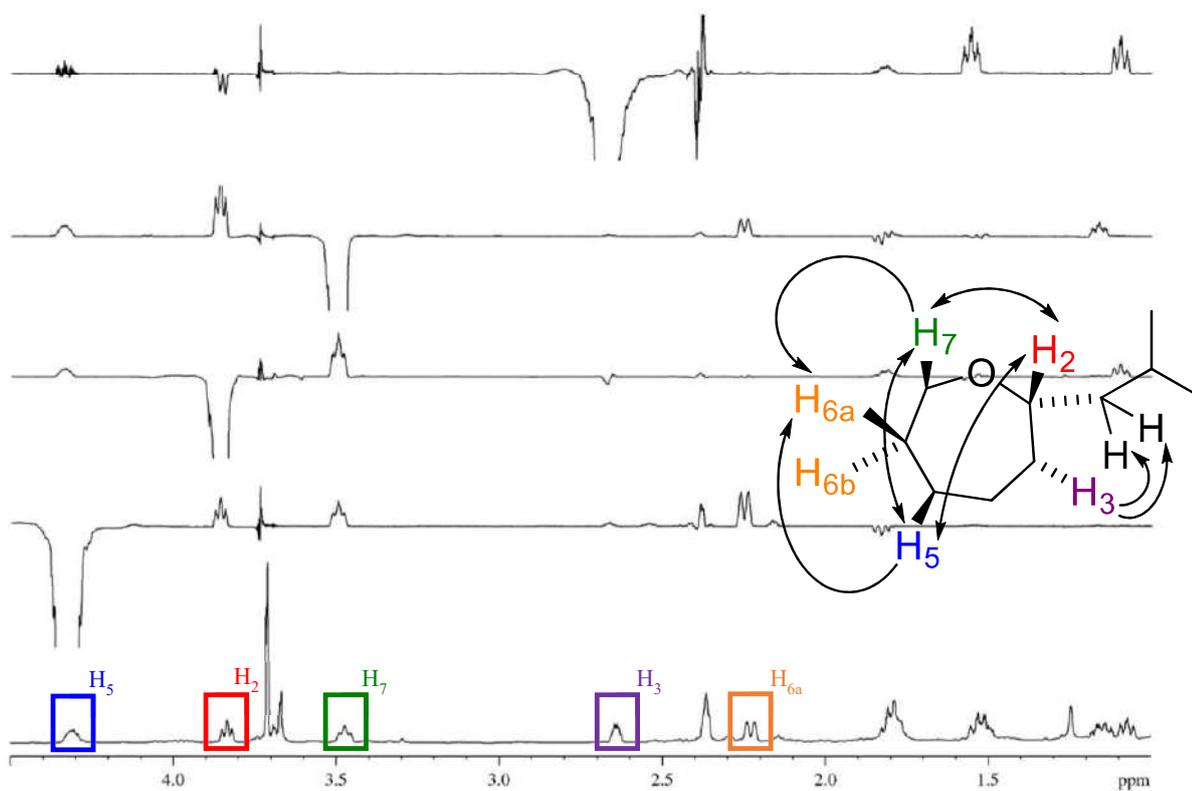
⁴⁰³ The recovered starting material was enriched in the *anti*-aldol.



COSY



Detailed GOESY



Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -2.0, max = 1000.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 2

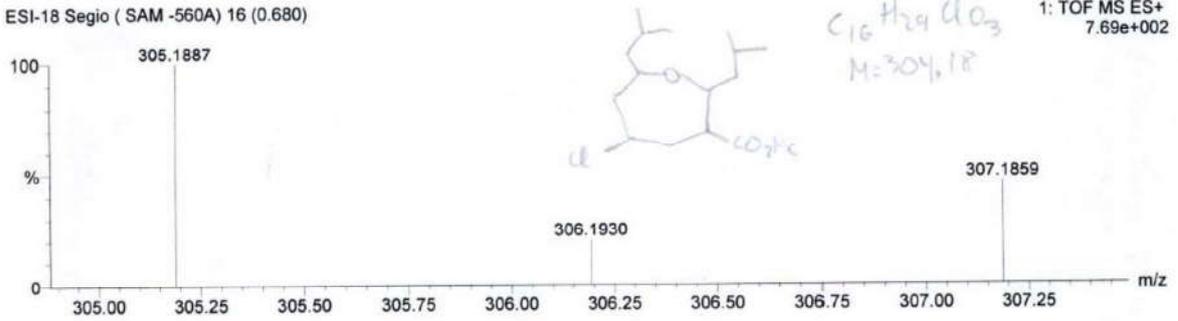
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

3717 formula(e) evaluated with 7 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-68 H: 0-150 N: 0-3 O: 0-60 Na: 0-1 35Cl: 0-1 37Cl: 0-1

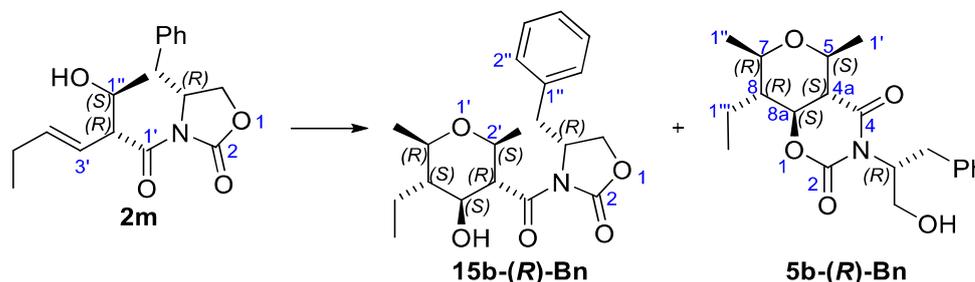
ESI-18 Segio (SAM -560A) 16 (0.680)



Minimum: 5.00
Maximum: 100.00

100.0 5.0 -2.0
1000.0

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
305.1887	100.00	305.1883	0.4	1.3	1.5	0.5	C16 H30 O3 35Cl (M+1) ⁺
		305.1881	0.6	2.0	7.5	1.0	C20 H26 O Na
306.1930	20.11	306.1924	0.6	2.0	-1.5	153.4	C12 H30 N3 O2 Na 35Cl
		306.1917	1.3	4.2	1.5	150.7	C14 H28 N O6
307.1859	45.90	307.1854	0.5	1.6	1.5	n/a	C16 H30 O3 37Cl
		307.1869	-1.0	-3.3	1.5	n/a	C13 H27 N2 O6
		307.1845	1.4	4.6	-1.5	n/a	C11 H28 N2 O6 Na

5.3.18.- Description of the 3-(*N*-acyl oxazolidin-2-one)-THPs **15**5.3.18.1.- (*R*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15b-(R)-Bn**)

For detailed procedure, see section “5.3.4.3.- (4*aS*,5*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8-Ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydropyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*,7*H*)-dione (**5b-(R)-Bn**)”.

Appearance: thick colourless oil.

R_F: 0.43 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

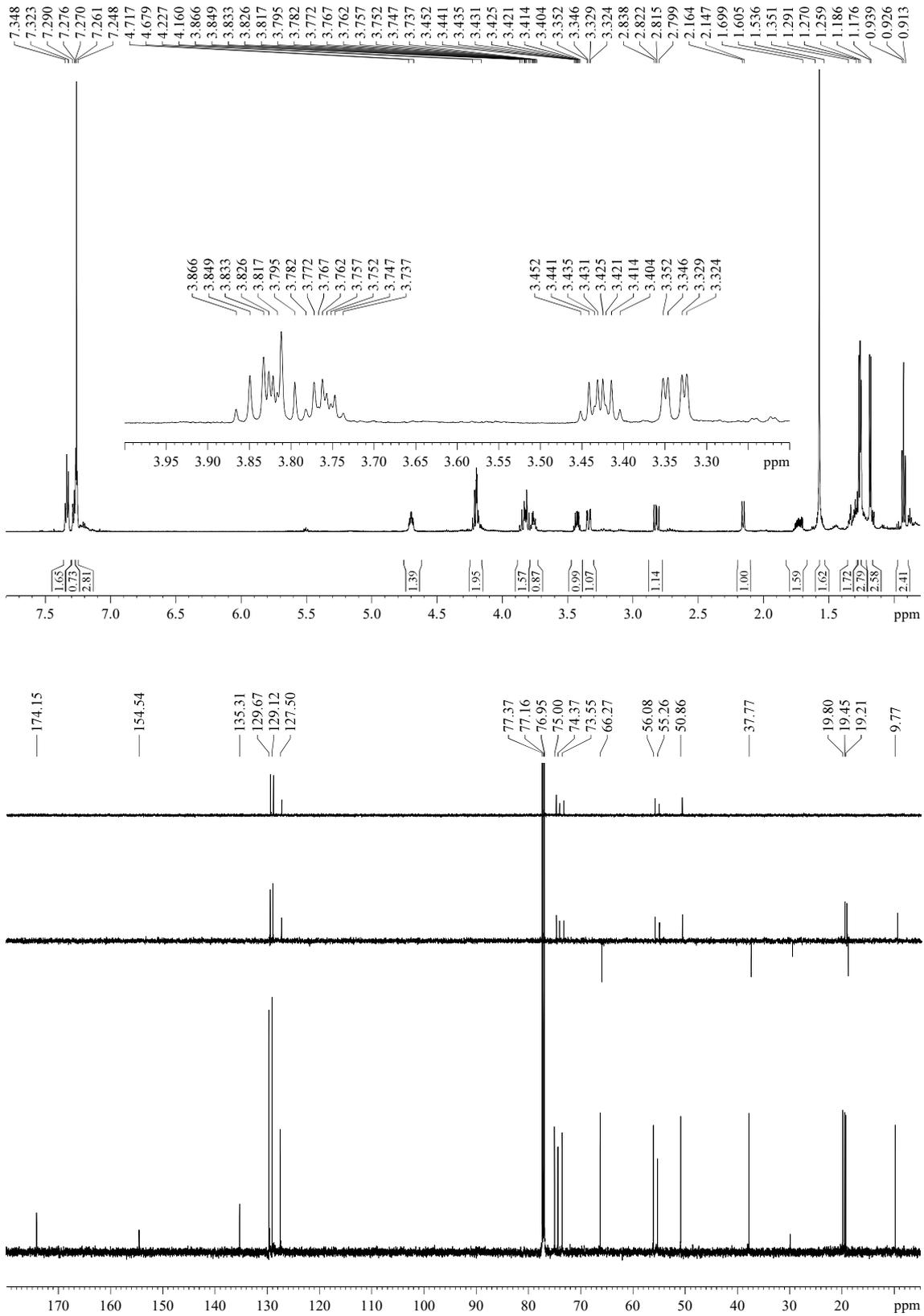
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -66.0$ (*c* 0.6, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, C₅-CH₂CH₃), 1.18 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, C₂-CH₃), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₆-CH₃), 1.29-1.35 (m, 1H, H₅'), 1.54-1.61 (m, 1H, C₅-CH₂CH₃), 1.70-1.77 (m, 1H, C₅-CH₂CH₃), 2.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OH), 2.82 (dd, *J* = 13.7, 9.5 Hz, 1H, C₄CH₂), 3.34 (dd, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 1H, C₄CH₂), 3.43 (dq, *J* = 10.0, 6.2 Hz, 1H, H₆'), 3.76 (dq, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H, H₂'), 3.80-3.83 (m, 1H, H₃'), 3.84 (ddd, *J* = 9.8, 9.8, 9.8 Hz, 1H, H₄'), 4.16-4.23 (m, 2H, H₅), 4.68-4.72 (m, 1H, H₄), 7.25-7.27 (m, 2H, H₃'', H₅''), 7.28-7.29 (m, 1H, H₄''), 7.32-7.35 (m, 2H, H₂'', H₆'').

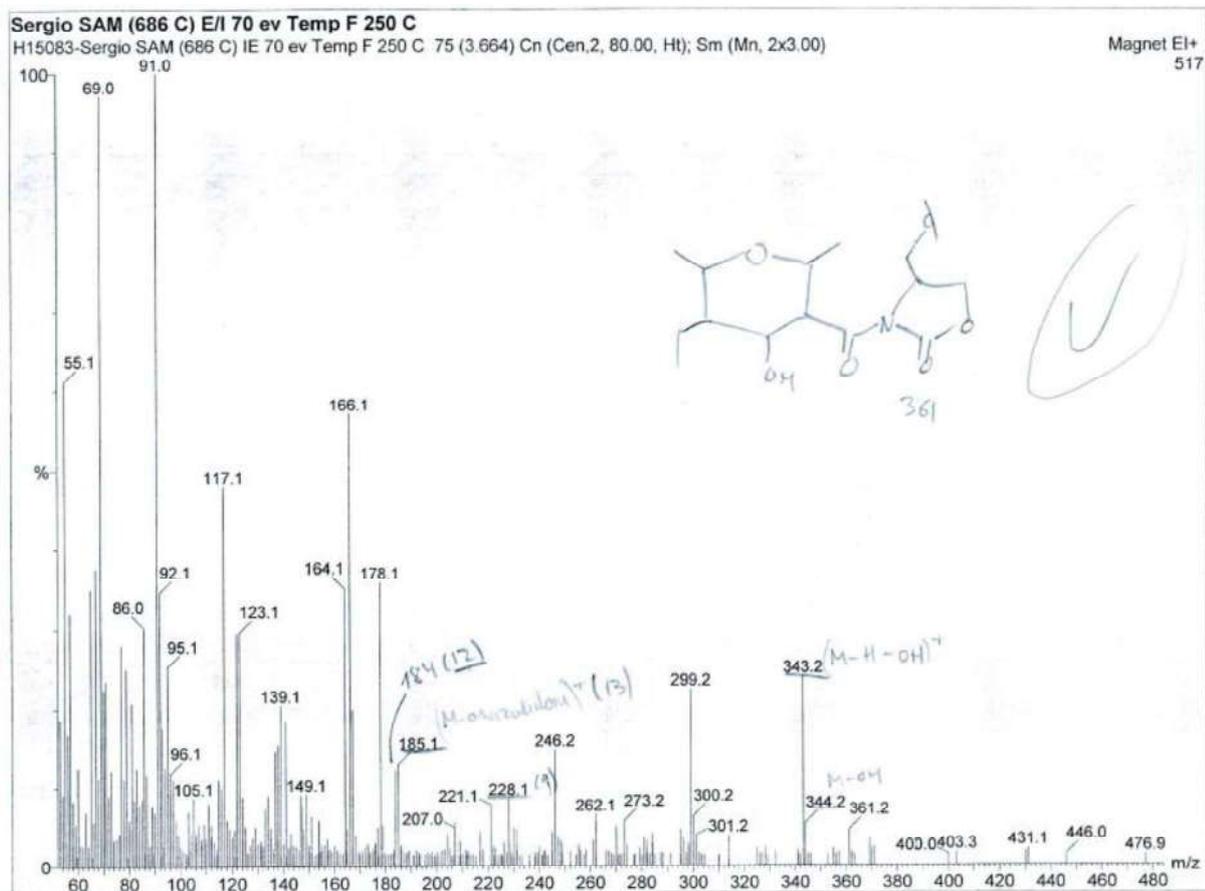
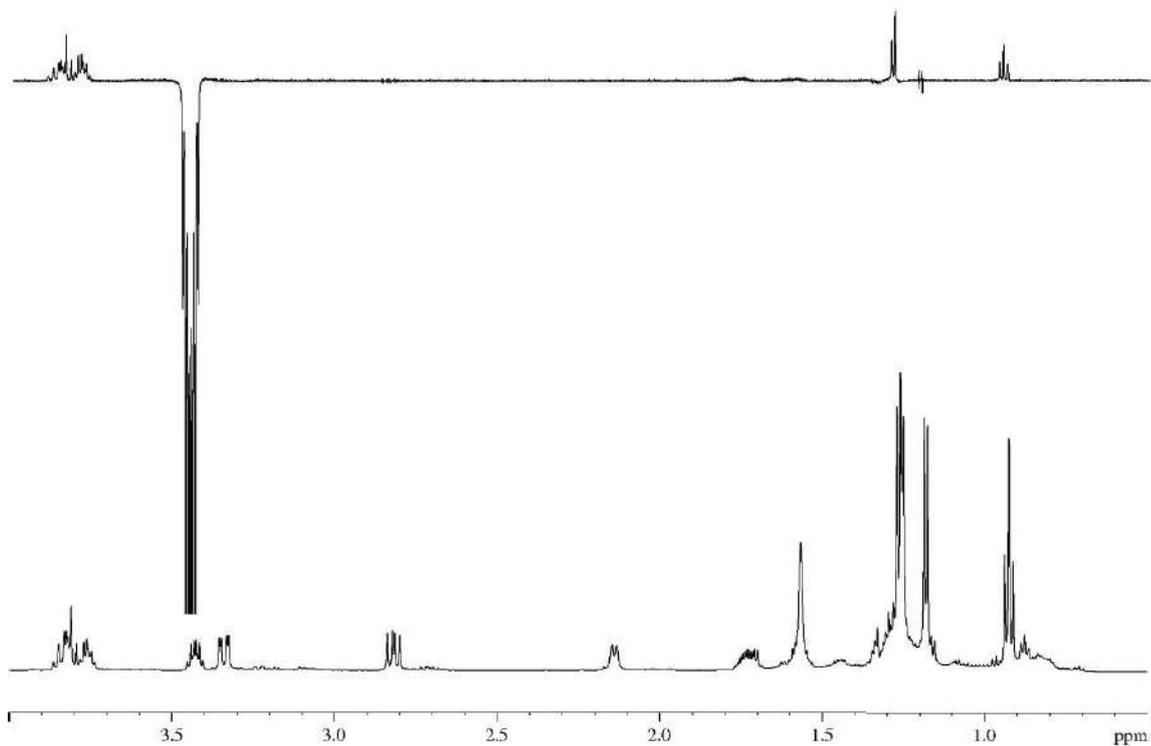
¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.8 (q, C₅-CH₂CH₃), 19.2 (t, C₅-CH₂CH₃), 19.5 (q, C₆-CH₃), 19.8 (q, C₂-CH₃), 37.8 (t, C₄CH₂), 50.9 (d, C₅'), 55.3 (d, C₃'), 56.1 (d, C₄), 66.3 (t, C₅), 73.6 (d, C₂'), 74.4 (d, C₄'), 75.0 (d, C₆'), 127.5 (d, C₄''), 129.1 (d, 2C, C₂'', C₆''), 129.7 (d, 2C, C₃'', C₅''), 135.3 (s, C₁''), 154.5 (s, C₂), 174.2 (s, C₃-C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity): 361 (M)⁺ (4), 344 (M – OH)⁺ (5), 343 (M – H₂O)⁺ (24), 228 (9), 185 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (13), 184 (12), 157 (M – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (3), 91 (100).

HRMS: calcd for C₂₀H₂₇NO₅ [(M)⁺]: 361.1889, found 361.1903.



GOESY



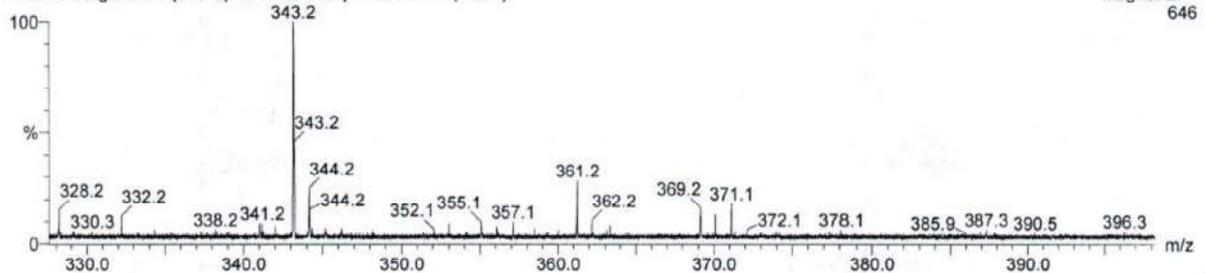
No	Mass	%BPI	No	Mass	%BPI	No	Mass	%BPI
117:	119.0	3.07	159:	151.1	6.29	201:	295.1	4.48
118:	119.1	4.76	160:	154.0	5.73	202:	296.1	3.66
119:	120.1	3.62	161:	154.0	5.60	203:	299.2	22.41
120:	120.1	3.08	162:	154.1	4.57	204:	300.2	6.20
121:	121.1	4.61	163:	157.1	3.39	205:	301.2	3.79
122:	121.1	3.40	164:	164.1	35.05	206:	314.1	3.70
123:	121.1	3.62	165:	164.2	28.25	207:	343.2	24.00
124:	121.1	3.62	166:	165.1	4.75	208:	344.2	5.29
125:	122.1	29.44	167:	166.1	57.08	209:	361.2	4.45
126:	123.1	29.55	168:	167.1	19.88	210:	369.2	3.35
127:	123.1	4.59	169:	168.1	3.93			
128:	124.1	8.74	170:	177.1	4.86			
129:	124.1	4.54	171:	178.1	35.88			
130:	125.0	4.97	172:	179.1	5.10			
131:	125.1	3.57	173:	184.1	12.22			
132:	128.1	3.54	174:	184.1	6.32			
133:	129.1	3.46	175:	185.1	12.91			
134:	129.1	4.92	176:	204.1	4.01			
135:	129.1	4.68	177:	207.0	4.80			
136:	129.1	4.81	178:	207.1	4.10			
137:	131.0	3.13	179:	207.1	5.54			
138:	133.1	7.22	180:	208.1	6.10			
139:	134.0	8.94	181:	209.1	3.07			
140:	134.1	5.82	182:	217.1	4.31			
141:	135.1	3.48	183:	221.1	7.73			
142:	135.1	3.57	184:	228.1	8.39			
143:	135.1	4.84	185:	228.1	8.53			
144:	137.0	14.58	186:	230.1	4.78			
145:	137.1	4.11	187:	231.3	4.47			
146:	138.1	3.24	188:	245.1	4.23			
147:	138.1	3.39	189:	246.1	14.36			
148:	138.1	15.42	190:	246.1	14.55			
149:	139.1	20.41	191:	246.2	14.76			
150:	139.1	12.08	192:	247.2	3.76			
151:	141.1	18.44	193:	248.2	3.22			
152:	143.1	4.23	194:	261.1	3.10			
153:	143.1	3.26	195:	262.1	6.48			
154:	147.0	8.96	196:	270.1	4.94			
155:	147.1	7.55	197:	273.2	5.56			
156:	148.1	4.70	198:	281.0	3.50			
157:	148.1	3.17	199:	282.3	3.11			
158:	149.1	9.13	200:	284.1	4.02			

Multiple Mass Analysis: 1068 mass(es) processed - displaying only valid results
 Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = 0.0, max = 50.0
 Isotope matching not enabled

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
 11636 formula(e) evaluated with 17 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Sergio SAM (686 C) E/ 70 ev Temp F 250 C
 H15083-Sergio SAM (686 C) IE 70 ev Temp F 250 C 75 (3.664)

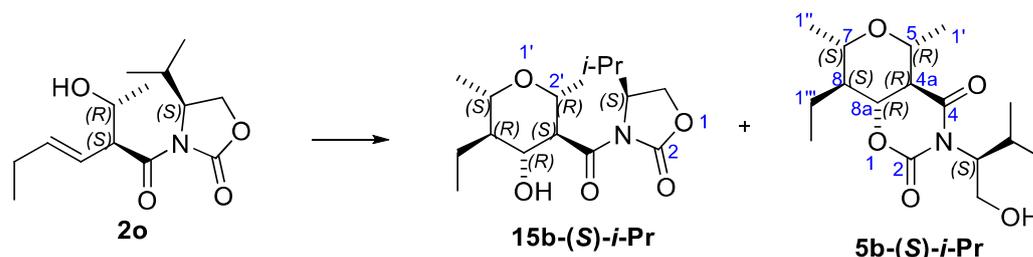
Magnet EI+
646



Minimum: 4.00
 Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
361.1903	11.11	361.1889	1.4	3.8	8.0	C20 H27 N O5 (H+)
355.1427	4.86	355.1420	0.7	2.0	11.0	C20 H21 N O5
348.1821	6.25	348.1811	1.0	2.9	7.5	C19 H26 N O5

5.3.18.2.- (S)-3-((2R,3S,4R,5R,6S)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (15b-(S)-i-Pr)



For detailed procedure, see section “5.3.4.4.- (4aR,5R,7S,8S,8aR)-8-Ethyl-3-((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-5,7-dimethyltetrahydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5b-(S)-i-Pr)”.

Appearance: thick colourless oil.

RF: 0.37 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

$[\alpha]_D^{25} +97.9$ (*c* 0.9, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂C₅'), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2x(CH₃)₂CHC₃), 1.16 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, CH₃C₂'), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃C₆'), 1.26-1.30 (m, 1H, H₅'), 1.51-1.57 (m, 1H, 1x CH₃CH₂C₅'), 1.66-1.74 (m, 1H, 1x CH₃CH₂C₅'), 2.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, OH),⁴⁰⁴ 2.43-2.49 (m, 1H, (CH₃)₂CHC₃), 3.39 (dq, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H, H₆'), 3.72 (dq, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H, H₂'), 3.75 (dd, *J* = 10.0, 9.4 Hz, 1H, H₄'), 3.82 (dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz, 1H, H₃'), 4.24 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H₅'), 4.29 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H, H₅'), 4.46 (ddd, *J* = 7.9, 3.7, 2.6 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.9 (q, CH₃CH₂C₅'), 14.8 (q, 1x(CH₃)₂CHC₃), 18.1 (q, 1x(CH₃)₂CHC₃), 19.3 (t, CH₃CH₂C₅'), 19.5 (q, CH₃C₆'), 19.8 (q, CH₃C₂'), 28.7 (d, (CH₃)₂CHC₃), 51.1 (d, C₅'), 55.1 (d, C₃'), 59.4 (d, C₄'), 63.7 (t, C₅'), 73.5 (d, C₂'), 74.5 (d, C₄'), 75.0 (d, C₆'), 155.2 (s, C₂'), 174.0 (s, C₃'C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity): 297 (M – H – Me)⁺ (1), 295 (M – H₂O)⁺ (26), 283 (M – Et – H)⁺ (1),⁴⁰⁵ 271 (M + 1 – *i*-Pr)⁺ (1), 228 (M + H – Et – Me – *i*-Pr)⁺ (2),⁴⁰⁶ 185 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (4), 157 (M – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (1),⁴⁰⁷ 156 (*N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (5).⁴⁰⁷

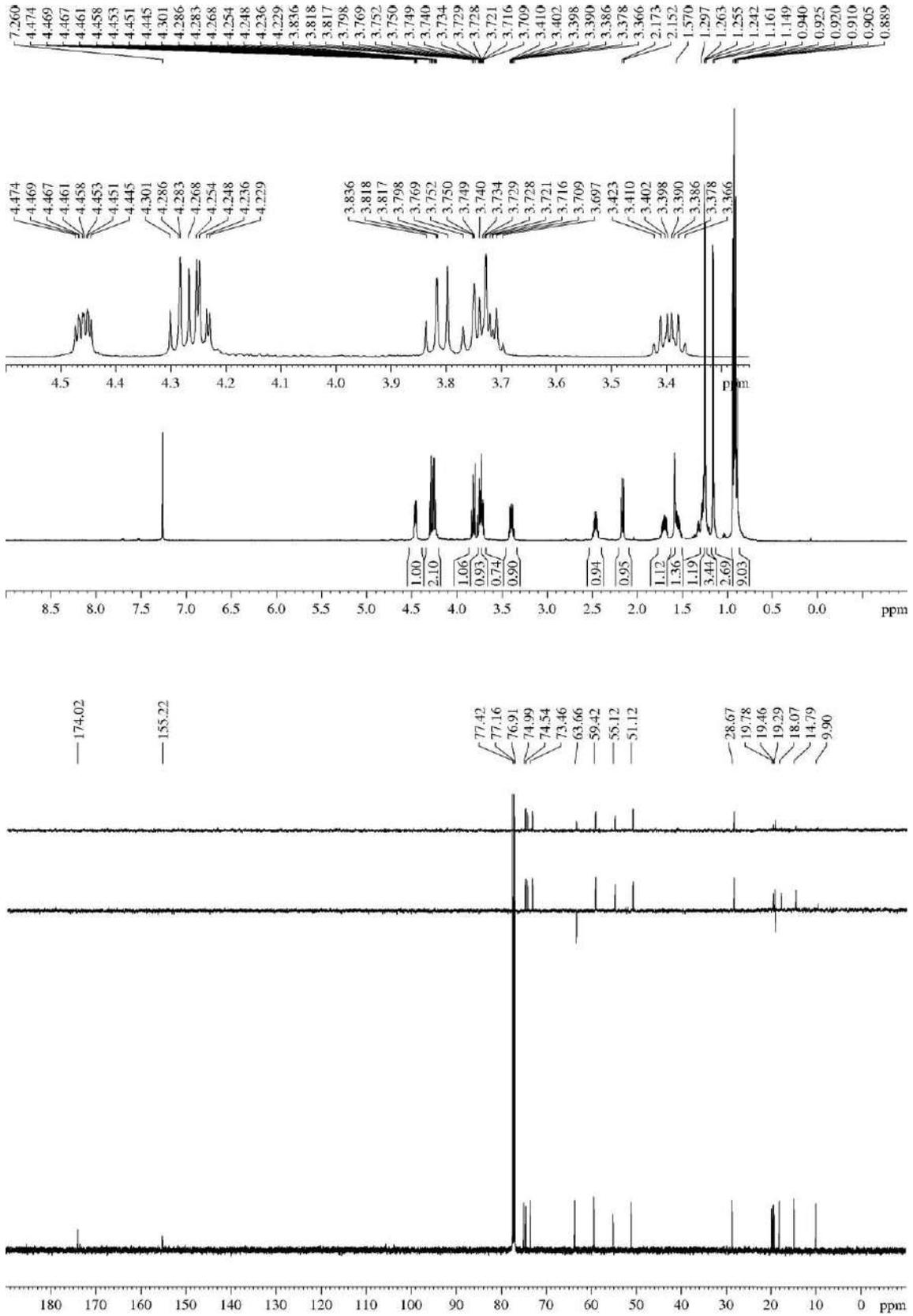
HRMS: calcd for C₁₆H₂₅NO₄ [(M – H₂O)⁺]: 295.1784, found 295.1782.

⁴⁰⁴ This signal shows correlation with H₄' in COSY spectrum and with C₃' and C₄' in HMBC spectrum. However, these correlations do not appear in its isomer, the bicycle **5b-(S)-i-Pr**.

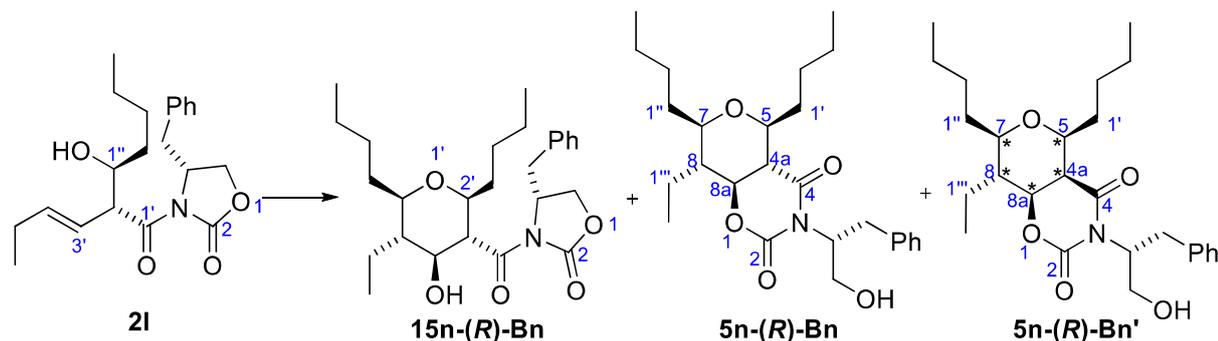
⁴⁰⁵ In the mass spectrum of the bicycle **5b-(S)-i-Pr**, this peak may correspond to this same fragmentation but also to the typical fragmentation of a bicycle (M + 1 – CH₂OH)⁺, which explain the higher intensity observed there (66 against 1).

⁴⁰⁶ In the mass spectrum of the bicycle **5b-(S)-i-Pr**, this peak may correspond to this same fragmentation but also to the typical fragmentation of a bicycle (M + 2 – CH(*i*-Pr)CH₂OH)⁺, which explain the higher intensity observed there (94 against 2).

⁴⁰⁷ In the mass spectrum of the bicycle **5b-(S)-i-Pr**, this fragmentation does not appear due to the oxazolidin-2-one is part of the bicycle and is not prone to be removed.



5.3.18.3.- (R)-4-Benzyl-3-((2S,3R,4S,5S,6R)-2,6-dibutyl-5-ethyl-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (15n-(R)-Bn)



For detailed procedure, see section “5.3.4.20.- (4*a*S,5*S*,7*R*,8*R*,8*a*S)-5,7-Dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*n*-(*R*)-Bn) and (4*a*R*,5*S**,7*R**,8*R**,8*a*S*)-5,7-dibutyl-8-ethyl-3-((*R*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (5*n*-(*R*)-Bn’)”.

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.49 (*n*-hexane/EtOAc 70/30).

¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.87-0.93 (m, 9H, 3xMe), 1.24-1.75 (m, 15H, H₅, 14x(CH₂)₃CH₃), 2.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, OH), 2.81 (dd, *J* = 13.6, 9.4 Hz, 1H, C₄CH₂), 3.21 (td, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H, H₆), 3.34 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H, C₄CH₂), 3.52-3.58 (m, 1H, H₂), 3.82-3.85 (m, 2H, H₃, H₄), 4.16-4.20 (m, 2H, H₅), 4.67-4.72 (m, 1H, H₄), 7.22-7.34 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.9 (q, C₅-CH₂CH₃), 14.17 (q, (CH₂)₃CH₃), 14.24 (q, (CH₂)₃CH₃), 19.0 (t, C₅-CH₂CH₃), 22.5 (t, (CH₂)₃CH₃), 22.7 (t, (CH₂)₃CH₃), 27.85 (t, (CH₂)₃CH₃), 27.93 (t, (CH₂)₃CH₃), 32.5 (t, (CH₂)₃CH₃), 33.7 (t, (CH₂)₃CH₃), 37.8 (t, C₄CH₂), 49.4 (d, C₅), 54.3 (d, C₃), 56.1 (d, C₄), 66.2 (t, C₅), 75.0 (d, C₄), 77.3 (d, C₂), 78.3 (d, C₆), 127.5 (d, C₄), 129.1 (d, 2C, C₂, C₆), 129.7 (d, 2C, C₃, C₅), 135.4 (s, C₁), 154.4 (s, C₂), 174.4 (s, C₃-C(O)N).

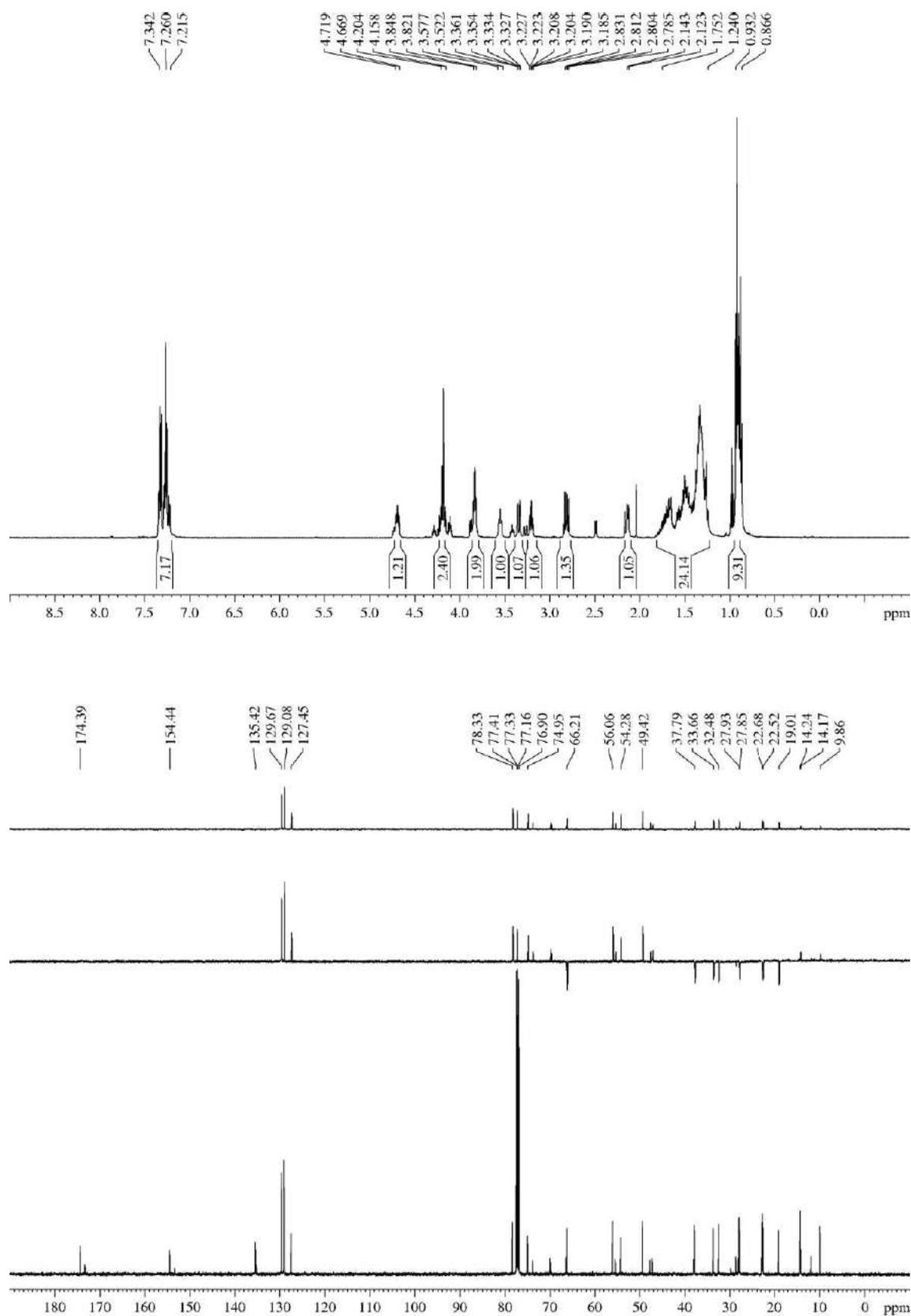
MS (EI) m/z (relative intensity): 445 (M)⁺ (1), 427 (M - H₂O)⁺ (55), 388 (M - Bu)⁺ (18), 370 (M + 2 - Ph)⁺ (35), 341 (M - Bu - Et - H₂O)⁺ (18), 312 (16),⁴⁰⁸ 269 (M - oxazolidin-2-one)⁺ (1), 251 (M - oxazolidin-2-one - H₂O)⁺ (27), 226 (26),⁴⁰⁹ 223 (M - *N*-acyl oxazolidin-2-one - H₂O)⁺ (16), 178 (oxazolidin-2-one + 2)⁺ (100), 134 (20).⁴¹⁰

HRMS: calcd for C₂₆H₃₉NO₅ [(M)⁺]: 445.2828, found 445.2841.

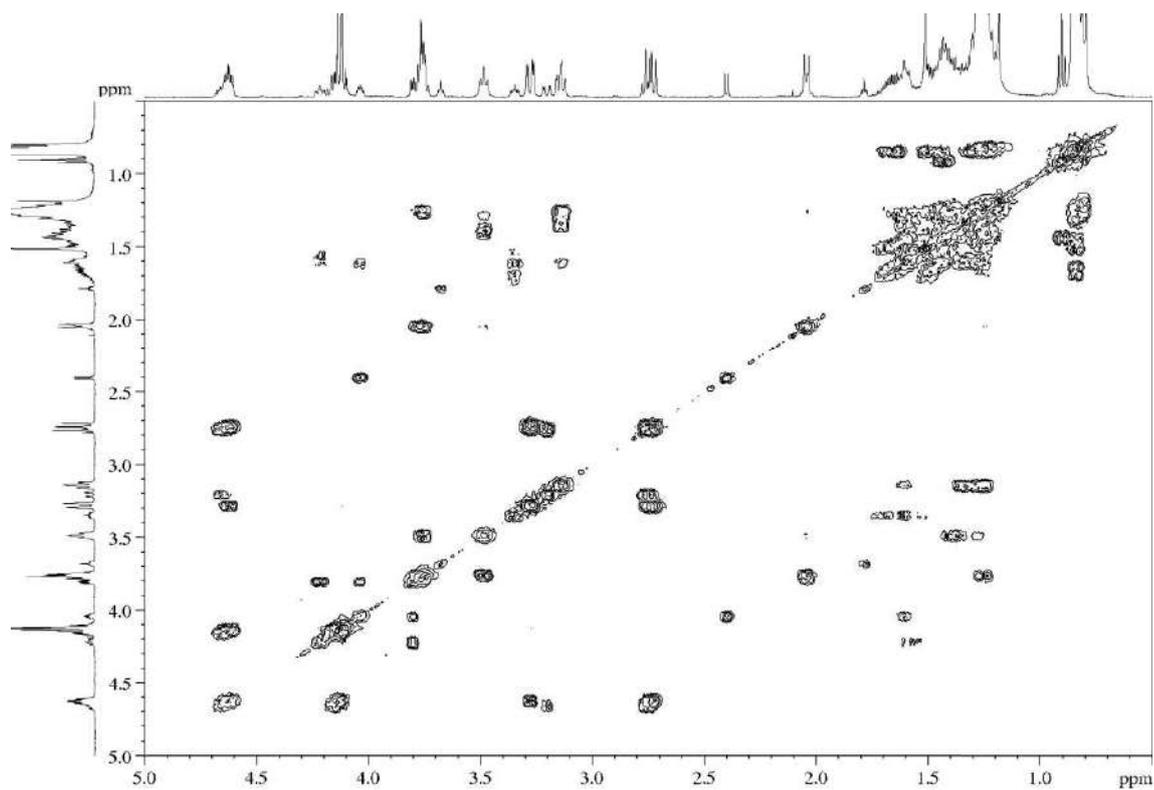
⁴⁰⁸ In the isomeric bicycles 5*n*-(*R*)-Bn and 5*n*-(*R*)-Bn’ this peak shows a higher intensity because it corresponds to the fragmentation (M + 2 - CH(Bn)CH₂OH)⁺, typically found in bicycles.

⁴⁰⁹ In the isomeric bicycles 5*n*-(*R*)-Bn and 5*n*-(*R*)-Bn’ this peak shows a higher intensity because it corresponds to the fragmentation (M + 2 - N(CO)(CO₂)CH(Bn)CH₂OH)⁺, typically found in bicycles.

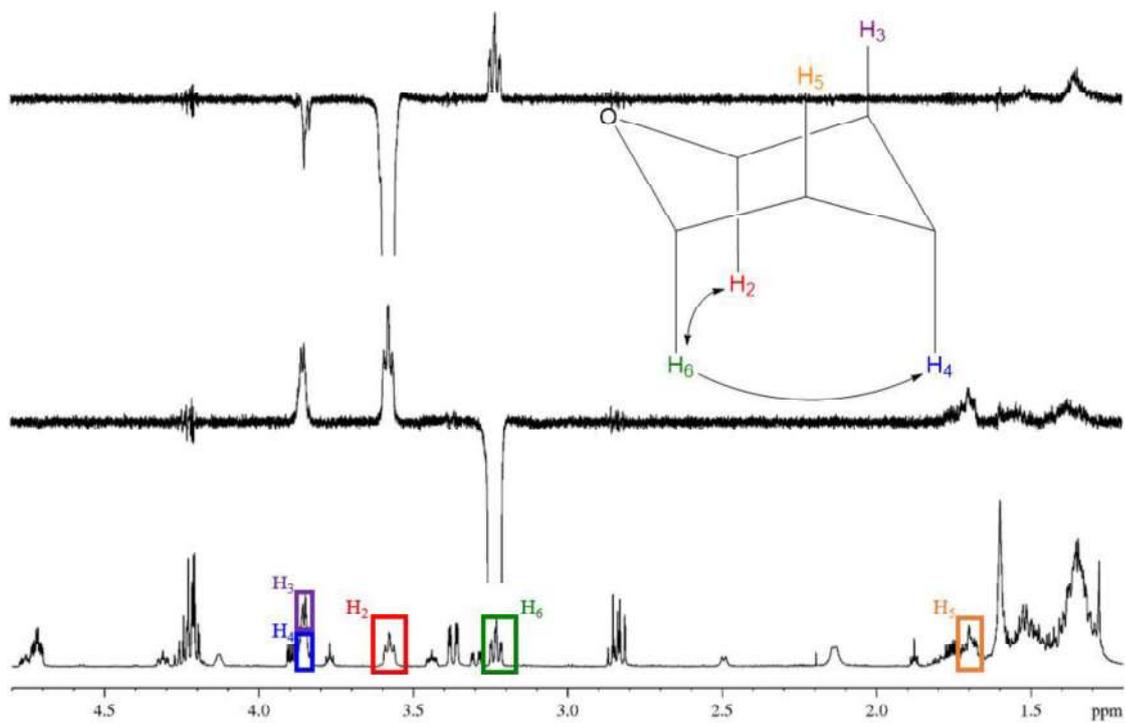
⁴¹⁰ In the isomeric bicycles 5*n*-(*R*)-Bn and 5*n*-(*R*)-Bn’ this peak shows a higher intensity because it corresponds to the fragmentation (CH(Bn)CH₂OH - 1)⁺, typically found in bicycles.



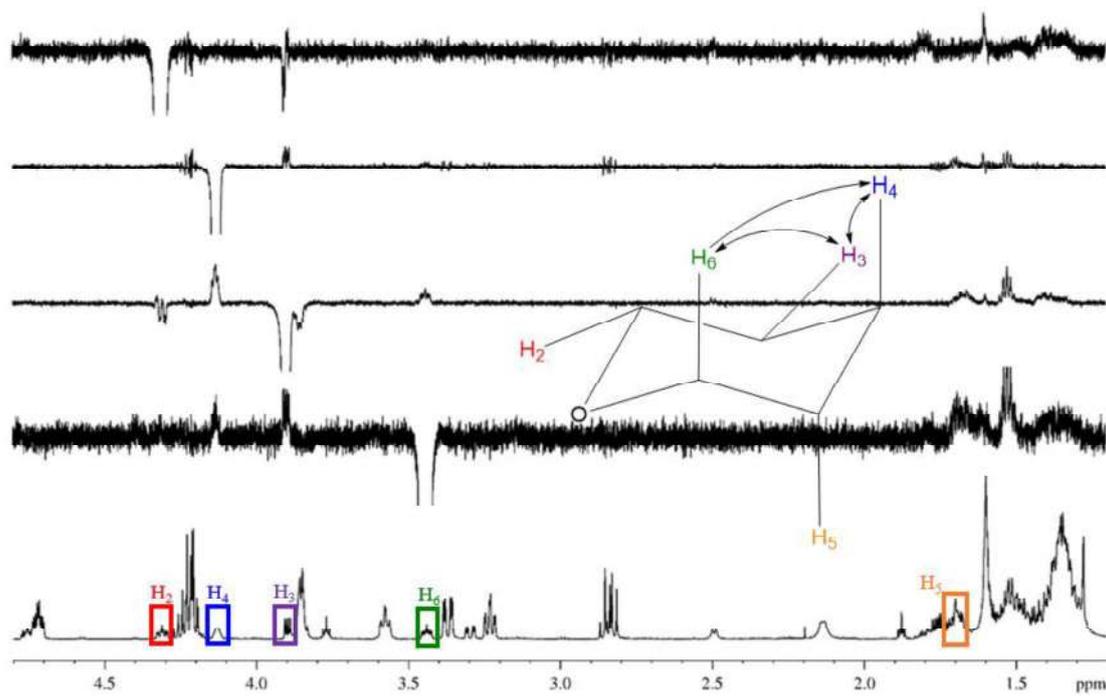
COSY



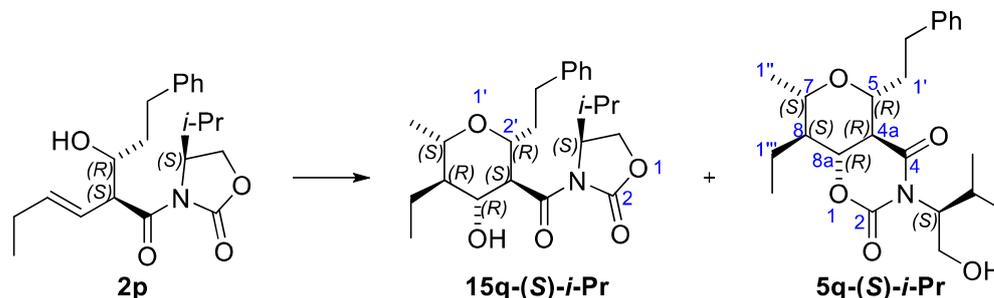
Detailed GOESY (majority diastereomer)



Detailed GOESY (minority diastereomer)



5.3.18.4.- (S)-3-((2R,3S,4R,5R,6S)-5-Ethyl-4-hydroxy-6-methyl-2-phenethyltetrahydro-2H-pyran-3-carbonyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (15q-(S)-i-Pr)



For detailed procedure, see section “5.3.4.25.- (4aR,5R,7S,8S,8aR)-8-Ethyl-3-((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-7-methyl-5-phenethyltetrahydro-2H,5H-pyranof[3,4-e][1,3]oxazine-2,4(3H)-dione (5q-(S)-i-Pr)”.

Appearance: white solid (probably crystalline).

R_F: 0.63 (*n*-hexane/EtOAc 70/30 three times).

$[\alpha]_D^{25} +61.9$ (*c* 0.3, CHCl₃).

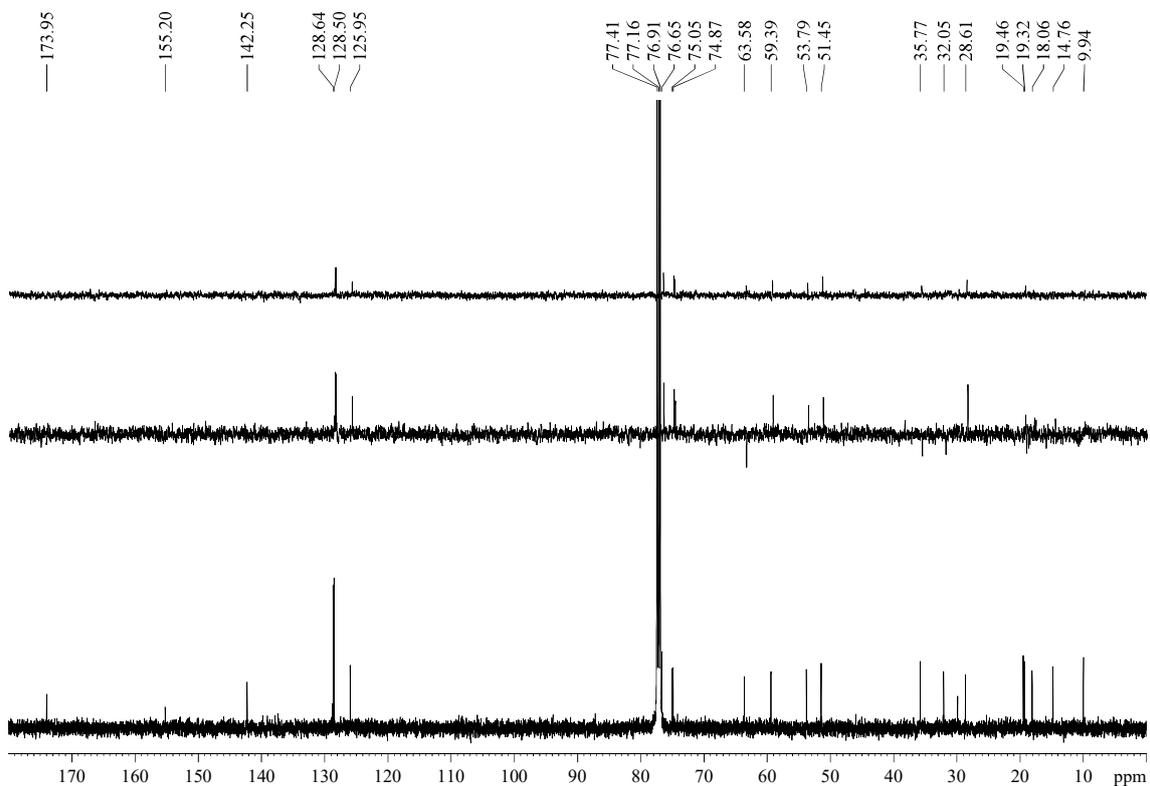
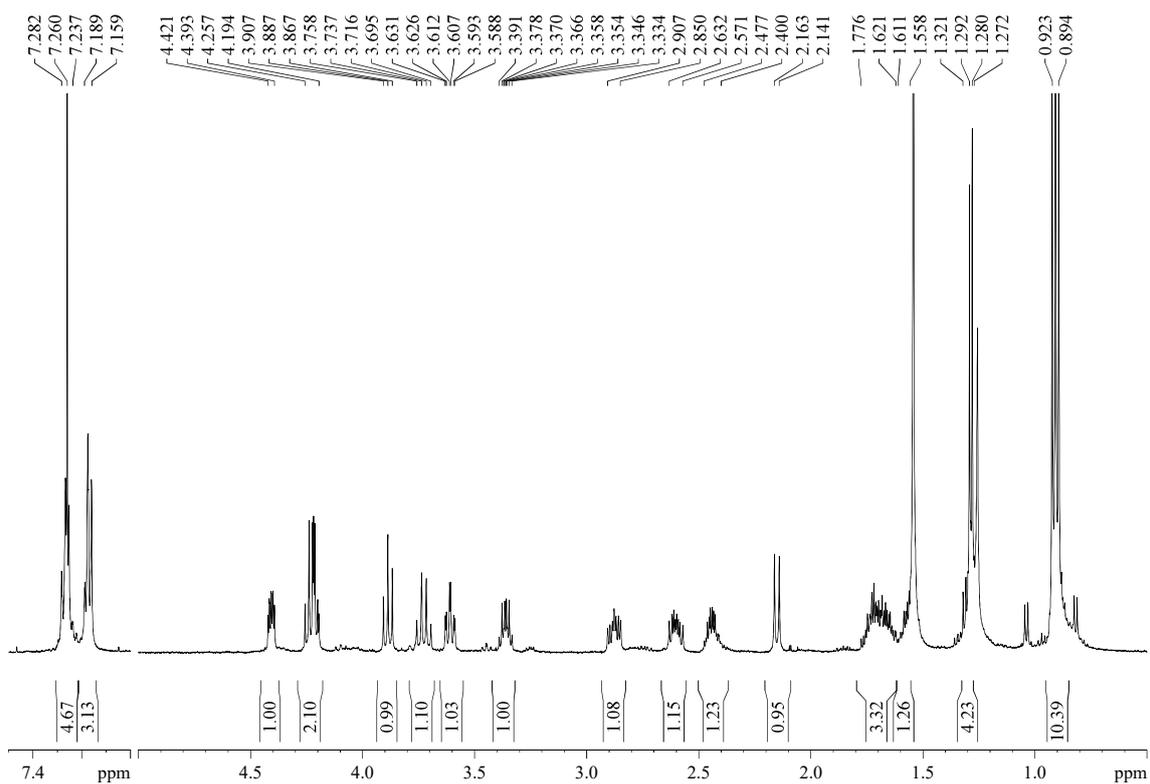
¹H-NMR (500 MHz, δ, CDCl₃): 0.89-0.92 (m, 9H, 2x (CH₃)₂CH, CH₃CH₂), 1.27-1.32 (m, 1H, H₅), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃C₆), 1.56-1.61 (m, 1H, CH₃CH₂), 1.62-1.78 (m, 3H, CH₂CH₂Ph, CH₃CH₂), 2.15 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, OH), 2.40-2.48 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 2.57-2.63 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 2.85-2.91 (m, 1H, CH₂CH₂Ph), 3.36 (dq, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H, H₆), 3.61 (td, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H, H₂), 3.73 (ddd, *J* = 10.4, 10.4, 10.4 Hz, 1H, H₄), 3.89 (dd, *J* = 9.9, 9.9 Hz, 1H, H₃), 4.19-4.26 (m, 2H, H₅), 4.39-4.42 (m, 1H, H₄), 7.16-7.19 (m, 3H, Ph), 7.24-7.28 (m, 2H, Ph).

¹³C-NMR (125 MHz, δ, CDCl₃): 9.9 (q, CH₃CH₂), 14.8 (q, (CH₃)₂CH), 18.1 (q, (CH₃)₂CH), 19.3 (t, CH₃CH₂), 19.5 (q, CH₃C₆), 28.6 (d, (CH₃)₂CH), 32.1 (t, CH₂CH₂Ph), 35.8 (t, CH₂CH₂Ph), 51.5 (d, C₅), 53.8 (d, C₃), 59.4 (d, C₄), 63.6 (t, C₅), 74.9 (d, C₄), 75.1 (d, C₆), 76.7 (d, C₂), 126.0 (d, Ph), 128.5 (d, 2C, Ph), 128.6 (d, 2C, Ph), 142.3 (s, Ph), 155.2 (s, C₂), 174.0 (s, C₃C(O)N).

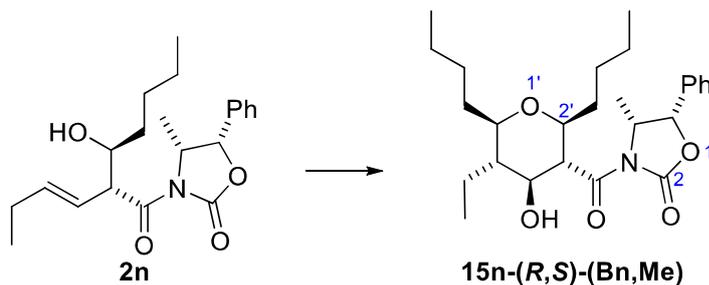
MS (EI) m/z (relative intensity): 403 (M)⁺ (4), 388 (M – Me)⁺ (6), 385 (M – H₂O)⁺ (12), 316 (M – H – Et – Me – *i*-Pr)⁺ (3), 298 (M – CH₂CH₂Ph)⁺ (4), 275 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (2), 256 (M – H – H₂O – oxazolidin-2-one) (59), 248 (M + H – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (6),⁴¹¹ 158 (*N*-acyl oxazolidin-2-one + 2)⁺ (9),⁴¹¹ 130 (oxazolidin-2-one + 2)⁺ (74).⁴¹¹

HRMS: calcd for C₂₃H₃₃NO₅ [(M)⁺]: 403.2359, found 403.2353.

⁴¹¹ In the mass spectrum of the bicycle 5q-(S)-*i*-Pr, these fragmentations do not appear due to the oxazolidin-2-one is part of the bicycle and is not prone to be removed.



5.3.18.5.- (4*R*,5*S*)-3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2,6-Dibutyl-5-ethyl-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (15*n*-(*R*,*S*)-(Bn,Me))



Aldol **2n** (22 mg, 60 μ mol) was submitted to the general procedure for the Prins cyclization and yielded, after purification by flash chromatography (18 cm of height of silica gel, 600 mL of *n*-hexane/EtOAc 90/10 to remove nonpolar impurities⁴¹² and then 200 mL of EtOAc), THP **15n-(*R*,*S*)-(Bn,Me)** (2.7 mg, 10%, >95:5 dr).

Appearance: colourless oil.

R_F: 0.69 (EtOAc).

$[\alpha]_D^{25}$ -13.9 (*c* 0.3, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, δ , CDCl₃): 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.85-0.94 (m, 6H, CH₃CH₂C₅ and CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.14-1.55 (m, 13H, H₅, 12H from CH₂), 1.63-1.68 (m, 1H, 1H from CH₂), 1.69-1.75 (m, 1H, 1xCH₃CH₂C₅), 2.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H, OH), 3.20 (td, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.46 (td, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H, H₂), 3.77-3.85 (m, 1H, H₄), 3.85-3.88 (m, 1H, H₃), 4.47 (qd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H, H₄), 5.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₅), 7.27-7.28 (m, 1H, Ph), 7.30-7.36 (m, 1H, Ph), 7.38-7.43 (m, 3H).

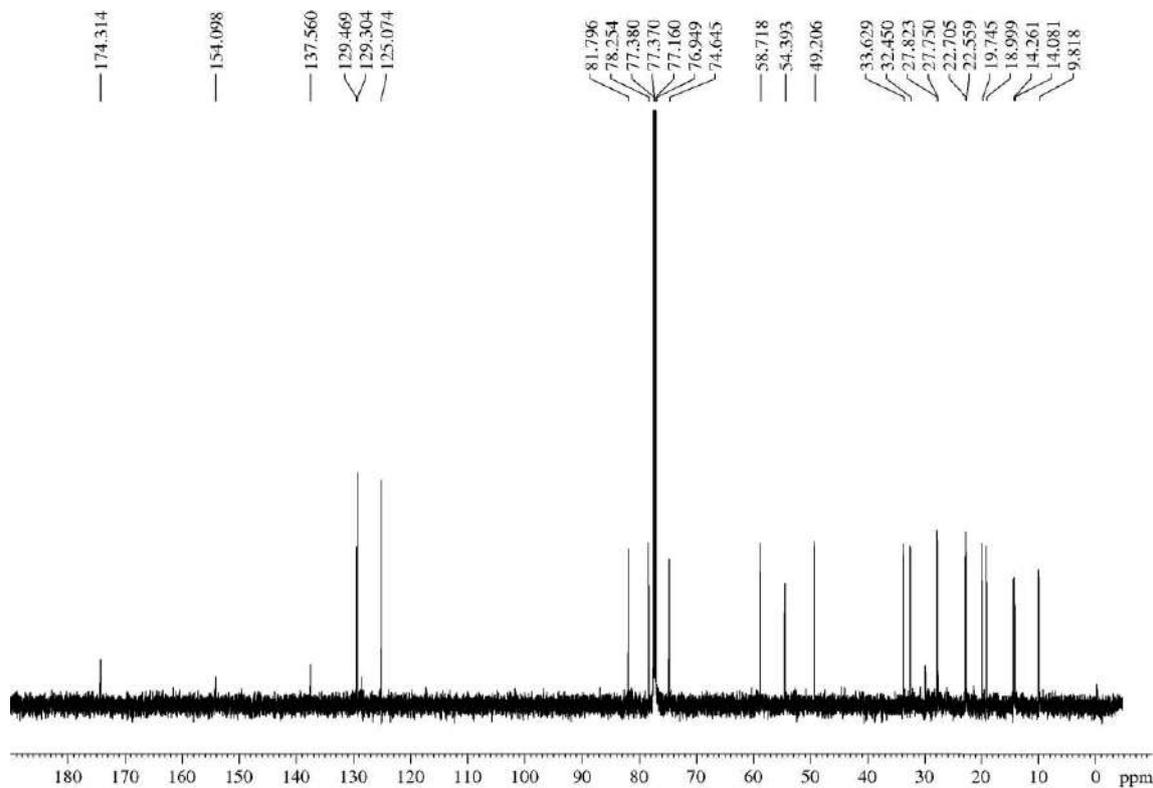
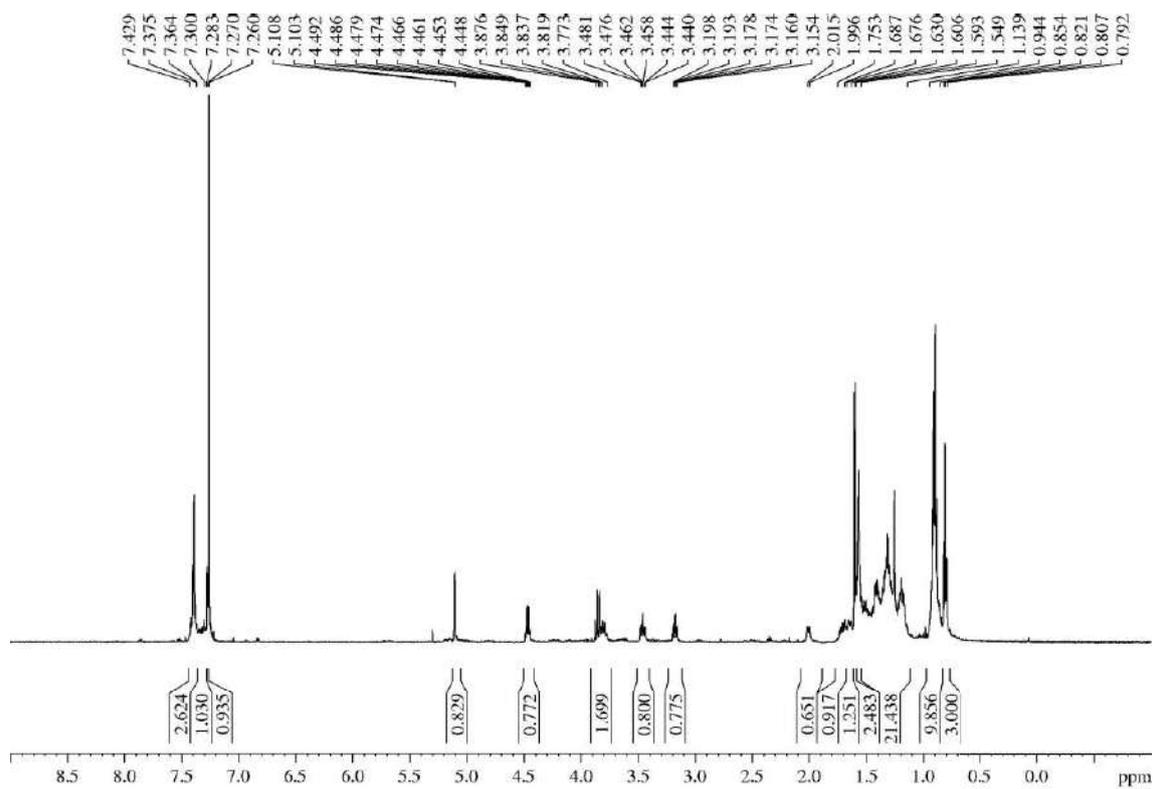
¹³C-NMR (150 MHz, δ , CDCl₃): 9.8 (q, CH₃CH₂C₅), 14.1 (q, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 14.3 (q, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 19.0 (t, CH₃CH₂C₅), 19.8 (q, CH₃C₄), 22.6 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 22.7 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 27.75 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 27.82 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 32.5 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 33.6 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂C₂), 49.2 (d, C₅), 54.4 (d, C₃), 58.7 (d, C₄), 74.7 (d, C₄), 77.4 (d, C₂), 78.3 (d, C₆), 81.8 (d, C₅), 125.1 (d, 2C, Ph), 129.3 (d, 2C, Ph), 129.5 (d, Ph), 137.6 (s, Ph), 154.1 (s, C₂), 174.3 (s, C₃C(O)N).

MS (EI) m/z (relative intensity): 445 (M)⁺ (1), 428 (M - OH)⁺ (18), 427 (M - H₂O)⁺ (61), 388 (M - Bu)⁺ (22), 373 (M - Bu - Me)⁺ (2), 359 (M - Bu - Et)⁺ (1), 339 (M - Et - Ph)⁺ (21), 302 (M - 2 Bu - Et)⁺ (1), 250 (M - Et - Bu - H₂O - Me - Ph)⁺ (100), 240 (M + 1 - *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (3), 204 (*N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (4), 178 (oxazolidin-2-one + 2)⁺ (49).⁴¹³

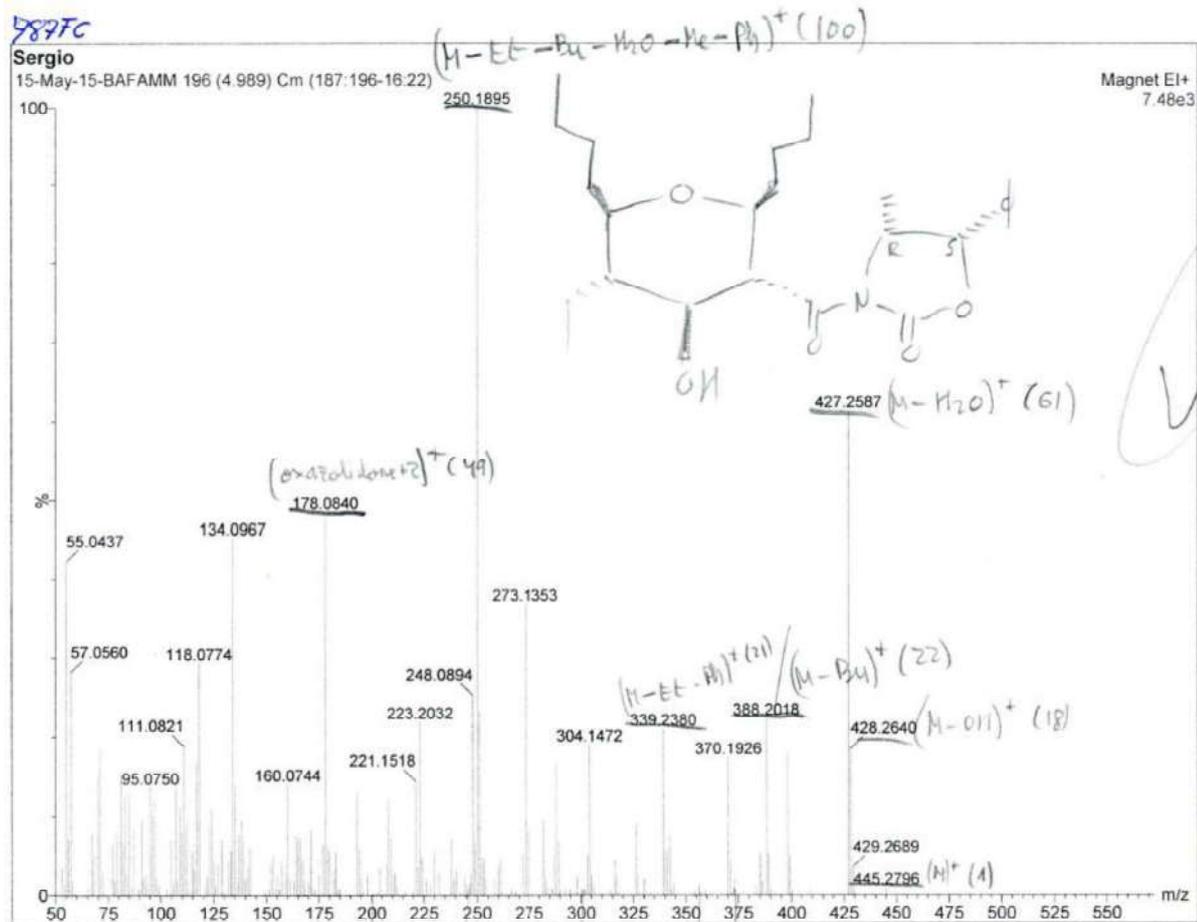
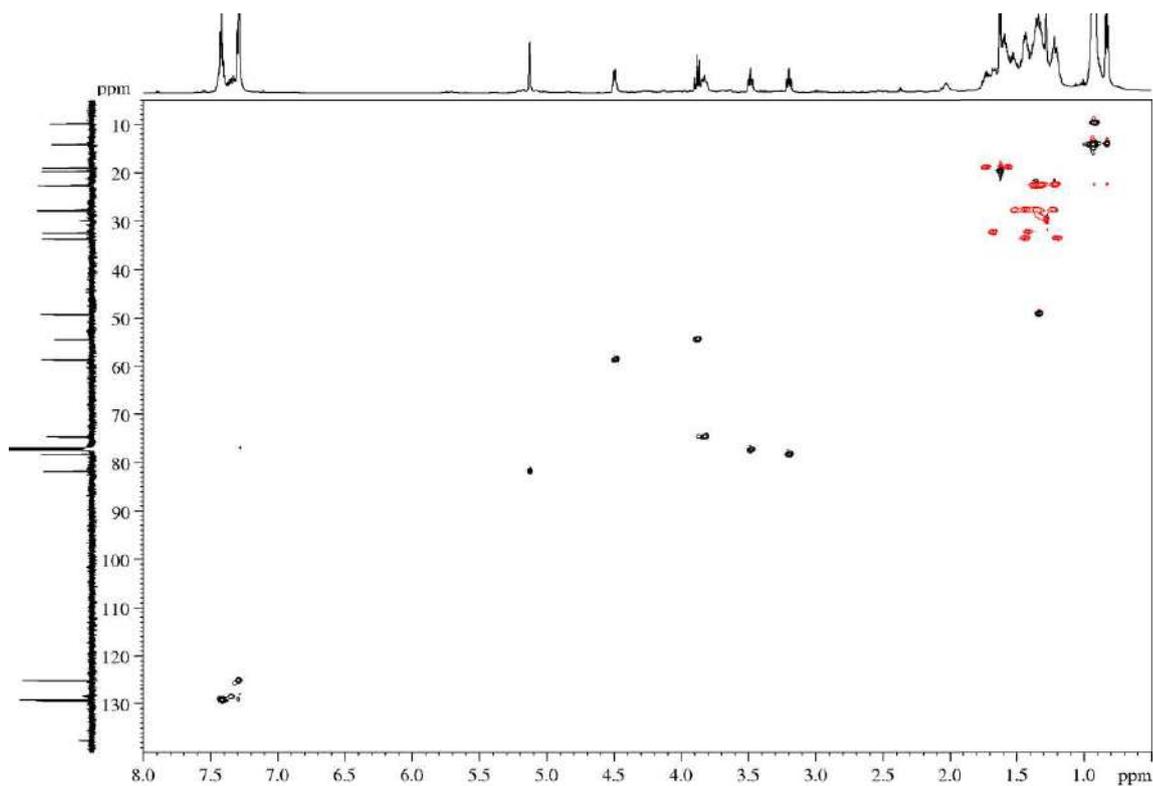
HRMS: calcd for C₂₆H₃₇NO₄ [(M - H₂O)⁺]: 427.2723, found 427.2704.

⁴¹² No products were identified in the nonpolar fractions.

⁴¹³ In addition to the typical signals due to the fragmentation of the oxazolidin-2-one of the product, no signal with m/z 310 was detected (it would have corresponded to the fragmentation M - CH(Me)CH(Ph)OH of the bicyclic isomer).



HSQCed



[C₂₁H₄₂O] - [C₁(OH)(OH)]⁺ (no req. Más del (ciclo))

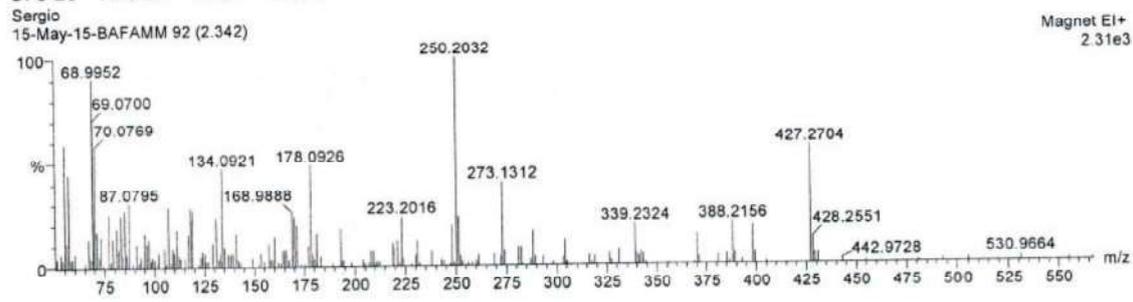
Sergio 15-May-15-BAFAMM 196 (4.989) Cm (187.166-16.22)												Magnet EI+			
No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	No	Mass	Inten	%BPI	%TIC	
1	53.0435	2.49e2	3.33	0.24	50	123.0945	6.37e2	8.51	0.61	99	196.1577	1.87e2	2.50	0.18	
2	54.0515	1.13e2	1.51	0.11	51	124.1088	8.07e2	10.79	0.78	100	200.1000	2.94e2	3.93	0.25	
3	55.0437	3.17e3	42.31	3.05	52	125.1001	3.08e2	4.12	0.30	101	207.1511	2.81e2	3.76	0.27	
4	56.0615	5.34e2	7.14	0.51	53	126.0723	9.10e1	1.22	0.09	102	208.1588	6.15e2	12.23	0.88	
5	57.0560	2.11e3	28.13	2.03	54	127.0753	2.89e2	3.86	0.28	103	209.1763	5.59e2	7.47	0.54	
6	58.0450	1.44e2	1.92	0.14	55	129.0919	5.24e2	7.00	0.51	104	210.1671	2.03e2	2.71	0.20	
7	65.0399	8.10e1	1.08	0.08	56	132.0820	3.12e2	4.17	0.30	105	211.1388	2.12e2	2.83	0.20	
8	67.0547	5.91e2	7.90	0.57	57	133.0836	4.18e2	5.59	0.40	106	212.1278	8.50e1	1.14	0.08	
9	66.0500	3.90e2	5.21	0.38	58	134.0897	3.39e3	45.26	3.27	107	216.0900	4.00e1	0.53	0.04	
10	70.0504	1.11e3	14.89	1.07	59	135.0990	1.04e3	13.90	1.00	108	221.1518	1.08e3	14.38	1.04	
11	71.0300	1.39e3	18.52	1.34	60	136.0973	1.18e2	1.58	0.11	109	222.1829	2.93e2	3.92	0.25	
12	72.0560	2.04e2	2.73	0.20	61	137.1190	5.56e2	7.56	0.55	110	223.2032	1.64e3	21.85	1.58	
13	77.0380	4.78e2	6.39	0.46	62	138.1286	7.15e2	9.56	0.69	111	224.1920	3.67e2	4.91	0.35	
14	78.0444	1.35e2	1.80	0.13	63	139.1003	5.11e2	6.83	0.49	112	226.1439	1.45e2	1.94	0.14	
15	79.0530	5.84e2	7.81	0.56	64	140.1142	1.59e2	2.13	0.15	113	228.1238	9.80e1	1.31	0.09	
16	80.0580	7.60e1	1.02	0.07	65	141.1208	2.56e2	3.42	0.25	114	230.0779	4.35e2	5.81	0.42	
17	81.0636	1.12e3	15.00	1.08	66	142.0864	4.53e2	6.05	0.44	115	232.1193	2.25e2	3.02	0.22	
18	82.0645	4.89e2	6.54	0.47	67	151.0962	5.30e1	0.71	0.05	116	236.1765	5.31e2	7.10	0.51	
19	83.0740	9.46e2	12.67	0.91	68	152.1072	2.91e2	3.89	0.28	117	239.1863	1.59e2	2.13	0.15	
20	84.0870	2.02e2	2.70	0.19	69	153.1214	3.71e2	4.96	0.36	118	240.1956	2.29e2	3.06	0.22	
21	85.0651	9.65e2	12.90	0.93	70	154.1250	6.40e1	0.86	0.06	119	244.1642	1.80e2	2.41	0.17	
22	86.0687	8.80e1	1.18	0.08	71	155.1257	1.04e2	2.46	0.18	120	245.1228	9.50e1	1.27	0.09	
23	87.0787	6.45e2	8.62	0.62	72	156.0657	4.90e1	0.65	0.05	121	246.0961	5.30e1	0.71	0.05	
24	90.0441	6.50e1	0.92	0.07	73	157.1099	3.23e2	4.32	0.31	122	247.0821	2.01e2	2.69	0.19	
25	91.0532	7.21e2	9.64	0.70	74	159.0679	2.26e2	3.02	0.22	123	248.0894	1.89e3	25.23	1.82	
26	92.0593	1.74e2	2.33	0.17	75	160.0744	1.05e3	14.01	1.01	124	249.1162	5.06e2	6.76	0.49	
27	93.0681	1.85e2	2.49	0.18	76	161.0792	1.51e2	2.02	0.15	125	260.1895	7.48e3	100.00	7.22	
28	94.0764	1.00e2	1.34	0.10	77	163.1126	1.43e2	1.91	0.14	126	251.1947	1.74e3	23.31	1.68	
29	95.0780	1.02e3	13.52	0.98	78	164.1193	5.56e2	7.43	0.54	127	252.1986	3.56e2	4.76	0.34	
30	96.0828	7.63e2	10.20	0.74	79	165.1253	5.55e2	7.42	0.54	128	253.1665	3.45e2	4.61	0.33	
31	97.0679	8.97e2	11.99	0.87	80	166.1304	5.43e2	7.26	0.52	129	254.1615	1.50e2	2.00	0.14	
32	98.0654	1.64e2	2.19	0.16	81	167.1389	3.33e2	4.45	0.32	130	258.1134	1.54e2	2.06	0.15	
33	99.0791	9.20e1	1.23	0.09	82	168.1398	1.32e2	1.76	0.13	131	260.1584	2.68e2	3.58	0.26	
34	103.0525	6.00e1	0.80	0.06	83	170.1086	1.37e2	1.83	0.13	132	261.1011	3.33e2	4.45	0.32	
35	105.0476	5.44e2	7.27	0.52	84	171.0956	6.17e2	8.25	0.60	133	266.2106	6.60e1	0.88	0.06	
36	106.0441	1.10e2	1.47	0.11	85	172.0981	7.90e1	1.06	0.08	134	272.1541	3.99e2	5.33	0.38	
37	107.0538	1.02e3	13.59	0.98	86	173.1510	4.20e1	0.56	0.04	135	273.1353	2.76e3	36.92	2.68	
38	108.0577	1.34e2	1.79	0.13	87	175.1085	1.93e2	2.58	0.19	136	274.1377	6.28e2	8.39	0.61	
39	109.0716	8.25e2	11.03	0.80	88	177.0771	4.70e2	6.28	0.45	137	275.1426	1.93e2	2.04	0.15	
40	110.0793	6.03e2	8.06	0.58	89	178.0840	3.63e3	46.58	3.50	138	282.1693	7.14e2	9.54	0.69	
41	111.0821	1.40e3	18.72	1.35	90	179.0904	4.54e2	6.07	0.44	139	283.1713	1.56e2	2.13	0.15	
42	112.1024	6.78e2	9.06	0.65	91	180.1324	4.14e2	5.53	0.40	140	284.1329	8.80e1	1.18	0.08	
43	113.0923	7.80e1	1.04	0.08	92	182.1298	2.23e2	2.98	0.22	141	286.1472	7.20e1	0.98	0.07	
44	115.0550	4.12e2	5.51	0.40	93	183.1199	4.11e2	5.49	0.40	142	287.1447	3.89e2	5.20	0.38	
45	116.0628	2.41e2	3.22	0.23	94	184.1314	6.30e1	0.84	0.06	143	288.1553	1.24e3	16.59	1.20	
46	117.0708	1.27e3	16.96	1.22	95	185.0806	5.90e1	0.79	0.06	144	288.1452	5.00e2	6.68	0.48	
47	118.0774	2.19e3	29.34	2.12	96	183.1220	9.83e2	13.14	0.95	145	290.1392	6.50e1	0.87	0.06	
48	121.0776	5.00e1	1.15	0.08	97	184.1258	4.34e2	5.80	0.42	146	292.2131	7.20e1	0.96	0.07	
49	122.0915	1.78e2	2.38	0.17	98	195.1457	1.73e2	2.31	0.17	147	295.2417	6.20e1	0.83	0.06	

No sale:
→ 310 (M - CH₂CH₂CH₂CH₂)⁺
(que sería del (ciclo))

Multiple Mass Analysis: 220 mass(es) processed - displaying only valid results
Tolerance = 20.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0
Selected filters: None

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions
4360 formula(e) evaluated with 120 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

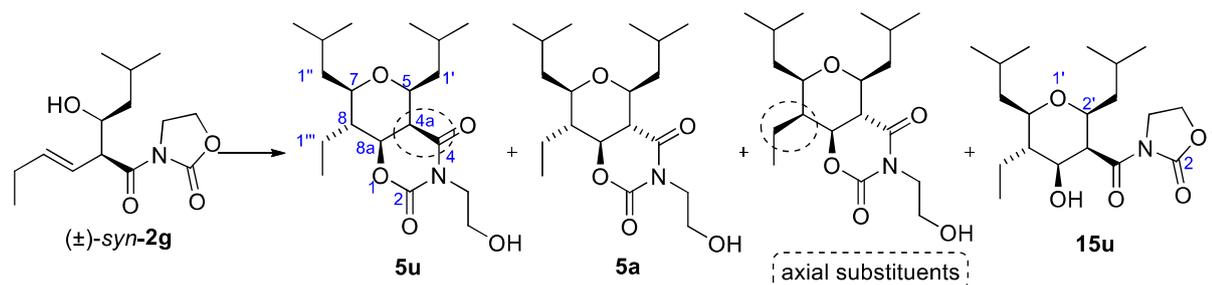
Elements Used:
C: 5-26 H: 0-37 N: 0-1 O: 0-4



Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Formula
427.2704	56.63	427.2723	-1.9	-4.4	9.0	27.1	C26 H37 N O4
399.2441	5.29	399.2410	3.1	7.8	9.0	5546077.0	C24 H33 N O4
398.2464	18.17	398.2457	0.7	1.8	9.0	2773115.0	C25 H34 O4

(M - H₂O)⁺

5.3.18.6.- 3-((2*S,3*R**,4*S**,5*S**,6*R**)-5-Ethyl-4-hydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carbonyl)oxazolidin-2-one (**15u**)**



For detailed procedure, see section “5.3.4.29.- (4*aR**,5*S**,7*R**,8*R**,8*aS**)-8-Ethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5,7-diisobutyltetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,4(3*H*)-dione (**5u**)”.

Appearance: amorphous white solid.

R_F: 0.15 (*n*-hexane/EtOAc 60/40).

¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃):⁴¹⁴ 0.82-1.04 (m, 15H, 5xCH₃), 1.12-1.18 (m, 1H, C₂-CH₂CH(CH₃)₂), 1.30-1.36 (m, 1H, C₆-CH₂CH(CH₃)₂), 1.47-1.70 (m, 5H, 1xC₂-CH₂CH(CH₃)₂, 2xC₅-CH₂CH₃, 1xC₆-CH₂CH(CH₃)₂, OH), 1.83-1.90 (m, 2H, H₅), C₂-CH₂CH(CH₃)₂), 1.93-2.00 (m, 1H, C₆-CH₂CH(CH₃)₂), 3.17 (td, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, H₆), 3.53 (dm, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₂), 3.94 (dd, *J* = 10.6, 6.2 Hz, 1H, H₄), 4.01-4.05 (m, 1H, H₄), 4.08-4.13 (m, 1H, H₄), 4.36-4.50 (m, 3H, H₃, 2xH₅).

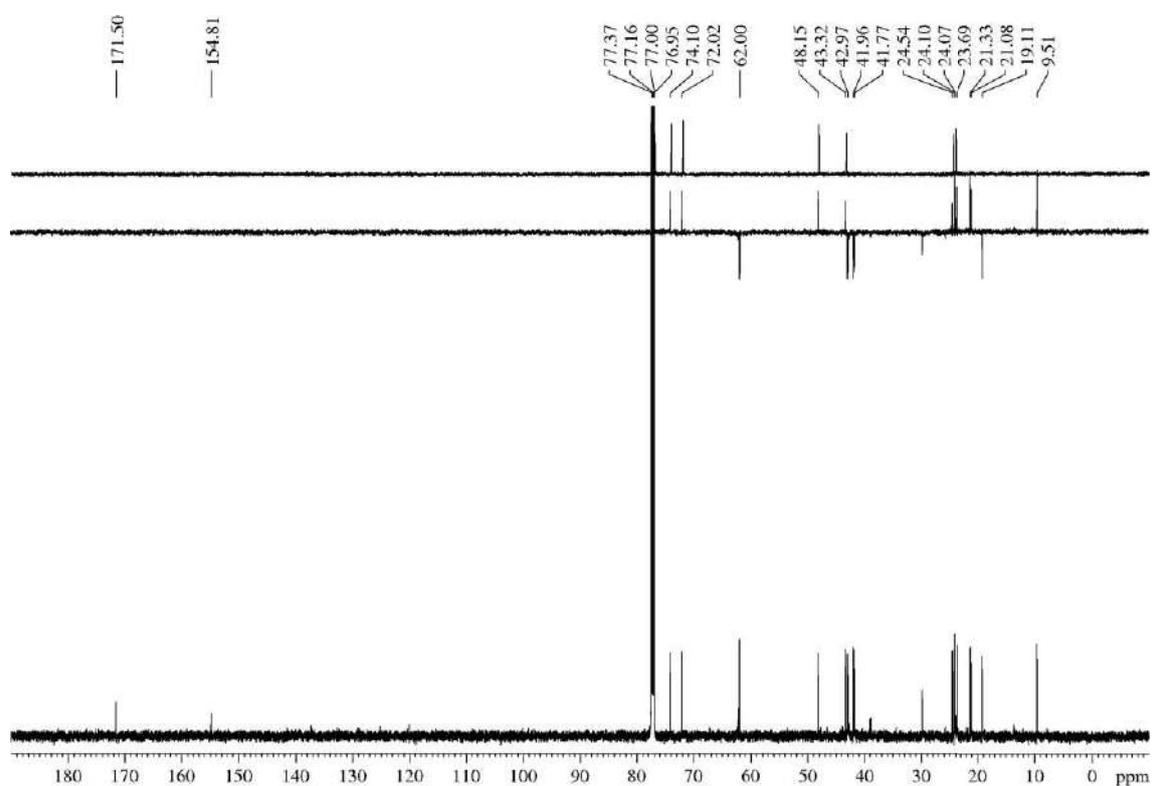
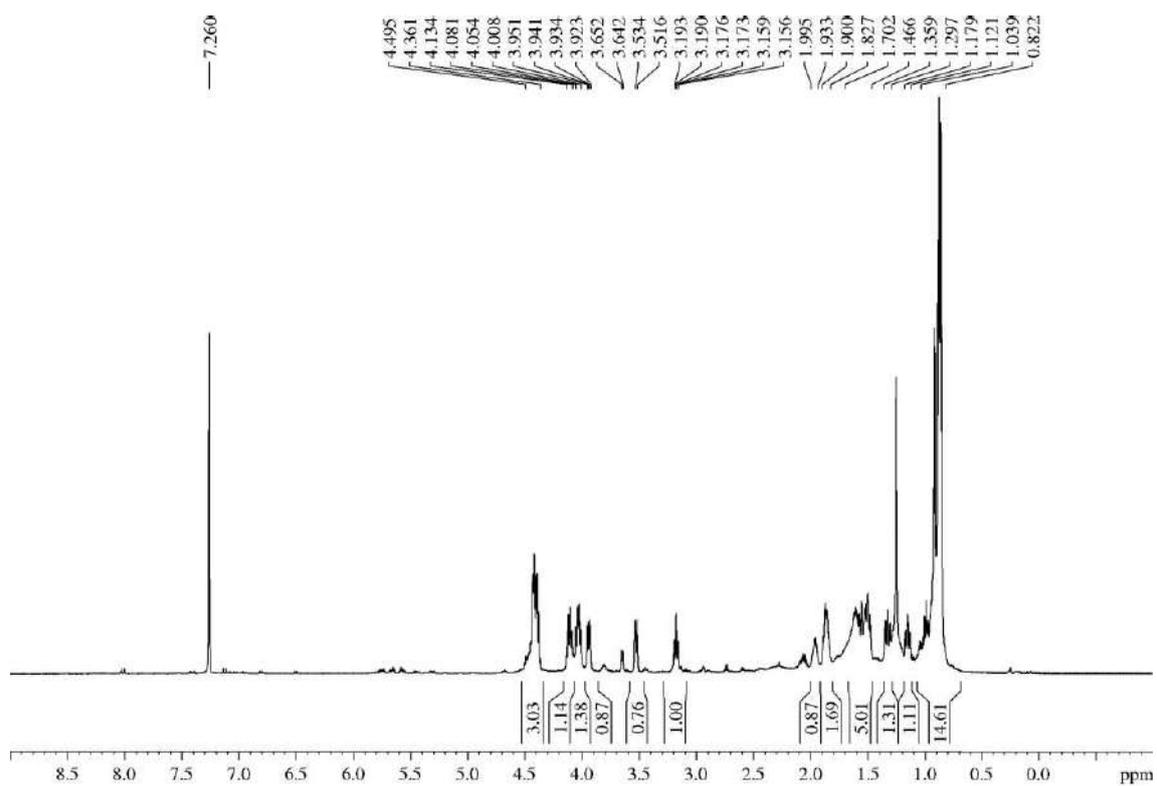
¹³C-NMR (150 MHz, δ, CDCl₃): 9.5 (q, C₅-CH₂CH₃), 19.1 (t, C₅-CH₂CH₃), 21.1 (q, CH(CH₃)₂), 21.3 (q, CH(CH₃)₂), 23.7 (q, CH(CH₃)₂), 24.07 (d, C₆-CH₂CH(CH₃)₂), 24.10 (q, CH(CH₃)₂), 24.5 (d, C₂-CH₂CH(CH₃)₂), 41.8 (t, C₂-CH₂CH(CH₃)₂), 42.0 (t, C₆-CH₂CH(CH₃)₂), 43.0 (t, C₄), 43.3 (d, C₅), 48.2 (d, C₃), 62.0 (t, C₅), 72.0 (d, C₄), 74.1 (d, C₂), 77.0 (d, C₆), 154.8 (s, C₂), 171.5 (s, C₃-CO).

MS (EI) m/z (relative intensity):⁴¹⁵ 355 (M)⁺ (1), 338 (M – OH)⁺ (1), 337 (M – H₂O)⁺ (5), 298 (M – *i*-Bu)⁺ (9), 269 (M – oxazolidin-2-one)⁺ (5), 241 (M – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ or (M – 2 *i*-Bu)⁺ (1), 183 (M – *i*-Bu – *N*-acyl oxazolidin-2-one)⁺ (100).

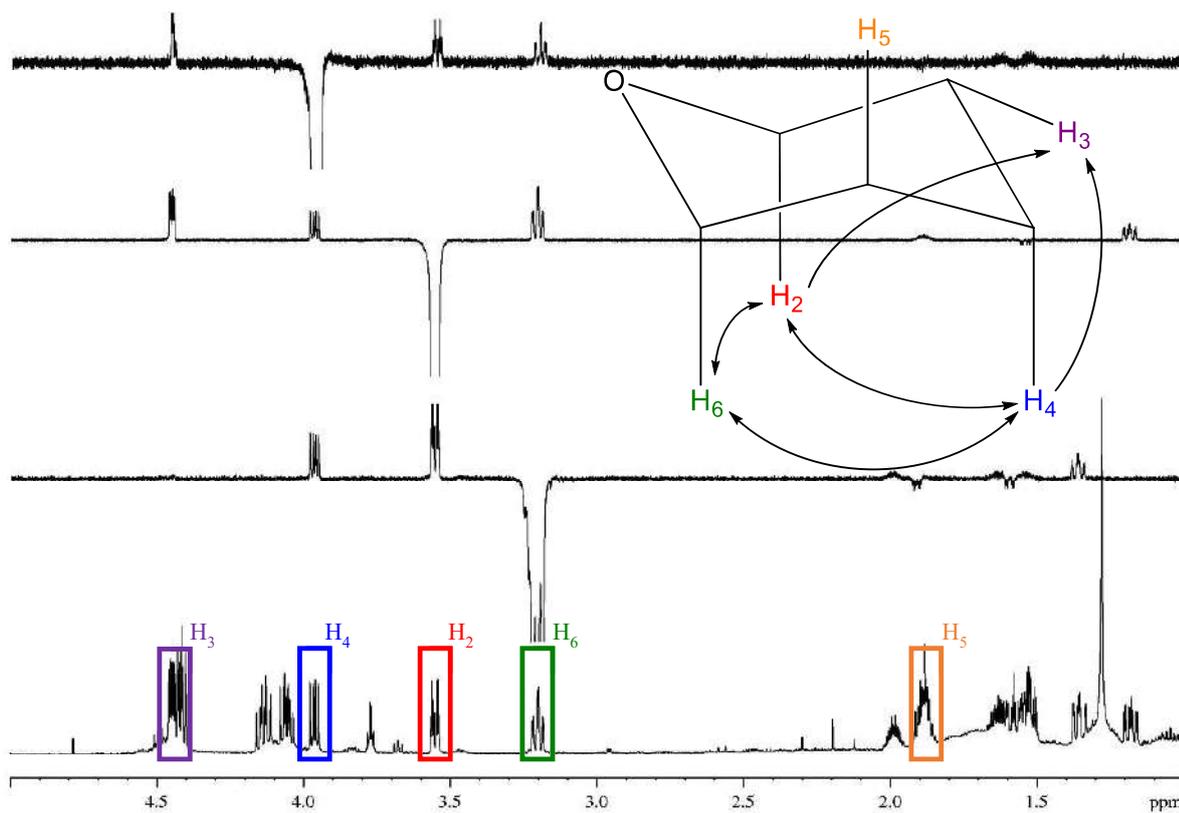
HRMS: calcd for C₁₉H₃₃NO₅ [(M)⁺]: 355.2359, found 355.2361.

⁴¹⁴ The most representative signal from the minority diastereomer (the epimer at C₂) is the corresponding to H₂: ¹H-NMR (600 MHz, δ, CDCl₃): 3.65 (dm, *J* = 6.3 Hz). As expected, GOESY analysis of this signal does not show any correlation.

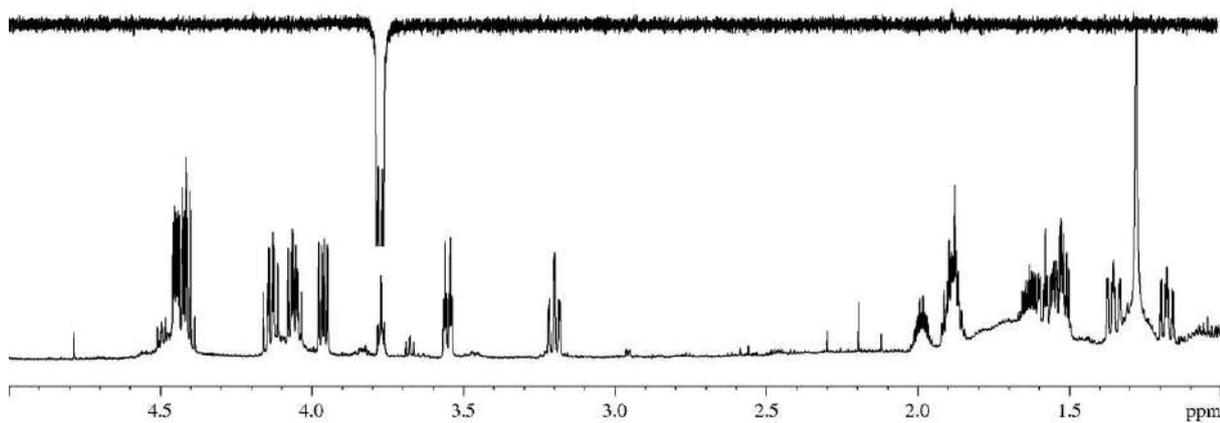
⁴¹⁵ Typical fragmentations from THP-Xc were found, although their intensities were significantly lower than in the rest of THP-Xc **15**. However, this is the first and only example of this family of compounds in which the oxazolidin-2-one is not chiral, and perhaps this is the explanation of the fragmentation pattern found.



Detailed GOESY

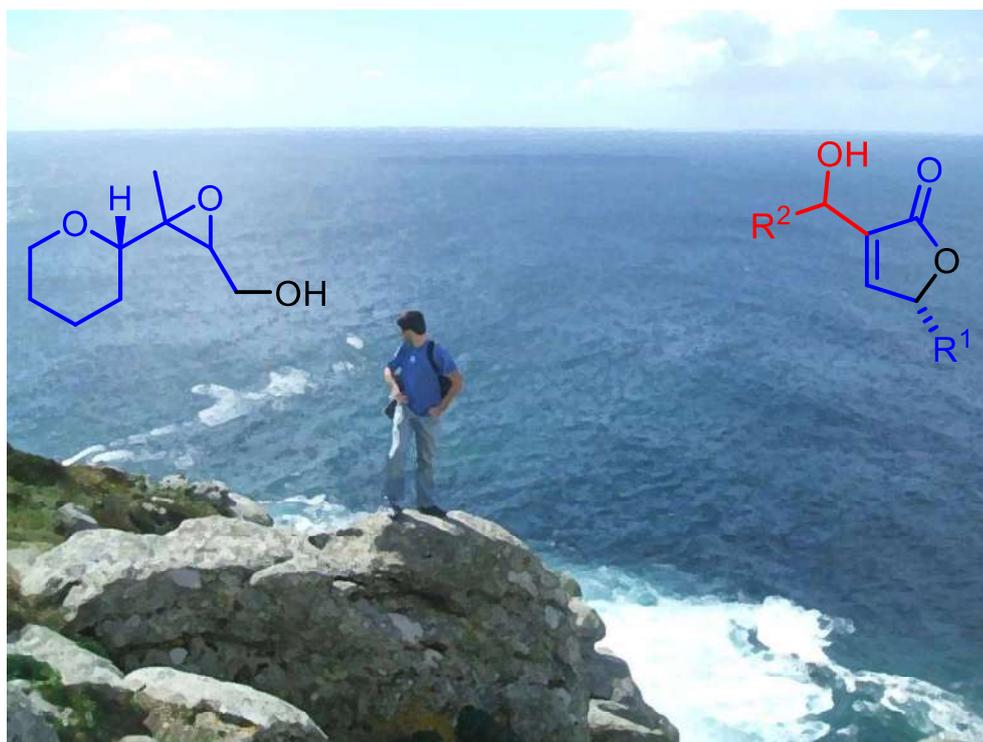


GOESY of the minority diastereomer



ANNEXES

EPOXYALCOHOLS, BUTENOLIDES, GENERAL EXPERIMENTAL METHODS, BIOSTUDIES, INDEX OF MOLECULES, APPENDIX OF PUBLICATIONS



“S.J.A.-M. en Finisterre”

Fotografía: Dionisio J. Rodríguez-Sosa

“Es mejor forjar el alma
que amueblarla.
Es el fin del camino,
es Finisterra”
Prólogo, Mägo de Oz

“Tiempo, tiempo...
lo que nos falta es el tiempo.
Yo te lo cuento con argumento:
el tiempo es lo que nos falta,
lo que no sobra nunca
siempre es el tiempo”
Vacaciones, Estopa

“Luché por una causa
con la que crecí,
fue toda una vida
que entregué (...)
Es éste mi último aliento,
no me queda más:
lo que tenía ya di”
El último, Tierra Santa

Index

Index	955
Annex I. Epoxyalcohols from oxasqualenoids	957
Annex II. Butenolides synthesis	961
Annex III. General experimental methods	971
Annex IV. Brief explanation of the biostudies performed	972
Studies performed by the pharmaceutical industry Eli Lilly and Company.....	972
A search for novel antifouling compounds	973
Antimicrobial evaluation	976
Annex V. Index of molecules	977
Chapter 1	977
Chapter 2	979
Chapter 3	980
Annex VI. Appendix of publications.....	983

Annex I. Epoxyalcohols from oxasqualenoids¹

Marine polyethers are interesting natural products due to their structural complexity and their wide range of biological activities. Squalene-derived polyethers conform an important subgroup, being the red alga *Laurencia viridis*, endemic of the Canary Islands, the main source of such compounds.² Recently, the chemical study of this alga led to the isolation of the four new polyether triterpenoids shown in **Figure 1**: 28-hydroxysaiyacenol B, saiyacenol C, 15,16-epoxythyransferol A (**1**) and 15,16-epoxythyransferol B (**2**). Whereas the structures of the first two were established mainly by NMR data analysis and chemical correlation of the well-known metabolite dehydrothyransferol,³ the existence of a non-protonated carbon within the epoxide functionality of compounds **1** and **2** implied a thorough structural study in order to assign correctly their stereochemistry.

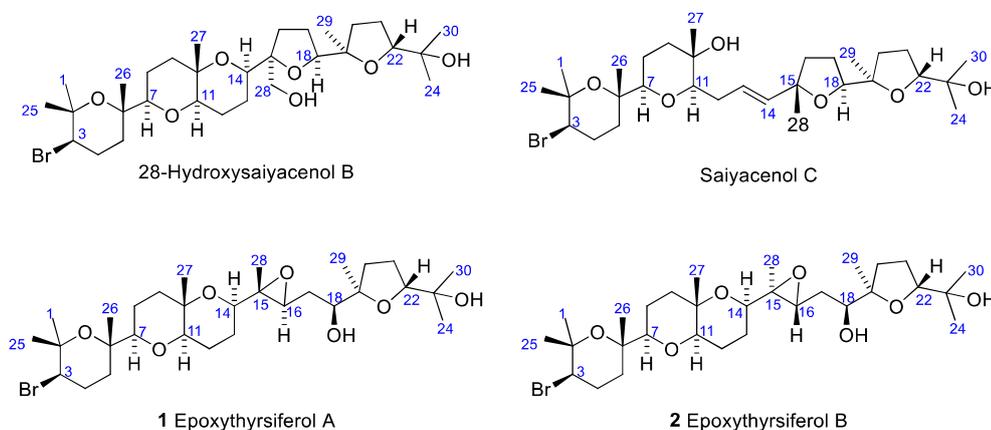


Figure 1

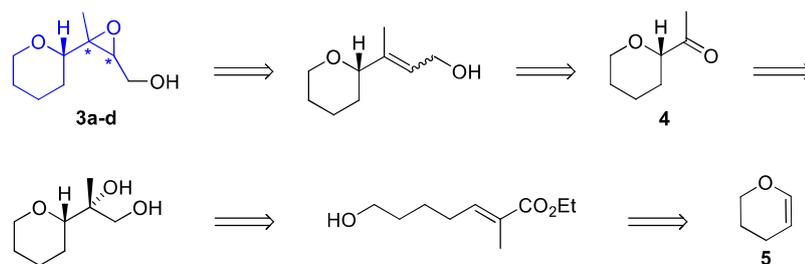
Thus, in order to complete the total elucidation of **1** and **2**, the study of simplified analogues was suggested. As illustrated in **Scheme 1**, synthesis of diastereomeric epoxy alcohols **3a-d** was proposed starting from common precursor **4**, synthesized from commercial available 3,4-dihydro-2*H*-pyran (**5**), and taking advantage of the asymmetric Katsuki-Sharpless epoxidation to introduce all the stereocenters.⁴

¹ I would like to acknowledge the [Marine Natural Products](#) group of the Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González” for their invitation in order to collaborate with them in the research gathered in this annex. Herein is only highlighted the synthetic work performed in our laboratories during that collaboration. For the fully detailed work, see: Cen-Pacheco, F.; Santiago-Benítez, A. J.; García, C.; Álvarez-Méndez, S. J.; Martín-Rodríguez, A. J.; Norte, M.; Martín, V. S.; Gavín, J. A.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 712-721.

² (a) Cen Pacheco, F.; Villa-Pulgarin, J.; Mollinedo, F.; Norte, M.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2220-2235; (b) Fernández, J. J.; Souto, M. L.; Norte, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235-246.

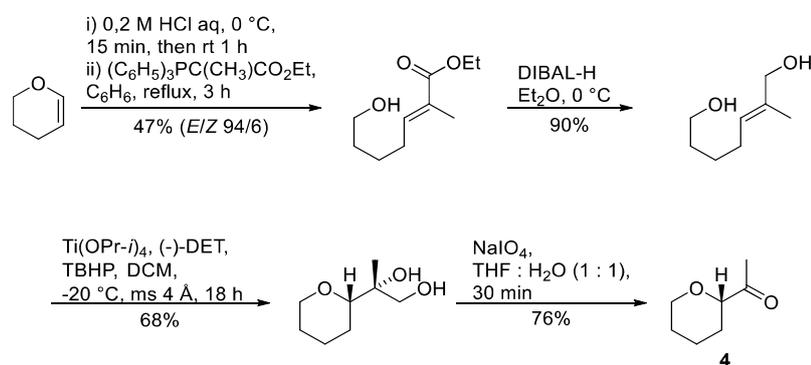
³ González, A. G.; Arteaga, J. M.; Fernández, J. J.; Martín, J. D.; Norte, M.; Ruano, J. Z. *Tetrahedron* **1984**, *14*, 2751-2755.

⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.



Scheme 1

Starting material **5** was converted into ketone **4** with an overall yield of 22% after 5 steps: hydration of the alkene,⁵ Wittig olefination over the lactol,⁶ reduction of the ester group, Katsuki-Sharless asymmetric epoxidation followed by an *in situ* opening of the epoxide, and finally an oxidative cleavage (Scheme 2).



Scheme 2

With ketone **4** in hand, preparation of *E* and *Z* isomers of ester **6** was performed employing the Horner-Wadsworth-Emmons reaction (Scheme 3).⁷ Synthesis of *Z*- α,β -unsaturated esters from ketones is not as common as the obtaining of *E*-isomers, observing a strong substrate-dependence.⁸ Frequently, reactions carried out at low temperatures and the use of bulky phosphonates such as **7** favour *Z*-selectivity.⁹ However, in spite of different conditions were tried, a 1.6/1 mixture of (*E*)-**6** and (*Z*)-**6** isomers was always obtained.

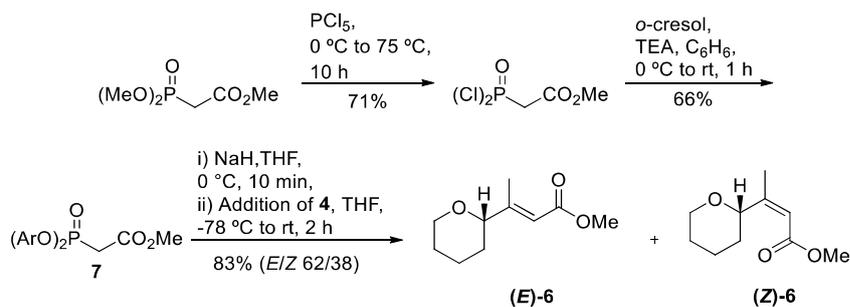
⁵ (a) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *136*, 1895-1902 (Supp. Info, page 5); (b) Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203-5206 (Supp. Info, page 7).

⁶ Hayashi, Y.; Kanayama, J.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9443-9448.

⁷ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

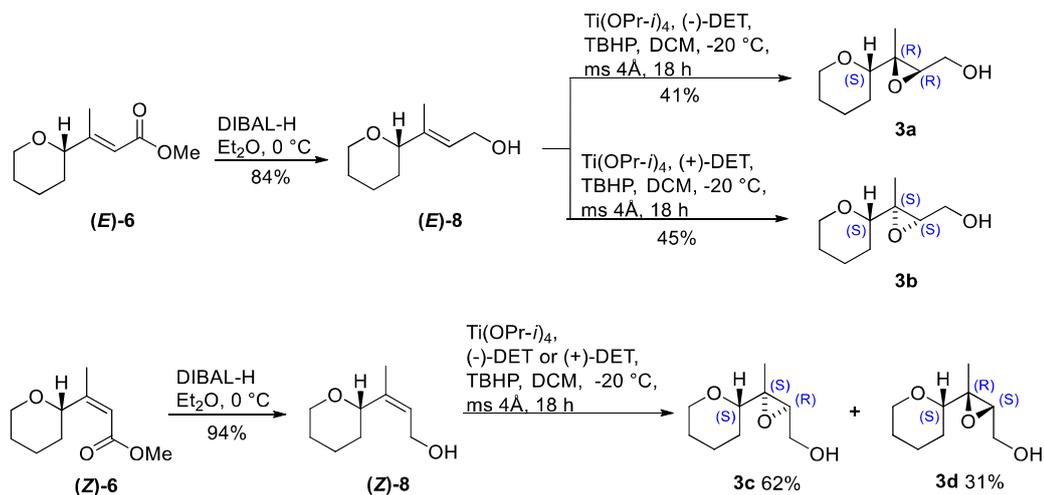
⁸ (a) Vedejs, E.; Cabaj, J.; Peterson, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6509-6512; (b) Sano, S.; Takehisa, T.; Ogawa, S.; Yokoyama, K.; Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1300-1302; (c) Rossi, D.; Baraglia, A. C.; Serra, M.; Azzolina, O.; Collina, S. *Molecules* **2010**, *15*, 5928-5942.

⁹ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.



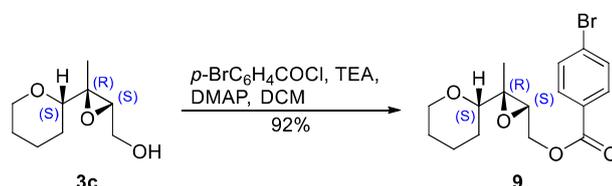
Scheme 3

As shown in **Scheme 4**, reduction of both α,β -unsaturated esters **6** led to allylic alcohols (**E**)-**8** and (**Z**)-**8**, respectively. Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation of (**E**)-**8** allowed, depending on the chiral auxiliary employed, the enantioselective obtaining of epoxy alcohols **3a** and **3b**, whose stereochemistry was unambiguously assigned. Nevertheless, when allylic alcohol (**Z**)-**8** was submitted to improved reaction conditions, the yield achieved was better, but there was poor enantioselectivity: a 2/1 mixture of **3c/3d** was obtained, independently of the chiral auxiliary employed.



Scheme 4

Eventually, alcohol **3c** was submitted to a benzylation to allow the obtaining of **9** with a very good yield (**Scheme 5**).



Scheme 5

Absolute configuration of the diastereomer **9**, and therefore of **3c**, was determined after X-ray analysis of **9** (**Figure 2**). Epoxy alcohols **3a-d** were submitted to several NMR analysis, and the conclusions of these studies, together with NOESY data, *J*-based configuration analysis and DFT calculations, allowed the successful determination of the previously unknown stereochemistry of the epoxide present in the natural products **1** and **2**.

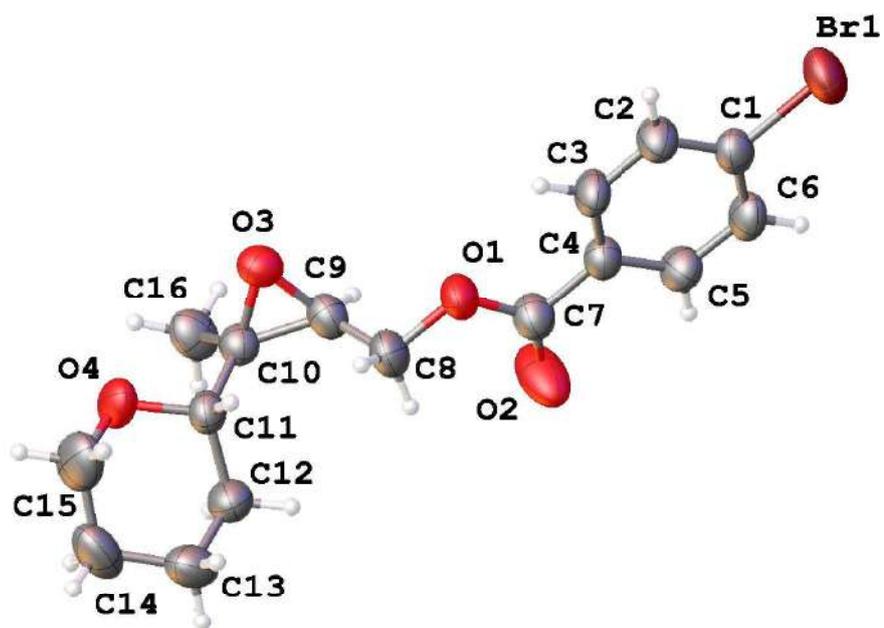


Figure 2

Annex II. Butenolides synthesis¹⁰

Most of the acetogenins¹¹ and furanocembranoids¹² isolated from terrestrial and marine sources, respectively, present on their structures α,β -unsaturated γ -lactones, also known as butenolides, with substituents in the positions 2 and 4 (compound **1** in **Figure 3**).¹³ The same Figure shows the structures of muconine¹⁴ and pukalide,¹⁵ which are examples of such natural products, respectively. These families of secondary metabolites are prolific in bioactive compounds. Therefore, the development of new methodologies in order to access, quickly and efficiently, to such chemical unit, is really attractive.

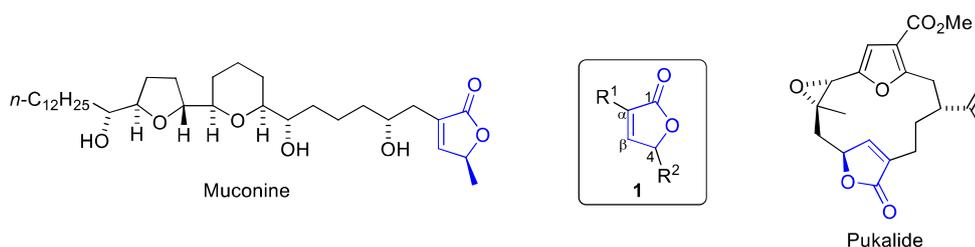


Figure 3

The high incidence of 2,4-disubstituted butenolides in natural products encouraged us to evaluate a new methodology oriented to their synthesis, taking advance of our experience in the use of β,γ -unsaturated alcohols bearing *N*-acyl oxazolidin-2-ones in the α position (**2**).¹⁶ As shown in **Scheme 6**, these key precursors can be easily obtained from β,γ -unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-ones (**3**), straightforwardly synthesized from β,γ -unsaturated carboxylic acids (**4**).¹⁶ Key starting materials **2** can be submitted to the Sharpless asymmetric dihydroxylation (SAD),¹⁷ a widely employed reaction in our research group,¹⁸ to yield β,β' -dihydroxy lactones (**6**), due to the diol obtained after the dihydroxylation undergoes an

¹⁰ The work collected in this annex is the result of the dilated interest of our group in the field of the butenolides. I would like to acknowledge M. Sci. Dácil Carballo-González, whose research preceded my own Master's degree research, and M. Sci. Samuel Delgado Hernández, who continued that research.

¹¹ Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269-303.

¹² Roethle, P. A.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298-317.

¹³ According to the IUPAC name, the position 1 should correspond to the oxygen embedded in the cycle, the position 2 to the carbonyl group, and so on. However, we have preferred to name these molecules as γ -lactones, so according to this nomenclature the substituents are located in the positions α and γ or, that is the same, positions 2 and 4.

¹⁴ Shi, G.; Kozłowski, J. F.; Schwedler, J. T.; Wood, K. V.; MacDougal, J. M.; MacLaughlin, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7988-7989.

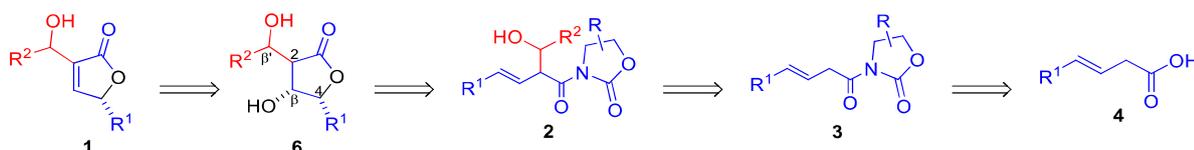
¹⁵ Missakian, M. G.; Burreson, B. J.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2513-2515.

¹⁶ See "Chapter 3" of this thesis. In fact, we have decided to employ herein the same numeration for the *syn*-aldols **2** and aldols **11** that we previously employed in "Chapter 3" for them.

¹⁷ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

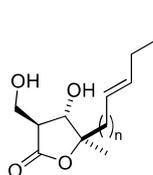
¹⁸ (a) Crisóstomo, F. R. P.; Padrón, J. M.; Martín, T.; Villar, J.; Martín, V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *8*, 1910-1916; (b) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982; (c) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428; (d) García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127-4130; (e) Martín, T.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2503-2505; (f) Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2815-2816.

in situ lactonization. Butenolides **1** should be accessed via the β -elimination of these lactones **6** (**Scheme 6**).



Scheme 6

Although the main goal of the methodology planned in **Scheme 6** is the synthesis of treasured butenolides **1** via the β -elimination of β,β' -dihydroxy lactones (**6**), these precursors are also valuable structural motifs themselves that can be accessed through this strategy in a short and efficient fashion. This oxygenated ring appears in several natural products such as amphisterins B1-B5 (**Figure 4**).¹⁹ These lactones were isolated from marine sponge *Plakortia quasiampfiaster*, and although their relative stereochemistry has been established, their absolute stereochemistry is still unknown. Although some related compounds show anticancer activity, to date there are no biological activity studies focused on this family, nor synthetic approaches to these compounds.



Amphisterins:
 B1, n = 10
 B2, n = 12
 B3, n = 16
 B4, n = 10, saturated
 B5, n = 12, saturated

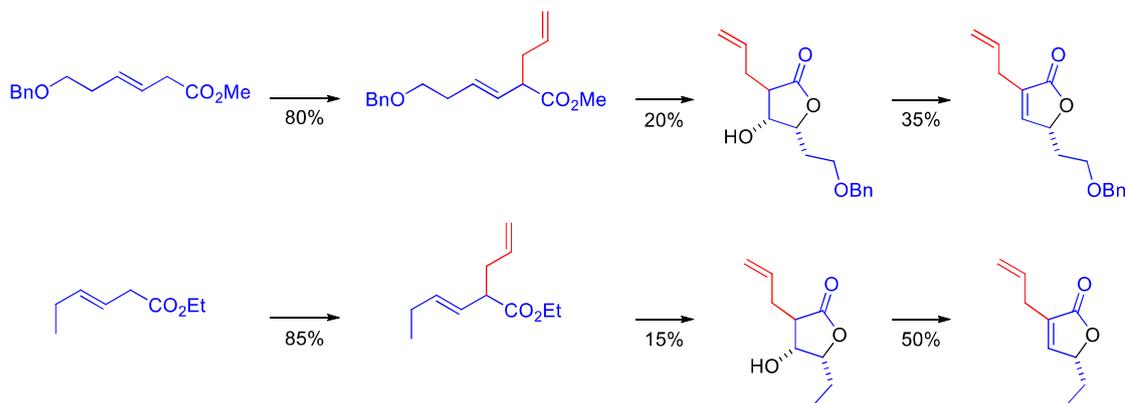
Figure 4

The key step for this strategy is the tandem SAD reaction/*in situ* lactonization, due to it allows the obtaining of the five-member ring and the installation of two contiguous chiral centers in the positions 3 and 4. The SAD reaction has been previously employed to access γ -lactones from α,β -unsaturated esters,²⁰ but in previous works of our research group it was preferred to start from β,γ -unsaturated esters.^{18b-e} These non-conjugated esters were able to undergo an α -alkylation reaction to introduce different substituents in the future position 2 of the butenolide, whereas the substituent attached to the γ -position of the ester will be located at the position 4 of the cycle. With the aim of achieving the generalization of the 3-steps sequence α -alkylation/SAD/ β -elimination to access to 2,4-disubstituted butenolides, several postgraduate works were conceived in our research group.²¹ In the **Scheme 7** are reflected some results from the research performed in 2011.^{21b}

¹⁹ Zampella, A.; Giannini, C.; Debitus, C.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 257-263.

²⁰ He, Y.-T.; Yang, H.-N.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8805-8810.

²¹ (a) Delgado-Hernández, S. Síntesis de γ -Lactonas Bioactivas. Máster en Biotecnología. Universidad de La Laguna, España, 2014; (b) Álvarez-Méndez, S. J. Desarrollo y Estudios Mecánicos de Nuevos Procesos Catalíticos Dirigidos a la Síntesis de Moléculas Bioactivas (Butenólidos 2,4-Disustituidos). Máster en Investigación en Química (intensificación "Química Orgánica"). Universidad de La Laguna, España, 2011;



Scheme 7

In the **Table 1** are shown the experimental procedures of the three reactions described in the **Scheme 7**. The poor yields achieved in the SAD reaction can be explained as consequence of the low chemoselectivity of this reaction in substrates bearing two olefin groups. Although the yields shown for the α -alkylation reaction were good, this reaction became problematic due to its low reproducibility and its enormous sensibility to the purity of the reagents employed.

Table 1. Experimental procedures for the 3-steps synthesis of butenolides starting from β,γ -unsaturated esters

Entry	Reaction	Procedure
1	Alkylation	i) i -Pr ₂ NH (1.5 equiv), n -BuLi (1.4 equiv), THF (0.05 M), 0 °C, then rt, 30 min; ii) HMPA (3 equiv), then -78 °C, 5 min; iii) addition of ester, THF (0.05 M), -78 °C, 10 min; iv) alkylating agent (1.1 equiv), -78 °C to rt, 20 min
2	SAD	i) AD-mix- β ²² (1.4 g/mmol ester), CH ₃ SO ₂ NH ₂ (1 equiv), ²³ t -BuOH : H ₂ O (1 : 1), rt; ii) addition of ester, 0 °C, 24 h
3	β -Elimination	MsCl (1.3 equiv), pyridine (10 equiv), 115 °C, 20 min

To solve this problem, and keeping in mind our goal of introducing substituents in the position 2 of the butenolide, it was decided to replace the α -alkylation reaction for the most effective aldol reaction. Additionally, the employment of Evans chiral auxiliaries should enable the introduction of chirality in positions α and β' (**Scheme 6**). However, to the best of our

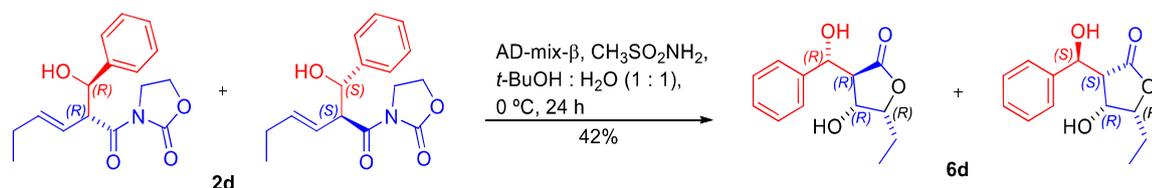
(c) Carballo-González, D. Ésteres β,γ -Insaturados como Precursores de Buténolidos. Diploma de Estudios Avanzados. Universidad de La Laguna, España, 2008.

²² AD-mix- β is a commercial mixture of reagents for the SAD reaction which includes 0.5% w/w of K₂OsO₂(OH)₄ as source of the toxic oxidant OsO₄, 69.7% w/w of K₃Fe(CN)₆ as co-oxidant, 29.7 % w/w of K₂CO₃ to achieve the required basic medium and 0.1% w/w of the chiral ligand (DHQD)₂PHAL. Also commercial AD-mix- α replaces the chiral ligand by (DHQ)₂PHAL.

²³ Methanesulfonamide allows the decreasing of the reaction time. See 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*, 2768-2771.

knowledge, there is only one example of the employment of a tandem dihydroxylation (*non-symmetric*)/*in situ* lactonization to transform a β,γ -unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-one into a γ -lactone, with the corresponding releasing of the oxazolidin-2-one.²⁴ In other examples, the β,γ -unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-one needs to be converted in the corresponding acid via hydrolysis prior to the lactonization.²⁵ In another example in which the starting material is not a β,γ -unsaturated *N*-acyl oxazolidin-2-one but a β,γ -dihydroxylated *N*-acyl oxazolidin-2-one with the γ -hydroxy group protected as silyl ether, the *in situ* lactonization occurs when the silyl ether is removed.²⁶ Summarizing, there are no examples of the application of the SAD reaction to yield lactones like **6** starting from aldols with the general structure shown by **2**.

To evaluate the utility of the proposed methodology to access compounds **1** and **6**, we decided to employ some of the *syn*-aldols **2** previously prepared. At first, the racemic *syn*-aldol **2d**¹⁶ was submitted to the SAD reaction conditions (**Table 1**, entry 2) and yielded a mixture of lactones **6d**, diastereomeric between them due to the introduction of two new chiral centers with the same stereochemistry in both molecules (**Scheme 8**). Once separated, these lactones should be optically pure.



Scheme 8

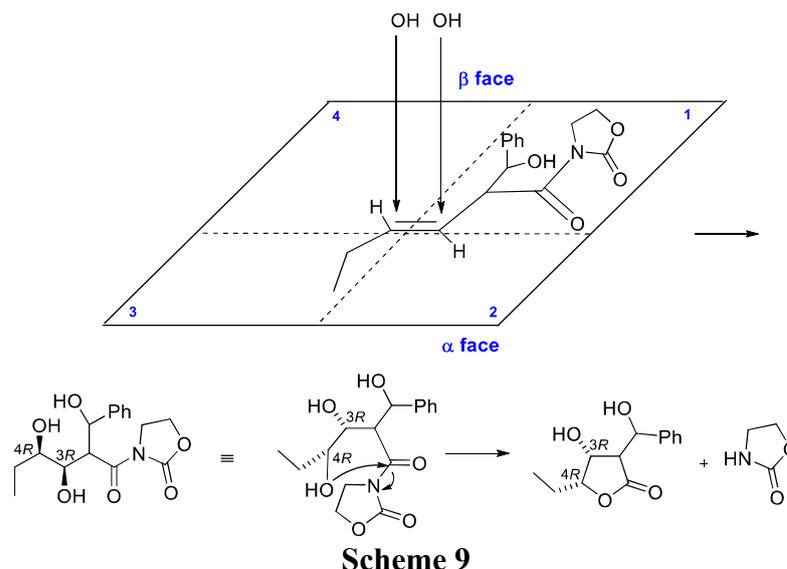
This sequence dihydroxylation/lactonization can be seen with more details in the **Scheme 9**, where it has been considered the mnemonic rule proposed by Sharpless in order to predict the stereochemical course of the reaction.²⁷

²⁴ Davis, F. A.; Qi, H.; Sundarababu, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5303-5310.

²⁵ (a) Kim, J. W.; Lee, H. W.; Lee, D.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2877-2878; (b) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1434-1442.

²⁶ Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848-7855.

²⁷ Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291.



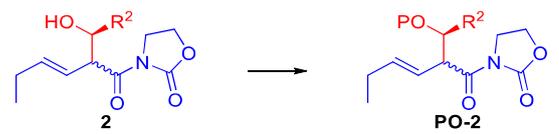
The SAD reaction shown in **Scheme 8** allowed the synthesis of a lactone with the structure of **6**, precursor of a butenolides **1**. However, the presence of two hydroxyl groups causes a problem of chemoselectivity in the subsequent β -elimination reaction. In order to solve this handicap, we decided to protect the hydroxy group of the aldols **2** prior to be submitted to the SAD reaction. A similar family of secondary alcohols (**11**)¹⁶ had been previously protected as their silyl ethers in our research group with moderated yields, employing TBDMSCl as silylating agent and imidazole as base, although the reactions required long reaction times and high temperatures (**Table 2**).

Table 2. Study of the protection of aldols 11

Entry	Aldol	R ²	Method ^a	Product (%)
1	syn-11a	<i>i</i> -Bu	A	TBDMS-11a (10)
2	syn-11b	BnO(CH ₂) ₃	B	TBDMS-<i>syn</i>-11b (42)
3	anti-11b	BnO(CH ₂) ₃	C	TBDMS-<i>anti</i>-11b (47)

^a Method A: i) TBDMSCl (1.5 equiv), imidazole (3 equiv), DCM (0.2 M), rt, 22 h; ii) TBDMSCl (0.5 equiv), rt, 8 h. Method B: TBDMSCl (1.5 equiv), imidazole (3 equiv), DMF (0.7 M), rt, 24 h; ii) TBDMSCl (1.5 equiv), imidazole (3 equiv), DMF (0.2 M), rt, 24 h; iii) 75 °C, 16 h. Method C: TBDMSCl (2 equiv), imidazole (4 equiv), DMF (1 M), rt, 44 h; ii) 75 °C, 20 h.

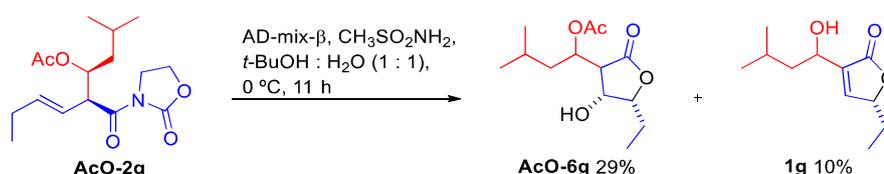
The **Table 3** gathers the results of our studies directed to the protection of aldols **2**. When aldols **2a** and **2g** were separately treated with TBDMSCl and imidazole under different conditions, no silylated products were obtained (entries 1 and 2). On the contrary, the same aldols were successfully submitted to an acetylation reaction (entries 3 and 4). Eventually, the silyl ether group was successfully installed in the *syn*-aldol **2a** when TBDMSOTf was employed as reagent (entry 5). With the optimized conditions in hand, other TBDMS-protected aldols were prepared with good yields (entries 6 to 9).

Table 3. Study of the protection of aldols 2


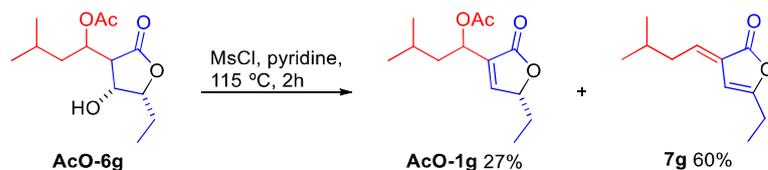
Entry	Aldol ^a	R ¹	R ²	Method ^b	Protecting group (P)	Product (%)
1	2a	Et	<i>i</i> -Bu	A	TBDMS	-
2	2g	Et	<i>i</i> -Bu	B	TBDMS	-
3	2a	Et	<i>i</i> -Bu	C	Ac	AcO-2a (100)
4	2g	Et	<i>i</i> -Bu	C	Ac	AcO-2g (78)
5	2a	Et	<i>i</i> -Bu	D	TBDMS	TBDMSO-2a (89)
6	2c	Et	Bu	D	TBDMS	TBDMSO-2c (75)
7	2d	Et	Ph	D	TBDMS	TBDMSO-2d (70)
8	2j	ClCH ₂ CH ₂	Bu	D	TBDMS	TBDMSO-2j (74)
9	2k	BnOCH ₂ CH ₂	Bu	D	TBDMS	TBDMSO-2d (71)

^a Except **2g**, all the aldols show a *syn* relative stereochemistry. ^b Method A: TBDMSCl (3 equiv), imidazole (2.7 equiv), DMF (0.6 M), rt, 12 h. Method B: i) TBDMSCl (2 equiv), imidazole (3.4 equiv), DMAP (0.1 equiv), DCM (0.1 M), rt, 21 h; ii) 40 °C, 25 h. Method C: Ac₂O (3.1 equiv), TEA (4.2 equiv), DMAP (0.1 equiv), DCM (0.3 M), rt, 25 min. Method D: TBDMSOTf (1 equiv), TEA (4.5 equiv), DCM (0.5 M), rt, 30 min.

Protected *anti*-aldol **AcO-2g** was submitted to the SAD reaction. After 11 h, the desired β -hydroxy lactone **AcO-6g** was obtained as a diastereomeric mixture with a poor 29% yield. Astonishingly, it was also isolated a small amount of the unprotected butenolides **1g**, obtained as a consequence of the 3.2 equiv of K₂CO₃ contained in the employed amount of AD-mix- β (Scheme 10).²² The yield of butenolides **1g** was improved up to 30% by increasing the reaction time until 40 h, or by adding 10 equiv more of K₂CO₃ and an extra crystal of K₂OsO₂(OH)₄ to the medium and stirring for 24 h.

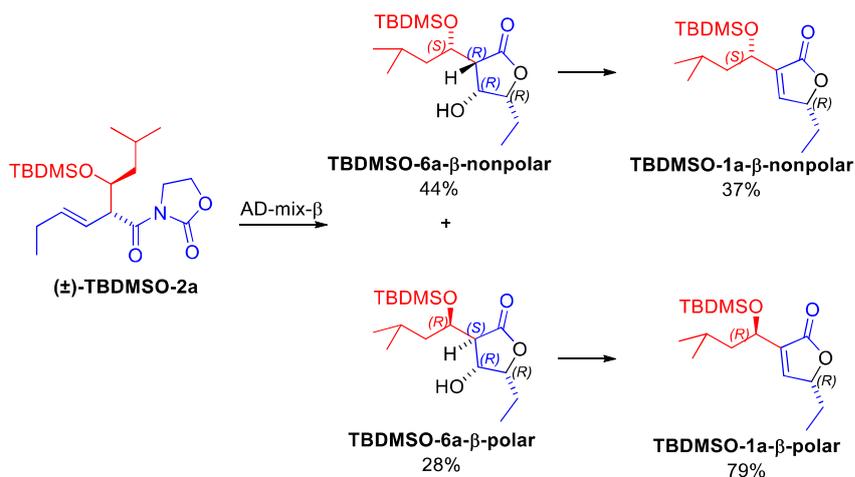
**Scheme 10**

The inefficient synthesis of **1g** directly from **AcO-2g** returned us to the original idea of the β -elimination of **AcO-6g**. When this lactone was heated in the presence of MsCl and pyridine (Table 1, entry 3), desired butenolides **AcO-1g** was obtained with a low yield. The main product was the conjugated lactone **7g**, due to the elimination of the acetyl group (Scheme 11).



Scheme 11

These unsatisfactory results led us to submit the TBDMS-protected aldols **2** to the sequence dihydroxylation/elimination. We chose racemic *syn*-aldol **TBDMSO-2a** as starting material and it was treated with AD-mix- β to yield, after 24 h, an easily separable 1.6/1 mixture of two diastereomeric lactones with a total yield of 72% (**Scheme 12**).



Scheme 12

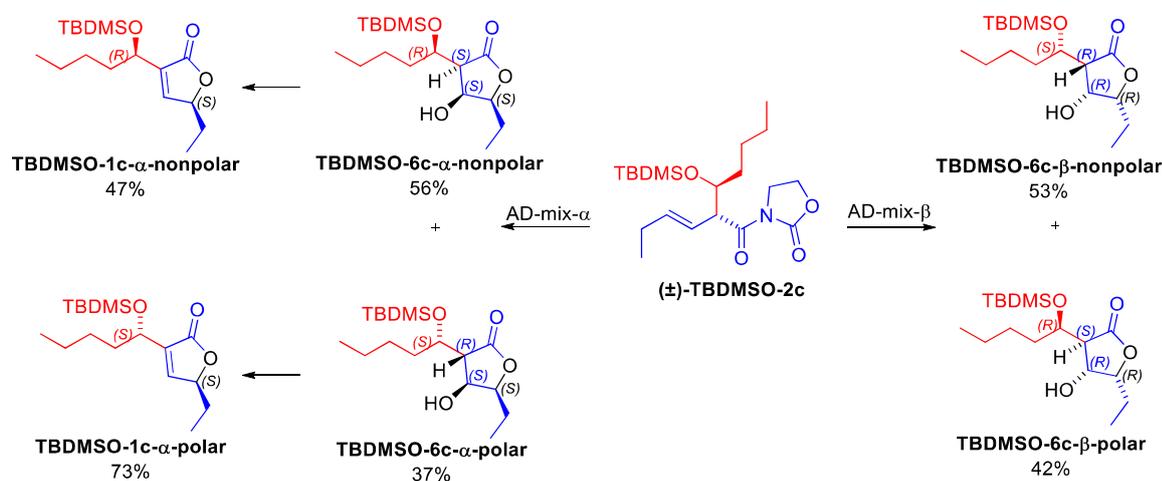
After flash chromatography, both lactones were meticulously examined by NMR. It was noticeable the difference shown by the signal of the hydroxy group in the ^1H -NMR spectra. In the nonpolar diastereomer, this signal appears at $\delta = 5.16$ (d, $J = 3.4$ Hz) ppm, whereas in the polar lactone, the same proton appears at $\delta = 4.60$ - 4.63 (m) ppm. It was reasoned that the clearly defined signal of the hydroxy group shown by the nonpolar diastereomer was due to an intramolecular hydrogen bond with the oxygen of the silyl ether group, which means that both groups are very closed in the space. The most polar diastereomer was crystalized, and its X-ray analysis allowed us to establish unambiguously its stereochemistry (**Figure 5**). As we suspected, in this isomer the hydroxy and silyl ether groups occupy opposite faces in the space.



Figure 5

The presence of a hydrogen bond in the most nonpolar isomer had a negative effect in the yield of the subsequent β -elimination reaction to give the corresponding butenolide. As shown in **Scheme 12**, the nonpolar product provided the butenolide with a significant lower yield than that observed for the polar diastereomer (37% against 79%). As shown in the entry 3 of the **Table 1**, the first step of the β -elimination process involves the conversion of the hydroxy group in a mesyl group, an excellent leaving group. Thus, it can be reasoned that in the most nonpolar isomer, as the hydroxy group is involved in the intramolecular hydrogen bond, it is not prone to be replaced by the mesyl group in the basic medium.

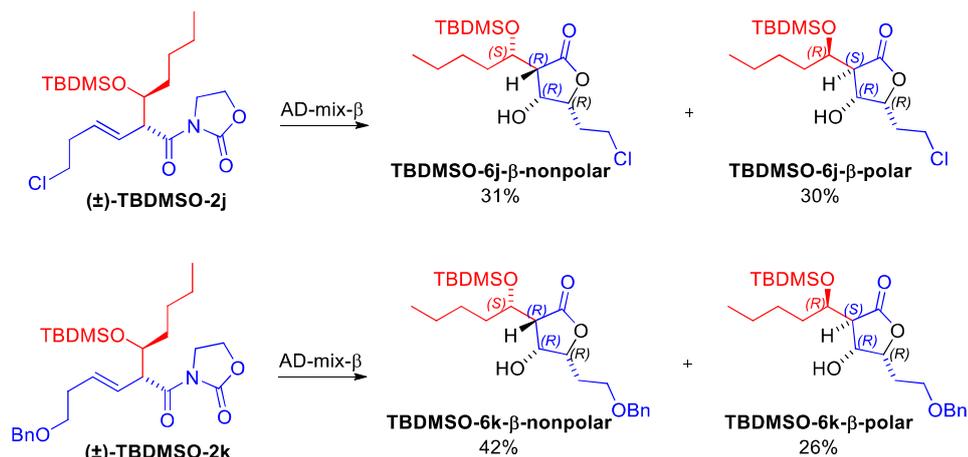
Similar results were observed when racemic *syn*-aldol **TBDMSO-2c** was selected as starting material for the SAD reaction with both AD-mix- α and β (**Scheme 13**). In both cases, the TLC analysis showed, after 23 h, a remaining amount of the starting material together with two new products, one of them more nonpolar than the substrate and the other one, apparently less abundant, more polar.²⁸ At 42 h the substrates had disappeared, hence the reactions were quenched and the crudes were separately purified. In both cases, the reactions conducted to two diastereomeric lactones (**6**) with yields superior to 90%, being the main product that more nonpolar. It should be pointed out that nonpolar lactones obtained from AD-mix- α and β should be enantiomers each other, and the same reasoning should be applied to the most polar lactones. The **Scheme 13** also shows that the two lactones obtained through treatment of the starting olefin with AD-mix- α were successfully submitted to the procedure for the β -elimination (**Table 1**, entry 3) to allow the synthesis of the corresponding butenolides **1c**. As occurred before (**Scheme 12**), the β -elimination of the nonpolar lactone yielded the butenolide with a lower yield than the polar one, probably due to the effect of the intramolecular double bond.



Scheme 13

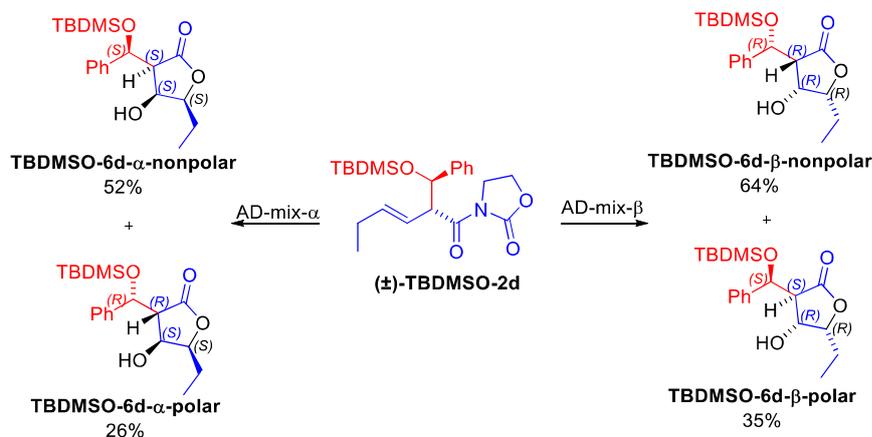
Similarly, silylated *syn*-aldols **2j** and **2k** were also submitted to the SAD reaction with AD-mix- β , yielding the anticipated mixture of lactones with good overall yield (**Scheme 14**).

²⁸ R_F from more nonpolar to more polar: 0.70, 0.55 and 0.50 (*n*-hexane/EtOAc 80/20 two times).



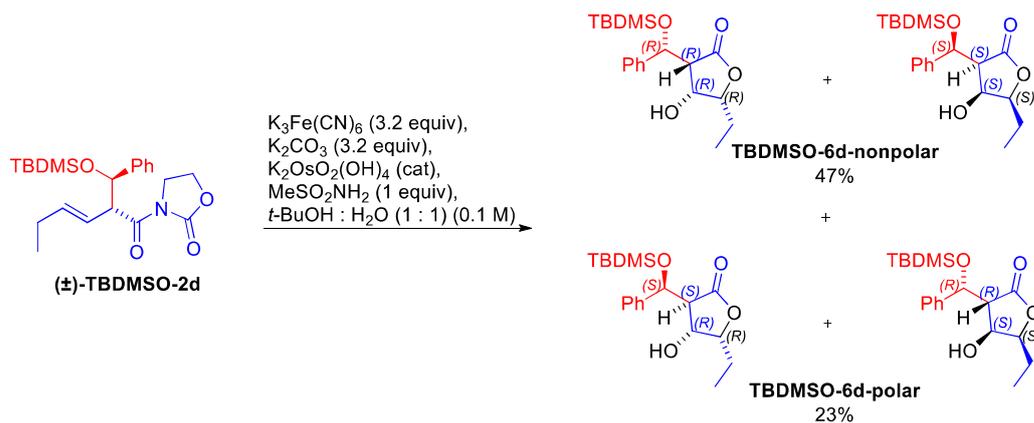
Scheme 14

Eventually, treatment of racemic *syn*-aldol **TBDMSO-2d** with both AD-mix- α and β yielded the four β -hydroxy lactones shown in **Scheme 15**. As it was commented before, the nonpolar lactones obtained from the two AD-mix should be enantiomers, and the same should occur with the polar ones. The optical activity for all the synthesized lactones was measured, but the values found were very low for all of them, even employing different solvents. Thus, we decided to take advantage of the chromophore exhibit by the lactones resulting from aldol **2d** to perform a chiral HPLC separation analysed by means of an UV sensitive sensor.



Scheme 15

With this idea in our mind, we decided to prepare a racemic mixture of the above mentioned lactones. Therefore, the same substrate **TBDMSO-2d** was submitted to a *syn*-dihydroxylation with all the reagents that constitute the AD-mix, with the exception of the chiral ligand to avoid the facial discrimination. Thus, a 2/1 mixture of the diastereomeric lactones was obtained, each of which as a racemic mixture (**Scheme 16**).



Scheme 16

The racemic most nonpolar pair was injected for its analysis in the HPLC, revealing the expected equimolar mixture of enantiomers (**Figure 6**).²⁹ Unfortunately, a similar chromatogram was obtained when the nonpolar lactones coming from **TBDMSO-2d** and both AD-mix were injected, so the Sharpless dihydroxylation is not an asymmetric process when it is applied to olefins bearing *N*-acyl oxazolidin-2-ones such as **2**. We speculate that the chiral ligand may interact with the oxazolidin-2-one moiety, avoiding its availability for the facial discrimination. For further works, we propose doing the same sequence with chiral *N*-acyl oxazolidin-2-ones, and in the case of getting again racemic mixture, the solution should reside in the removal of the oxazolidin-2-one prior to the SAD reaction, as it has been previously performed in the literature.²⁵

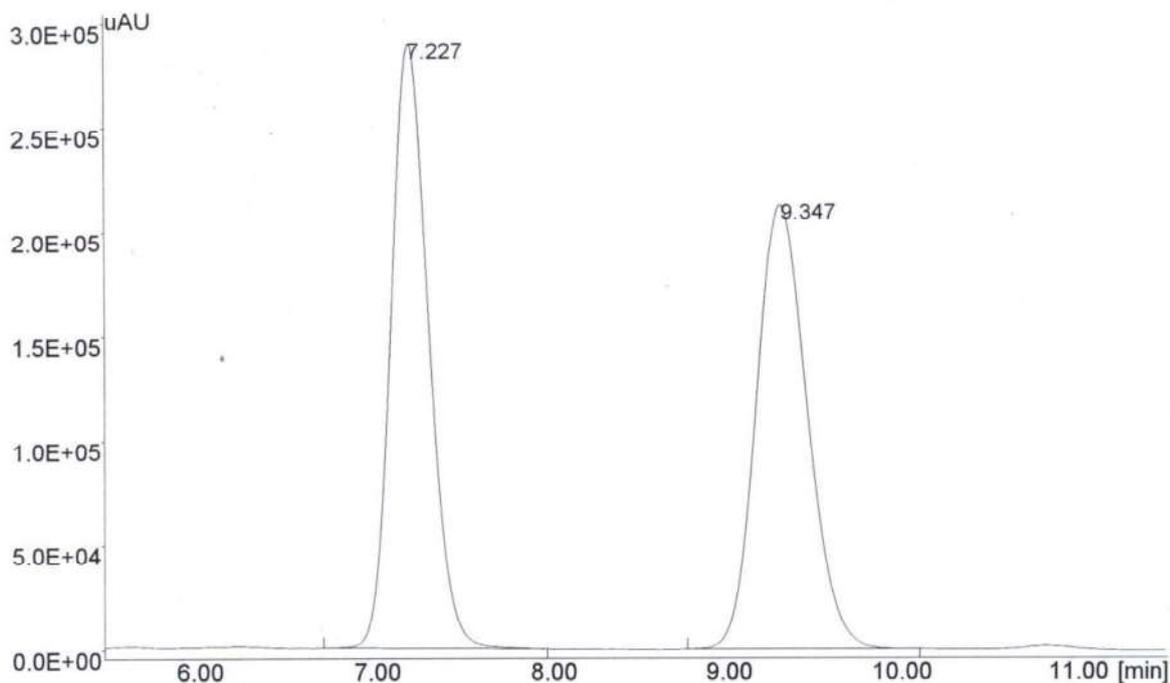


Figure 6

²⁹ Chiralcel OD-H, CF = 36, *n*-hexane/*i*-PrOH 95/5, 1 mL/min, $\lambda = 213$ nm.

Annex III. General experimental methods

Chemical nomenclature was generated using ChemBioDraw Ultra 13.0.0.3015, and atoms of all the compounds were numbered according to the IUPAC name, unless noted otherwise. All reagents and solvents were commercially available and used as received without further purification, unless noted otherwise. All solvents were dried and distilled under Ar immediately prior to use, or stored appropriately; THF and Et₂O were refluxed over sodium and benzophenone; DCM was distilled from CaH₂. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) analysis employing UV light (365 nm), a phosphomolybdic acid solution 10 wt. % in methanol or a vanillin solution (6 g of vanillin, 450 mL of ethanol, 40 mL of AcOH and 30 mL of H₂SO₄); TLC was run on silica gel 60 F₂₅₄ aluminium sheets, unless noted otherwise. Flash chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh) as the stationary phase; before each purification, dry silica gel was introduced into the column, the height of silica gel was measured as an illustrative manner to indicate the amount of silica gel employed and finally was moved to an Erlenmeyer flask where it was suspended in the mobile phase; mixtures of *n*-hexane, EtOAc, Et₂O, DCM and MeOH, in different proportions given in each case, were employed as the mobile phase. Melting points were determined on a Büchi B-540 model. Optical rotations were determined on a PerkinElmer 343 polarimeter using a sodium lamp operating at 589 nm. ¹H-NMR (300, 400, 500 or 600 MHz) and ¹³C-NMR (100, 125 or 150 MHz) spectra were recorded on Bruker Avance instruments at room temperature unless noted otherwise, and data were processed using Topspin software (versions 2.1 and 3.2); chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm), and coupling constants (*J*) are quoted in Hertz (Hz); ¹H-NMR spectra are referenced to the resonance from residual CHCl₃ at 7.26 ppm; multiplicity is expressed by the abbreviations m (multiplet), br (broad signal), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sept (septuplet) and combinations thereof for more highly coupled system; ¹³C-NMR spectra are referenced to the central peak of the signal from CDCl₃ at 77.16 ppm; multiplicity was assigned from DEPT135 and DEPT90 experiments and is expressed by the abbreviations s (C), d (CH), t (CH₂) and q (CH₃); structure elucidation was made according to literature precedents or using 2D NMR techniques such as COSY, HSQC, edited HSQC and/or HMBC; spatial elucidation was performed via NMR according to the GOESY technique.³⁰ IR spectra were recorded neat on a Bruker IFS 66 spectrometer, and the data are given in reciprocal centimeters (cm⁻¹). Mass spectra were recorded with an AutoSpec Micromass spectrometer by using electronic impact (EI-TOF 70 eV) or with a Waters LCT Premier XE Micromass spectrometer by using electrospray ionization (ESI⁺-TOF), as specified in each case. X-ray diffraction data on a single crystal was collected with an Agilent SuperNOVA diffractometer with microfocus X-ray using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$).

³⁰ (a) Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, J.; Hwang, T.-L.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199-4200; (b) Stonehouse, J.; Adell, P.; Keeler, J.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6037-6038.

Annex IV. Brief explanation of the biostudies performed

During the course of the research described in this thesis, many stable compounds have been synthesized for first time. As part of our routine work in the laboratory, most of them were transferred to specialised groups in order to evaluate their biological potential. In this annex are briefly shown the most relevant bioassays carried out.

Studies performed by the pharmaceutical industry Eli Lilly and Company

I thankfully state that in our research group, M. Sci. Juan Miguel López-Soria was the person in charge of the collaboration with the pharmaceutical industry Eli Lilly Company. The chemical structures of the molecules synthesized were submitted to an online application of that company, where they were evaluated through an *in silico* process.³¹ Eleven compounds passed successfully this process. **Figure 7** shows those compounds whose synthesis was described in the “Chapter 2”. It should be clarified that the natural product **1** was the only of the four stereoisomers (**1-4**, depending on the geometries of the double bonds) that was introduced for the *in silico* analysis, because there was no amount enough of its stereoisomers for hypothetic further *in vitro* analysis. On the other hand, all the corresponding diesters **5-8** successfully passed this selection process. It should be remarked that the other compounds selected were small molecules whose syntheses were really straightforward.

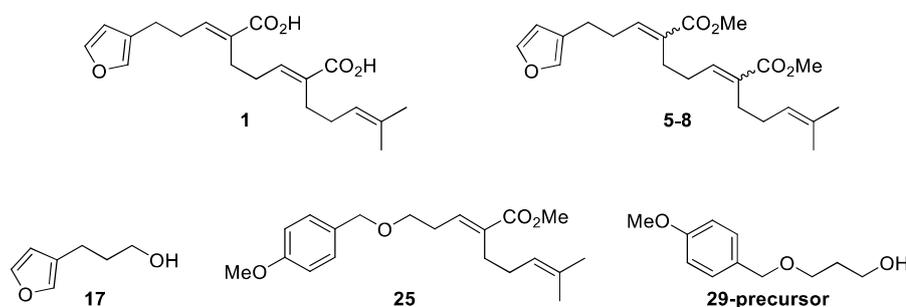


Figure 7

Figure 8 illustrates the compounds synthesized during the research conducted in the “Chapter 3”. Two aldols with aromatic groups were chosen, as well as five racemic bicyclic structures.

³¹ Performed via computer simulation.

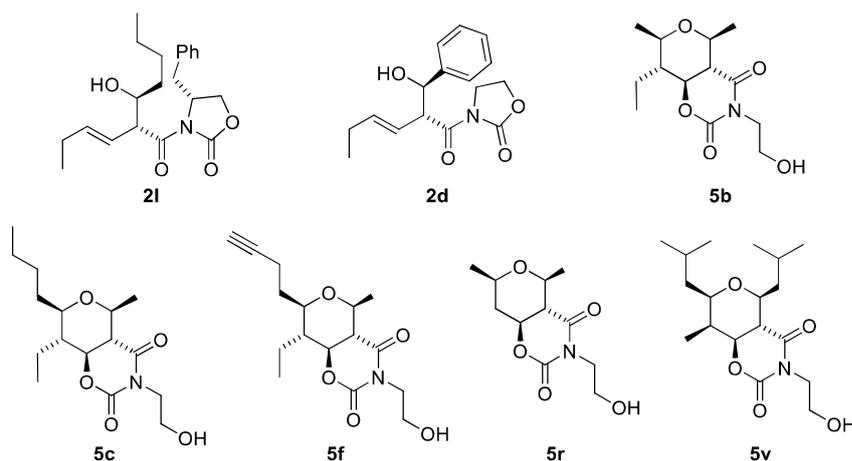


Figure 8

The molecules selected during the *in silico* process were sent to the headquarters of the company in Indianapolis to be evaluated *in vitro* in different assays concerning oncology (CD73 inhibitor), endocrine and cardiovascular system (GPR 120 agonist, GLP-1-secretion, PCSK9 inhibitor, GLP-1R PAM and oxytomodulin PAM), neuroscience (NAV1.7 antagonist and TRK-A inhibitor), autoimmunity (IL-17 secretion, IL-17 protein-protein interaction and KV1.3 antagonist) and neglected & tropical diseases (MDR tuberculosis and malaria). Unfortunately, to date all of our compounds have failed in this second step of the process, hence none of them have been considered as a highly interesting biological molecule.

A search for novel antifouling compounds

The biological evaluation of our compounds directed to study their antifouling potential was developed by Dr. Alberto Jonathan Martín-Rodríguez, whom I express my deepest gratitude.³² In the context of a screening program for Quorum Sensing (QS) inhibitors, several compounds were identified as potential hits using *Vibrio campbellii* ATCC BB120 as reporter strain. In *V. campbellii*, bioluminescence is a QS-regulated phenotype. This allows the identification of putative QS inhibitors from phenotypic assays. From more than eighty candidates covering a wide range of structural architectures (from several of the research lines explained in this dissertation), the most potent inhibitions in bioluminescence at the cut-off dose of 200 μ M were found for several compounds described in “Chapter I”: vinyl ethers and some of their derivatives. In the presence of the compounds shown in **Figure 9**, bioluminescence inhibitions above 70% with respect to untreated cells were observed. It should be noted, however, that different toxic side effects were observed for some compounds in this series, which required further evaluation at sub-inhibitory concentrations.

³² For a most through discussion about the biological assays summarized herein, see: Martín-Rodríguez, A. J. A Search for Novel Antifouling Compounds. Tesis doctoral, Universidad de La Laguna, España, 2015.

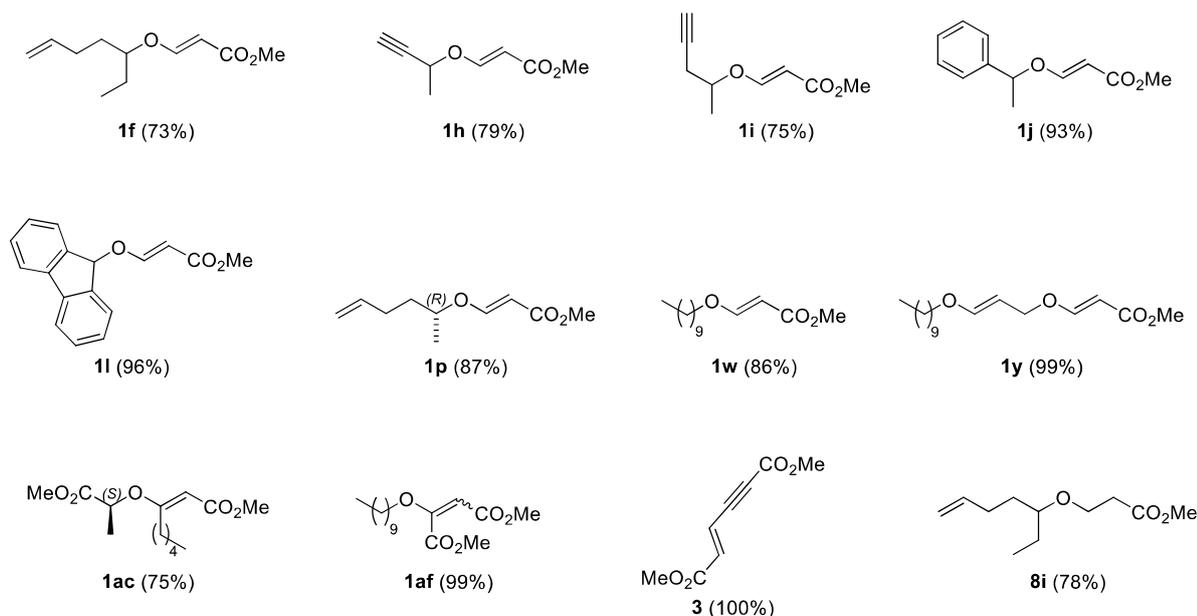


Figure 9

Remarkably, compound **1l** displayed a very potent activity at concentrations that did not affect bacterial growth. The dose-dependent activity and the lack of toxicity of this compound encouraged an in-depth evaluation using *V. campbellii* ATCC-BAA 1116 (BB120),³³ *V. campbellii* 700106 (BB721)³⁴ and *V. campbellii* JAF548 pAKlux1.³⁵ QS inhibition assays were performed as previously described by members of our research group.³⁶ The mode of action of compound **1l** in this bacterial model was assessed via RNA extraction, cDNA synthesis and qRT-PCR studies. Differences in the relative expression of *luxR* (encoding the QS master regulator), *luxA* and *luxC* (two QS-regulated genes encoding the α subunit of bacterial luciferase and a fatty acid reductase, respectively) were normalized respect to *rpoA* in the presence (8.1 μ M) and absence of compound **1l**. Furthermore, *in vitro* luciferase assays were also conducted with commercial *Vibrio fischeri* luciferase (Sigma L8507).

The minimum non-toxic concentration for this compound was 25 μ M, whereas its IC₅₀ for luminescence inhibition was 8.1 μ M. Nevertheless, we were able to demonstrate univocally that this activity was unrelated to QS disruption, but likely due to interference with luciferase activity. As reported in “Chapter 1”, a family of analogues of compound **1l** (Table 4) was prepared and evaluated as potential luciferase inhibitors using purified *V. fischeri* luciferase (Vluc), which is homologous to that of *V. campbellii*.³⁷ As shown in Table 4, the first six compounds in this set inhibited luciferase activity, with IC₅₀ values in the range 35.6-633 μ M. However, that table also shows that relevant discordances were observed between the enzymatic *in vitro* activities and the *in vivo* observations in bacterial cultures, a phenomenon

³³ Wild type strain from which BB721 and JAF548 pAKlux1 are derived. See: Defoirdt, T.; Benneche, T.; Brackman, G.; Coenye, T.; Sorgeloos, P.; Scheie, A. A. PLoS ONE **2012** (doi:10.1371/journal.pone.0041788).

³⁴ $\Delta luxO::kan^r$. See: Bassler, B. L.; Wright, M.; Silverman, M. R. *Mol. Microbiol.* **1994**, *12*, 403-412.

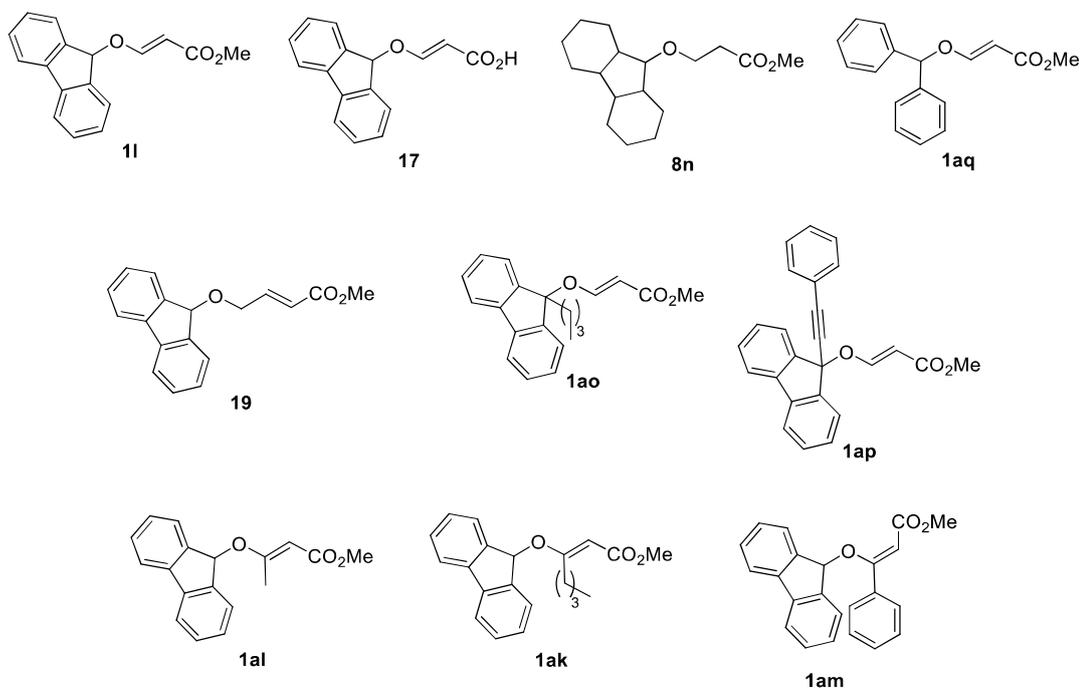
³⁵ Strain JAF548 (*luxO* D47E linked to Kan^r) carrying plasmid pAKlux1, a pBBR1MCS-4 derivative containing the *luxCDABE* operon from *Photobacterium luminescens*. Luminescence independent of Quorum Sensing. See ref. 33.

³⁶ Martín-Rodríguez, A. J.; Babarro, J. M. F.; Lahoz, F.; Sansón, M.; Martín, V. S.; Norte, M.; Fernández, J. J. PLoS ONE **2015** (doi:10.1371/journal.pone.0123652).

³⁷ Almashanu, S.; Gendler, I.; Hadar, R.; Kuhn, J. *Protein Eng. Des. Sel.* **1996**, *9*, 803-809.

that has been noted for other bacterial luciferase inhibitors.³⁸ Comparable activities were obtained in both tests only with compounds **17** and **1aq**, whereas compounds **1al**, **1ak** and **1am** were inactive in both assays. Although the precise mode of action in the *Vibrio* model remains unknown, these results establish the basis for further studies concerning vinyl ethers as a potential novel class of luciferase inhibitors.

Table 4. Inhibition of bacterial luciferase *in vitro* and *in vivo* (*V. campbellii* BB120)



Entry	Lum IC ₅₀ (μM)	Vluc IC ₅₀ (μM)
1l	8.1	115
17	283	633
8n	-	49.9
1aq	35.6	59.0
19	-	36.9
1ao	360.5	35.6
1ap	225.8	-
1al	-	-
1ak	-	-
1am	-	-

³⁸ Kim, T.; Spiegel, D. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7692-7698.

Antimicrobial evaluation

I thank M. Sci. Marcelle D. Perretti for the bioassays summarized in this section, performed under the supervision of Dra. Laila Moujir. A selection of 88 products from all the research lines described in this thesis were submitted to antimicrobial evaluation. The bioactivity was studied with Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria and the fungus *Candida albicans*. Gram-positive bacteria evaluated were *Staphylococcus aureus 1*, *Staphylococcus aureus ATCC*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis*. For its part, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* were the Gram-negative bacteria studied. Vinyl ether **1ae** (**Figure 10**) showed the most noteworthy bioactivity, showing for *Staphylococcus aureus 1* a minimum inhibitory concentration (MIC) of 20 µg/mL.

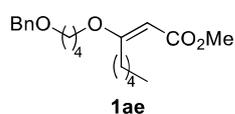
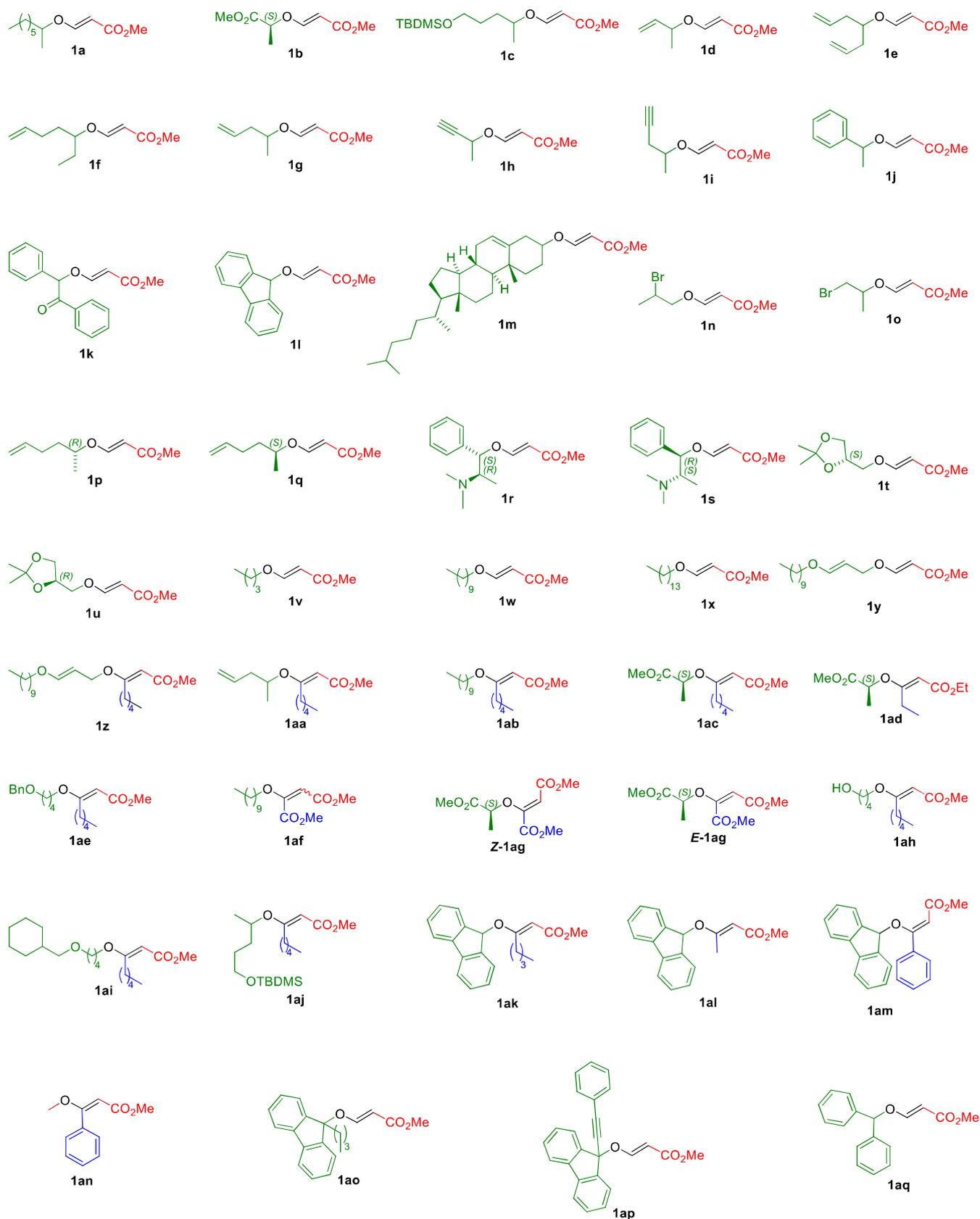
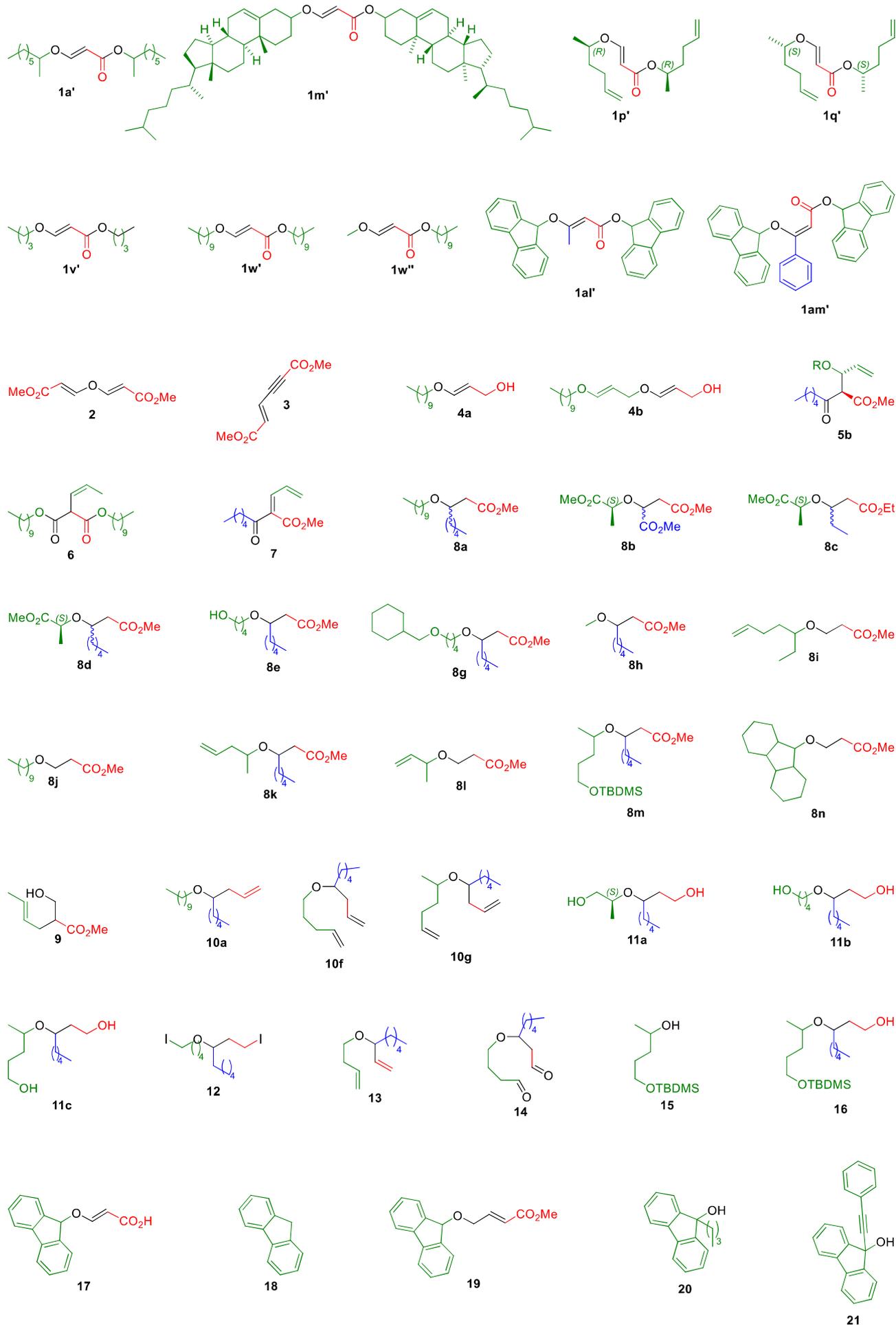


Figure 10

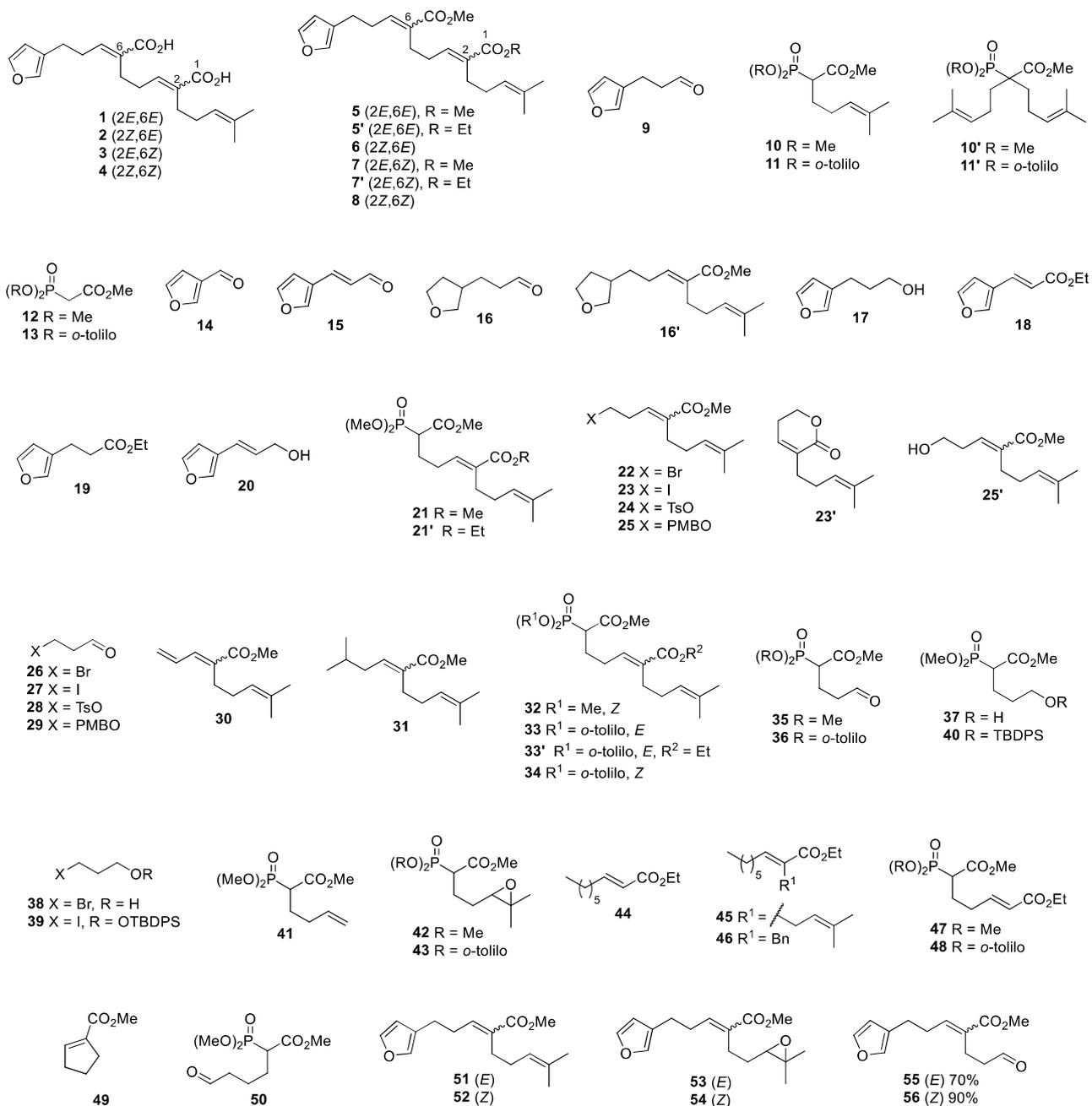
Annex V. Index of molecules

Chapter 1

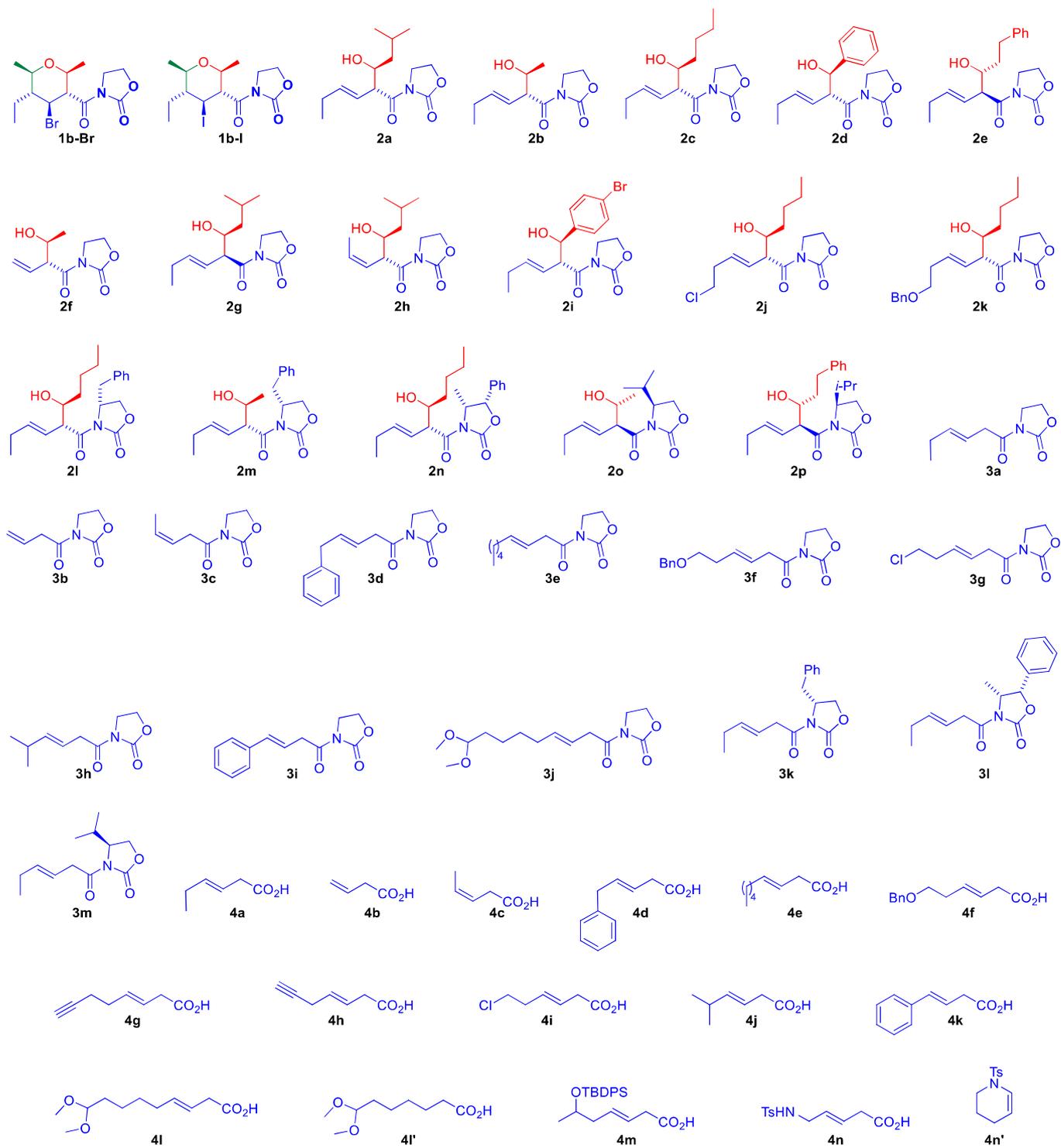


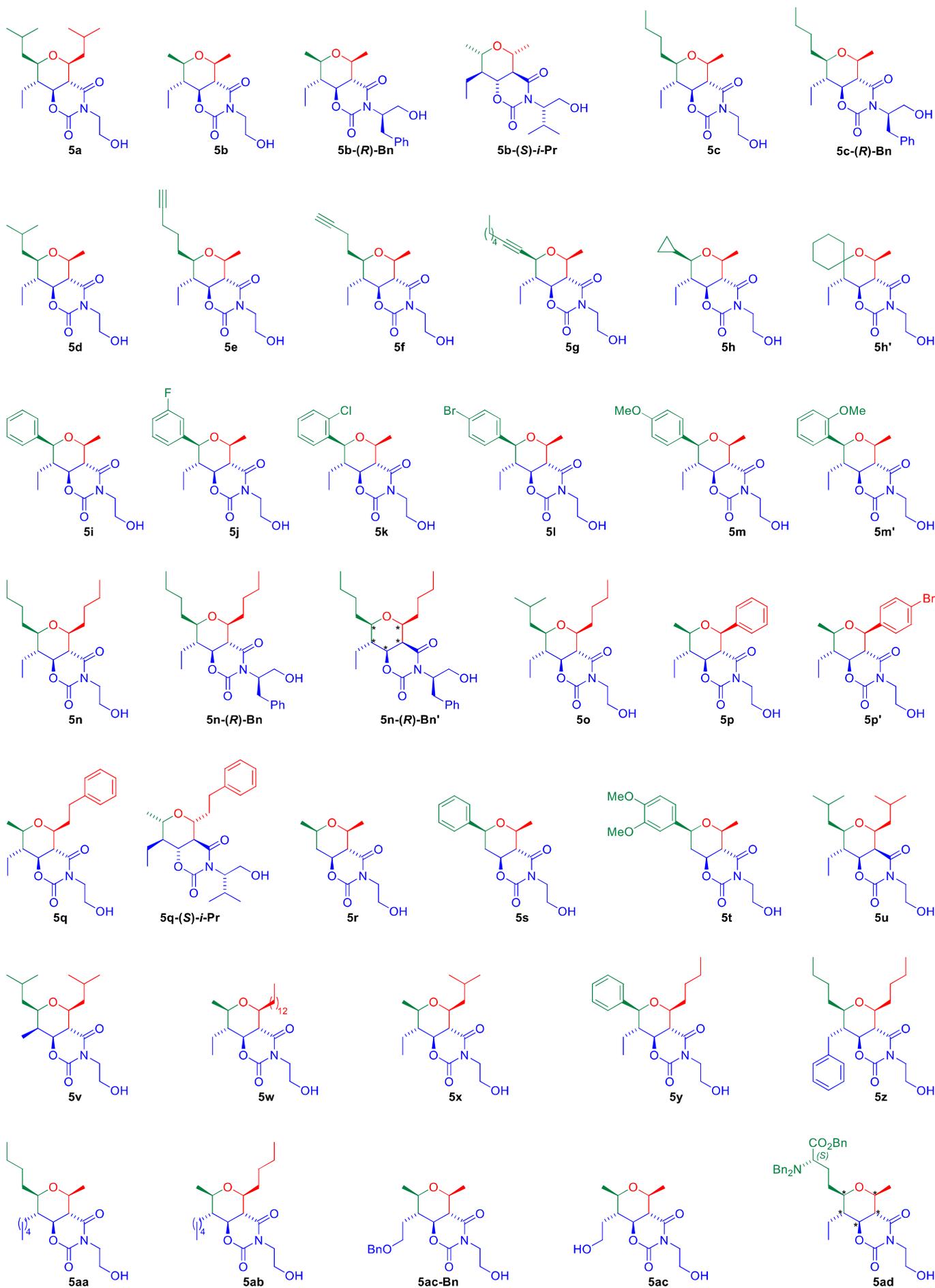


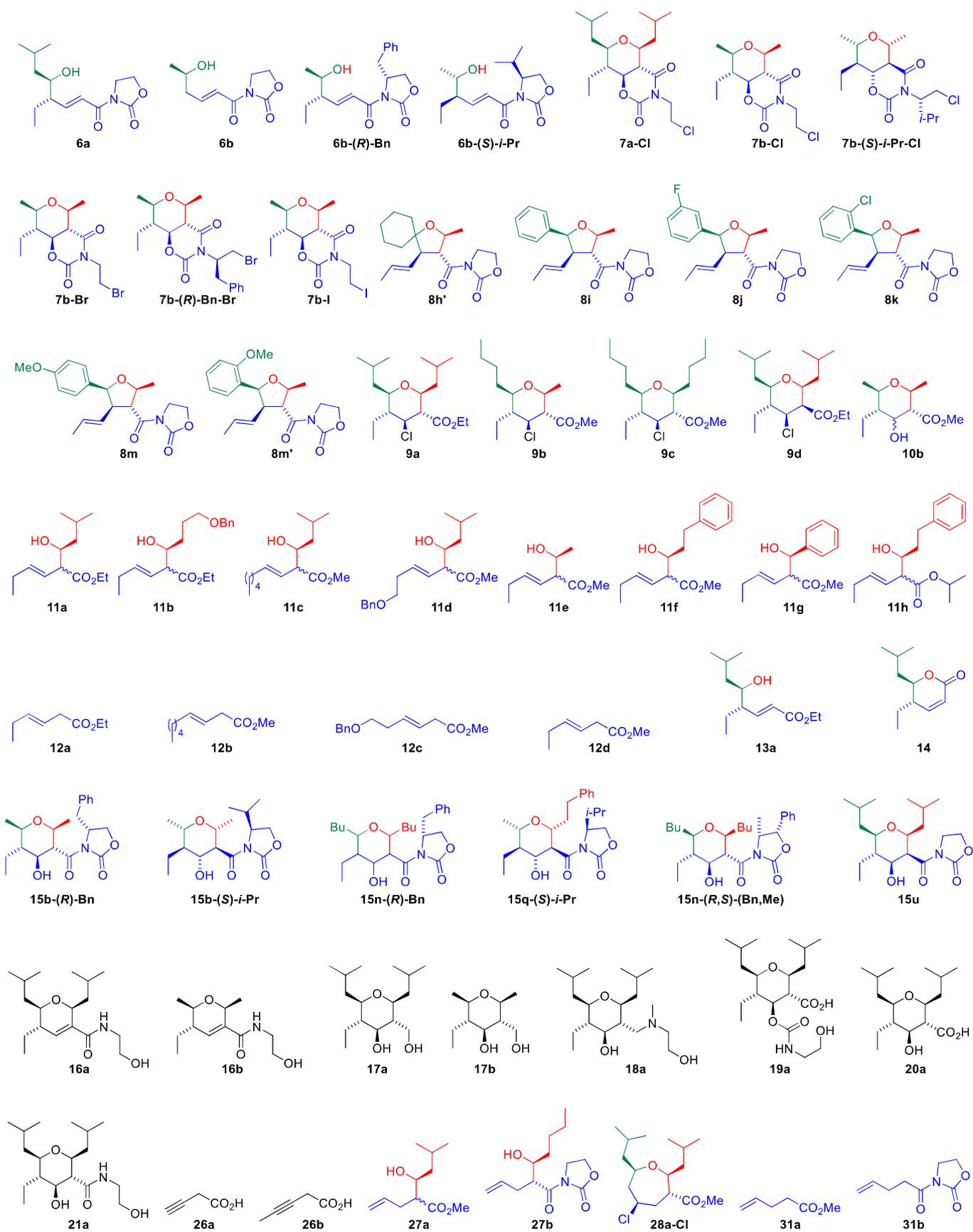
Chapter 2



Chapter 3







El trabajo que constituye la presente memoria fue realizado en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, bajo la dirección del Dr. Víctor S. Martín García y la Dra. Celina E. García González, durante los años 2010-2016. A lo largo de ese tiempo se realizaron 989 experimentos y se sintetizaron más de 300 productos químicos. Los avances en las distintas líneas de investigación dieron lugar a 27 comunicaciones a congresos y a 5 publicaciones. La presente versión de la tesis consta de un total de 1026 páginas, pero la versión impresa se redujo a 626 páginas, ya que sólo se incluyó una selección de los espectros de ^1H y ^{13}C -NMR de algunos de los compuestos descritos a lo largo de la memoria. La versión depositada en la ULL tiene una extensión de 528 páginas, ya que se resumió la parte experimental del capítulo 3.

San Cristóbal de La Laguna, agosto de 2016

*“He decidido escribirte después de tanto llorar (...)
Me voy como vine a tu vida: sin hacer ruido me despido, me voy.
Pero me cuesta tanto olvidarte, me cuesta tanto decirte adiós (...)
Dejaré de verte crecer, me marcho a vivir donde habita el olvido
e intentaré buscar otro camino, otro amor:
y no sé si me perderé, o me encontraré (...)
Dejaré de verte crecer, me tengo que ir, y encontrar mi camino,
y nunca olvidaré lo que me has querido (...)
Cada vez que intento perder el miedo a caer me tropiezo en mí mismo (...)
Me voy, te dejo marchar: viviré en tus recuerdos, jamás te olvidaré.
Adiós Dulcinea, me voy.
Y si nos volvemos a ver, sólo abrázame.
Adiós Dulcinea, Mägo de Oz*