



HAL
open science

Synthèse totale, révision structurale et histoire naturelle des cytochalasines de petite taille : les périconiasines

Mehdi Zaghouani

► To cite this version:

Mehdi Zaghouani. Synthèse totale, révision structurale et histoire naturelle des cytochalasines de petite taille : les périconiasines. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066492 . tel-01523129

HAL Id: tel-01523129

<https://theses.hal.science/tel-01523129v1>

Submitted on 16 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École doctorale Chimie moléculaire

Sorbonne universités
Université Pierre et Marie Curie

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université Pierre et Marie Curie
Spécialité : Chimie Organique
par Mehdi Zaghouani

SYNTHÈSE TOTALE, RÉVISION STRUCTURALE ET HISTOIRE NATURELLE DE CYTOCHALASINES DE PETITE TAILLE : LES PÉRICONIASINES

Laboratoire Molécules de Défense et de Communication dans les Écosystèmes Microbiens et
Chimie des Produits Naturels Fongiques

UMR 7245 CNRS/MNHN

Vendredi 7 Octobre 2016

Jury:

Pr. Erwan Poupon

Pr. Jean Rodriguez

Pr. Matthieu Sollogoub

Dr. Bastien Nay

Rapporteur

Rapporteur

Président du Jury

Directeur de thèse

ABSTRACT

Les cytochalasines, métabolites secondaires issus de PKS-NRPS fongiques, représentent une large famille de composés bioactifs intéressants de par leur système tricyclique. Nous exposons ici notre stratégie de synthèse vers l'obtention de cytochalasines de petite taille, les périconiasines A-C, isolées de *Periconia sp.* F-31, qui partagent un système 9/6/5 et des cytotoxicités intéressantes envers l'adénocarcinome du colon, et la synthèse totale de la périconiasine G qui possède le plus petit macrocycle rencontré jusqu'à présent dans cette famille avec un système 7/6/5.

Nos deux stratégies de synthèse impliquent une réaction de Diels-Alder intramoléculaire finale à partir d'un précurseur linéaire composé d'une partie polycétide et d'une pyrrolidinone. Pour les périconiasines A-C, les étapes d'assemblage du fragment polycétide se composent d'une oxydation de Wacker et d'une métathèse croisée assistées de microondes et d'un couplage sp^2 - sp^2 de Suzuki-Miyaura. Pour la périconiasine G, le polycétide proviendrait d'un clivage oxydant du (*R*)-citronellal, suivi d'une oléfination de Takai pour former le précurseur d'une réaction de Suzuki-Miyaura.

À défaut de la périconiasine C, notre première stratégie a conduit à l'obtention de plusieurs analogues du produit naturel dont l'*épi*-périconiasine C qui se caractérise par une isomérisation des alcènes initiaux. Ces molécules ont ainsi pu être testées sur des cellules HeLa et permis l'identification d'un composé hautement cytotoxique. D'autre part, la synthèse totale de la périconiasine G nous a conduits à réviser la structure initialement attribuée par Dai *et al.* et réaliser des tests biologiques pertinents sur les bactéries gram-positives *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus* ainsi que sur le phytopathogène *Botrytis cinerea* responsable de la « pourriture grise » des cultures à travers le monde. Nous avons ainsi découvert une spécificité de la périconiasine G contre le phytopathogène ce qui amène à considérer le rôle protecteur des endophytes dans le mutualisme plante-champignon.

LISTE DE ABBRÉVIATIONS

A	adenylation
ACP	Acyl carrier protein
aq.	aqueous
AT	acyltransferase
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
bp	boiling point
br	broad
<i>c</i>	concentration in g/100 mL
C	condensation
© [x]	copyright ^[reference]
C-#	Referring to carbon # on a numbered structure
Calcd	calculated
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CSA	camphor-10-sulfonic acid
Cy	cyclisation
δ	chemical shift in ppm down field from tetramethylsilane
d	doublet
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DH	dehydratase
DKC	Dieckmann cyclase
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	diphenylphosphinoferrocene
E	epimerisation
equiv	equivalents
ER	enoylreductase
ESI	electrospray ionization
F	formylation
HeLa	human cancer cell line
HRMS	high resolution mass spectrometry

<i>i</i>	<i>ipso</i>
IC ₅₀	Inhibitor concentration
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant
KR	ketoreductase
KS	ketosynthase
LDA	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LiHMDS	lithium diisopropylamine
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	multiplet or medium
<i>m</i> -CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
mp	melting point
MT	methyltransferase
NMR	nuclear magnetic resonance
NMT	<i>N</i> -methylation
NRP	non ribosomal peptide
NRPS	non ribosomal peptide synthetase
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PCP	peptide carrier protein
PK	polyketide
PKS	polyketide synthase
Py	pyridine
q	quartet
R _f	retention factor
RT	room temperature
s	singlet or strong
SH	sulphydrolase
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TE	thioesterase
Tf	tetrahydrofurane

TFA	trifluoromethanesulfonate
THF	trifluoroacetic acid
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
w	weak

SOMMAIRE

ABSTRACT	2
LISTE DE ABBRÉVIATIONS	3
INTRODUCTION	9
1. DÉFINITIONS	10
1.1 Origine	10
1.2 Diversité structurale	10
2. BIOSYNTHÈSE : LES PKS – NRPS	13
2.1 Généralités	13
2.2 Domaines et modules	14
2.3 Biosynthèse des cytochalasines	18
3. CIBLES BIOLOGIQUES DES CYTOCHALASINES	21
3.1 L'ACTINE	21
3.1.1 Généralités	21
3.1.2 La polymérisation de l'actine	23
3.1.3 Toxines naturelles agissant sur l'actine	25
3.1.4 Les cytochalasines	26
3.1.4.1 Généralités	26
3.1.4.2 Interactions actine- CD , docking	27
3.1.4.3 Impact sur la polymérisation	28
3.1.4.4 Hydrolyse	28
3.1.4.5 Stabilité du filament	28
3.1.4.6 Mécanisme	29
3.2 LA PROTÉINE DE TRANSPORT DU GLUCOSE	31
3.2.1 Généralités	31
3.2.2 Interactions entre transporteurs de glucose et cytochalasines	32
3.2.2.1 Structure cristalline du complexe GLUT1-cytochalasine B (CB)	32
3.2.2.2 Phénomène d'inhibition par des cytochalasines	33
3.2.2.3 Relations structure-activité	36
4. LES PÉRICONIASINES	39
4.1 Origine des périconiasines A-H	39
4.2 Biosynthèse des périconiasines C et G	40
4.3 Projet de synthèse total des périconiasines, intérêt chimique et biologique	43

4.4	Stratégie de synthèse développée par Tang et Liu pour la synthèse des périconiasines A-E	44
4.4.1	La synthèse du précurseur linéaire de la réaction IMDA	44
4.4.2	Réaction IMDA et accès aux périconiasines	45
RÉSULTATS & DISCUSSION		48
1.	VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA PÉRICONIASINE C	49
1.1	Analyse rétrosynthétique de la périconiasine C	49
1.2	Vers la synthèse totale de la périconiasine C	49
1.2.1	Synthèse du fragment pyrrolidinone 55 issue de la L-leucine	49
1.2.2	Synthèse du précurseur allylique 60	50
1.2.3	La réaction de Wacker-Tsuji ou l'oxydation de l'insaturation	51
1.2.4	L'allylation de la fonction cétone du composé 61	53
1.2.5	Vers l'introduction du diène	55
1.2.6	La réaction de Suzuki-Miyaura ou l'introduction du diène 75	58
1.2.7	Synthèse du substrat linéaire 83 de la réaction IMDA	63
1.2.8	La réaction de Diels-Alder Intramoléculaire (IMDA) sur le substrat 83	66
1.2.9	Vers la déprotection de la fonction TBS : accès à une diversité structurale	69
2.	SYNTHÈSE TOTALE DE LA PÉRICONIASINE G	74
2.1	Analyse rétrosynthétique de la périconiasine G	74
2.2	Synthèse totale de la périconiasine G et de trois autres isomères	75
2.3	Révision de la structure 34 décrite par Dai	83
3.	TESTS BIOLOGIQUES	85
3.1	Comportement des cellules HeLa face à des analogues de la périconiasine C	85
3.2	IC ₅₀ d'analogues de la périconiasine C face à des cellules MDA-MB-231	87
3.3	Comportement des bactéries Gram-positives <i>Micrococcus luteus</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> en présence de la périconiasine G	88
3.4	Germination, croissance et sporulation du champignon <i>Botrytis cinerea</i> en présence de la périconiasine G	89
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES		91
CONCLUSIONS		92
PERSPECTIVES		94
Chemin retrosynthétique alternatif de la périconiasine C		94
Réactions d'oxydation du motif isoindolone		96
EXPERIMENTAL PART		98
General Information		99

I: Experimental procedures and spectroscopic data toward synthesis of periconiasin C	100
II: Experimental procedures and spectroscopic data of total synthesis of periconiasin G	123
III: ^1H and ^{13}C NMR Spectra of Compounds	138
IV: Spectra of Natural Periconiasin G	146
V: Comparison of NMR Spectra of Natural and Synthetic Products	148
VII: X-ray Crystallographic Study of Compound 90	151
VII: X-ray Crystallographic Study of Compound 4	153
VIII: References	155

INTRODUCTION

1. DÉFINITIONS

1.1 Origine

Le terme « cytochalasine » vient du grec *kytos*, la cellule, et *chhalasis*, la relaxation, préfigurant l'une de ses propriétés les plus connues : la déstructuration des filaments d'actine. Les cytochalasines se caractérisent par une partie perhydro-isoindolone hautement substituée à laquelle est attaché un macrocycle de type carbocycle, lactone ou carbonate.

Les premières cytochalasines, cytochalasines A et B (**CA** et **CB**, **Figure 1**), ont été isolées presque simultanément par deux groupes différents de cultures de *Phoma S298*^[1] et *Helminthosporium dematioideum*.^[2] Depuis, plus d'une centaine de cytochalasines ou analogues ont été isolés de diverses sources fongiques incluant ascomycètes et basidiomycètes (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Zygosporium*, *Phoma*, *Metarhizum*, *Chaetomium*, *Rosellinia*, *Ascochyta*, *Hypoxyton*, *Xylaria* et *Phomopsis*).

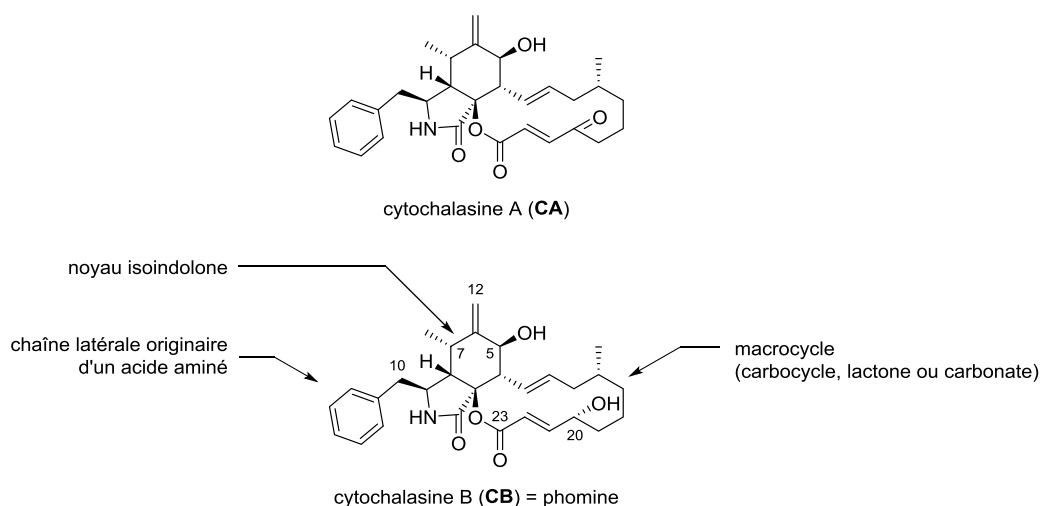


Figure 1. Structure des cytochalasines A et B

1.2 Diversité structurale

D'abord nommées d'après leur source biologique d'origine (e.g. les phomines isolées de *Phoma spp.*, les zygosporines de *Zygosporium masonii*), une nouvelle nomenclature rend les cytochalasines tributaires de l'acide aminé inséré dans leur isoindolone en position C-10 (**Tableau 1**).^[3]

Tableau 1. Nomenclature des cytochalasines en fonction de leur acide aminé

R	Acide aminé correspondant	Nom
benzyle	Phénylalanine	cytochalasines ^[2]
<i>p</i> -méthoxybenzyle	Tyrosine	pyrichalasin ^[4]
(indol-3-yl)méthyle	Tryptophane	chaetoglobosin ^{[5],[6]}
2-méthylpropyle	Leucine	aspochalasin ^[7]
méthyle	Alanine	alachalasin ^[8]

Il est également possible de décomposer 3 motifs structuraux typiques qui vont influencer leurs caractéristiques biologiques :

- i)* La région C-5-C-7 (en bleu, **Figure 2**). L'on peut décomposer 5 états différents dont le plus classique est l'alcool allylique de la chaetoglobosine D ou de **CB**. Toutefois l'insaturation peut migrer en C-6-C-7 (e.g. chaetoglobosine E) ou se transformer en époxyde (chaetoglobosine A). Ces états découleraient de l'oxydation de la forme réduite où C-5 ne possède aucune fonction et l'alcène est en C-5-C-6 (e.g. periconiasin A-C). Une dernière possibilité est l'isomérisation de l'insaturation vers sa forme la plus stable en C-6-C-7 (e.g. chaetoglobosine B).
- ii)* La région C-20-C-23 (en rouge, **Figure 2**). Il apparait que les cytochalasines les plus courantes possèdent un carbonyle/hydroxyle en C-20 et C-23 ainsi qu'une insaturation en C-21-C-22, tous à divers degrés d'oxydation (e.g. aspochalasin C, D et Z, penochalasin H).
- iii)* La taille du macrocycle (en orange, **Figure 2**). Les cytochalasines possèdent un macrocycle à 14/13 chaîons pour les plus grandes (les chaetoglobosin en général) et 7 chaîons pour la plus petite (e.g. périconiasine G).

Il existe néanmoins des exceptions à la structure habituelle des cytochalasines. En effet, les cytochalasines Z, isolées du champignon marin *Spicaria elegans*, possèdent une chaîne carbonée ouverte de 7 à 8 carbones plutôt qu'un macrocycle (en orange, **Figure 2**).^[9] Les phomopsichalasin diffèrent quant à elles par leur tricyclic 6/6/5 au lieu de l'habituel macrocycle.^[10]

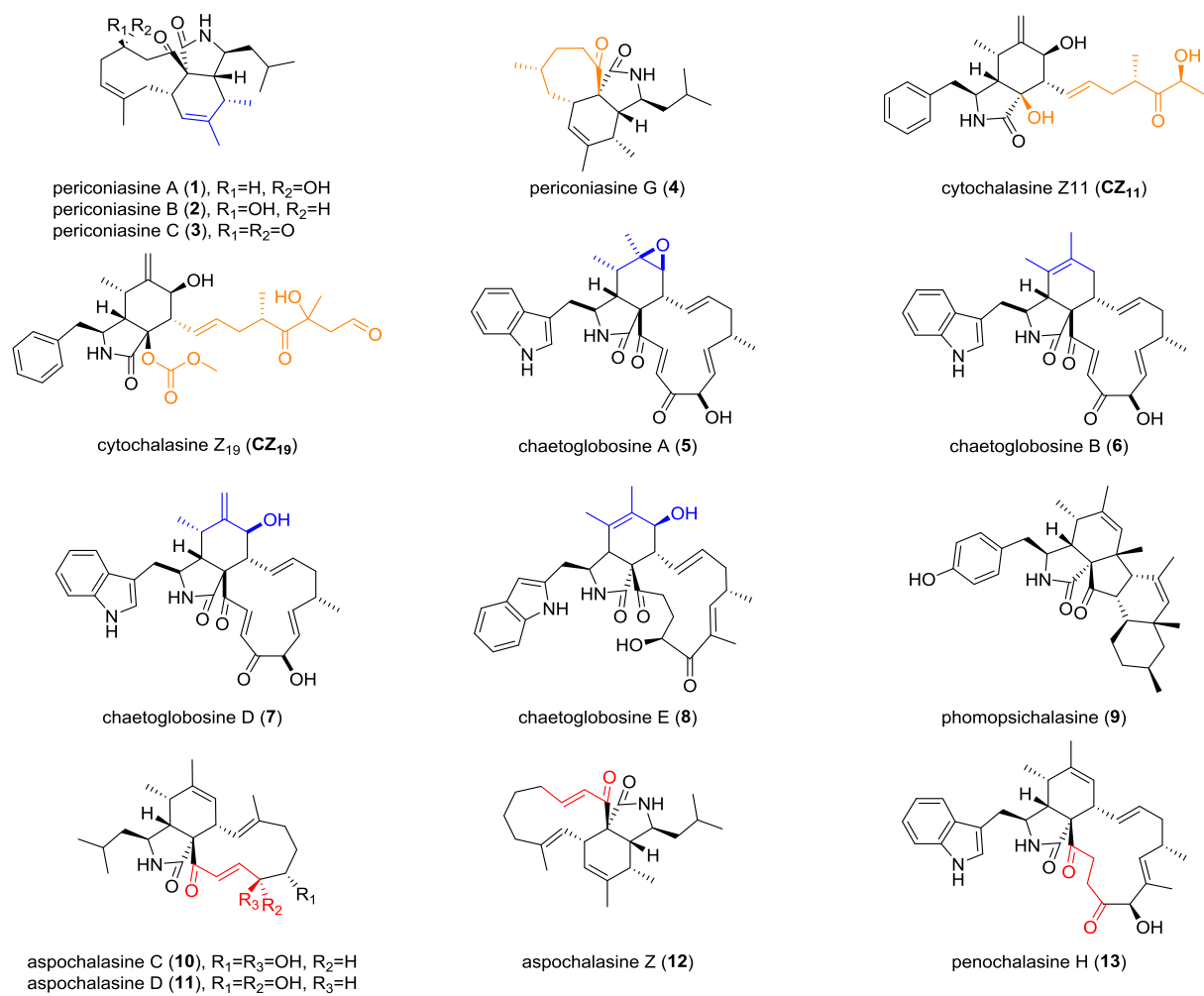


Figure 2. Diversité structurale des cytochalasines

2. BIOSYNTHESE : LES PKS – NRPS

2.1 Généralités

Les synthétases de peptides non ribosomiques (anglais : *NRPS*) et les polycétides synthases (anglais : *PKS*) sont des complexes multienzymatiques (200-2000 kDa)^[11] impliqués, chez les bactéries (e.g *Stigmatella aurantica*, *Myxococcus xanthus*, *Pseudomonas fluorescens Pf-5*), les mycètes (e.g *Cylindrocarpon lucidium*, *Stachybotrys charatum*, *Aspergillus flavipes*, *Geniculosporium sp.*, *Chaetomium globosum*), les plantes et certaines lignées d'animaux dans la biosynthèse de métabolites secondaires spécifiques dont les cytochalasines, produits hybrides de ces deux types d'enzymes (**Figure 3**).^[12]

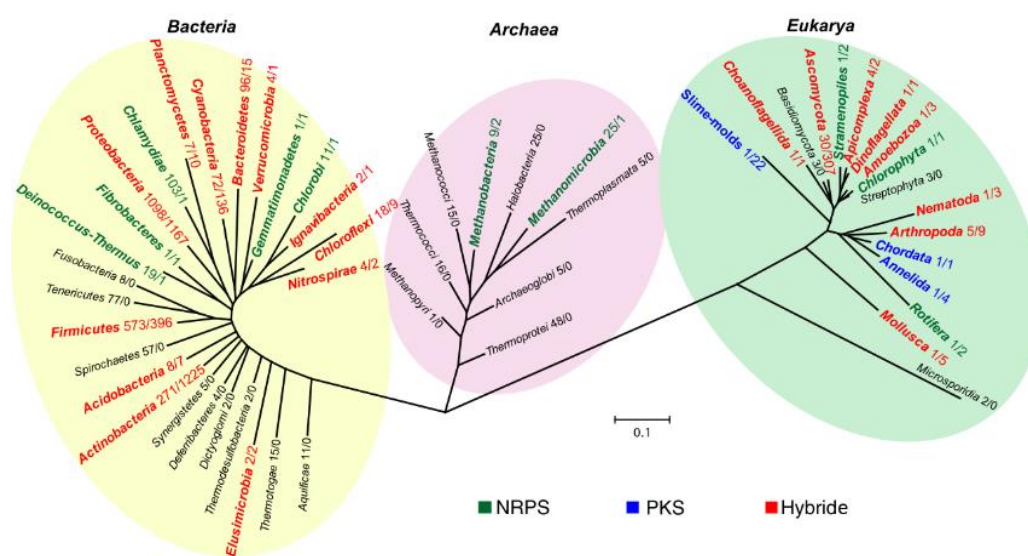


Figure 3. Distribution des PKSs et NRPSs dans les trois domaines du vivant, © ^[12]

L'origine du squelette polycétide de ce type de métabolite hybride a été découverte en 1985 par une étude biosynthétique de la fusarine C (**Figure 4**).^[13] En revanche, ce n'est qu'en 2004, avec la découverte de la PKS–NRPS FUSS que l'origine de la pyrrolidone fut élucidée pour la première fois.^[14] Ainsi, plusieurs produits naturels ont pu être rapprochés du cluster de gène codant pour leur PKS–NRPS : la tenelline (2007),^[15] l'aspyridone A (2007)^[16] et la desméthylbassianine (2011)^[17] qui appartiennent à la même famille, la chaetoglobosine A (2007, 2013),^{[18],[19]} la pseurotine (2007),^[20] la dihydromaltophiline (2007),^[21] l'acide cyclopiazonic (2008),^[22] l'isoflavipucine et la dihydroisoflavipucine (2011),^[23] la cytochalasine K (2011),^[24] la xyrroline (2012),^[25] et l'équisetine (2013).^[26]

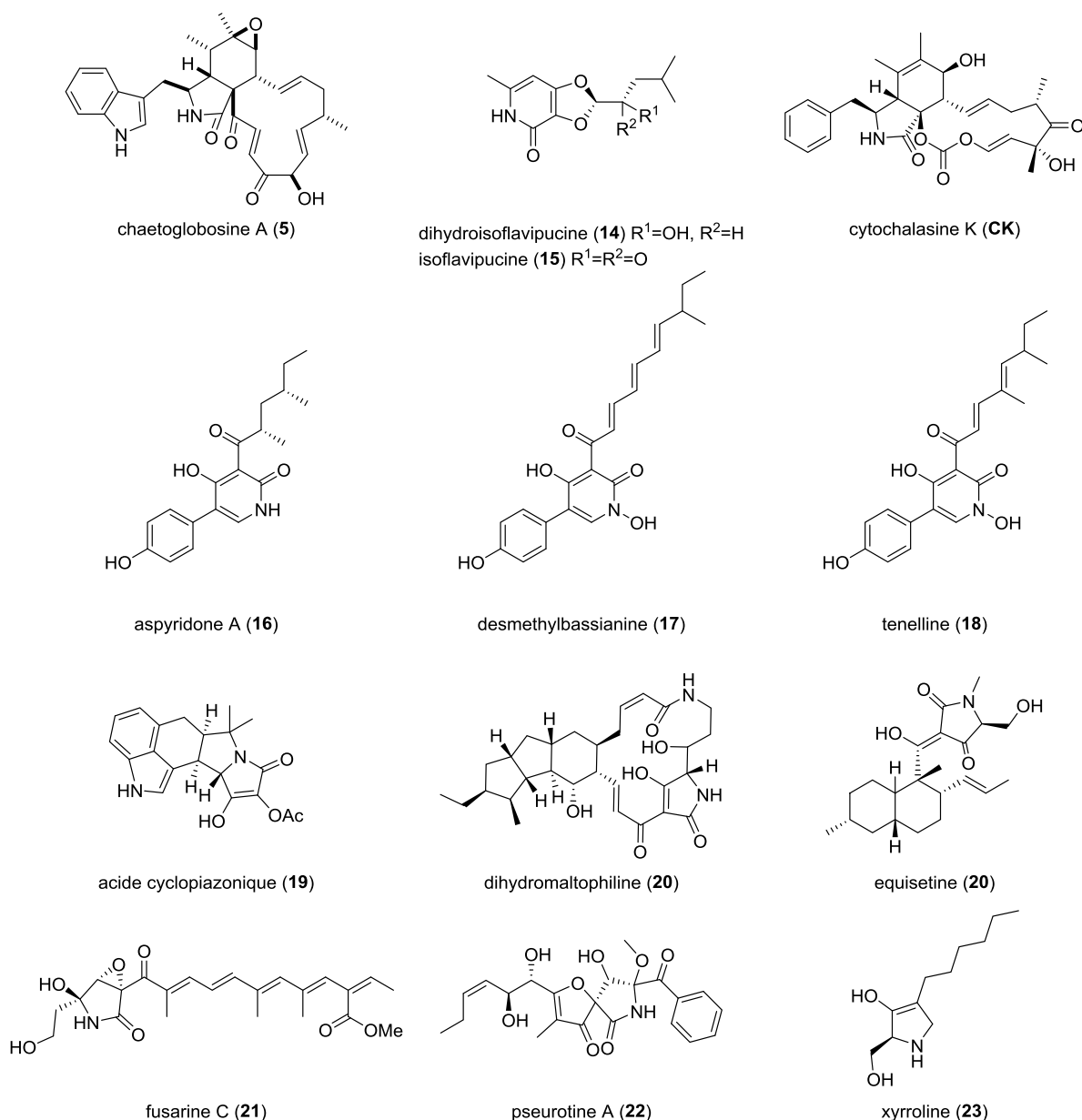


Figure 4. Produits naturels rapprochés de leur cluster de gène PKS-NRPS

2.2 Domaines et modules

Dans la nature, il existe deux façons différentes de combiner PKSs et NRPSs.^[27] La première est **modulaire**. Les bactéries, en général, organisent leur PKS-NRPS en modules (>110 kDa)^[28] eux-mêmes constitués de plusieurs domaines séparés les uns des autres par environ 15 aminoacides (anglais : *linkers*),^[29] chacun catalysant une réaction définie.^{[30],[31],[32],[33],[34],[35]} Chaque module prenant en charge une seule étape de condensation, leur nombre corrèle ainsi directement avec le nombre d'étapes d'élongation durant la biosynthèse (**Figure 5A**). La seconde est **itérative**. Les PKS-NRPS fongiques (et quelques

PKS-NRPS bactériennes)^{[21],[36]} ne disposent que d'un unique module PKS adjoint à un unique module NRPS, ceux-ci effectuant la synthèse itérative du métabolite (e.g. pretenelline A, dihydromaltophiline, **Figure 5B** et C).^[37] Il est par conséquent très difficile de prédire le produit d'une PKS-NRPS itérative.

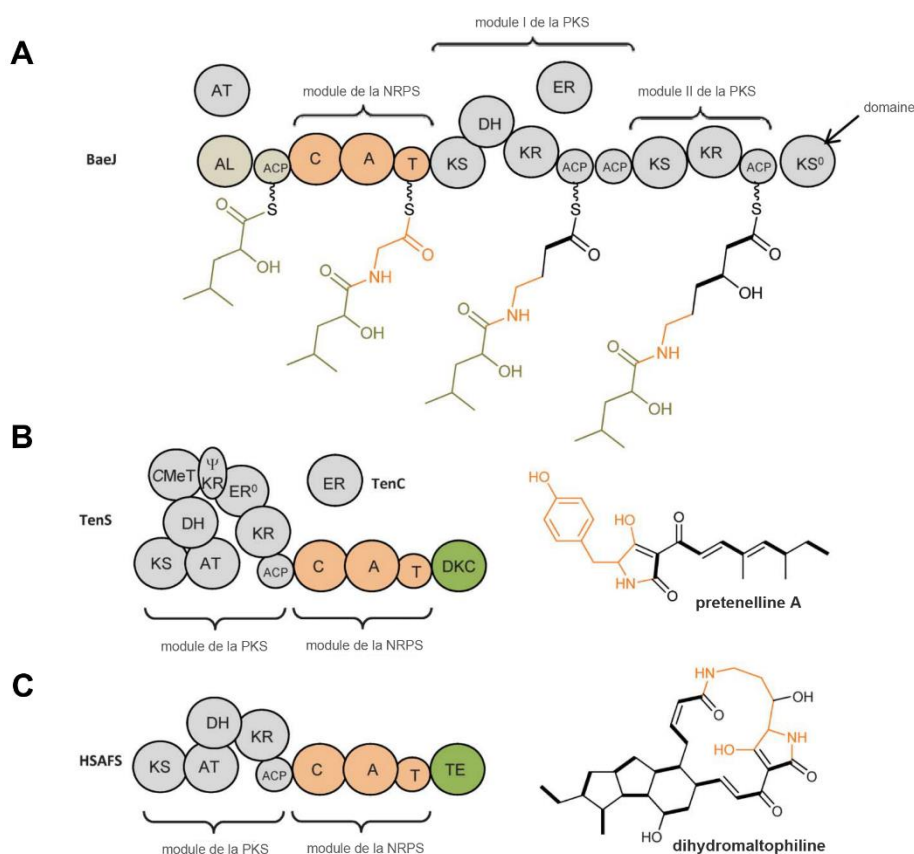


Figure 5. Architecture des PKS-NRPS hybrides et biosynthèse de leur produit : (A) exemple d'une NRPS-PKS modulaire bactérienne ; (B) exemple d'une PKS-NRPS itérative fongique ; (C) exemple d'une PKS-NRPS itérative bactérienne. © ^[37]

Il est à noter que les modules d'où qu'ils proviennent nécessitent un cœur minimal de domaines pour l'addition d'une unité monomérique et peuvent ensuite contenir un nombre variable de domaines optionnels responsables de la modification du composé. Un autre point important est l'ordre d'assemblage de ces enzymes. En effet, la prise en charge du substrat commence par la PKS et finit par la NRPS, exception faite de quelques rares bactéries (**Figure 5A**).

Dans le cas d'une **PKS**, le cœur consiste en une acyltransférase (AT) permettant la sélection et le transfert d'une unité acyl-CoA (**Figure 6**), une protéine de transport d'acyle (ACP) avec un bras 4'-phosphopantéthéine (4'PP) et une kétoacyl synthase (KS) pour les

condensations de Claisen décarboxylatives. Des modifications peuvent intervenir sur la chaîne en cours d'allongement à chaque cycle d'élongation grâce au bras 4'PP de l'ACP qui amène la molécule vers d'autres domaines pour introduire hydroxyles (avec une KR), doubles liaisons (par l'action successive d'une KR puis d'une DH), saturations (grâce à une KR, une DH et une ER) ou méthyles (à partir d'une S-adénosine-méthionine et d'une MT). Les abréviations associées à l'ensemble de ces domaines sont rassemblées dans le **Tableau 2**.

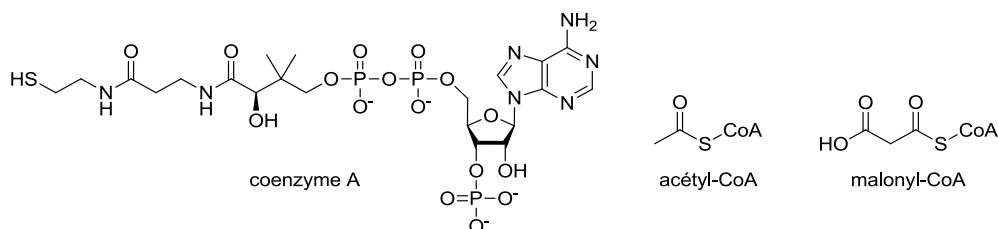


Figure 6. Principaux substrats d'une PKS

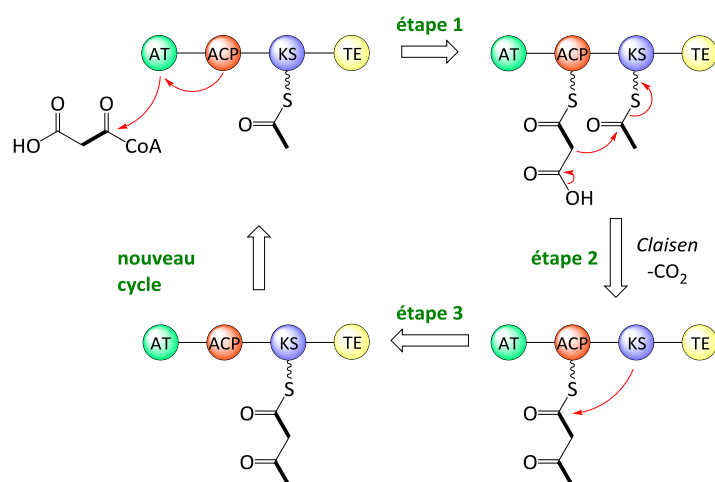


Schéma 1. Synthèse d'un polycétide, mécanisme simplifié

De la même manière, un domaine d'adénylation (A) pour la sélection et l'activation des aminoacides après leur activation en aminoacyl-AMP (**Figure 7**), un domaine de condensation (C) catalysant la formation de liaisons peptidiques et un domaine de thiolation ou une protéine de transport (T ou PCP) avec un bras 4'PP permettant le transfert de la chaîne en élongation ou d'un monomère vers divers sites catalytiques constituent le cœur des modules d'une **NRPS**.

Finalement, parvenu à sa longueur maximale, le PK ou NRP attaché covalamment à l'enzyme est libérée par une thioesterase (TE).^[38]

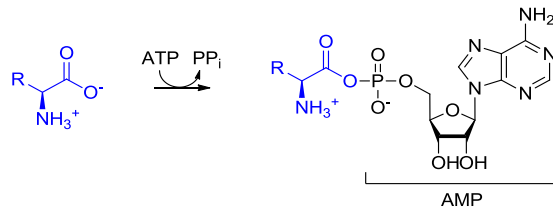


Figure 7. Activation par un aminoacyl-AMP

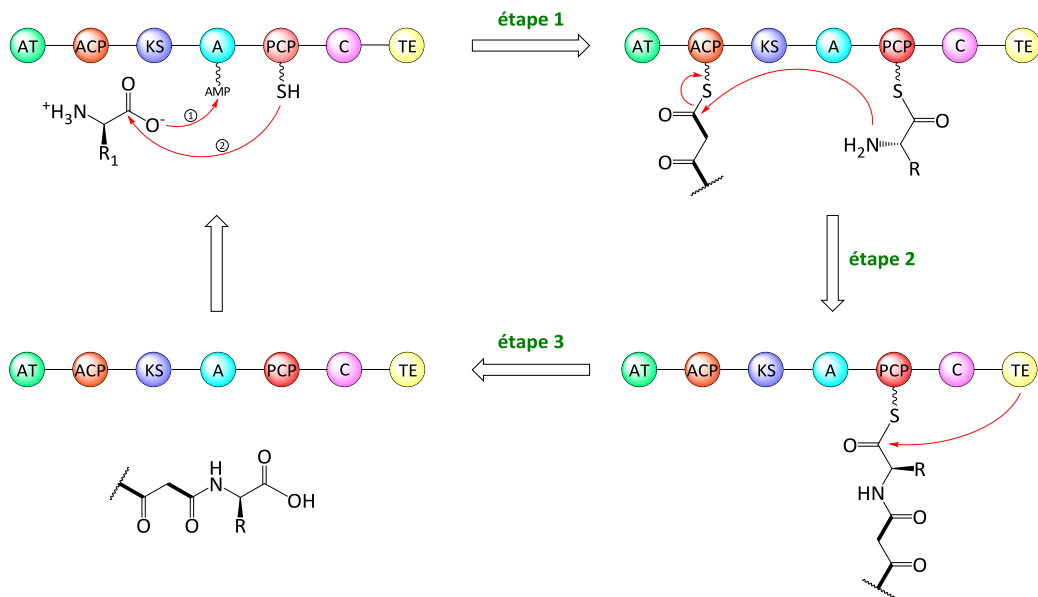


Schéma 2. Seconde partie de la synthèse d'un métabolite de PKS-NRPS, mécanisme simplifié

Si les NRPS catalysent principalement la condensation séquentielle d'acides aminés, environ 400 autres substrats monomériques existent également, incluant des D-aminoacides, des aryle acides, des kéto acides, des hydroxy acides et des acides gras,^[39] à la différence des PK qui naissent de l'incrémentement répétitive d'unités à deux carbones dérivant de thioesters d'acétate ou d'acides carboxyliques. Nous nous concentrerons par ailleurs dans ce chapitre sur les PKS-NRPS itératives qui concernent le cœur de notre sujet : les cytochalasines.

Tableau 2. Abréviations associées aux domaines des PKS et NRPS. (*en vert*) les domaines indispensables ; (*en rouge*) les domaines de terminaison ; (*en bleu*) les domaines optionnels.

Domaines PKS		Domaines NRPS	
AT	Acyltransférase	A	Adénylation
ACP/MAT	Thiolation et Acyl carrier protein / malonyl-CoA:ACP transacylase	PCP	Thiolation et Peptide Carrier Protein
KS	Kétosynthase	C / Cy	Condensation / Cyclisation
KR	Kétoréductase	F	Formylation
DH	Déhydratase	Ox	Oxidation des thiazolines ou oxazolines en thiazoles ou oxazoles
ER	Enoylréductase	Red	Réduction des thiazolines ou oxazolines en thiazolidines ou oxazolidines
MT	Méthyltransférase O- ou C- (α ou β)	E	Épimerisation
SH	Sulfhydrolase	NMT	N-méthylation
TE	Thioestérase	TE	Thioesterase
		R	Reduction to terminal aldehyde or alcohol
		DKC	Dieckmann cyclase

2.3 Biosynthèse des cytochalasines

Les cytochalasines sont un groupe de métabolites secondaires hybrides issus de PKS-NRPS fongiques (*Phomopsis*, *Aspergillus*, et *Penicillium*)^{[40],[41]} qui possèdent une grande variété de propriétés biologiques.^[42]

Les bases génétiques et moléculaires de la synthèse des cytochalasines n'ont été découvertes que récemment avec le cas de la chaetoglobosine A, isolée de *Penicillium expansum*.^[18] En effet, une expérience de knockout du gène *cheA* (12 039 kb) encodant sa PKS-NRPS a permis de généraliser par la suite sa voie de biosynthèse à d'autres métabolites avec des expériences similaires (equisetine,^[43] aspyridone A,^{[16],[44]} pseurotine A,^[20] acide cyclopiazonique,^{[45],[22]} tenelline).^[46] Ainsi, l'analyse du génome de *Aspergillus clavatus*, producteur des cytochalasines E et K, et une expérience de knockout ont permis d'identifier le cluster de gènes *ccs* (~30 kb) codant pour une PKS–NRPS et une supposée Baeyer–Villiger monooxygénase (BVMO) (**Figure 8**).^[24]

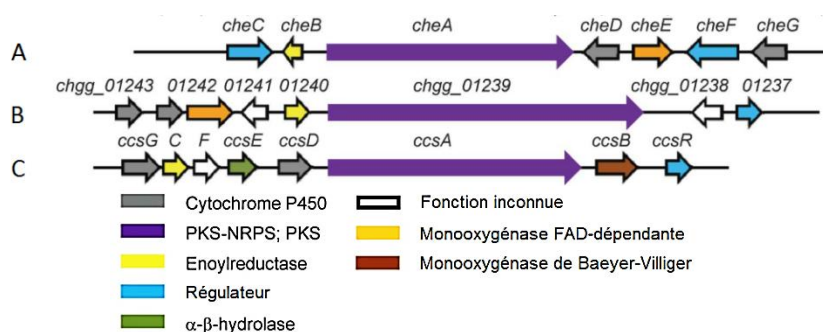


Figure 8. Cluster de gènes impliqué dans la biosynthèse (A) des chaetoglobosines chez *Penicillium expansum*, (B) de la chaetoglobosine A chez *Chaetomium globosum*, (C) des cytochalasines E & K chez *Aspergillus clavatus*. © [37]

Le schéma biosynthétique des cytochalasines impliquerait une ER dissociée du domaine PKS-NRPS (encodée par *ccsC*) fonctionnant de concert avec le module PKS de *ccsA* pour synthétiser le squelette β -kétooctakétide. Par la suite, une molécule de phénylalanine serait activée par le domaine A de la NRPS et transférée sur le bras 4'PP du domaine T. Enfin, le domaine C de la NRPS catalyserait une condensation de l'acide aminé sur le thioester de la chaîne octakétide en amont, puis une réductase (R) libérerait le produit linéaire du domaine T par une réduction du thioester en aldéhyde (réaction NADPH-dépendante)^[24] suivie d'une condensation de Knoevenagel intramolécule libérant une pyrrolone diénophile (**Figure 9**).

Dans le cas des cytochalasines E et K, la cycloaddition intramolécule [4+2] de Diels–Alder (IMDA) impliquant l'intermédiaire pentaène surviendrait entre le diène terminal du précurseur linéaire et le diénophile 3-pyrrolin-2-one pour donner le carbocycle à 11 chaînons fusionné à la perhydroisindolone. Bien que l'existence d'une telle enzyme n'ait pas encore été prouvée, cette étape nécessiterait une Diels–Alderase.^{[47],[48]} Ainsi, pour la biosynthèse de la lovastatine (**Figure 10**), une Diels–Alderase a été proposée pour la réaction IMDA à l'étape hexakétide, lorsque le polycétide est encore lié à l'ACP de la PKS LovB.^[49] A l'inverse, Kasahara (2010) et Kim (2011) ont proposé une enzyme *post*-PKS-NRPS pour la biosynthèse de la solonapyrone et la spinosyne A, respectivement. En 2011, Tang a identifié le cluster de la cytochalasine E^[50] chez *Aspergillus clavatus* NRRL1,^[24] cluster constitué des 8 gènes impliqués dans la construction du squelette carboné (*ccsA*, *ccsC*), des modifications enzymatiques ultérieures (*ccsBDG*, *ccsE*), et un facteur de transcription (*ccsR*). Comme seul *ccsF* ne possédait pas de fonction attribuée, il a été suggéré qu'il codait pour une enzyme catalysant à la fois la condensation de Knoevenagel et la réaction IMDA.^[51]

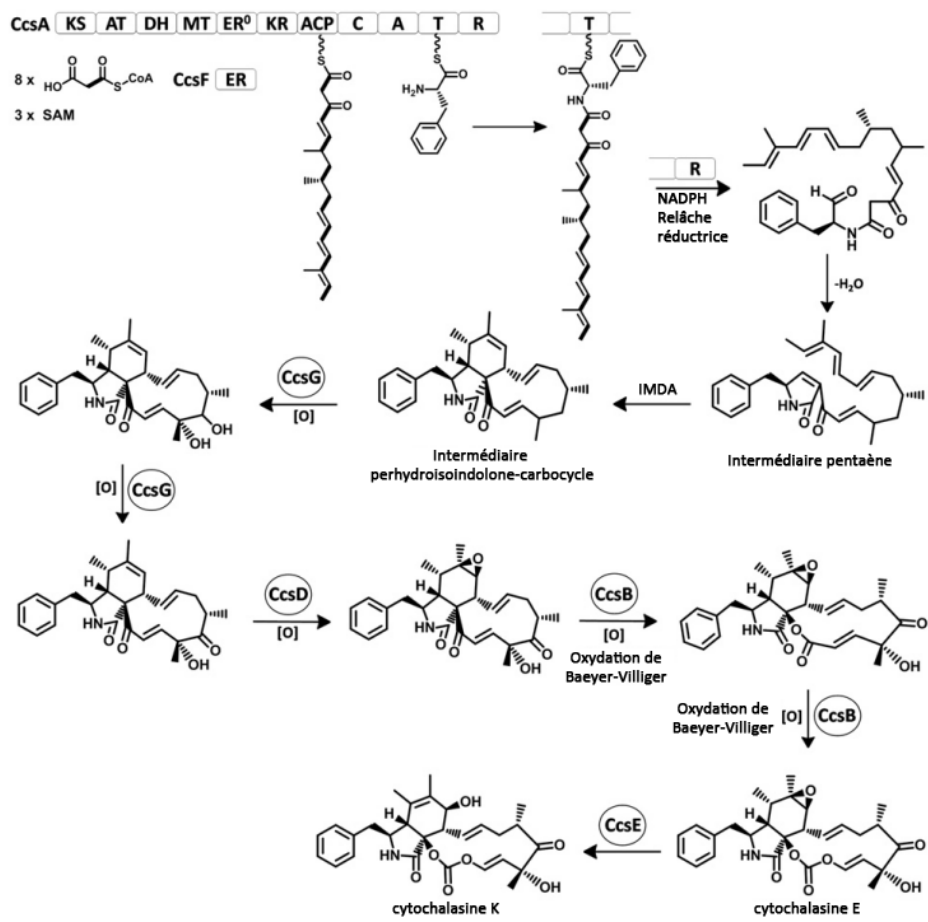


Figure 9. Chemin biosynthétique proposé pour la synthèse des cytochalasines E et K © [24]

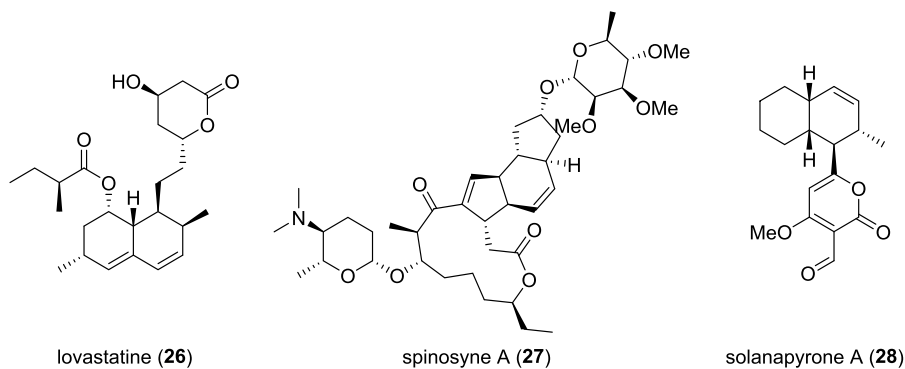


Figure 10. Molécules nécessitant l'intervention présupposée d'une Diels-Aldérase dans leur biosynthèse

3. CIBLES BIOLOGIQUES DES CYTOCHALASINES

En vue de réaliser par la suite des tests biologiques des composés synthétisés lors de nos travaux, nous nous proposons d'effectuer un état des principales cibles des cytochalasines. Parmi celles-ci figureront l'actine, les protéines de transport du glucose et la glycoprotéine P. Nous prendrons le parti de ne détailler ici que les interactions des deux premiers systèmes avec les cytochalasines.

3.1 L'ACTINE

3.1.1 Généralités

L'actine joue un rôle majeur pour l'architecture et les mouvements cellulaires (avec la tubuline et la formation de microtubules). Ubiquitaire, elle est particulièrement concentrée dans les myocytes et peut représenter jusqu'à 15 % de la masse totale protéique des cellules. Chez les mammifères, il existe 6 isoformes d'actine : 3 d'actines alpha dans les muscles striés squelettiques et cardiaque et les muscles lisses, 2 d'actines gamma dans le muscle lisse entérique et dans les tissus non musculaires et 1 d'actine beta (non-musculaire).

Dans le cytoplasme de la cellule, la forme monomérique de l'actine (**actine G**, protéine bi-globulaire de 375 acides aminés, Ø 5.46 nm) associée à un cation divalent tel que le calcium ou le magnésium et un nucléotide (ATP ou ADP) s'auto-assemble en microfilaments (**actine F**), un arrangement hélicoïdal dextre (un tour d'hélice comportant 13 monomères) pouvant se lier à un grand nombre de protéines (**Figure 11**), édifiant ainsi un réseau bidimensionnel (plan et réticulé) associé à la membrane plasmique et un réseau tridimensionnel d'actine F qui donne un aspect gélatineux au cytosol : le cytosquelette de la cellule.^[52] Les réseaux d'actine s'intriquent alors avec d'autres structures cellulaires telles les organelles, conférant finalement à la cellule sa forme et ses caractéristiques dynamiques.

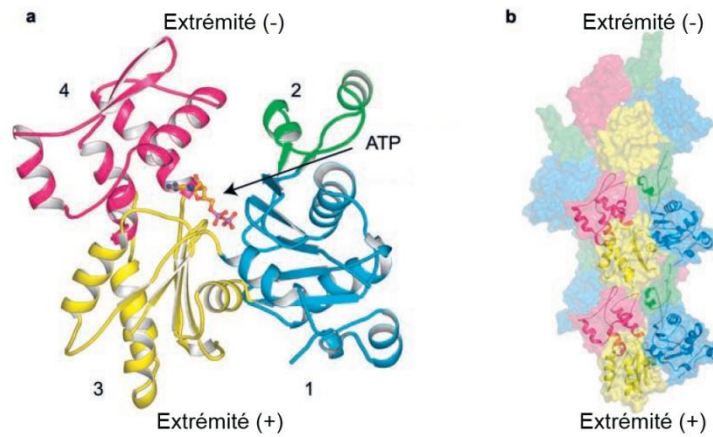


Figure 11. a) Représentation tridimensionnelle d'un complexe actine-ATP. Les sous-domaines 1–4 sont colorisés individuellement. L'ATP se lie entre les sous-domaines 2 et 4. b) Modèle d'un microfilament d'actine de cinq monomères. © [53]

Parmi ses rôles prépondérants, on notera la contraction musculaire pour laquelle l'actine polymérisée se lie à la myosine. Cette dernière s'accroche au polymère d'actine et la fait coulisser par rapport à elle; à l'autre bout du filament de myosine, un autre filament d'actine procède de façon symétrique; les deux filaments d'actine se rapprochent donc l'un de l'autre, c'est la contraction musculaire (**Figure 12**).

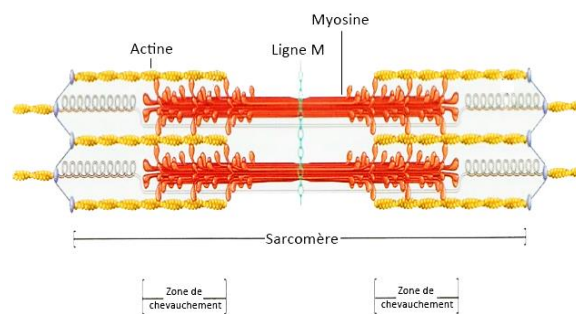


Figure 12. Actine (*en jaune*) liée à la myosine (*en rouge*) © [54]

D'autres rôles ont été attribués à l'actine :

- La formation de l'anneau contractile des cellules en division lors de la cytotéière permettant de séparer les cellules issues de la mitose (ou de la méiose).
- Le maintien des microvillosités des cellules épithéliales intestinales.
- L'émission de lamellipodes qui permettent à la cellule de s'allonger dans une direction donnée ce qui permet la migration cellulaire ou la prise de proies (chez les amibes et les cellules phagocytaires du système immunitaire comme les macrophages). Dans le cas de la migration cellulaire, les microfilaments d'actine se lient à des points

d'adhésion focaux qui servent d'appui sur la matrice extracellulaire (e.g : mouvement de la bactérie *Listeria*)

3.1.2 La polymérisation de l'actine

L'actine G associée à un cation calcium ou magnésium et une molécule d'ATP selon un processus métal-dépendant (**Figure 13**) polymérise en actine F en passant par une première phase de nucléation où sont majoritairement formés des trimères d'actine (noyaux) (**Figure 14**).

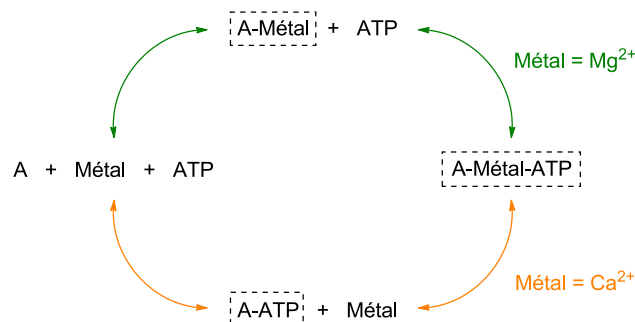


Figure 13. Mécanisme métal-dépendant de formation du complexe actine-métal-ATP.

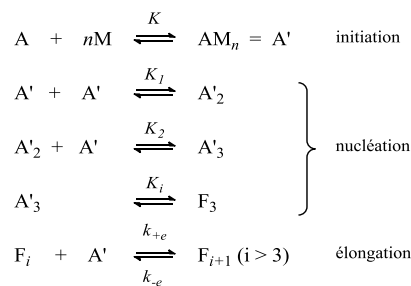


Figure 14. Processus de nucléation.

Cette étape, thermodynamiquement défavorable, est assistée par les nucléateurs de l'actine (complexe Arp2/3, formines et nucléateurs dit « atypiques » comme la protéine Spire). Ainsi, si la concentration en actine G est supérieure à une concentration critique, celle-ci s'assemble en microfilaments à partir des noyaux préformés avec une translation de $\sim 27.5 \text{ \AA}$ et d'une rotation de $\sim -166^\circ$ pour chaque monomère.^[52] Cette étape d'élongation rapide d'une double hélice dextre précède un équilibre entre dissociation des filaments à l'extrémité (-) ou extrémité pointue et association de monomères à l'extrémité (+) ou extrémité barbue (anglais : *barbed end*) à laquelle les constantes cinétiques sont en ordre de grandeur 10 fois supérieures.^[55] En outre, l'actine associée à un microfilament voit son activité ATPase

augmenter et forme donc plus rapidement des complexes liés à l'ADP.^[56] Il a été noté par la suite que les monomères ATP-actine polymérisent davantage que ceux associés à l'ADP. Cette propriété est à l'origine du phénomène dit de « tapis roulant » (anglais : *treadmilling*). En effet, l'extrémité (+) va avoir tendance à capter en très grande majorité de l'ATP-actine, favorisant par conséquent la polymérisation à cette extrémité. En revanche, l'extrémité (-) étant moins active, l'actine du microfilament qui en est proche a passé plus de temps sous forme filamentaire et se trouve majoritairement sous forme d'ADP-actine. Par conséquent, à l'extrémité (-), l'équilibre est déplacé vers la dépolymérisation (**Figure 15**, **Figure 16**). L'apport d'énergie nécessaire pour maintenir cet état hors équilibre se fait dans le milieu liquide environnant, où l'ADP-actine est régénérée en ATP-actine.

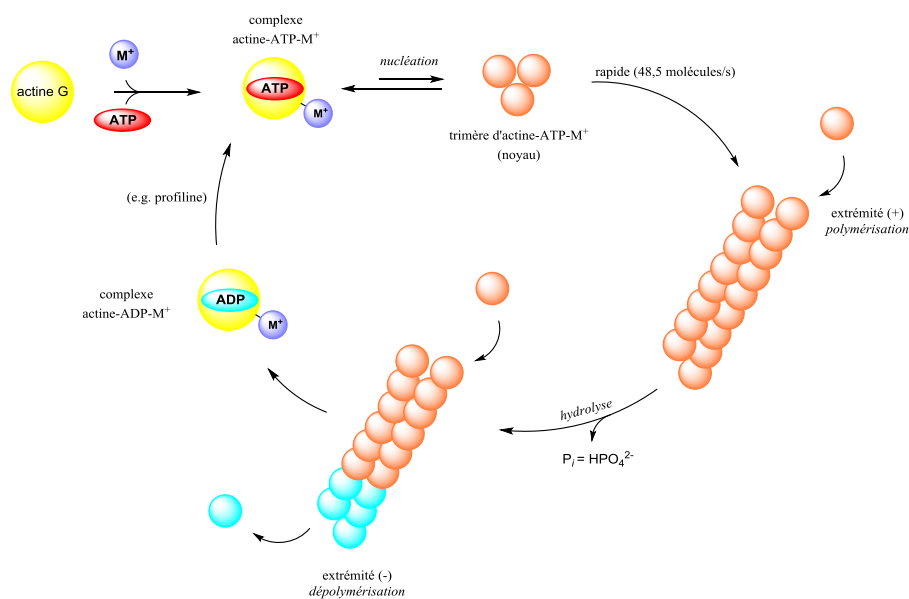


Figure 15. Mécanisme de polymérisation de l'actine.

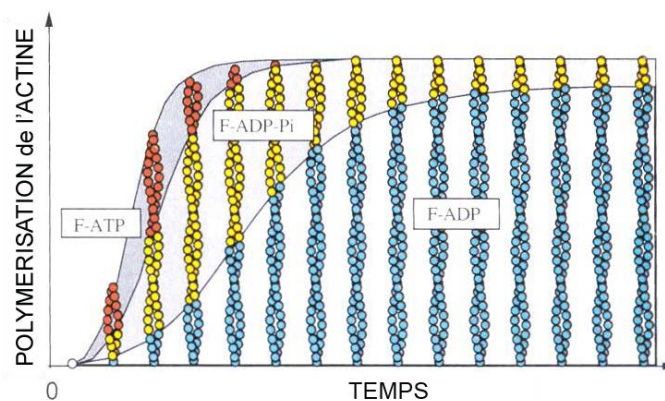


Figure 16. Évolution schématisée d'un filament d'actine durant sa polymérisation. L'on constate premièrement une évolution rapide avec des sous-unités F-ATP (rouge) ; par la suite, des complexes F-ADP-P_i (jaune) s'accumulent ; finalement, le filament n'est plus constitué que de F-ADP (bleu) excepté son extrémité (+). © [57]

3.1.3 Toxines naturelles agissant sur l'actine

Certaines toxines naturelles impactent la formation d'actine F (**Figure 17**).^[53] Parmi elles, la phalloïdine (**31**) se lie aux filaments d'actine et s'oppose à leur dépolymérisation. C'est une toxine fongique présente notamment dans l'amanite phalloïde. En biologie cellulaire, **26** conjuguée à un fluorochrome rouge (typiquement la rhodamine ou la TRITC)^[58] permet, après perméabilisation des membranes cellulaires, de marquer le cytosquelette d'actine. La conjugaison à l'éosine Y permet la fluorescence photo-oxydative grâce à l'oxydation de la diaminobenzidine dont les produits sont détectables par un microscope photonique.^[59]

Toxines présentes notamment dans *Helminthosporium dermatioideum*, les cytochalasines B et D (**CB** et **CD**), quant à elles, se lient aux extrémités (+) de l'actine et inhibent la polymérisation. L'addition de cytochalasines à faible concentration gèle instantanément des mouvements comme la reptation d'un fibroblaste.

Active à très faible concentration (nM) dans la cellule, la latrunculine A (origine = *Latrunculia magnifica*) inhibe également la polymérisation filamenteuse de l'actine en se liant à ses monomères.

Enfin, le jasplakinolide du *Jaspis johnstoni* induit une polymérisation amorphe avec une nucléation tous les 3 actines G : le filament s'en trouve alors désorganisé.

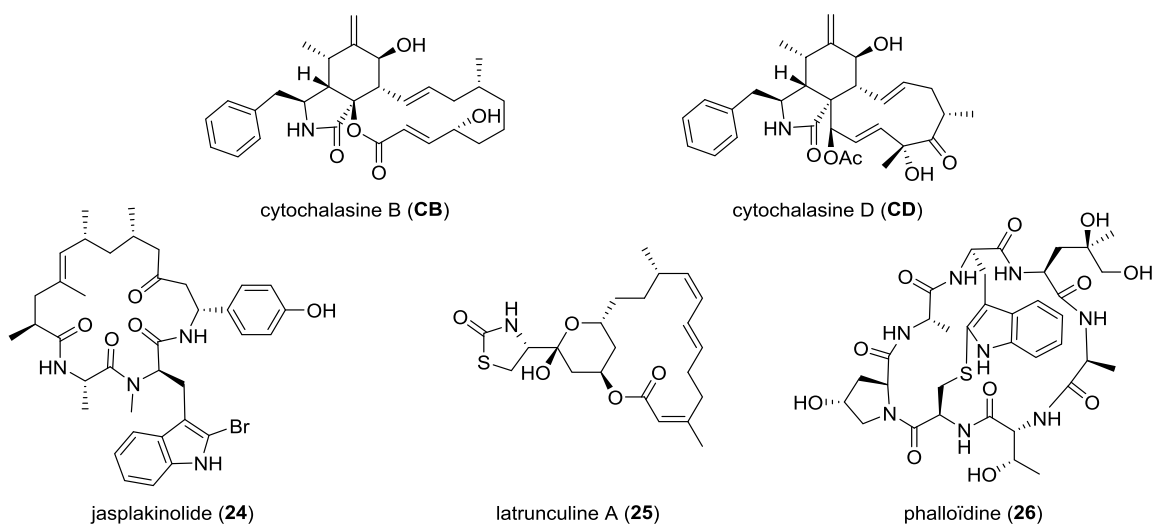


Figure 17. Toxines naturelles impactant la polymérisation de l'actine et fluorochromes

3.1.4 Les cytochalasines

3.1.4.1 Généralités

In vivo, **CB** et **CD** entrent rapidement dans la cellule pour y exercer de profonds changements structuraux en perturbant l'organisation des microfilaments et inhibant divers processus biologiques (**Figure 18**).^{[60],[61]} *In vitro*, **CD** se lie difficilement à l'actine G (stœchiométrie 1:1, $K_d \approx 2-20 \mu\text{M}$, dépendamment du cation présent)^[62] ou les sous-unités internes au filament,^[63] leur préférant les extrémités (+) des filaments d'actine F en croissance ($K_d \approx 2 \text{ nM}$) pour y inhiber toute association ou dissociation de monomères d'actine G^{[64],[65],[66],[67]} sans pour autant les stopper complètement (dans des conditions normales, le taux d'incrémentation de l'extrémité (+) est de ~ 48.5 molécules/s à une concentration monomérique de $4 \mu\text{M}$, tandis que pour une préparation équivalente à $2 \mu\text{M}$ de **CB**, ce taux chute à ~ 4.6 molécules/s, soit une diminution supérieure à 90%, contre 50% à l'extrémité pointue).^{[68],[63]} Cet effet a été premièrement imputé à leur capacité de compétition avec d'autres agents de terminaison (anglais : *capping agent*) (e.g. cofiline et villine responsables de la section des filaments et la nucléation d'assemblages filamenteux) ou de déplacement de protéines régulatrices endogènes (e.g. gelsoline qui empêche la formation de réseaux filamenteux en se fixant à l'extrémité barbue).^{[69],[70],[71],[72]} Cependant, contrairement à la villine, l'élongation se poursuit à l'extrémité (+) de l'actine F, même en présence de **CB** à $2 \mu\text{M}$.

Il est à noter qu'à ce jour, un seul cas a été rapporté dans lequel **CB** n'inhibe pas la polymérisation de l'actine : la réaction acrosomiale des gamètes.^[73]

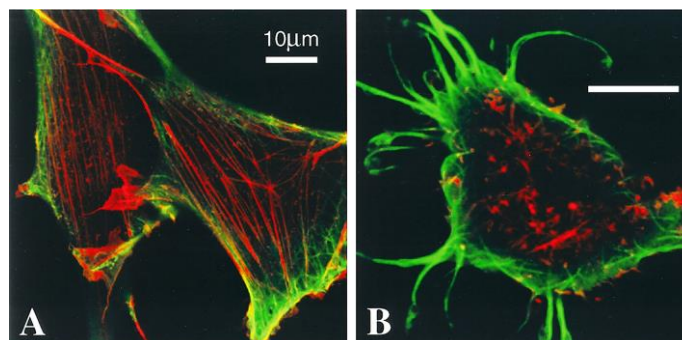


Figure 18. Effet de la CD sur des cellules NIH 3T3. A) contrôle DMSO ; B) CD. En rouge, l'actine ; en vert la tubuline. Les fibroblastes du contrôle expriment des microfilaments normaux. Le traitement avec CD promeut la disruption de l'actine en laissant les microtubules intacts. © ^[74]

Ce n'est que récemment que deux structures cristallines d'actine G complexée à **CD** ont été décrites :^[75] la première obtenue en immergeant des cristaux préformés d'actine-Ca-ATP (l'actine cytoplasmique ayant été rendue non polymérisable par mutation du sous-domaine 4) dans une solution contenant **CD**, la seconde par co-cristallisation pour mettre en relief les différences de conformation induites par la liaison de **CD**. Le site de fixation de **CD** est identique pour les deux structures et se trouve dans la poche hydrophobe comprise entre les sous-domaines 1 et 3 (**Figure 19**).

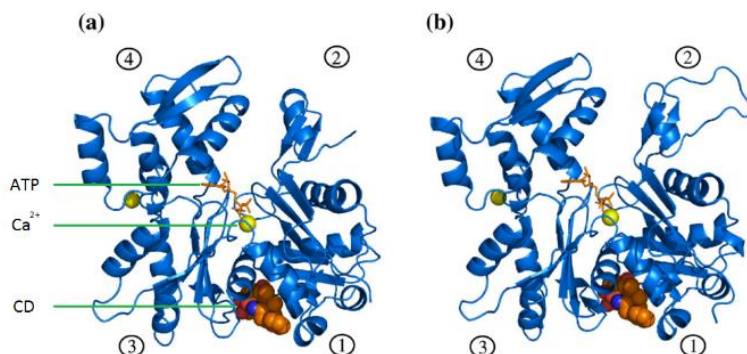


Figure 19. Structures d'un complexe CD-actine-ATP-Ca²⁺ formé par trempage (a) et co-cristallisation (b). **CD** est représentée en orange (boules) et l'ATP en bâtons. Deux ions calcium (sphères jaunes) – l'un au premier site de fixation d'ion divalent, au voisinage de β - and γ -phosphates, l'autre proche du renflement hydrophobe entre les sous-domaines 3 et 4. © ^[75]

3.1.4.2 Interactions actine-CD, docking

Le cyclohexane adopte une conformation bateau tandis que le noyau benzénique adopte une conformation gauche autour de la liaison C-3-C-10. **CD** se lie le long de la large poche hydrophobe comprise entre les sous-domaines 1 et 3, avec la face concave du bicycle isoindolone face à la poche de l'actine, celle-ci longue de ~ 20 Å et large de ~ 10 Å, avec **CD** orientée de telle façon que son macrocycle se rapproche de la face arrière de l'actine. Six résidus aminés proches (Ile136, Tyr169, Ala170, Pro172, Met355, et Phe375) stabilisent le complexe actine-**CD** par des liaisons hydrogène. Cinq d'entre elles sont médiées par le cœur isoindolique et ses substituants tandis qu'un seul est médié par une molécule d'eau. L'alcool en C-7 ainsi que l'amide sont le plus en contact avec l'actine et suggèrent un rôle central dans l'arrangement actine-**CD** tandis que le macrocycle réalise principalement des liaisons de van der Waals (**Figure 20**).

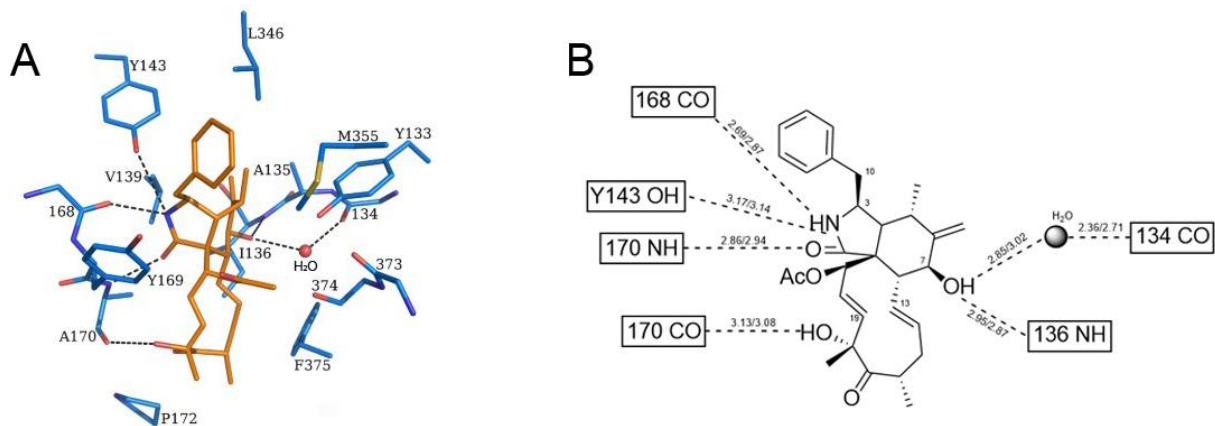


Figure 20. Liaisons hydrogène entre l'actine et CD. Les distances sont en angstroms, avec le premier chiffre correspondant au complexe de trempage, le second au complexe de co-cristallisation.

3.1.4.3 Impact sur la polymérisation

CD possède deux effets distincts sur la polymérisation:^[76] elle augmente le taux initial de polymérisation de l'actine G (probablement par accélération de la nucléation) dont elle réduit par la suite le processus pourvu que le cation lié à l'actine soit celui du magnésium, avec un effet de saturation observable.

3.1.4.4 Hydrolyse

Tandis que l'addition de **CD** stimule l'activité ATPase de l'actine (ordre de grandeur de 40 000)^[56] des complexes actine·Ca-ATP ou actine·Mg-ATP (préférentiellement les complexes au magnésium), la présence de **CB** n'impacte que l'actine·Mg-ATP.^[75]

3.1.4.5 Stabilité du filament

Assistés de protéines de réticulation (α -actinine, facteur de gélification/ABP120, filamine/ABP280), des dimères d'actine reliés par des ponts disulfures sont régulièrement incorporés dans l'actine F pour former un réseau filamentueux d'actine, ce qui impacte nécessairement la rhéologie et l'élasticité de la cellule.^[77] La présence de **CB** provoque des ruptures aléatoires le long des filaments incubés ($> 2 \mu\text{m}$).^[68] Hartwig et Stossel (1979) ont montré que **CB** inhibe la formation des réseaux filamentueux d'actine pure en solution, et la formation de gels en présence d'un mélange de filaments et de protéines de réticulation. **CB** inhiberait les interactions inter-filamenteuses ce qui réduirait la viscosité intrinsèque de ces

solutions et augmenterait la concentration des protéines de réticulation nécessaire pour la formation de gels.^[67]

3.1.4.6 Mécanisme

Les cytochalasines n'agissent pas comme des séquestreurs d'actine monomérique (e.g. thymosine β 4, profiline, Gc-globuline) ou dimérique puisque la polymérisation se poursuit à mesure que la concentration en cytochalasine augmente. Le mécanisme de déstructuration du cytosquelette dépendrait principalement de la combinaison de trois effets (**Schéma 3**). L'introduction de la cytochalasine dans le milieu diminue en effet considérablement le taux de polymérisation d'actine G (plus de 90%) sans pour autant le stopper. De plus, **CB** et **CD** stimulent l'hydrolyse des complexes actine·Mg-ATP en actine·Mg-ADP, plus prompts à la dépolymérisation. Enfin, **CB** inhiberait les interactions filamenteuses et empêcherait donc la réticulation d'actine F.

La désorganisation du réseau microfilamenteux conduit à l'activation de la protéine de transcription p53 – qui gouverne les réactions de la cellule envers de multiple stress – tels que des dommages à l'ADN, l'inhibition de la synthèse d'acides nucléiques, l'hypoxie ou la surexpression d'oncogènes – conduisant finalement à l'apoptose.^[78]

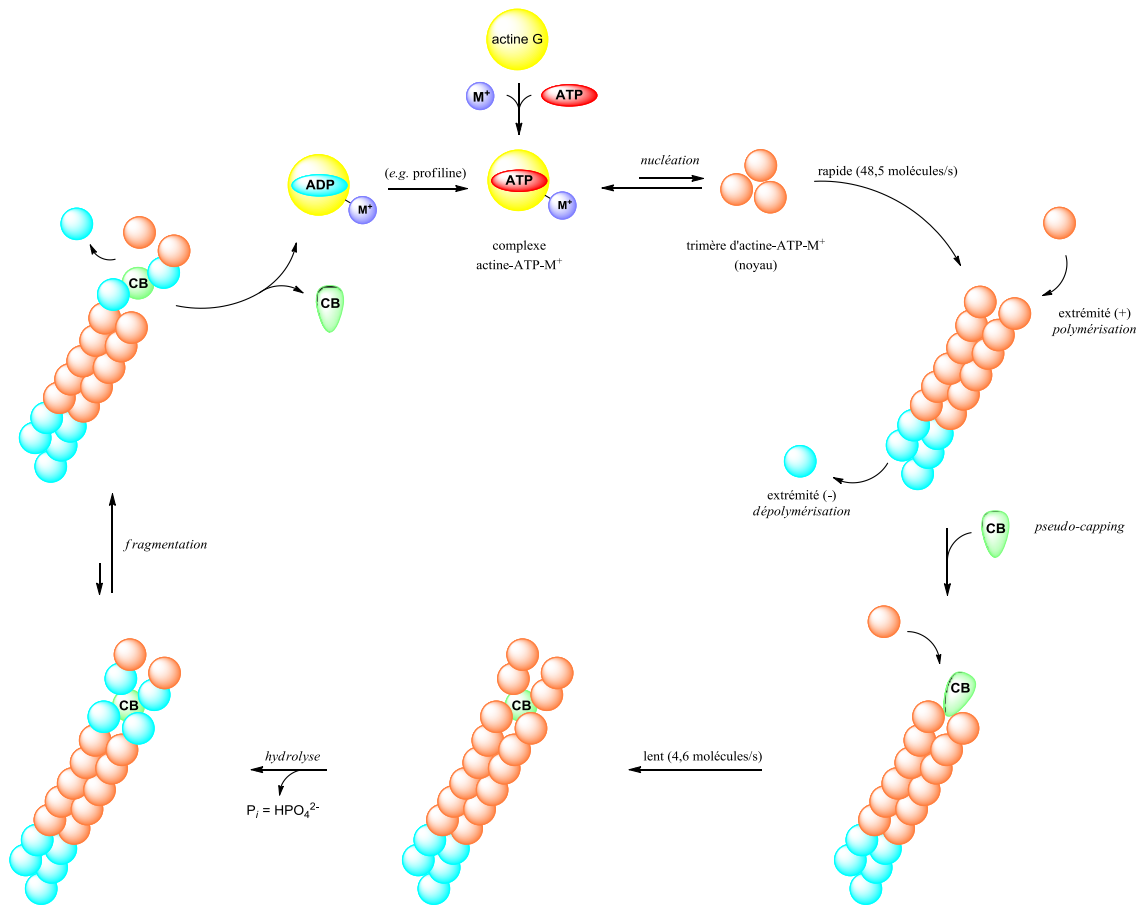


Schéma 3. Mécanisme de polymérisation de l'actine en présence de CB

3.2 LA PROTÉINE DE TRANSPORT DU GLUCOSE

3.2.1 Généralités

La famille GLUT (pour *Glucose Transporters*) est une famille protéique ubiquitaire spécifique de la plupart des mammifères.^[79] Pour l'Homme, chez qui l'on recense 14 GLUTs, le glucose pénètre l'érythrocyte par diffusion, laquelle est facilitée par le transporteur de glucose GLUT1 (protéine membranaire intégrale de type III) à hauteur de 50 000 fois le taux d'une diffusion transmembranaire passive.^[80] L'expression des GLUTs est fonction du taux de glucose, à son tour régulé par l'insuline (**Figure 21**). Une déficience de GLUT1 (syndrome de De Vivo) se caractérise par un spectre phénotypique incluant des convulsions, une ataxie, une microcéphalie, et un développement retardé.^{[81],[82],[83],[84],[85]} Sa surexpression, au contraire, est symptomatique de plusieurs types de cancers (colorectal,^{[86],[87]} rénal,^[88] neural,^[89] pulmonaire,^[90] hépatique).^{[91],[92],[93]} Par ailleurs, la structure de cette cible d'intérêt a récemment été décrite par *Yan et al.*^[94]

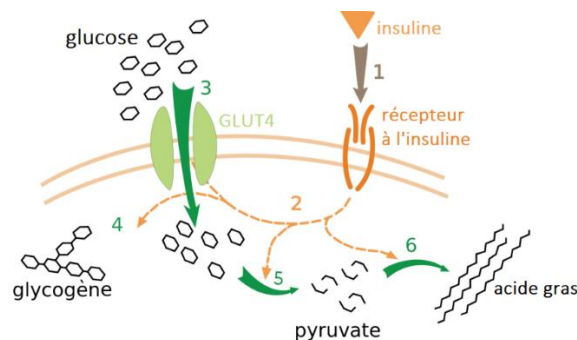


Figure 21. Effets de l'insuline sur l'absorption de glucose. L'insuline se lie à son récepteur (1) qui à son tour active une cascade d'activation (2) dont la translocation de GLUT4 vers la membrane et l'influx de glucose (3), la synthèse de glycogène (4), la glycolyse (5) et la synthèse d'acides gras (6).

D'un point de vue mécanistique (**Figure 22**), la liaison d'un sucre sur le site primaire du domaine C provoque un accroissement des contacts avec le domaine N, incluant un rapprochement de ces deux domaines sur le côté extracellulaire conduisant à un réarrangement des interactions sur les deux côtés du ligand. Lorsque l'affinité entre les domaines C et N sur le côté extracellulaire surpasse celle du côté intracellulaire, la protéine commute dans une conformation ouverte vers l'intérieur (de la cellule), exposant alors le ligand à un milieu où il est en faible concentration : l'équilibre se déplace vers la dissociation.

Le transporteur est alors libre de retourner dans sa conformation initiale ouverte vers l'extérieur.

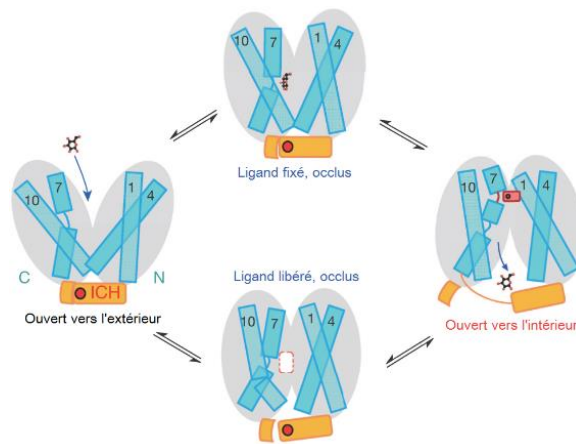


Figure 22. Modèle mécanistique pour GLUT1. Les conformations occluses sont extrapolées des structures de l'homologue bactérien XylE,^{[95],[96]} la forme ouverte vers l'extérieur restant à démontrer. Le rectangle rouge dans la conformation ouverte vers l'intérieur représente la porte extracellulaire composée des résidus TM1, TM4 et TM7. ©^[94]

3.2.2 Interactions entre transporteurs de glucose et cytochalasines

3.2.2.1 Structure cristalline du complexe GLUT1-cytochalasine B (CB)

En 2016, Stroud *et al.*, rapportent la co-cristallisation de GLUT1 avec plusieurs inhibiteurs, dont **CB**, permettant l'analyse des interactions entre ces composés.^[97] Il est communément admis que **CB** se lie seulement à la conformation ouverte vers l'intérieur de GLUT1. Basées sur la structure du complexe CB-GLUT3, ces études montrent que le cyclohexane de **CB** et le glucose occupent la même place dans la cavité centrale.^[98] Des interactions hydrogène avec les résidus Thr137 et Trp388 et des interactions hydrophobes et π - π avec Asn411 et Trp412 seraient en outre déterminants (**Tableau 3 & Figure 23**).

Tableau 3. IC₅₀ de la famille GLUT en présence de CB (milieux à 0.02 mM de glucose)

Cible	IC ₅₀ μM ± SD	Résidus en interaction*
GLUT1	0.110 ± 0.380	Thr137, Gln282, Asn288, Gly384, Trp388, Asn411
GLUT2	2.120 ± 0.640	Ser169, Asn443
GLUT3	0.144 ± 0.110 K _i 0.4 ^[99]	Thr135, Trp386, Asn409, Thr28
GLUT4	0.294 ± 0.113	Ser153, Gln177, Trp404, Asn427
GLUT6	peu d'affinité	-
GLUT7	non inhibé ^[100]	-
GLUT9	non inhibé ^{[101],[102]}	-
GLUT11	peu d'affinité	-

*Les interactions avec GLUT1 dérivent de structures aux rayons X. Les interactions avec GLUT2-4 sont extrapolées de modélisations.

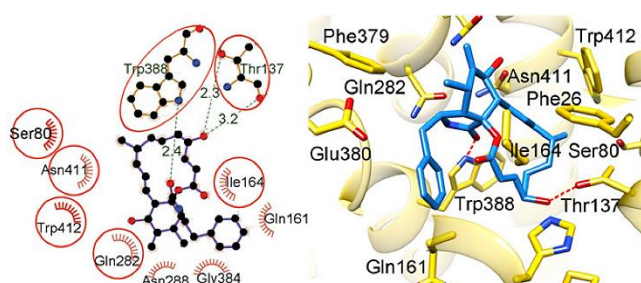


Figure 23. Interactions entre CB et GLUT1. (Gauche) Schéma généré par LIGPLOT+ montrant les résidus en contact avec CB. Le motif (☀) représente un contact hydrophobe et les liaisons en pointillés verts de possibles liaisons hydrogène. (Droite) Structure du site actif. © ^[97]

Parmi les transporteurs AraE, GalP et Xyle, homologues à GLUT1 chez *E. coli*, seuls AraE et GalP se trouvent inhibés par CB. Cet effet déterminant dans la fixation de CB a été imputé à l'Asn394, un résidu hautement conservé (Asn411 chez GLUT1). En effet, chez Xyle, il est substitué par Gln. De plus, une mutation de Asn394 vers Gln chez GalP s'est conclue par une diminution d'un ordre de 40 à 50 de l'inhibition. Chez GLUT1, une mutation d'Asn411 perturberait le mode de fixation de CB et les interactions qu'elle crée avec Trp412.^[103]

3.2.2.2 Phénomène d'inhibition par des cytochalasines

Des deux étapes de prise en charge du glucose par les cellules (transport à travers la membrane et phosphorylation), les cytochalasines seraient impliquées dans l'inhibition de la première. En effet, de par son affinité avec CB, on distingue trois sites de liaison différents

sur GLUT1. Parmi eux, seul le site I (dit glucose-sensible) qui représente les deux tiers des sites saturables corrèle avec l'inhibition du transporteur, les constantes d'affinité de **CB** étant en outre trop faibles aux sites II et III.^[104] Ainsi, la similarité entre constante de dissociation apparente de **CB** au site I ($K_d = 0.28\text{--}0.44\ \mu\text{M}$) et constante d'inhibition pour le transporteur de glucose ($K_i = 0.26\text{--}0.4\ \mu\text{M}$) est cohérente avec un mode d'inhibition linéaire et compétitif. Une étude plus récente ajoute également au nombre des inhibiteurs du transporteur au site I, la 24-deoxaphomine, la **CB-7-monoacétate**, les chaetoglobosines B, E et F, la proxiphomine et la protophomine (en bleu, **Figure 24**).^[105] En revanche, les cytochalasines E et G (**CE & CG**), les chaetoglobosines C et J, la 2,3-dihydrocytochalasine B (2,3-dihydro-**CB**), la cytochalasine B-4,13-diacétate (**CB-4,13-diacétate**) et l'analogue γ -lactone de **CB** ne se fixent pas sur le site I, lui préférant le site II (représente $\sim 20\%$ des sites saturables) (en rouge, **Figure 24**) avec un ordre d'affinité **CE** > **CA** > **CB** > 2,3-dihydro-**CB** = **CB-4,13-diacétate** > γ -lactone. Enfin, le site III ($\sim 15\%$ des sites saturables) est spécifique de **CA** et **CB**.

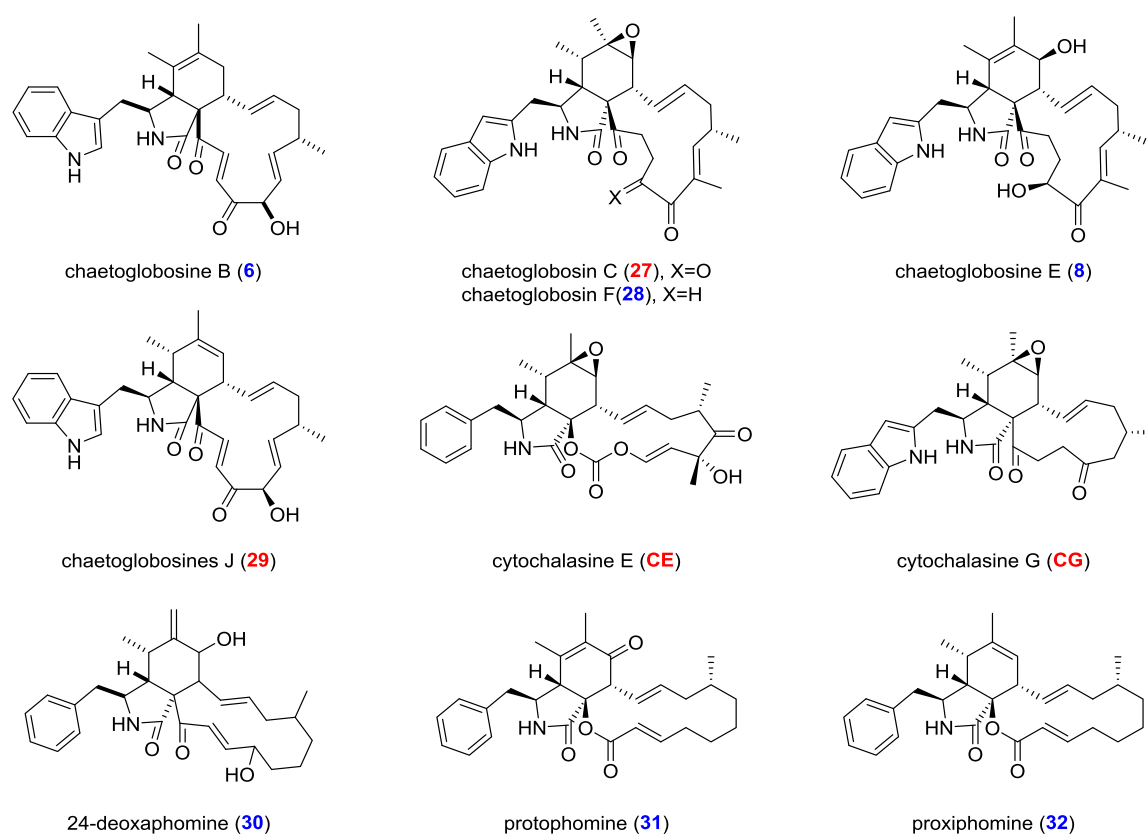


Figure 24. (en bleu) inhibiteurs du transporteur au site I ; (en rouge) inhibiteurs du transporteur au site II

À de faibles concentrations ($21\ \mu\text{M}$), **CB** est capable d'inhiber réversiblement et rapidement l'absorption du 2-déoxy-D-glucose (milieux à $1\ \text{mM}$ et $0.1\ \text{mM}$) chez les fibroblastes embryonnaires du poulet (CEF) (inhibition à 98%) et des hépatocytes de rat

Buffalo (BRL) (inhibition à 95%) (**Figure 25**). **CA** possède également cet effet (70% d'inhibition chez les CEF à 10 μ g/mL), mais la magnitude (13% d'inhibition à 0.1 μ g/mL après 1 h d'incubation) et la réversibilité de l'inhibition diffèrent de celles de **CB** (**Figure 25**).^[106] En effet, plus de 80% de l'absorption est restaurée dans le cas des CEF 10 minutes après la purge de **CB**, et 100% 60 minutes après. Dans le cas des BRL, l'absorption totale est récupérée 10 minutes seulement après la purge. En revanche, aucune récupération d'activité du transporteur 1 heure après la purge en **CA** n'a été observée.

Il est également notable qu'une concentration de 0.07 μ g/mL en **CB** inhibe de 50% le transport du glucose chez CEF sans changement morphologiques ce qui placerait le phénomène d'inhibition du transporteur avant celui lié à l'actine.

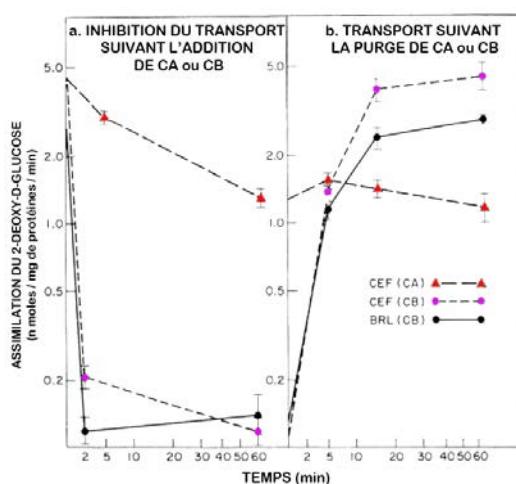
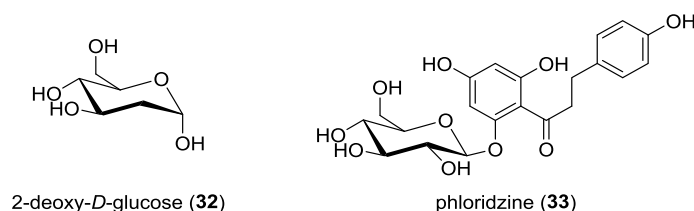


Figure 25. a. Comparatif d'inhibitions de l'absorption en 2-deoxy-D-glucose par **CA** et **CB** ; b. Récupération de l'absorption en 2-deoxy-D-glucose suivant la purge de **CA** et **CB**.

3.2.2.3 Relations structure-activité

20 cytochalasines ont été testées pour l'inhibition du GLUT1 d'érythrocytes et leur affinité avec les différents sites (**Tableau 4**),^[105] affinité qui dépendrait principalement de 4 facteurs principaux : la taille du macrocycle, la région C-20-C-23, la région C-5-C-7 et le substituant en C-10 (**Figure 26**).

Tableau 4. Relations structure-activité des cytochalasines

cytochalasine	K _D (déplacement de CB) (μM)			K _i (μM)
	site I	site II	site III ^a	
CA	1.0-4.0	0.15	+	1.0-4.0
CB	0.3-0.8	0.1-0.2	+	0.4-0.6
CC	> 100	0.08	-	> 100
CD	> 100	0.02	-	> 100
CE	> 100	0.09	-	> 100
CG	> 100	> 10	-	> 100
CH	> 100	0.15	-	> 100
CB-7-OAc	3.0	0.1	ND	2.0-4.0
CB-7,20-OAc	> 100	1.5-2.0	-	> 100
21,22-dihydro-CB	> 100	0.15	ND	> 100
CB-γ-lactone	> 100	0.2	ND	> 100
24-deoxophomine (30)	1.2	0.1	+	1.0
Proxiphomine (32)	15	0.1	-	15
Protophomine (31)	15-18	> 1.5	ND	18
Chaetoglobosine A (5)	> 100	0.1	-	> 100
Chaetoglobosine B (6)	1.0-2.0	0.1	ND	10-20
Chaetoglobosine C (27)	> 100	> 10	-	> 100
Chaetoglobosine E (8)	10-15	0.1	ND	10-15
Chaetoglobosine F (28)	15-20	0.1	ND	10-15
Chaetoglobosine J (29)	> 100	> 10	ND	ND

^a (+) se fixe ; (-) ne se fixe pas

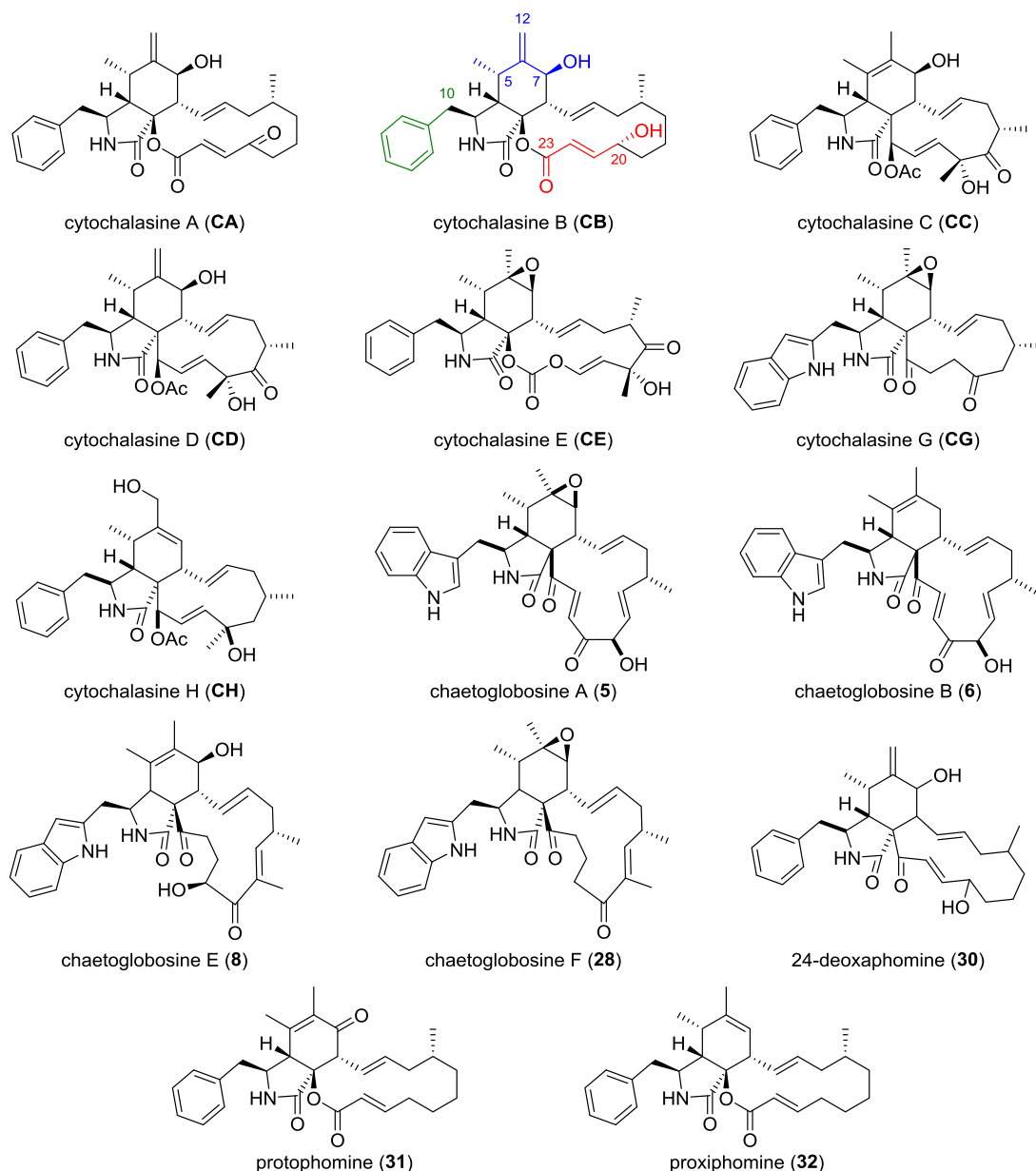


Figure 26. (en bleu) région C-5-C-7 ; (en vert) substituant amené par l'acide aminé en (position C-10) ; (en rouge) région C-20-C-23.

- La taille du macrocycle

La fixation au site I et l'inhibition du transporteur sont fortement dépendantes du nombre d'atomes sur le macrocycle. Il semblerait qu'un minimum de 13 chaîons soit requis pour une fixation au site I (14 chaîons pour **CA** et **CB** ; 13 chaîons pour **6**, **8**, **28**, **30**, **31**, **32**) et une activité d'inhibition variable, à l'inverse du site II qui ne réclame aucun minimum de taille (13 chaîons pour **5**, **CE** ; 11 chaîons pour **CC**, **CD** et **CH**) ou même l'intégrité du cycle (e.g. **CB**- γ -lactone).

- La région C-20-C-23 (en rouge, **Figure 26**)

Cette région (l'hydroxyle en C-20, l'insaturation C-21-C-22 et le carbonyle en C-23) joue un rôle central pour la manifestation d'une fixation au site I. En effet, l'oxydation de la position C-20 en cétone sur **CA** diminue fortement l'affinité pour le site I ainsi que l'inhibition ; l'acétylation des hydroxyles en position C-7 et C-20 abolit totalement l'activité. En revanche, **CB-7-OAc** conserve son activité. Les composés **31** et **32** qui ne possèdent aucune fonctionnalité en C-20, démontrent une affinité plus faible pour le site I. La disparition de l'insaturation en C-21-C-22 sur la 21,22-dihydro-**CB** s'accompagne d'une perte totale d'affinité pour le site I. **CC**, **CD**, **CE**, **CG** et **CH** qui perdent partiellement ce motif « hydroxyle en C-20, insaturation C-21-C-22, carbonyle en C-23 » ne possèdent aucune affinité pour le site I. Il semblerait donc que la région C-20-C-23 participe dans son intégralité à la fixation du ligand au site I.

- La région C-5-C-6-C-7 (en bleu, **Figure 26**)

Cette région influence peu l'affinité pour le site I, ayant un effet plus substantiel sur le site II. Le composé **31** porte une cétone en C-7 et l'insaturation en C-6-C-12 s'est déplacée vers la position C-5-C-6 par rapport à **CB** ; le composé **32** ne possède aucune fonction en C-7 et le même déplacement d'insaturation. Malgré tout, ces deux molécules possèdent une affinité identique pour le site I.

En revanche, la différence de K_D entre **CC**, **CD** et **CE** au site II pourrait être liée à cette région. **CD**, qui porte un hydroxyle en C-7 et une insaturation en C-6-C-12 possède la meilleure affinité des trois ($K_D = 20$ nM). **CC**, qui porte le même hydroxyle mais a sa double liaison déplacée en C-5-C-6, voit son affinité baisser ($K_D = 60$ nM). Enfin, **CE** porte un époxyde en C-6-C-7 et possède la moins bonne affinité ($K_D = 90$ nM). Une insaturation en C-6-C-12 ainsi qu'un hydroxyle en C-7 maximisent donc la fixation du ligand au site II.

- Le substituant en C-10 (en vert, **Figure 26**)

Les cytochalasines étudiées portent toutes un benzyle en position C-10, exceptées **CG** et les chaetoglobosines qui portent un indole. Pourtant, les activités ne s'en trouvent pas impactées.

4. LES PÉRICONIASINES

4.1 Origine des périconiasines A-H

Comme il l'a été précédemment défini, les cytochalasines sont un groupe de métabolites secondaires issus des PKS-NRPS hybrides fongiques possédant une très large gamme de propriétés biologiques. L'isolement en 2013 par Dai *et al.* des périconiasines A-C du champignon *Periconia sp.* F-31 endophyte d'*Annona muricata*, une plante originaire d'Amérique du Sud et d'Asie, a été à l'origine des travaux que nous décrivons ici (**Photographie 1 & Figure 27**).^[107] Leur structure et configuration relative ont été élucidées par RMN 2D et leur configuration absolue par cristallographie aux rayons X de l'analogue **1'**.



Photographie 1. Fruit du corossol (*Annona muricata*) ©^[108]

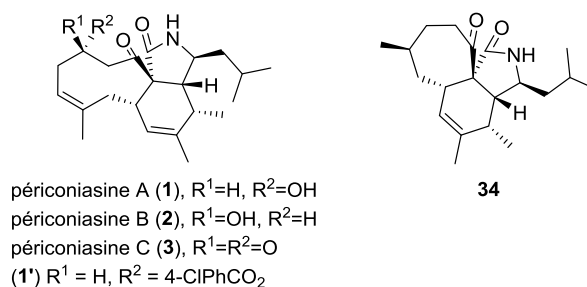


Figure 27. Configurations des périconiasines A-C et G rapportées par Dai *et al.*

Une publication ultérieure a continué d'agrandir cette famille avec l'isolement des périconiasines D à F (**Figure 28**).^[109] Le composé **35** résulterait d'une cyclisation électrophile de l'alcène de **2** sur son propre carbonyle suivie de l'addition de l'alcool sur le cation tertiaire généré pour former le furane du pentacycle 5/6/6/5/5. Les composés **36** et **37** proviendraient de la cyclisation électrophile de **1**. L'alcool secondaire adoptant cette fois-ci une configuration *S*, seule la perte d'un proton permet de former le squelette tetracyclique 5/6/6/5.

Enfin, en Février 2016, la même équipe décrit l'isolement de la périconiasine G, un tricycle 7/6/5, la plus petite cytochalasine connue à ce jour (**Figure 27**).^[110]

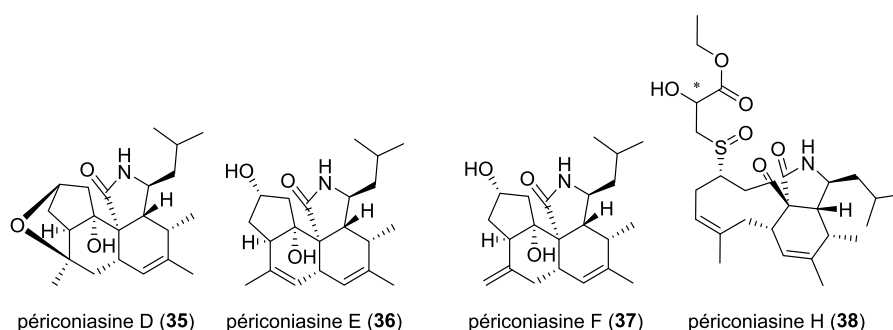


Figure 28. Structures des périconiasines D-F et H

Les champignons filamenteux du genre *Periconia* ne sont pas toujours endophytes de leur hôte et peuvent parfois être rangés dans le groupe des parasites. Ainsi, *Periconia circinata*, par la production de toxines hôte-spécifique (**Figure 29**),^[111] est responsable de la maladie du milo et de la perte de 50-60% des récoltes de la céréale qu'il colonise, le sorgho (**Photographie 2**).^{[112],[113]}

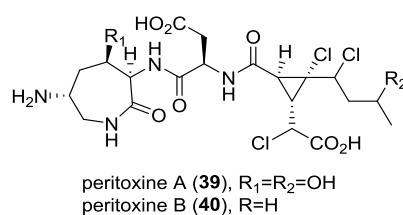
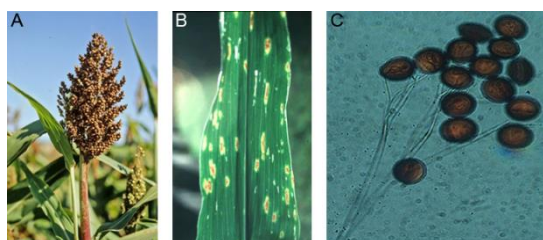


Figure 29. Peritoxines A et B responsables des symptômes de la maladie du milo.



Photographie 2. A) *Sorghum bicolor* ; B) Sorghum colonisé par *Periconia circinata* ; C) Conidies de *Periconia circinata*. © ^{[114],[115],[116]}

4.2 Biosynthèse des périconiasines C et G

Une PKS-NRPS hybride serait à l'origine du précurseur linéaire des périconiasines. En effet, le squelette polycétide proviendrait d'une unité acétyl-CoA initiatrice et de 6 malonyl-CoA introduites et fonctionnalisées par une PKS itérative formant une chaîne heptakétide linéaire à laquelle viendrait se greffer une *L*-leucine (**Schéma 4**). Après réduction du thioester

en aldéhyde par une réductase, une condensation de Knoevenagel produirait une 1,5-dihydropyrrol-2-one, diénophile précurseur de l'isoindolone fusionnée au macrocycle à 9 chaînons obtenue par une réaction IMDA consécutive. Enfin, il serait possible d'obtenir les périconiasines A (**1**) et B (**2**) de deux façons différentes : *i*) *via* une addition d'oxa-Michael post-enzymatique, *ii*) *via* une KR intermédiaire dans le cycle biosynthétique. La périconiasine C découlerait quant à elle de l'oxydation de l'une de ces dernières. D'autre part, une réaction transannulaire carbonyl-ène à partir de **1** pourrait générer les périconiasines E (**36**) et F (**37**). La périconiasine B (**2**) serait, quant à elle, le précurseur de la périconiasine D (**35**).

Il est intéressant que l'insaturation adopte une configuration *Z* en C-7-C-8 tandis que pour les autres cytochalasines précédemment rapportées, les doubles liaisons sont *E*. Une DH catalyserait en principe la formation d'un alcène *E* en C-6-C-7 (ou C-8-C-9) mais pas en C-7-C-8. Partant de ce postulat, l'itération C-5-C-6 (ou C-7-C-8) pourrait alors se dérouler de deux manières différentes : *i*) une oxydation post-enzymatique de liaison C-H en C-8 établit l'alcène *Z* en C-7-C-8, *ii*) le carbonyle en C-7 est réduit par une KR sans passer par une DH et une déshydratation post-enzymatique établit l'alcène *Z* en C-7-C-8.

Par ailleurs, il est remarquable que l'interruption de la chaîne polycétide à 6 unités acétates puisse potentiellement conduire à la biosynthèse de la périconiasine G. À la 4^e étape de la biosynthèse, un évènement conditionnerait l'activation des domaines DH et ER en plus de la KR (en pointillés sur le schéma) pour conduire à une bifurcation de la biosynthèse vers la formation de la périconiasine G. Il est en outre très improbable que deux méga-enzymes distinctes soient à l'œuvre pour la synthèse de ces composés structurellement différents. On estime d'ailleurs que le potentiel synthétique de ces enzymes dépasse très nettement le nombre des métabolites qu'elles synthétisent à ce jour, faute de l'« évènement » requis.^[117]

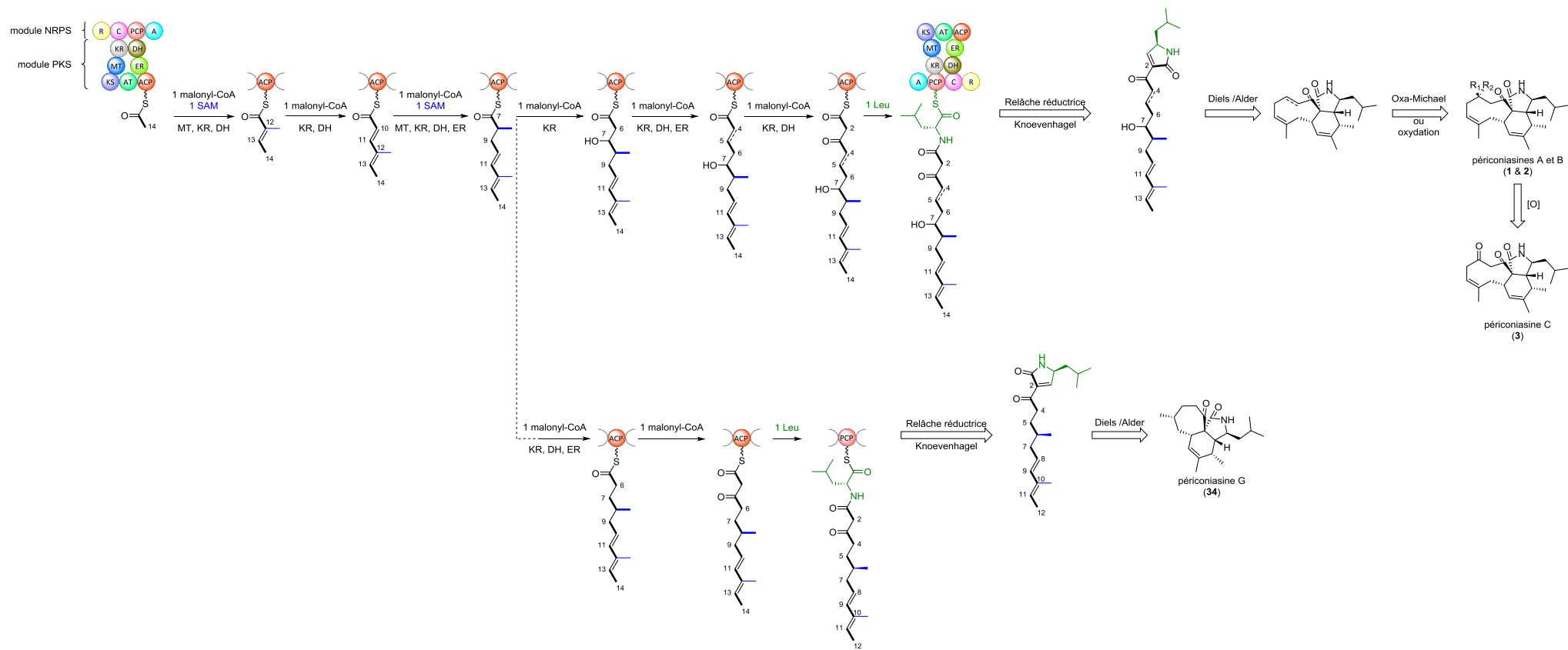


Schéma 4. Mécanisme itératif postulé de la biosynthèse des périconiasines C et G. En pointillés, la route alternative conduisant à la formation de 34.

4.3 Projet de synthèse total des périconiasines, intérêt chimique et biologique

Les études d'activité de **1** et **2** *in vitro* réalisées par Dai *et al.* a montré un potentiel cytotoxique sélectif des cellules l'adénome colorectal humain HCT-8 ($IC_{50} = 0.9$ et $0.8 \mu M$ respectivement, **Tableau 5**) alors que l'activité est plus faible ou inexistante sur les cellules A2780 (ovaires), Bel-7402 (foie), BGC-823 (estomac) et A549 (poumon) et à une concentration inférieure à celle de la camptothécine de référence.

Tableau 5. Cytotoxicité des périconiasines A-C

Composé	IC_{50} (μM)				
	A2780	HCT-8	Bel-7402	BGC-823	A549
1	> 10	0.9	> 10	2.1	> 10
2	> 10	0.8	5.1	9.4	> 10
3	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
camptothécine	0.9	3.6	6.3	0.04	1.0×10^{-3}

Encouragés par ces résultats, nous nous sommes employés à développer une méthode de synthèse totale du précurseur **3** reposant sur une étape-clé de cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) pour la formation d'un système tricyclique 9/6/5 sans précédent jusque-là. En effet, quand le projet a débuté, et à notre connaissance, seule l'équipe de Houk était parvenue à générer un cycle à 9 chaînons fusionné à un cyclohexène grâce à une réaction IMDA en conditions thermales ou catalytiques quoiqu'avec des rendements médiocres (**Figure 30**).^[118] Cet argument, avec celui des activités biologiques, a ainsi motivé notre travail.

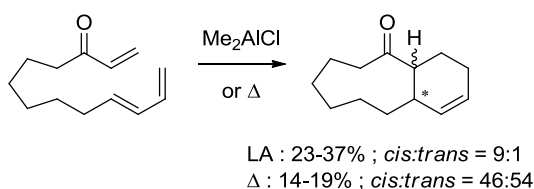


Figure 30. Réaction IMDA catalysée par activation thermique et acide de Lewis.

Par la suite, la découverte récente (février 2016) de la périconiasine G (**4**), plus petite cytochalasine connue à ce jour, nous a aussi conduits à envisager sa synthèse totale sur la base des méthodologies mises au point dans notre laboratoire. Le composé **4** ayant été évalué pour

ses activités cytotoxique (contrôle positif camptothécine) et anti-HIV (contrôle positif = efavirenz), n'a démontré aucune activité envers 5 souches cancéreuses humaines (A2780, HCT-8, Bel-7402, BGC-823 et A549) à 10 μM et seulement une faible activité anti-HIV ($\text{IC}_{50} = 67.0 \mu\text{M}$; efavirenz : $\text{IC}_{50} = 1.4 \text{ nM}$). Il s'agit d'un composé simple d'accès par nos méthodes synthétiques et digne d'intérêt dans le cadre naturaliste du mutualisme plante-champignon endophyte qui intéresse l'équipe CPNF. L'ensemble des études biologiques réalisées avec nos produits seront décrites en fin de discussion.

4.4 Stratégie de synthèse développée par Tang et Liu pour la synthèse des périconiasines A-E

En 2016, Liu et Tang décrivent la synthèse totale des périconiasines A-E.^[119] Une condensation d'aldol et une ingénieuse fragmentation de Grob tandem permettent d'assembler le précurseur linéaire, une réaction IMDA de construire le cœur tricyclique 9/6/5 des périconiasines A-C et une réaction transannulaire carbonyl-ène afin d'édifier le réseau polycyclique des périconiasines D et E.

4.4.1 La synthèse du précurseur linéaire de la réaction IMDA

Les auteurs débutent leur synthèse par l'insertion précoce du diène de la réaction IMDA sur la 2-méthylcyclohexan-1,3-one. La réduction de l'une des cétones en *anti* du méthyle par l'hydrure de tri-*tert*-butoxy aluminium lithium (LTBA) puis une méthylation de l'alcool permet l'obtention du précurseur **42** de la réaction tandem d'aldolisation par la pyrrolidinone **43**, puis la fragmentation de Grob subséquente de l'intermédiaire **44** avec le départ d'un mésylate (**Figure 31**). Il est à noter que les auteurs améliorent nettement leurs rendements ultérieurs avec la protection du lactame de **43** par un *o*-Me-Bz plutôt qu'un benzoyl seul.

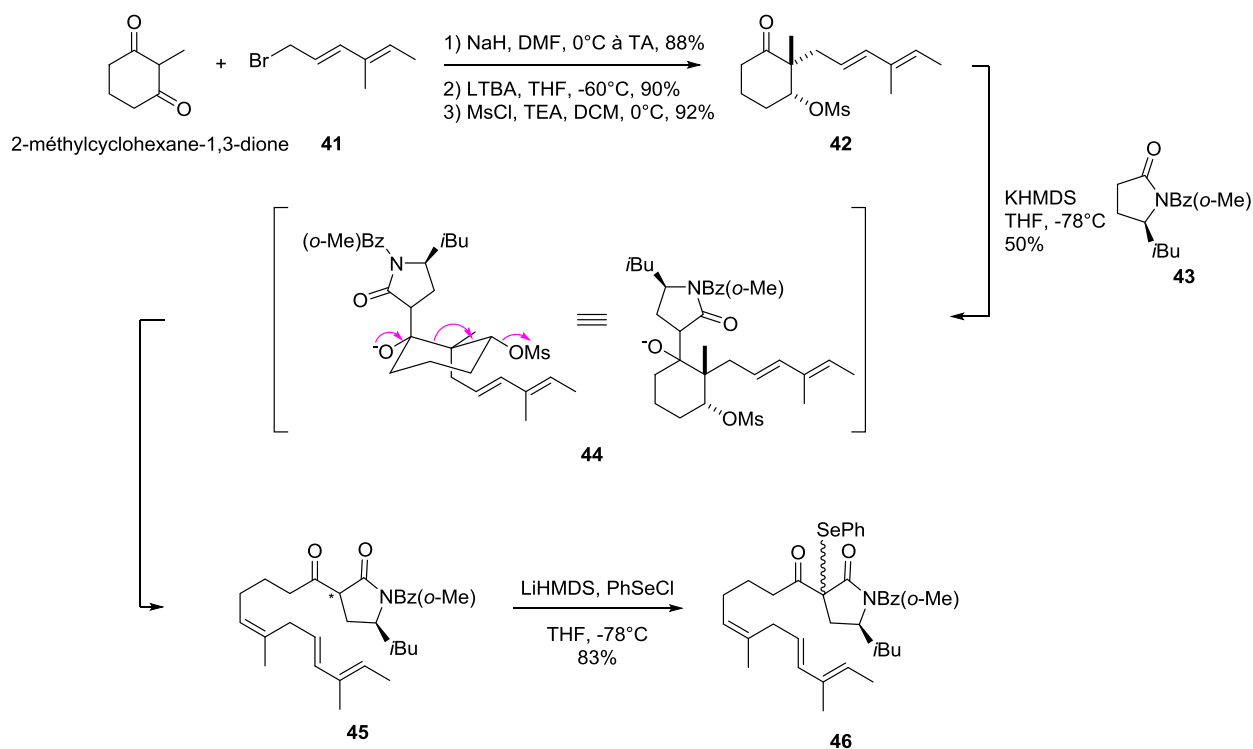


Figure 31. Synthèse du précurseur linéaire de l'IMDA et réaction tandem d'aldolisation/fragmentation de Grob

4.4.2 Réaction IMDA et accès aux périconiasines

Le précurseur de la réaction IMDA **47** est obtenu après une oxydation-élimination du sélényde de **46** dans des conditions classiques en présence de H₂O₂ dans un mélange DCM/H₂O. La réaction IMDA donne ensuite, après activation thermique, un mélange des composés **48** et **49** avec un ratio 3:1 (**Figure 32**).

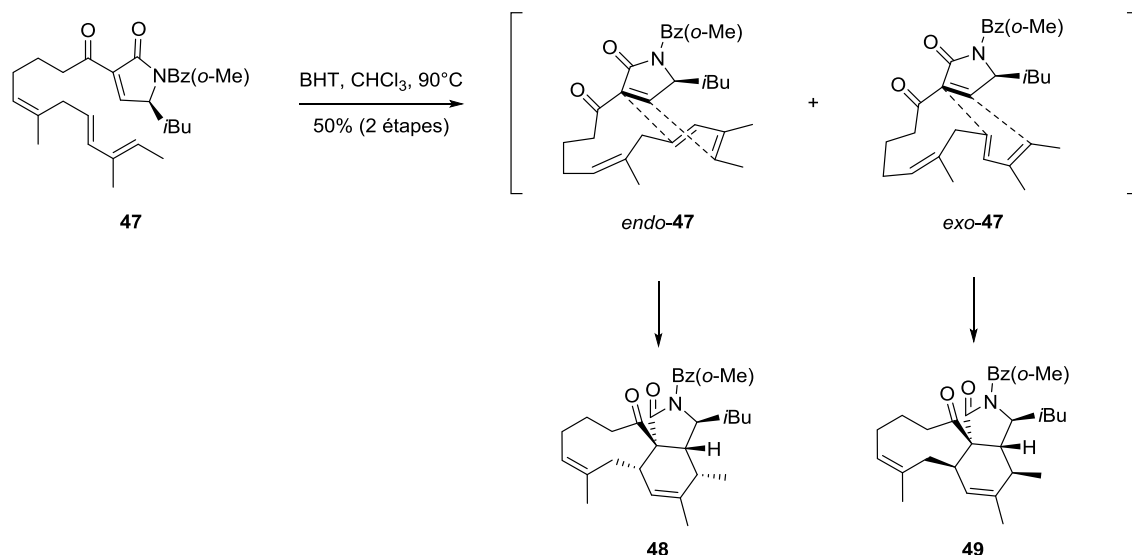


Figure 32. Réaction IMDA de l'intermédiaire 134

Les auteurs décident ensuite d'édifier l'accepteur de Michael **50** par une sélération en α de la cétone **48** puis une réaction d'oxydation-élimination avec H_2O_2 . L'addition 1,4-diaitérosélective de l'alcool *p*-méthoxybenzylique (PMBOH) en présence du carbène *N*-hétérocyclique **IMes** déprotoné préalablement par le *n*-Buli permet l'obtention du précurseur **51** qui, après déprotection du PMB par la DDQ donne enfin la périconiasine A (**1**) avec de très bons rendements ($\tau = 82\%$, **Figure 33**). De là, l'oxydation de l'alcool secondaire par le périodinane de Dess-Martin (DMP) donne la périconiasine C (**3**) et une réduction ultérieure avec le *L*-sélectride la périconiasine B (**2**). La périconiasine **36** est obtenue à partir de **1** par cyclisation intramoléculaire de l'alcool secondaire sur l'alcène dans le méthanol à 150°C puis l'isomérisation de la double liaison du composé **37** intermédiaire (**Figure 34**). La périconiasine D (**35**) peut, elle, être obtenue par deux voies différentes. La première, concise, implique à nouveau une cyclisation intramoléculaire, cette fois de **2**, dans le méthanol à 150°C (**Figure 34**). La seconde implique l'oxydation de l'alcool secondaire de **36** puis sa réduction par $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ pour former l'*epi*-**36** intermédiaire qui, grâce à une catalyse acide avec TsOH, permet d'obtenir **35**.

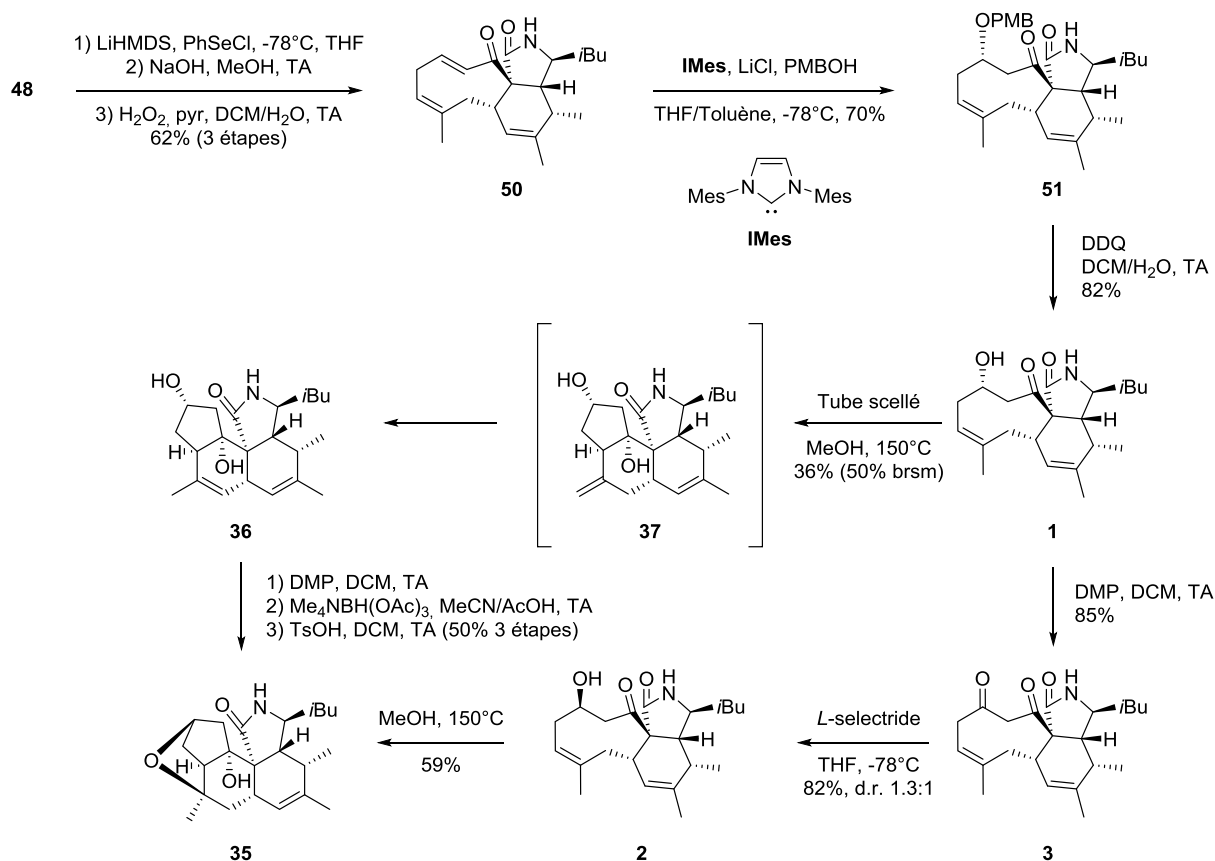


Figure 33. Accès à la diversité structurale des périconiasines A-F

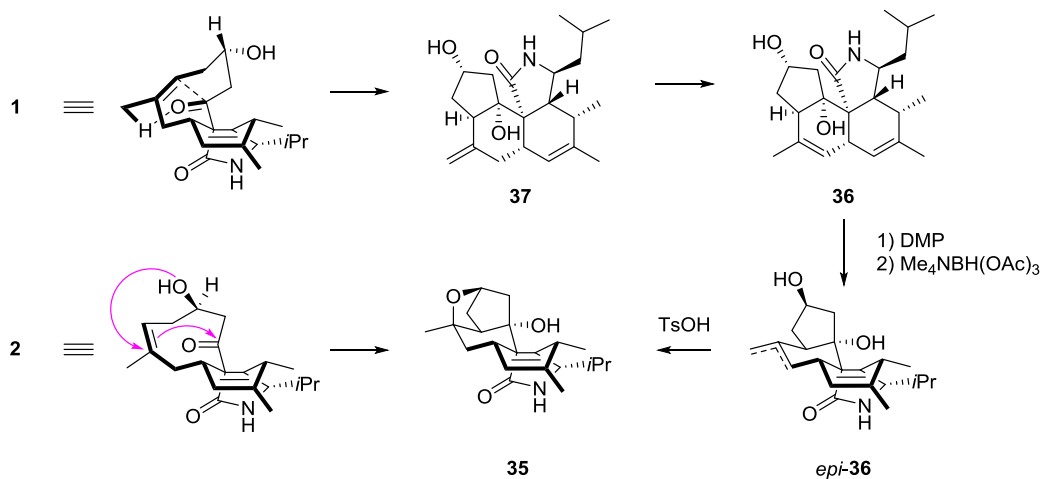


Figure 34. Mécanismes des cyclisations conduisant à 1e et 1d

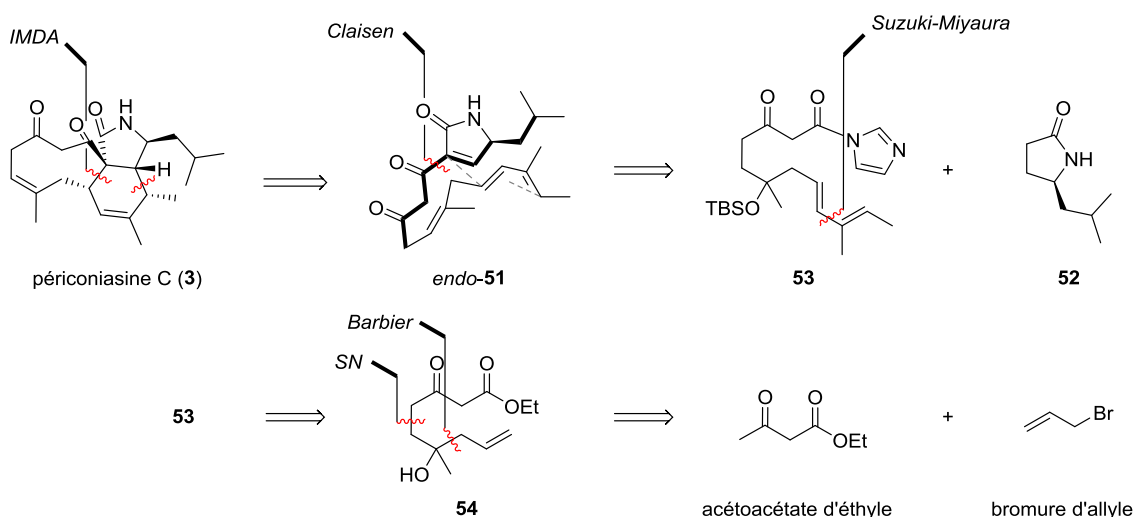
En conclusion, inspirés d'une stratégie biomimétique, les travaux de Tang et Liu nous offrent de précieuses informations sur la réactivité des intermédiaires des périconiasines ainsi que sur une voie de biosynthèse plausible. L'intermédiaire **50** serait à l'origine de toute la diversité des périconiasines A-F rencontrées chez *Periconia sp.* F-31.

RÉSULTATS & DISCUSSION

1. VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA PÉRICONIASINE C

1.1 Analyse rétrosynthétique de la périconiasine C

La voie que nous avons envisagée pour la périconiasine C (**3**) implique une réaction IMDA tardive contrôlée par la partie pyrrolidinone afin d'édifier le cœur 9/6/5. Le β -kétamide *endo*-**51** proviendrait de la condensation de la pyrrolidinone **52** et de l'imidazolide **53** généré lui-même par métathèse croisée entre l'alcool homoallylique **54** et le vinylboronate de pinacol. Enfin, une substitution nucléophile du bromure d'allyle par l'acétoacétate d'éthyle, tous deux commerciaux, suivie d'une oxydation de Wacker-Tsuji et de l'allylation de la fonction cétone correspondante génèrerait **54** (**Figure 35**).



1.2 Vers la synthèse totale de la périconiasine C

1.2.1 Synthèse du fragment pyrrolidinone **55** issue de la L-leucine

En 1997, Smrcina et Majer ont décrit une méthode de synthèse de la pyrrolidinone **55** dont l'ouverture en milieu basique dans l'acétone permet l'obtention de γ -aminoacides substitués en position γ .^[120] En nous inspirant de leurs travaux, nous avons pu améliorer la synthèse de **55**. En effet, les auteurs utilisent le DCC pour le couplage entre la L-leucine et l'acide de Meldrum ce qui génère une urée difficile à séparer de la phase organique lors du traitement

aqueux. L'utilisation de l'EDC·HCl comme activateur de la fonction carboxylique était plus adaptée en facilitant le traitement *post*-réactionnel par le passage intégral de l'urée indésirable en phase aqueuse acidifiée. Une réduction/déshydratation de l'intermédiaire cétone **56** par action du triacétoxyborohydrure de sodium généré *in situ* à partir de NaBH₄ et AcOH donne **57** avec 84% de rendement sur deux étapes. Par la suite, nous nous sommes aperçus qu'une purification par chromatographie était inutile et nuisait même à la fin de la cyclisation décarboxylante thermo-induite comme un mélange de lactame *N*-Boc **58** et du produit déprotégé **52** se formait. Ainsi, une hydrolyse de la protection Boc dans un mélange TFA/DCM a permis de donner l'amide **52** avec 86% de rendement sur ces deux étapes. Enfin, sa protection par un groupement benzoyle a été réalisée dans la pyridine avec de bons rendements (**Figure 36**).

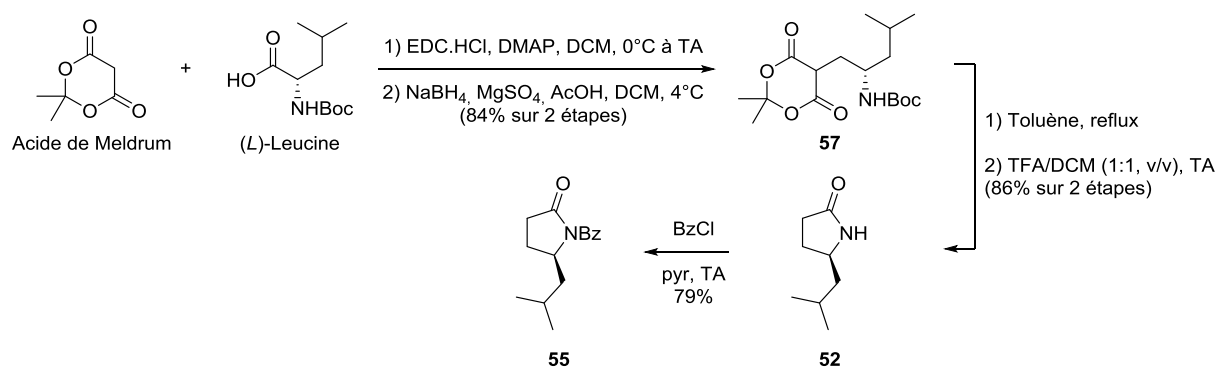


Figure 36. Synthèse de la pyrrolidinone **55**

1.2.2 Synthèse du précurseur allylique **60**

La synthèse du 3-oxohept-6-énoate d'éthyle **59** était déjà décrite dans la littérature.^[121] Une substitution nucléophile du bromure d'allyle par l'acétoacétate d'éthyle préalablement doublement déprotoné par NaH et *n*-Buli a permis de générer le composé volatile **59** à l'échelle du gramme (**Figure 37**).

Nous avons ensuite choisi de protéger la cétone sous forme de 1,3-dioxolane, une fonction facile à retirer en milieu acide et assez résistante pour la suite de la synthèse. Incidemment, la protection par un 5,5-diméthyl-1,3-dioxane a également été tentée, mais les rendements trop faibles ($\tau = 20\%$) nous ont convaincu de l'utilité du dioxolane. Les conditions classiques de protection impliquent un reflux dans le toluène assisté d'une catalyse acide (typiquement l'acide *para*-toluène sulfonique dihydrate) et d'un agent déshydratant ou d'un appareillage de

Dean-Stark (entrée 1).^[122] Devant les rendements médiocres obtenus, nous avons opté pour des conditions plus douces en réalisant la réaction dans l'éthylène glycol à température ambiante (entrées 2-5). Finalement, afin de réduire les quantités d'éthylène glycol utilisées, la réaction a finalement été conduite dans le DCM en présence de (±)-CSA (entrée 6, **Figure 37**).

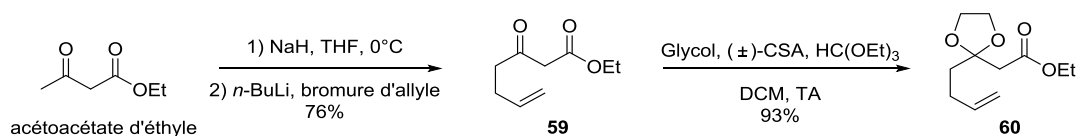


Figure 37. Synthèse du précurseur allylique 60

Tableau 6. Optimisation des conditions de protection de la fonction cétone

Entrée	Éthylène glycol	Acide	Agent déshydratant	T (°C)	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
1	3 équiv	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (0.5 équiv)	MgSO ₄	110	Toluène	24	20
2	85 équiv	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (1.0 équiv)	4 Å MS	TA	-	3	59
3	60 équiv	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (1.0 équiv)	HC(OEt) ₃	TA	-	16	43
4	70 équiv	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (1.0 équiv)	HC(OEt) ₃	TA	-	5	71
5	50 équiv	<i>p</i> -TsOH.H ₂ O (1.0 équiv)	HC(OEt) ₃	TA	-	5	82
6	15 équiv	(±)-CSA (2.7 équiv)	HC(OEt) ₃	TA	DCM	22	93

1.2.3 La réaction de Wacker-Tsuji ou l'oxydation de l'insaturation

La réaction d'oxydation développée par Wacker et Tsuji prétend à oxyder des alcènes terminaux en cétones, en mettant en jeu deux cycles catalytiques concomitants dans lesquels le palladium oxyde le substrat et le cuivre réoxyde le palladium à son état +II. L'oxygène est par ailleurs un co-oxydant couramment utilisé pour cette réaction.

Les conditions classiques de cette oxydation telles que décrites dans la littérature (entrée 1 et 3, **Tableau 7**)^[123] ont manqué de reproductibilité avec des rendements moyens, l'une des raisons possibles étant la formation de palladium black (Pd⁰) incapable d'être réoxydé pour participer au cycle catalytique (**Figure 38**). L'ajout de HCl (3M, 0.8 équiv) n'a pas remédié à ce problème (entrée 2).

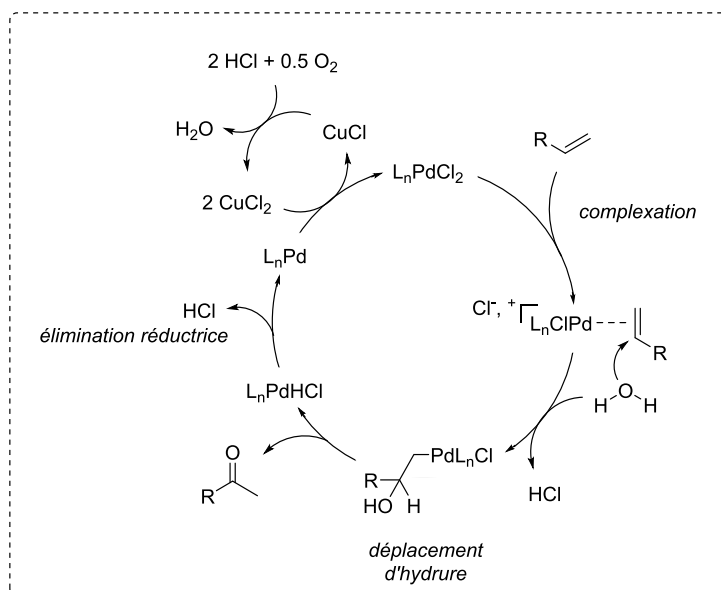


Figure 38. Mécanisme de la réaction de Wacker-Tsuji (en conditions classiques)

Notre attention s'est donc portée vers un système de chauffage plus homogène : les micro-ondes. Le co-oxydant ne pouvant plus être le dioxygène pour des raisons matérielles, nous avons donc conduit l'expérience en présence de quantités stoechiométriques de cuivre (entrée 4) pour finalement nous orienter vers la *p*-benzoquinone (*p*-BQ) (entrées 5-6, **Figure 39**)^[123] qui permet une très bonne réoxydation du cuivre et des résultats absolument reproductibles.

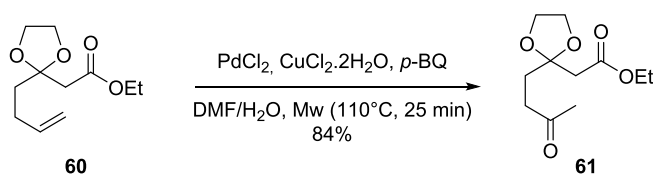


Figure 39. Étape d'oxydation de Wacker-Tsuji optimisée

Il est étonnant que ce système sous micro-ondes n'ait été sélectionné qu'une seule fois dans la littérature,^[124] et l'on doute même que les capacités accélératrices du chauffage sous pression aient été prises en compte comme la réaction a été effectuée à 70°C durant 1 heure, soit des conditions classiques d'une oxydation de Wacker-Tsuji.

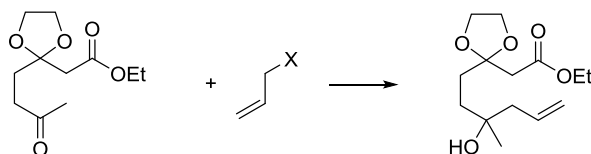
Tableau 7. Optimisation des conditions d'oxydation de Wacker-Tsuji vers la synthèse de la cétone 61

Entrée	Quantité de [Cu]	Oxydant	Solvant	C° (M)	Chauffage	T (°C)	Temps (min)	Rdt (%)
1	0.1 équiv	O ₂	MeCN/H ₂ O	0.3	Huile	65	180	30
2	0.1 équiv	O ₂	DMF/H ₂ O HCl (0.8 équiv)	0.3	Huile	65	180	-
3	0.1 équiv	O ₂	DMF/H ₂ O	0.3	Huile	65	180	44-76
4	1.0 équiv	-	DMF/H ₂ O	0.1	Mw	110	15	48
5	0.2 équiv	<i>p</i> -BQ	DMF/H ₂ O	0.1	Mw	110	15	76
6	0.2 équiv	<i>p</i> -BQ	DMF/H ₂ O	0.2	Mw	110	25	88

1.2.4 L'allylation de la fonction cétone du composé 61

Pour l'allylation de la cétone **61**, la plupart des additions de Barbier se sont révélées inopérantes ou médiocres (entrées 1-3, 5-9, 14-16, **Tableau 8**).^{[127],[128],[129]} En outre, l'activation de la cétone en présence d'acides de Lewis résultait le plus souvent en la déprotection du cétal (entrées 7-9) ou la formation de composés secondaires (le 2-hydroxy-2-méthyl-5-oxocyclopentanecarboxylate d'éthyle, entrée 6). Seuls l'allyltrifluoroborate de potassium en présence de montmorillonite K.10 (entrées 19-25), l'iodure de samarium en excès (entrée 4) et le bromure d'allylmagnésium (entrées 10-11) nous ont permis d'obtenir le produit désiré avec des rendements acceptables. Il est à noter qu'une tentative d'allylation catalytique par SmI₂ en présence de mischmétal (un alliage de lanthanides, Ce 50%, La 33%, Nd 12%, Pr 4%, autres lanthanides 1%) comme co-réducteur (entrée 5)^{[130],[131],[132],[133],[134]} et une réaction de Grignard médiée par CeCl₃ ou le bi-2-naphthol (entré 12 et 13 respectivement) se sont soldées par un échec.

Tableau 8. Optimisation des conditions de l'allylation de la fonction cétone



Entrée	X	T (°C)	Additif	Solvant	Rdt (%)
1	Br	TA	SnCl ₂ / Zn	THF / H ₂ O	-
2	Br	TA	Cp ₂ TiCl ₂ / Zn	THF	-
3	Br	reflux	Zn	THF	-
4	Br	0	SmI ₂ (5.0 équiv)	THF	67
5	Br	20	SmI ₂ (0.35 équiv) / mischmétal	THF	-
6	TMS	0	TiCl ₄	DCM	-
7	TMS	0	Yb(OTf) ₃ (10 mol %)	DCM	-
8	TMS	TA	Yb(OTf) ₃ (1.3 équiv)	DCM	-
9	TMS	0 à TA	TMSOTf	DCM	-
10	MgBr	-78 à TA	-	Et ₂ O	40-57
11	MgBr	0 à TA	-	Et ₂ O	53
12	MgBr	-78	CeCl ₃	Et ₂ O	-
13	MgBr	-78 à TA	Bi-2-naphthol	Et ₂ O	10
14	BF ₃ K (2 équiv)	TA	BF ₃ -Et ₂ O	DCM	-
15	BF ₃ K (2 équiv)	0	¹⁸ C ₆	Et ₂ O	-
16	BF ₃ K (2 équiv)	-78	AlCl ₃	Toluène	-
17	BF ₃ K (2 équiv)	TA	Al ₂ O ₃	DCM/H ₂ O (14 : 1)	58
18	BF ₃ K (2 équiv)	TA	Al ₂ O ₃	DCM	56
19	BF ₃ K (2 équiv)	0	K.10 (600 mg/mmol)	CHCl ₃ /H ₂ O (14 : 1)	28
20	BF ₃ K (2 équiv)	TA	K.10 (300 mg/mmol)	DCM/H ₂ O (14 : 1)	23
21	BF ₃ K (2 équiv)	TA	K.10 (600 mg/mmol)	DCM/H ₂ O (14 : 1)	56
22	BF ₃ K (4 équiv)	TA	K.10 (100 mg/mmol)	DCM/H ₂ O (14 : 1)	86
23	BF ₃ K (2 équiv)	TA	K.10 (100 mg/mmol)	DCM/H ₂ O (14 : 1)	57
24	BF ₃ K (2 équiv)	TA	K.10 (100 mg/mmol)	DCM	90
25	BF ₃ K (1.5 équiv)	TA	K.10 (100 mg/mmol)	DCM	83
26	OAc	TA	CoCl₂, Zn, TFA,)))	MeCN	93

Ces méthodes ont rapidement démontré leurs limites par le coût élevé de leurs réactifs (SmI₂ = 12 000 €/mol ; allyltrifluoroborate de potassium = 7 000 €/mol, bromure d'allylmagnésium = 5 000 €/mol) et leur manque de reproductibilité (les rendements pâtissent du vieillissement de l'allyltrifluoroborate de potassium et du SmI₂).

Nous nous sommes alors tournés vers une réaction développée par le laboratoire de Gosmini impliquant l'acétate d'allyle (26 €/mol) et un mélange de bromure de cobalt et de

zinc pour former l'espèce π -allyle réactive.^{[135],[136]} En effet, une étape préliminaire de réduction du Co^{II} en Co^{I} par le zinc, activé lui-même par le TFA, permet l'addition oxydante de l'acétate d'allyle. Le η^3 -allyl- Co^{III} en résultant est immédiatement réduit par le zinc en η^3 -allyl- Co^{II} qui est vraisemblablement l'espèce réactive s'additionnant sur la cétone (**Figure 40**).

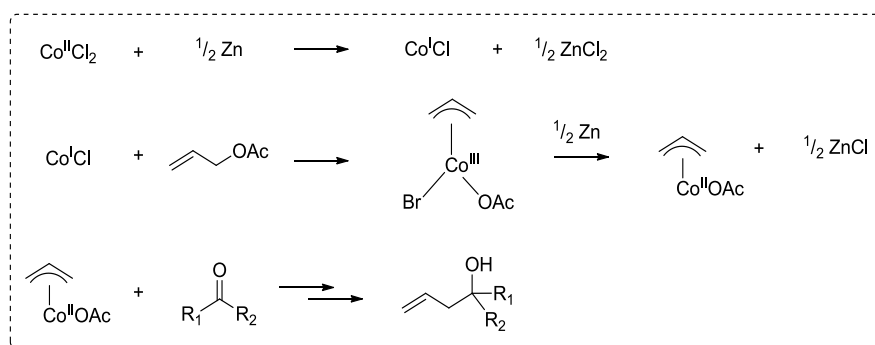


Figure 40. Mécanisme d'allylation d'un carbonyle

Quelques ajustements (utilisation du chlorure de cobalt, augmentation de la quantité de TFA, dissolution des agrégats avec des ultrasons) ont ainsi permis d'obtenir l'alcool homoallylique **62** avec 93% de rendement (entrée 26, **Figure 41**).

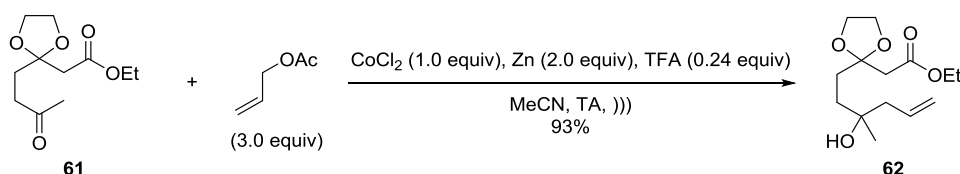


Figure 41. Étape d'allylation de la cétone 9 optimisée.))) : sonication

1.2.5 Vers l'introduction du diène

- Stratégie d'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons

Plusieurs stratégies ont été envisagées pour l'insertion du diène. La première impliquait un clivage oxydant dans des conditions de Johnson-Lemieux de l'alcool tertiaire libre **63** ou protégé **64** en présence d'une base azotée non nucléophile (typiquement une pyridine, ici la 2,3,5-collidine) pour éviter la formation de produits secondaires tels que l' α -hydroxycétone correspondante. L'aldéhyde est obtenu avec des rendements médiocres et bons, respectivement ($\tau_{42} = 39\%$ et $\tau_{43} = 74\%$, **Figure 42**), puis engagé dans une oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons en présence du phosphonate semi-stabilisé **67** obtenu à partir

de l'acide tiglique après une réduction en alcool allylique, une bromation et une réaction de Michaelis-Arbuzov ($\tau = 29\%$ sur trois étapes, **Figure 43**).^[137] Dans le cas du composé **63** et en présence de LDA dans le THF à -78°C , nous constatons le départ concerté d'acétaldéhyde pour revenir au composé **61** par une rétroaldolisation quantitative (**Figure 44A**). En revanche, pour le composé **64**, en présence de *n*-BuLi, de LDA ou de NaH, nous observons le départ du groupe OTBS pour former le produit d'élimination E₂ **69** (**Figure 44B**).

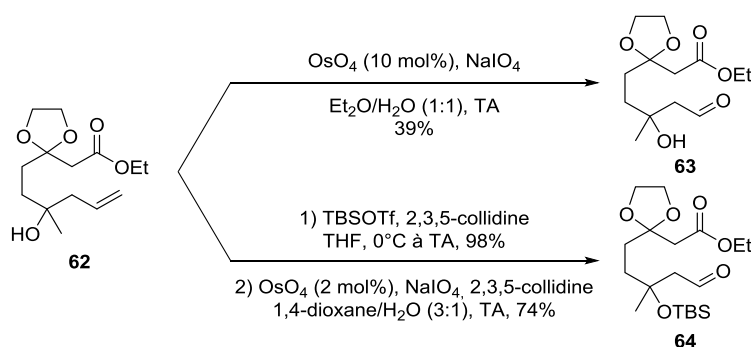


Figure 42. Étape de clivage oxydant dans les conditions de Johnson-Lemieux.

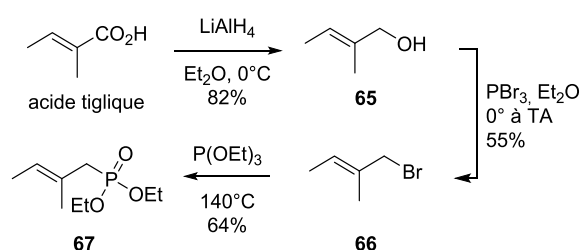


Figure 43. Synthèse du phosphonate **67** dérivé de l'acide tiglique

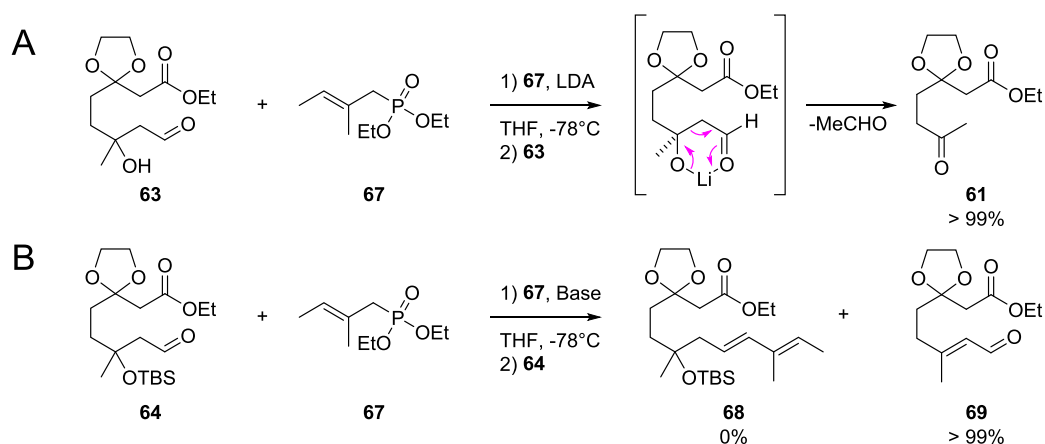


Figure 44. Étape d'oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons. (A) Le seul produit de la réaction est **61**, libéré par un mécanisme concerté d'élimination d'acétaldéhyde ; (B) Il se forme exclusivement le produit d'élimination E₂ **69** avec le départ du groupe OTBS.

- Stratégie du couplage de Sonogashira et réduction ultérieure

Nous nous sommes alors orientés vers la synthèse de précurseurs d'un couplage de Sonogashira à la suite duquel une réduction de l'alcyne **70** dans les conditions de Birch aurait fourni le diène convoité. ^[138] Nous avons tout d'abord réalisé une homologation de Seyferth-Gilbert dans les conditions de Shioiri, ^{[139],[140],[141],[142],[143],[144]} une alternative concise à la réaction de Corey-Fuchs qui impliquait de passer par un intermédiaire 1,1-dibromoalcène. Avec des rendements moyens ($\tau = 50\%$, **Figure 45**), nous obtenons l'alcyne **70**, précurseur du couplage de Sonogashira qui ne nous fournira malheureusement que le produit d'homocouplage **72**, avec néanmoins de bons rendements ($\tau = 83\%$).

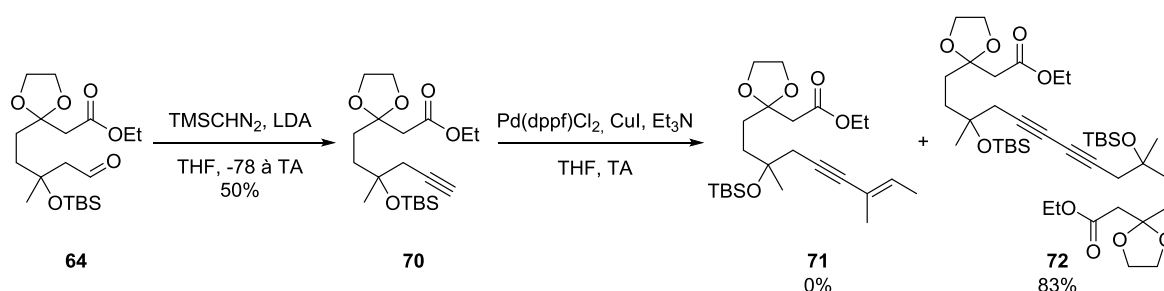


Figure 45. Synthèse de l'alcyne **70**, précurseur du couplage de Sonogashira. Formation exclusive du produit d'homocouplage.

- Stratégie du couplage de Suzuki-Miyaura

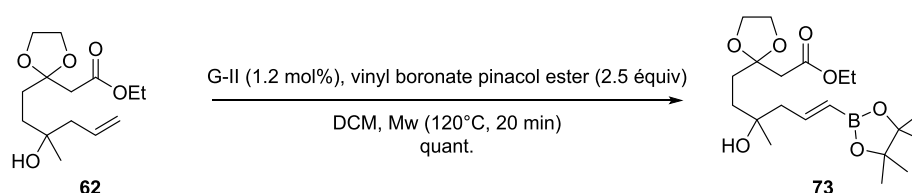
En dernier ressort nous avons prévu un couplage sp^2 - sp^2 de Suzuki-Miyaura pour introduire le diène. Afin d'en synthétiser le précurseur, nous avons réalisé une réaction de métathèse croisée de l'alcool homoallylique **62** avec le vinylboronate de pinacol commercial. En cela, le catalyseur de Grubbs de seconde génération s'est révélé particulièrement efficace avec une sélectivité totale de la géométrie *E* de l'alcène (entrée 3, **Tableau 9**). Il est néanmoins notable que le produit **73** s'hydrolyse sur silice en acide boronique correspondant (entrées 1-2), ne permettant qu'une purification minimale du composé. La protection préalable de l'alcool tertiaire par un TBS inhibant la réaction, nous nous sommes d'abord questionnés sur son implication dans la chélation du catalyseur, puis avons formulé l'hypothèse plus vraisemblable d'un encombrement stérique du groupement TBS.

Tableau 9. Optimisation des conditions de la métathèse croisée vers la synthèse du boroester 73

Entrée	Chauffage	Température (°C)	G.II (mol %)	VinylBPIn (équiv)	C° (M)	Temps (h)	Conv° (%)
1	Bain d'huile	reflux	10	5	1.1	1.5	24 ^a
2	Bain d'huile	TA	10	5	1.1	144	23 ^a
3	Bain d'huile	reflux	10	5	1.1	6	> 99 ^b
4	Mw	100	2.2	5	0.1	0.25	> 99 ^b
5	Mw	110	2.2	2.5	0.4	0.3	92 ^b
6	Mw	110	1.5	2.5	0.4	0.5	84 ^b
7	Mw	120	1.2	2.5	0.4	0.3	93 ^b
8	Mw	140	1.2	2.5	0.4	0.17	89 ^b
9	Mw	110	1	2.5	0.4	0.3	96 ^b
10	Mw	100	1	2.5	0.2	0.35	92 ^b
11	Mw	110	1	2	0.1	0.3	87 ^b

^a rendements obtenus après chromatographie sur gel de silice. ^b conversion observée par ¹H RMN du brut réactionnel.

Par la suite, une optimisation aux micro-ondes a permis de diviser par 8 la quantité de catalyseur, par 2 celle de vinylboronate de pinacol et par 4 celle de solvant employées: une méthode rapide (de l'ordre de la dizaine de minutes), économique et plus verte qui nous permet également de conserver une sélectivité totale de l'alcène *E* (entrée 7, **Figure 46**).

**Figure 46. Étape de métathèse croisée optimisée aux micro-ondes**

1.2.6 La réaction de Suzuki-Miyaura ou l'introduction du diène **75**

Après de nombreuses tentatives, il est devenu évident que le boroester **73** n'était pas le réactif le plus adapté pour un couplage de Suzuki-Miyaura. En effet, les conditions aqueuses basiques classiques permettraient l'établissement d'une réaction parasite majoritaire de protodéboronation pour retrouver l'oléfine **62** (**Figure 47**) ou dans le meilleur des cas la simple hydrolyse du boroester (entrées 1-3, **Tableau 10**).^[145] Nous avons néanmoins observé

que l'utilisation de Cs_2CO_3 en tant que base limitait la réaction parasite dans une moindre mesure (entrées 4-5). Plusieurs mécanismes potentiels convergent vers la formation du produit de protodéboronation. Le premier débiterait par la formation d'un boronate qui s'éliminerait rapidement avec la libération d'acide borique (**Figure 47A**), favorisée dans notre cas par une assistance intramoléculaire de l'hydrogène de l'alcool avec l'établissement d'un intermédiaire à 6 chaînons. Brown a d'ailleurs classé la propension de cette réaction à s'effectuer en fonction de l'organoborane porté par l'alcényle (par ordre décroissant) : $-\text{9-BBN} > -\text{B}(\text{cyclohexyl})_2 > -\text{B}(\text{sia})_2 \gg -\text{B}(\text{OR})_2$.^[146] Lloyd-Jones propose quant à lui le passage par une espèce alkoxo-palladium à 4 chaînons qui s'hydrolyserait par la suite (**Figure 47B**).^[147]

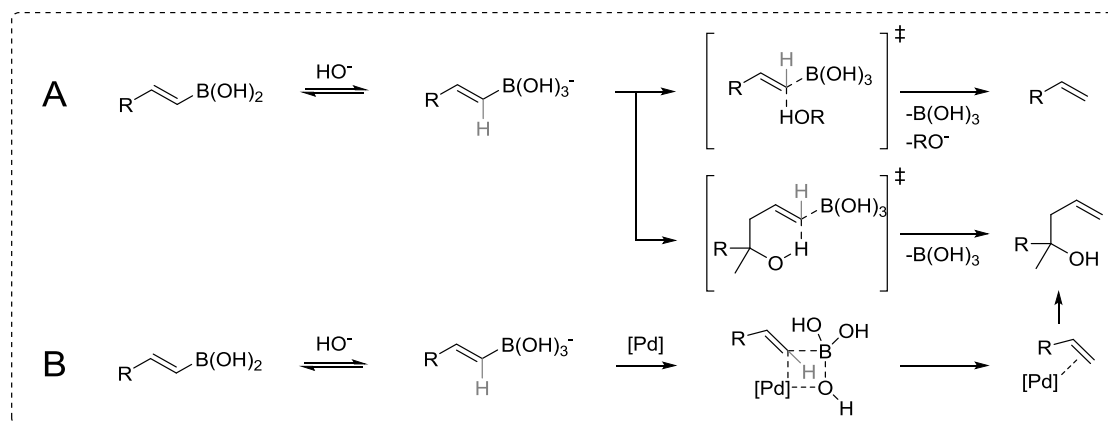


Figure 47. Mécanismes de la réaction parasite de protodéboronation. (A) Voie du boronate : ce mécanisme est adapté de celui de la protodéboronation des alcényles de dialkylborane; (B) Voie de l'alkoxo-palladium.

Afin de parer à ce désagrément, nous avons décidé d'utiliser les propriétés stabilisatrices des sels de trifluoroborate de potassium.^[148] En effet, la présence d'eau solvaterait le cation potassium et stabiliserait le tribluoroborate. Ainsi, l'utilisation de KHF_2 dans un mélange acétonitrile-eau permet-il l'obtention quantitative des sels attendus sans dégradation observée (**Figure 48**).

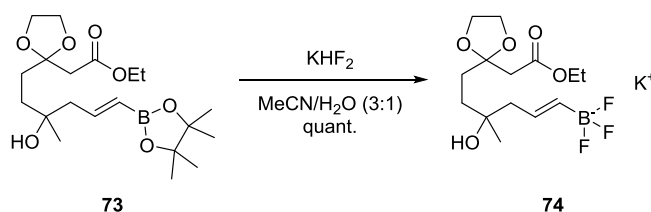


Figure 48. Conditions de substitution de l'ester pinacolborane par un sel de trifluoroborate de potassium

Malheureusement, la protodéboronation n'a pu être évitée et l'hypothèse que le verre des réacteurs agit comme fluorophile pour catalyser l'hydrolyse des sels en acide boronique a été évoquée.^[149] Nous n'avons pu en outre que limiter ce phénomène grâce à une optimisation des ligands du palladium : l'étape d'élimination réductrice est accélérée par l'utilisation de phosphines encombrées possédant un large angle de Tolman (typiquement P(*o*-Tol)₃, **Figure 49**) ce qui permet la déstabilisation du complexe palladié et donc favorise la libération plus rapide du substrat final (entrée 11-12).^[150]

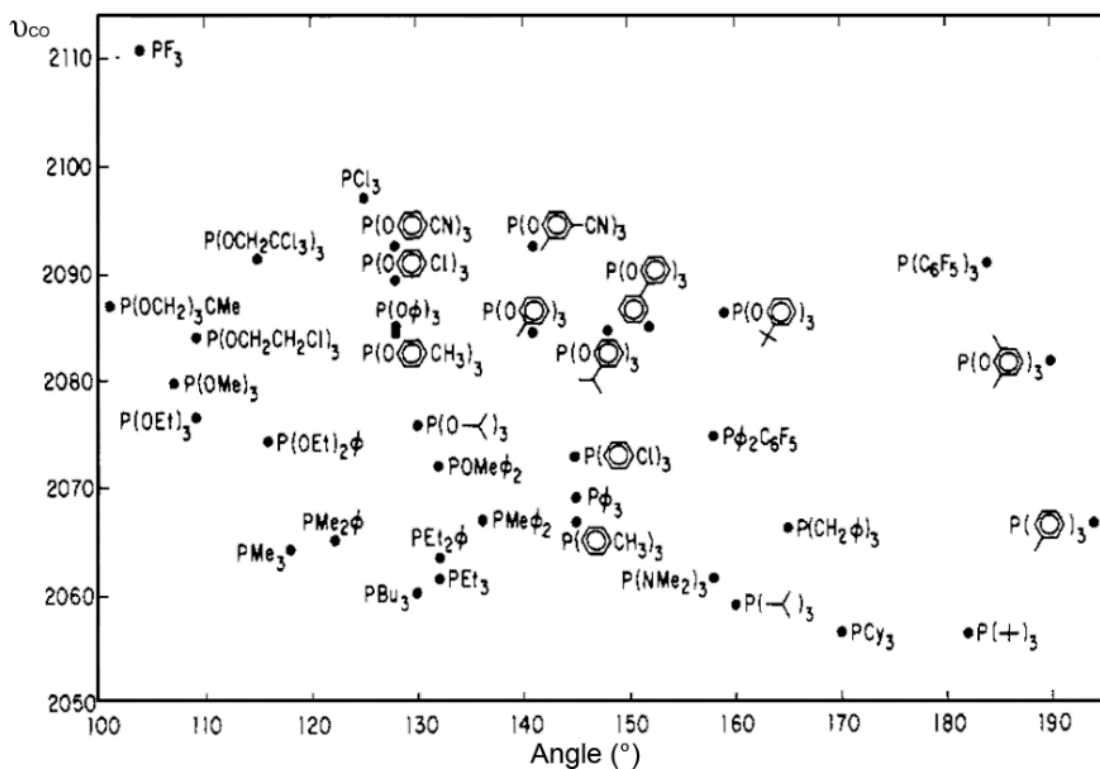
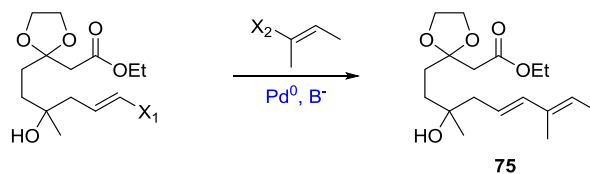


Figure 49. Diagramme de Tolman des propriétés stériques et électroniques des phosphines. © ^[150]

Tableau 10. Optimisation des conditions de couplage de la réaction de Suzuki-Miyaura avec un précurseur borane



Entrée	X ₁ ; X ₂	T (°C)	Solvant	Cat.	Base	Additif	Rdt (%)
1	BPin ; Br	70	DMF	PdCl ₂ (dppf)	Ba(OH) ₂	-	0
2	BPin ; Br	TA	MeOH	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Et ₃ N	-	0
3	BPin ; Br	0	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	0
4	BPin ; Br	TA	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	21-35
5	BPin ; Br	reflux	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	13-29
6	BF ₃ K ; Br	TA	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(Oac) ₂	Cs ₂ CO ₃	PPh ₃	0
7	BF ₃ K ; Br	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(Oac) ₂	Cs ₂ CO ₃	PPh ₃	15
8	BF ₃ K ; Br	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(Oac) ₂	Cs ₂ CO ₃	AsPh ₃ / CuCl	-
9	BF ₃ K ; Br	TA	THF:H ₂ O (10:1)	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	Cs ₂ CO ₃	-	-
10	BF ₃ K ; Br	TA	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	PPh ₃ / CuCl	-
11	BF ₃ K ; Br	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	PPh ₃ / CuCl	39
12	BF ₃ K ; Br	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	AsPh ₃ / CuCl	19
13	BF ₃ K ; Br	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	-	5

Enfin, ne parvenant pas à améliorer le rendement en diène **75**, il a été décidé de substituer le boroester par un iode grâce à un mélange de Cs₂CO₃/I₂ dans un mélange THF/H₂O. Nous observons d'excellents rendements en iodoalcène conduisant cependant à une perte de la géométrie *E* de l'alcène lors de l'iododéboronation (*E*:*Z* = 4:1, **Figure 50**).^[151]

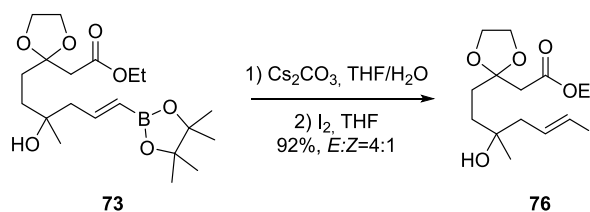


Figure 50. Substitution de l'ester pinacolborane par un iode

Le mécanisme de cette substitution implique l'addition *anti* du diiode *via* un intermédiaire iodonium et l'élimination subséquente d'une espèce IB(OH)₂. Si deux voies permettent l'établissement de la double liaison, seule celle impliquant une élimination *syn* permet l'obtention de la liaison *E* (**Figure 51**).

Une alternative à la méthode décrite par Brown améliore les sélectivités et implique l'utilisation de ICl au lieu de I₂ en milieu basique MeONa à -78°C.^[152] Ces conditions, favorisant malheureusement l'apparition du composé de protodéboronation **62**, ont été abandonnées dans notre cas.

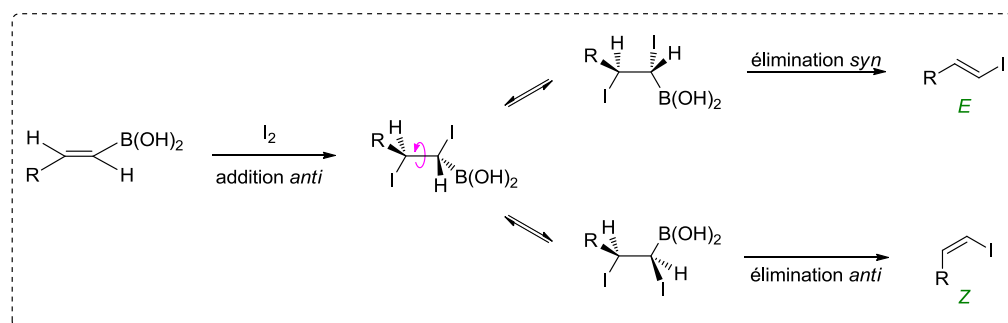


Figure 51. Mécanisme de la iododéboronation et de la sélectivité *E/Z*

Avec ce nouveau substrat, les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura précédemment optimisées n'ont pas permis une augmentation du rendement (entrée 14, **Tableau 11**). Nous constatons également l'importance du choix du catalyseur car NiCl₂(PPh)₃ et Pd(PPh₃)₄ participent respectivement à la protodéboronation et déiodation du substrat (entrées 9 et 15). De nouveau, la protection de l'alcool par un groupement TBS empêche la réaction de s'accomplir (entrée 17), ce qui présuppose bien des effets stériques liés au silyle.

Finalement, l'utilisation de l'acide boronique **77** généré par hydroboration du 2-butyne^[153] a permis de doubler le rendement du couplage avec un léger accroissement de la sélectivité *E/Z* (entrées 18-19, **Figure 52**).^[154] Ces conditions optimisées ont ensuite été utilisées dans la suite de nos travaux.

Tableau 11. Optimisation des conditions de couplage de la réaction de Suzuki-Miyaura avec un précurseur iodé

Entrée	X ₁ ; X ₂	T (°C)	Solvant	Cat.	Base	Additif	Rdt (%)
14	I ; BF ₃ K	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	35
15	I ; BF ₃ K	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	-	-
17	I _(-OTBS) ; BF ₃ K	70	THF:H ₂ O (10:1)	Pd(dppf)Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	-
18	I ; B(OH) ₂	TA	THF:H ₂ O (4.7:1)	Pd(dppf)Cl ₂	KOH	-	57-68
19	I ; B(OH) ₂	TA	THF:H ₂ O (4.7:1)	Pd(dppf)Cl ₂ . DMC	KOH	-	59-78

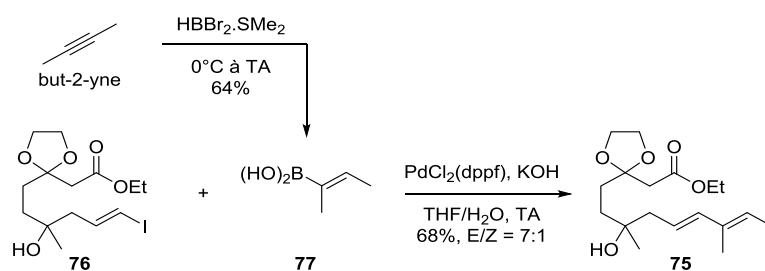


Figure 52. Étape de couplage de Suzuki-Miyaura optimisée

1.2.7 Synthèse du substrat linéaire **83** de la réaction IMDA

Après, une protection de l'alcool tertiaire **75** par un motif TBS, assistée de la 2,3,5-collidine, la saponification quantitative de l'ester éthylique **78** dans un mélange de soude et d'éthanol et la conversion de l'acide obtenu **79** en **80** par du CDI (préféré à l'amide de Weinreb) ont ensuite fourni le second fragment de notre synthèse avec d'excellents rendements (80% sur 3 étapes, **Figure 53**).

La déprotonation de la pyrrolidinone **55** par LiHMDS et l'addition subséquente de **80** à -78°C ont conduit à la formation du β -kétolactame **81** avec des rendements acceptables ($\tau = 65\%$) améliorés par la récupération de l'acide carboxylique **79**. Incidemment, la substitution du groupement Boc de **58** par un groupement Bz paraît essentielle puisqu'un équilibre (1:1) entre la forme 2-acyle de la pyrrolidinone **81** et sa forme énol induirait, d'après la littérature, ^[155] la racémisation du composé à venir, **83**. Une autre publication décrit l'ordre des groupements de l'azote induisant ce tautomérisme, du plus inducteur au moins inducteur : CHO > CH(OEt)₂ >> Me \approx vinyle > H. ^[156]

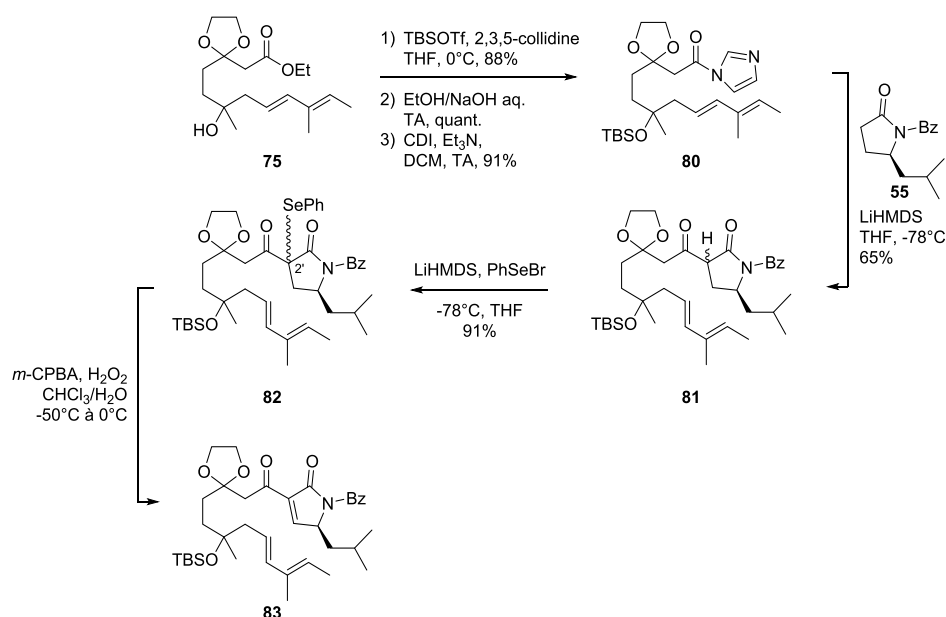


Figure 53. Voie synthétique de l'obtention du substrat linéaire **83** de la réaction IMDA

Par la suite, une sélération classique par déprotonation du β -kétolactame **81** et addition de PhSeBr à -78°C semble la plus efficace pour l'insertion du diénophile. En effet, une oxydation d'Ito-Saegusa catalysée par Pd(OAc)₂ ou l'élimination d'une sulfone se sont montrées inefficaces (**Figure 54**).^{[157],[158]} Dans le premier cas, le précurseur éther de *tert*-butyldiméthylsilyle **84** a été obtenu avec des rendements moyens ($\tau = 53\%$) à partir du β -kétolactame **81**. L'action de l'acétate de palladium dans les conditions d'Ito-Saegusa n'a ensuite conduit qu'à la dégradation du produit **84**. Dans le second cas, le sulfoxide **85**, obtenu avec de bons rendements ($\tau = 74\%$), s'est avéré instable, même à -20°C et a rapidement conduit à la dégradation du produit.

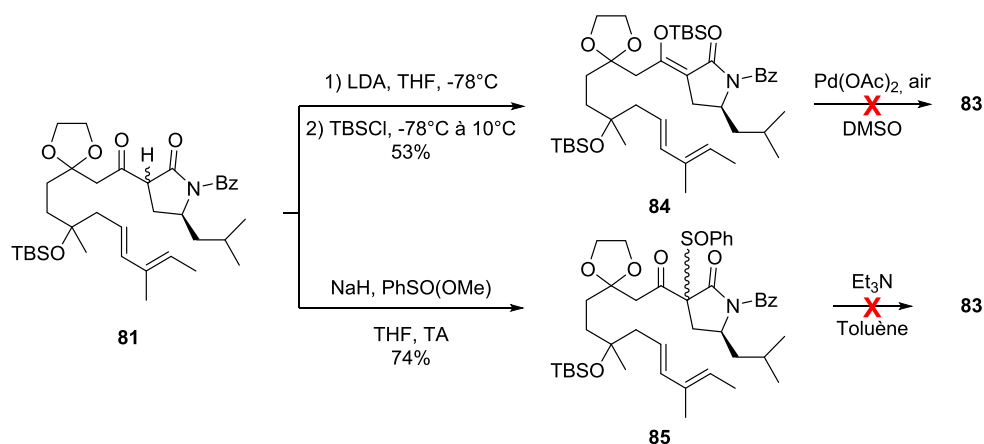


Figure 54. Synthèse des précurseurs des réactions d'Ito-Saegusa (*haut*) et d'élimination de sulfone (*bas*) vers l'obtention du substrat linéaire **83** de la réaction IMDA.

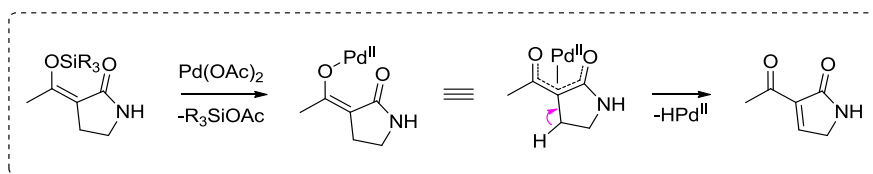


Figure 55. Mécanisme simplifié de la réaction d'Ito-Saegusa.

Ainsi, nous obtenons le sélénide **82** comme un mélange ($2'S:2'R = 1.2:1$) de 2 diastéréoisomères séparables qui, après oxydation en présence d'un couple *m*-CPBA / H₂O₂ dans le chloroforme donne le diénophile 2-(5*H*)-pyrrolone au sein du précurseur linéaire instable de la réaction IMDA. Il a en effet été rapporté que les dérivés 3-acétylpyrrol-2(5*H*)-one étaient instables et polymérisaient rapidement à l'isolement.^{[159],[160],[161],[162],[163],[164]} Ce problème a été résolu par Liu et Tang lors de leur synthèse totale des périconiasines A-E.^[119] D'après eux, une modification du benzyle protecteur par un *o*-méthylbenzyle, plus riche en électrons, assurerait une meilleure stabilité du substrat **83**, possibilité que nous n'avons pas encore testée.

Conjointement à ce qui est rapporté dans la littérature, nous avons également observé une possible racémisation du composé **83** en solution par l'intermédiaire probable du composé **86** mis en évidence par ¹H RMN même conservé à -20°C (**Figure 56**). Il est à noter que l'équilibre associé a été mis à profit pour la synthèse du motif 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one (e.g. diaporthichalazine, oteromycine).^{[165],[166]} Dans ce cas, deux équivalents de monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP) sont utilisés pour réaliser l'oxydation du sélénide **88**.^[167] L'élimination de la sélénone correspondante puis la mise en place de l'équilibre décrit précédemment permet de générer un époxyde grâce à l'action d'un troisième équivalent de MMPP. Enfin, l'ouverture de l'époxyde donne le motif 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one (**Figure 57**).

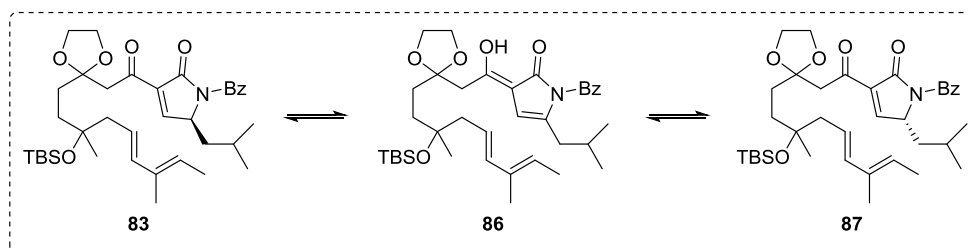


Figure 56. Équilibre associé à la racémisation du composé **83**

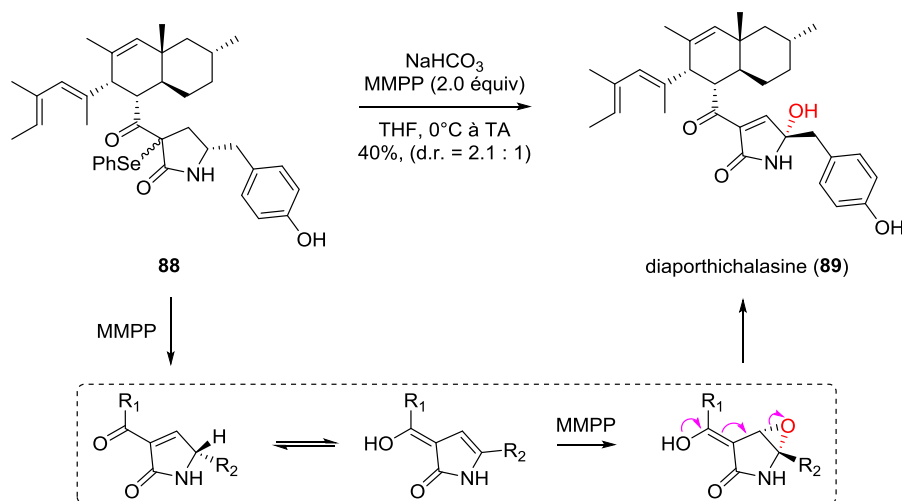


Figure 57. Stratégie d'introduction du motif 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one lors de la synthèse de la diaporthichalasin **89**

1.2.8 La réaction de Diels-Alder Intramoléculaire (IMDA) sur le substrat **83**

Nous avons testé deux types d'activation pour réaliser la réaction IMDA : thermique et acide de Lewis. La première nous a fourni des résultats satisfaisants en tube scellé à 140°C pendant 4 jours (entrée 7, **Tableau 12**). Des tentatives de dilution du composé pour limiter les interactions intermoléculaires (entrée 5) ou d'augmentation du temps de réaction (entrée 6) ont eu peu d'effets, sinon nocifs sur la réaction. Tous les catalyseurs testés ont résulté, quant à eux, en une dégradation du substrat (entrées 8-12) ou de faibles traces des produits attendus (entrée 13), en particulier Et_2AlCl précédemment utilisé par Houk dans la première synthèse rapportée de bicycles 9/6 (entrée 9),^[118] les sels LiClO_4 et LiBF_4 sensés accélérer les réactions de Diels-Alder par effet chaotropique,^{[168],[169],[170],[171]} et même la β -cyclodextrine (β -CD) qui peut former un complexe d'inclusion avec un diène et un diénophile en solution aqueuse (entrée 16).^[172] Une tentative de combinaison des deux activations s'est également soldée par un échec (entrées 14-15).

Tableau 12. Optimisation des conditions de la réaction IMDA catalysée par des acides de Lewis ou activation thermique

Entrée	Chauffage	C°(M)	T, t	Additif	Solvant	Rdt (90)	Rdt (91)
1	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	-20°C à TA	-	CDCl ₃	-	-
2	Mw	$1,6 \cdot 10^{-2}$	140°C, 35 min	-	Toluène	4	6
3	Mw	$1,6 \cdot 10^{-2}$	160°C, 30 min	BHT	Toluène	-	-
4	Mw	$1,6 \cdot 10^{-2}$	160°C, 60 min	-	CDCl ₃	13	14
5	Mw	$9 \cdot 10^{-3}$	150°C, 140 min	-	CHCl ₃ +toluène	12	7
6	tube scellé	$1,2 \cdot 10^{-2}$	140°C, 8 j	-	CDCl ₃	17	17
7	tube scellé	$1,6 \cdot 10^{-2}$	140°C, 4 j	-	CDCl ₃	20	20
8	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	TA	TFA (1 mol%)	Toluène	dégradation	
9	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	-10°C	Et ₂ AlCl (10 mol%)	Toluène	dégradation	
10	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	TA, 18h	MgBr ₂ .Et ₂ O	CDCl ₃	dégradation	
11	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	TA, 18h	ZnCl ₂	CDCl ₃	dégradation	
12	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	TA, 30 min	Cu(OTf) ₂ ou AgSbF ₆ Yb(OTf) ₃ ou AlMe ₃ ou LiO ₄ Cl	CDCl ₃	dégradation	
13	-	$1,6 \cdot 10^{-2}$	TA, 2.5h	CeCl ₃ ou L-proline ou LiBF ₄ ou methylthiourée ou Li ₂ NiBr ₄ ou CeCl ₃ ou BiCl ₃	CDCl ₃	traces	
14	tube scellé	$1,6 \cdot 10^{-2}$	100°C, 2 j	BiCl ₃ ou LiClO ₄ ou pyrrolidinone ou β-CD	CDCl ₃	dégradation	
15	tube scellé	$1,6 \cdot 10^{-2}$	100°C	Et ₃ N	CDCl ₃	traces	
16	-	$9 \cdot 10^{-3}$	TA	LiBF ₄ , β-CD, LiO ₄ Cl	CHCl ₃ / H ₂ O	dégradation	

Finalement, nous nous sommes intéressés à la thiourée de Schreiner, un catalyseur non covalent qui accélère la réaction IMDA par la formation d'un réseau de liaisons hydrogène neutres.^[173] En effet, les groupements électroattracteurs -CF₃ en *meta* des phényles polarisent les liaisons N-H tandis que des interactions internes entre le soufre base de Lewis et les hydrogènes aromatiques en *ortho* des groupements -CF₃ bloquent la rotation de ces derniers. Ainsi, comme Schreiner et Wittkopp l'ont démontré pour des *N*-acyloxazolidinones dicarbonylées,^[174] le catalyseur formerait un complexe multidentate avec le substrat **83** à travers ses trois carbonyles (incluant celui du *N*-benzoyle) pour exacerber la polarisation du diénophile (**Figure 58**).^[175] L'établissement de telles interactions serait en outre rendu

possible même à de hautes températures grâce à la dispersion de London qui est indépendante de la température, contrairement aux liaisons covalentes et ioniques.^[176]

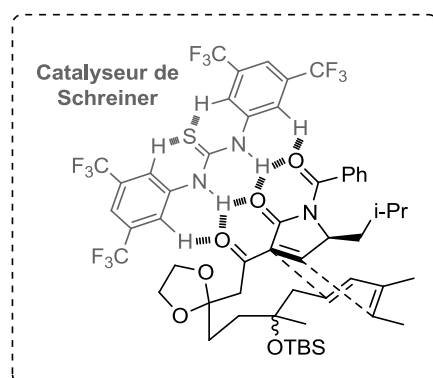


Figure 58. Interaction proposée du catalyseur de Schreiner avec le substrat **83**

Comme Schreiner le prévoyait dans sa publication, la thiourée la plus pauvre en électrons a accéléré la réaction IMDA (à rendements similaires, ramène à 24 heures le temps de réaction au lieu de 4 jours) et a donné les meilleurs rendements (entrée 23, **Tableau 13**). Néanmoins, une activation thermique a toujours été nécessaire. À température ambiante (entrée 19) nous n'avons obtenu aucun résultat, tandis qu'à 60°C seulement des traces des produits désirés ont été observées (entrées 20-21). L'augmentation de la quantité de thiourée (entrée 24) ou la dilution (entrée 25) n'a pas permis d'améliorer ces résultats.

Tableau 13. Optimisation des conditions de la réaction IMDA en tube scellé catalysée par des thiourées

Entrée	C°(M)	T (°C)	Thiourée	Solvant	Rdt (90)	Rdt (91)
17	1,6.10 ⁻²	135°C, 24 h	1,3-diphénylthiourée (1 équiv)	CHCl ₃	Traces	
18	1,6.10 ⁻²	135°C, 24 h	SC (1 équiv)	CHCl ₃	15	16
19	1,7.10 ⁻²	TA, 4,5 j	SC (1 équiv)	CDCl ₃	-	
20	1,7.10 ⁻²	60°C, 4,5 j	SC (0.19 équiv)	CDCl ₃	Traces	
21	1,7.10 ⁻²	60°C, 4,5 j	SC (1 équiv)	CDCl ₃	Traces	
23	1,6.10 ⁻²	115°C à 140°C, 27 h	SC (0.1 équiv)	CDCl ₃	23	26
24	1,5.10 ⁻²	133°C à 140°C, 27 h	SC (0.2 équiv)	CDCl ₃	43	
25	9.10 ⁻³	133°C à 140°C, 27 h	SC (0.1 équiv)	CDCl ₃	18	17
26	1,7.10 ⁻²	130°C, 24 h	SC (0.01 équiv)	CDCl ₃	13	20

Seule une poignée de ces nombreux essais nous a permis d'obtenir le composé attendu avec une sélectivité totale de la forme *endo-83* en mélange (1:1) de diastéréoisomères en position C-7 (**Figure 59**). La diastéréosélectivité faciale de cette réaction est également

conditionnée par le motif isobutyle apporté par la pyrrolone et non affectée par la stéréochimie du centre C-7 puisque **90** et **91** sont obtenus avec des rendements similaires. Par ailleurs, une étude cristallographique du composé **90** nous a révélé son état racémique au sein du cristal (du fait d'un paramètre de Flack proche de 0.5), l'origine duquel trouverait ses sources dans l'équilibre décrit plus haut (**Figure 56**). Une tentative d'acylation du lactame *N*-débenzoylé **93** par le chlorure d'acide de Mosher dans la pyridine s'est soldée par un échec, ce qui n'est pas surprenant : nous n'avons observé dans la littérature qu'un seul exemple de ce type de réaction sur un amide avec l'acylation d'une 1,4-diazépan-5-one.^[177] Dans une autre publication, qui traite de la synthèse d'un isomère de l'aspochalasine C, les auteurs préfèrent réduire la pyrrolidinone et acyler l'amine correspondante.^[178]

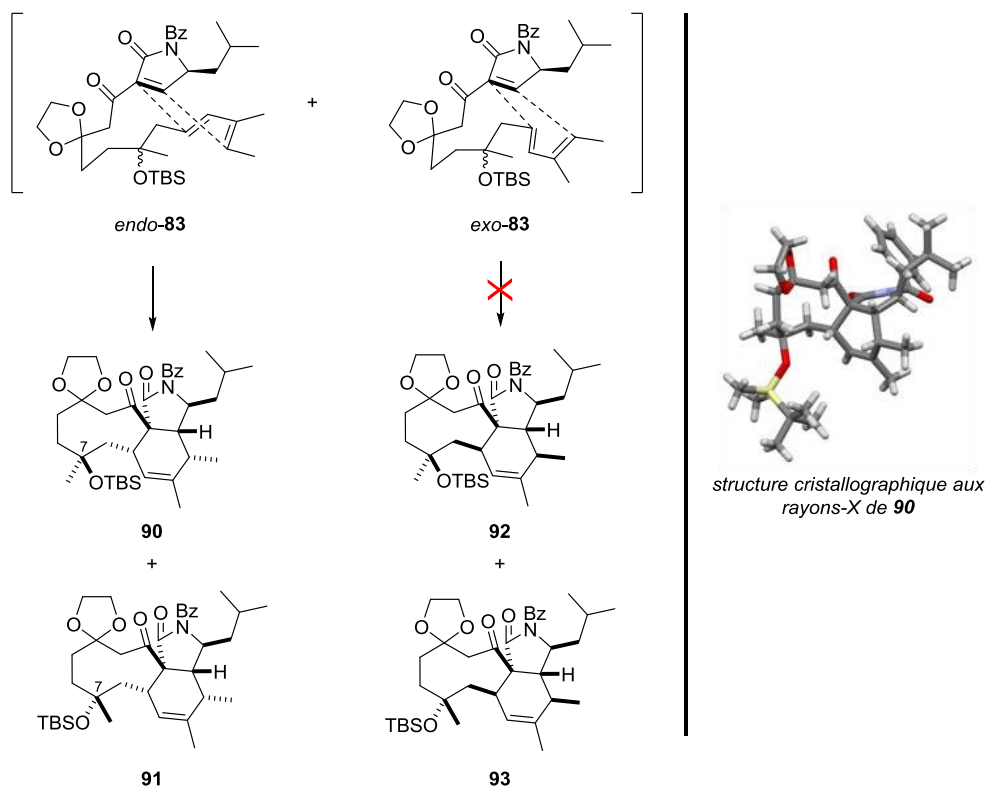


Figure 59. États de transition de la réaction IMDA conduisant essentiellement à la formation des composés **90** et **91**.

1.2.9 Vers la déprotection de la fonction TBS : accès à une diversité structurale

Pour l'insertion de la liaison *Z* présente dans le produit naturel, nous prévoyons une déshydratation de l'alcool tertiaire assistée du réactif de Burgess (par *syn*-élimination, **Figure 60A**)^[179] ou du sulfurane de Martin (par *anti*-élimination, **Figure 60B**).^[180] Avant cela, il était donc nécessaire de retirer le groupement TBS protecteur.

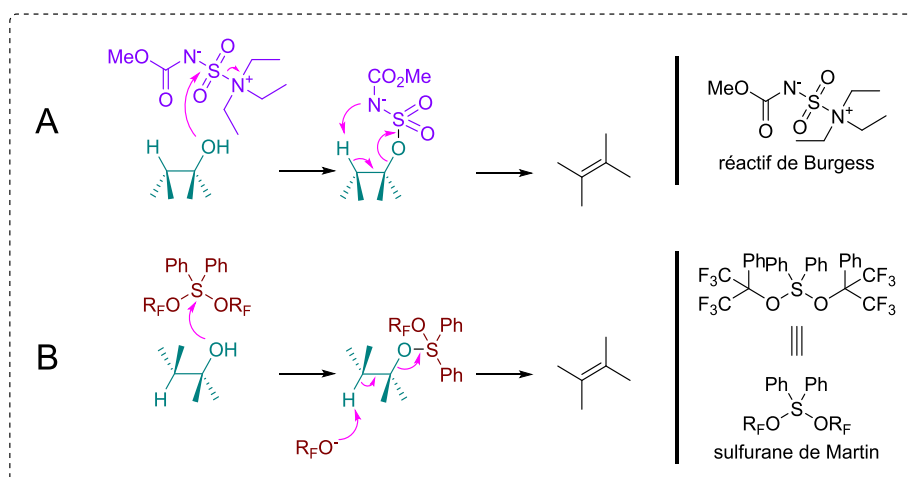


Figure 60. Mécanismes d'une déshydratation d'alcool tertiaire catalysée par les réactifs de (A) Burgess ; (B) Martin.

Malheureusement, les conditions les plus classiques de clivage de liaison O-Si se sont révélées inefficaces sur les composés **90** et **91** avec la récupération du produit initial (entrée 2) ou parfois l'obtention de composés inattendus (**Figure 61**). Ainsi, le chauffage par micro-ondes de **90** dans l'acétone en présence d'acide chlorhydrique a-t-il généré la *bis-iso*-périconiasine C **92**, structuralement proche de la périconiasine C convoitée et pour laquelle les deux alcènes sont isomérisés en C-7-C-8 et C-10-C-11 (entrée 1, **Tableau 14**, **Figure 62**). Il est notable qu'une autre cytochalasine naturelle possède cette double liaison en C-10-C-11 sans fonctionnalité en C-9, la chaetoglobosine B.

De la même manière, l'utilisation de fluorure de potassium dans le méthanol (entrée 6) ou d'une solution de TBAF dans le THF (entrée 3) conduit inexorablement à la formation du composé *N*-débenzoylé **93** avec des rendements moyens ($\tau = 50\%$) et bons ($\tau = 85\%$) respectivement, probablement à cause de traces d'eau présentes dans le réactif, rendant de fait la solution basique. L'acidification du milieu réactionnel par l'ajout de quelques gouttes d'acide acétique a rendu le TBAF inerte même à haute température (entrée 5). Ce n'est qu'avec une activation thermique en tube scellé que le composé de déprotection de l'alcool tertiaire **91** a enfin pu être observé sous la forme de l'hémicétal **94** (entrée 4) dont le mésylate analogue **95** est resté insensible aux conditions d'une fragmentation en présence de silice dans le DCM (**Figure 63**).^[181] Une solution proposée par Rogriguez impliquerait l'utilisation du sulfure de Martin sur le composé **94**, entraînant la formation d'un alcène.^[180]

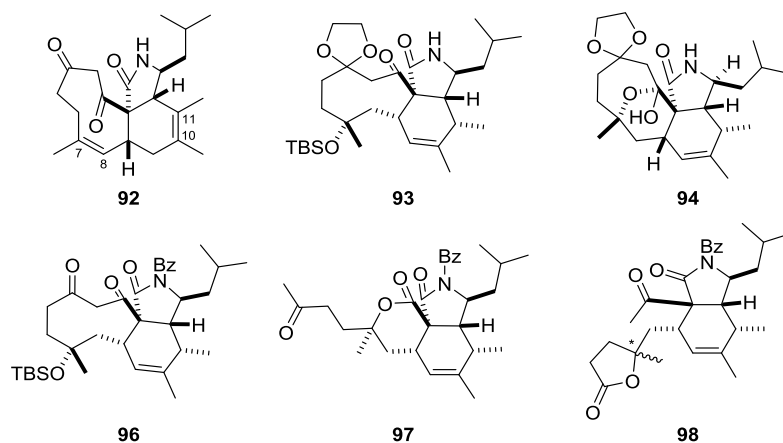


Figure 61. Diversité structurale obtenue après plusieurs tentatives de déprotection du groupement TBS

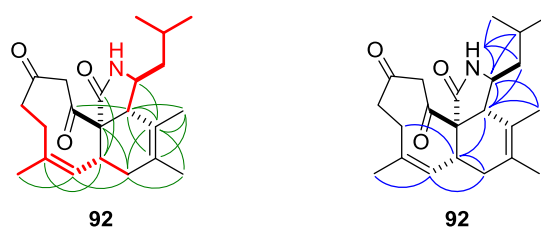


Figure 62. Corrélations ^1H - ^1H -COSY (gras), ^1H - ^{13}C -HMBC (-) et ^1H - ^1H -NOESY (-) du composé 92

Tableau 14. Conditions permettant l'accès à une diversité structurale à partir des précurseurs 90 et 91

Entrée	Chauffage	Conditions	Solvant	T°	Temps (h)	Produit (Rdt)
1	Mw	HCl (1,5 N)	Acétone	140	0.25	92 (17%)
2	-	HF-pyridine	Pyridine	TA	18	90 (> 99%)
3	-	TBAF (1M)	THF	TA	18	93 (85%)
4	tube scellé	TBAF (1M)	THF	50	19	93 (82%) + 94 (29%)
5	tube scellé	TBAF, AcOH (9%)	THF	150	18	90 (> 99%)
6	Mw	KF	MeOH	150	0.25	93 (50%)
7	Mw	AcOH (80%)	H ₂ O	130	0.17	96 (95%)
8	-	HF	MeCN	TA	2	98 (46%, 44%)
9	-	HF	MeCN	TA	2	97 (100%)

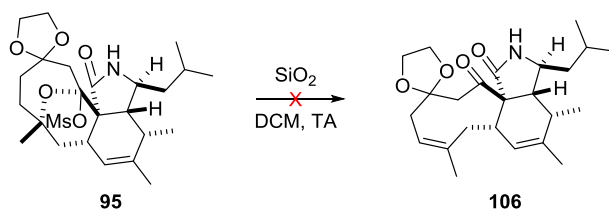


Figure 63. Fragmentation induite par le départ d'un groupement mésylate

Si l'utilisation d'acide acétique dans l'eau (entrée 7) n'a conduit qu'à la déprotection du cétal pour donner le produit **96** avec d'excellents rendements ($\tau = 95\%$), l'acide fluorhydrique dilué dans l'acétonitrile a permis, quant à lui, la déprotection du TBS mais a aussi catalysé des réarrangements imprévus de type retro-Claisen, substrats-dépendants, conduisant à l'ouverture du macrocycle pour fournir les produits **97** et **98** (entrées 8-9), ce dernier se rapprochant des cytochalasines Z par son macrocycle ouvert. Dans le cas de la déprotection du diastéréoisomère **90** (**Figure 64A**), la forme ouverte serait en équilibre avec la forme hémicétal en C-2. Un clivage homolytique de la liaison C-2-C-3 conduirait alors au déplacement de cet équilibre vers la formation irréversible du composé **97**. De la même façon, à partir de l'autre diastéréoisomère **91** (**Figure 64B**), l'équilibre avec la forme hémicétal en C-4 cette fois conduirait à la rupture de la liaison C-3-C-4 et à la formation de **98** sous la forme de deux diastéréoisomères en position C-7 probablement dû à l'ouverture et fermeture de la lactone par catalyse acide via le carbocation tertiaire **103**.

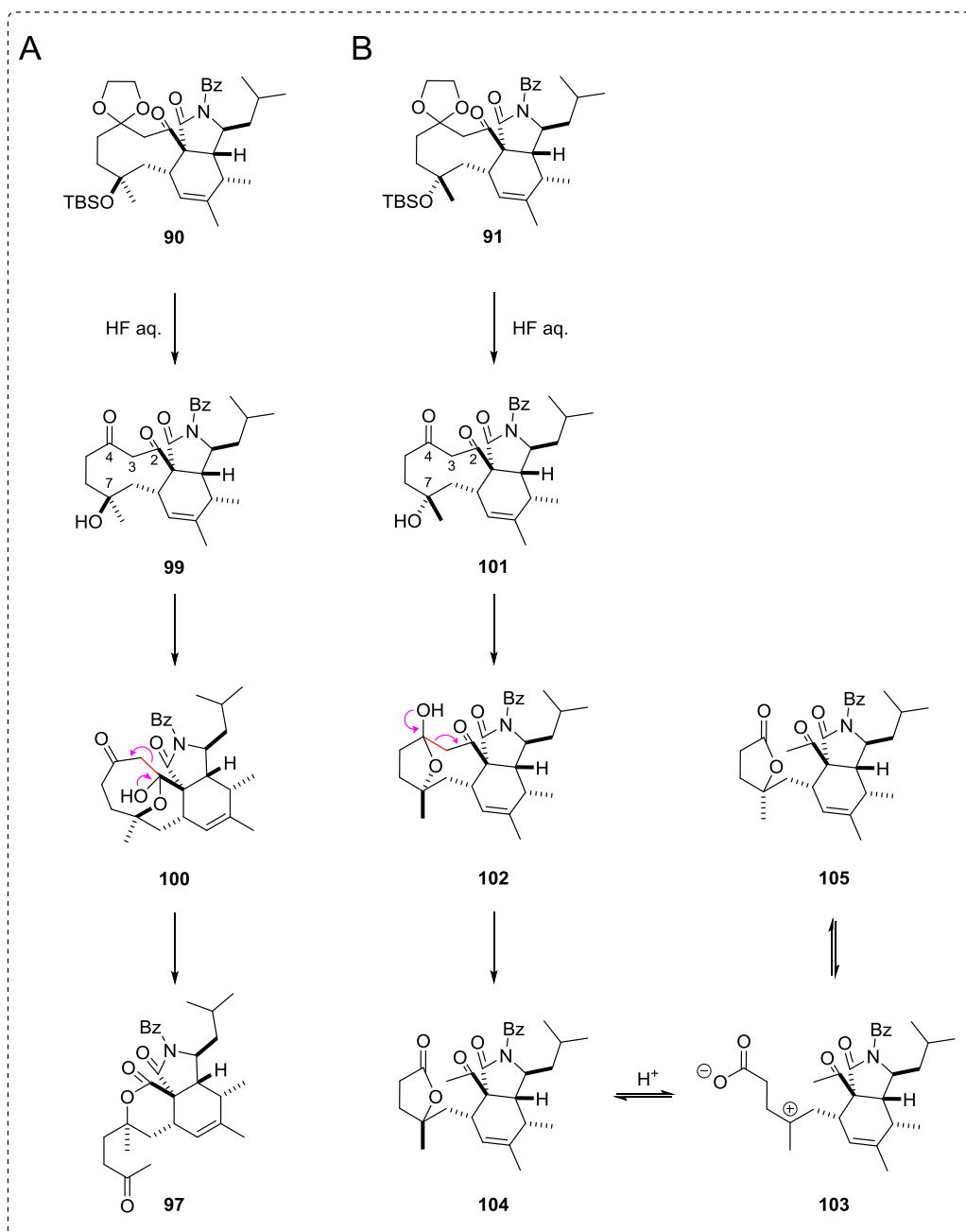


Figure 64. Mécanismes proposés des fragmentations conduisant aux composés 97, 104 et 105.

Si à ce jour, nous n'avons pas réussi à réaliser la synthèse totale de la périconiasine C, d'autres voies de synthèses sont actuellement mises en œuvre afin d'y parvenir, notamment l'insertion précoce de l'alcène Z en C-5-C-6. Cette perspective sera développée en fin de document (page 94). D'autre part, nos déconvenues nous ont permis d'accéder à une diversité structurale impressionnante avec la bis-*iso*-périconiasine C **92** qui ressemble au produit naturel ou le composé **98** qui se rapproche des cytochalasines Z par son macrocycle ouvert. Les déprotections sélectives des divers groupements nous permettront par la suite d'effectuer une étude de relations structures-activité développée à la section 3.1 (page 85).

2. SYNTHÈSE TOTALE DE LA PÉRICONIASINE G

2.1 Analyse rétrosynthétique de la périconiasine G

En mars 2016, Dai *et al.* ont décrit l'isolement de la périconiasine G du champignon filamenteux *Periconia* sp. F-31 qui avait déjà fourni les périconiasines discutées précédemment et lui donnent la structure de **34** (Figure 65).

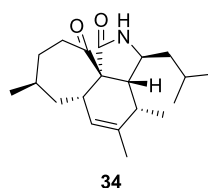


Figure 65. Structure attribuée par Dai et al. pour la périconiasine G

Notre chemin rétrosynthétique, inspiré de nos travaux antérieurs, prévoyait par conséquent une réaction IMDA finale à partir du précurseur linéaire **107** lui-même assemblé à partir de l'intermédiaire polycétide **108** et de la pyrrolidinone **55**. L'intermédiaire **108** dériverait du (*S*)-citronellal, après un clivage oxydant de son alcène, une oléfination de Takai et un couplage sp^2 - sp^2 pour former le diène (Figure 66).

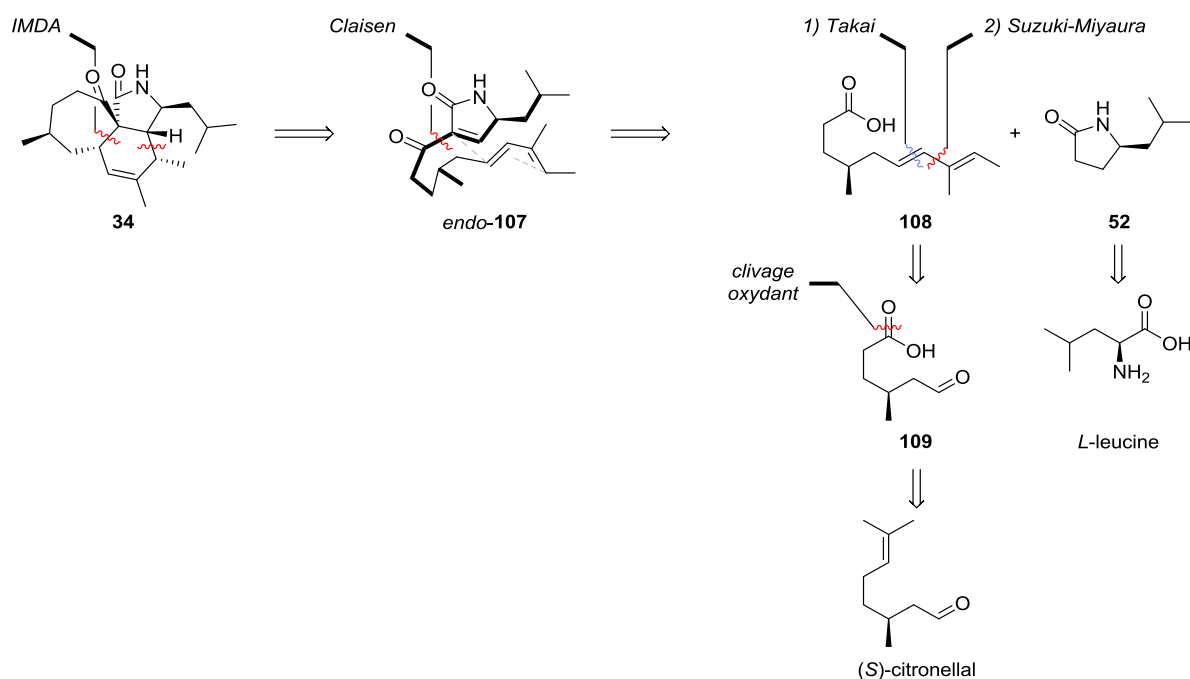


Figure 66. Rétrosynthèse de la périconiasine G

2.2 Synthèse totale de la périconiasine G et de trois autres isomères

Notre synthèse a débuté par la protection de l'aldéhyde du (*S*)-citronellal. Dans des conditions similaires à celles décrites plus haut pour la protection d'un carbonyle (**Figure 37**), nous obtenons rapidement (20 minutes) et presque quantitativement ($\tau = 99\%$) le 1,3-dioxolane **110** (**Figure 67**). Un aldéhyde étant plus électrophile qu'une cétone, cet écart de durée de réaction n'est pas étonnant.

Nous nous sommes ensuite attelés à l'introduction d'un carboxylate par clivage oxydant pour un couplage ultérieur avec la pyrrolidinone **55**. N'ayant pas réussi à reproduire le clivage oxydant de l'alcène en présence de KMnO_4 (8% dans l'eau) décrit dans la littérature (**Figure 67**)^[181] et ne disposant pas d'ozonolyseur, nous nous sommes résolus à décomposer cette réaction en deux étapes. Une oxydation classique de Johnson-Lemieux catalysée par OsO_4 et NaIO_4 comme co-oxydant de même qu'un clivage catalysé par $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[182] ont permis l'obtention de l'aldéhyde **111**. Tout comme nos oxydations vers l'acide carboxylique **112**, les conditions d'oxydation de l'aldéhyde en ester méthylique **113** en présence d'oxone dans le méthanol développées par Borhan se sont révélées inefficaces.^[183] La réaction procéderait par une réaction de Baeyer-Villiger sur les intermédiaires hémiacétal ou acétal et le réarrangement des peroxyacétals correspondants par expulsion d'un bisulfate (**Figure 68**).

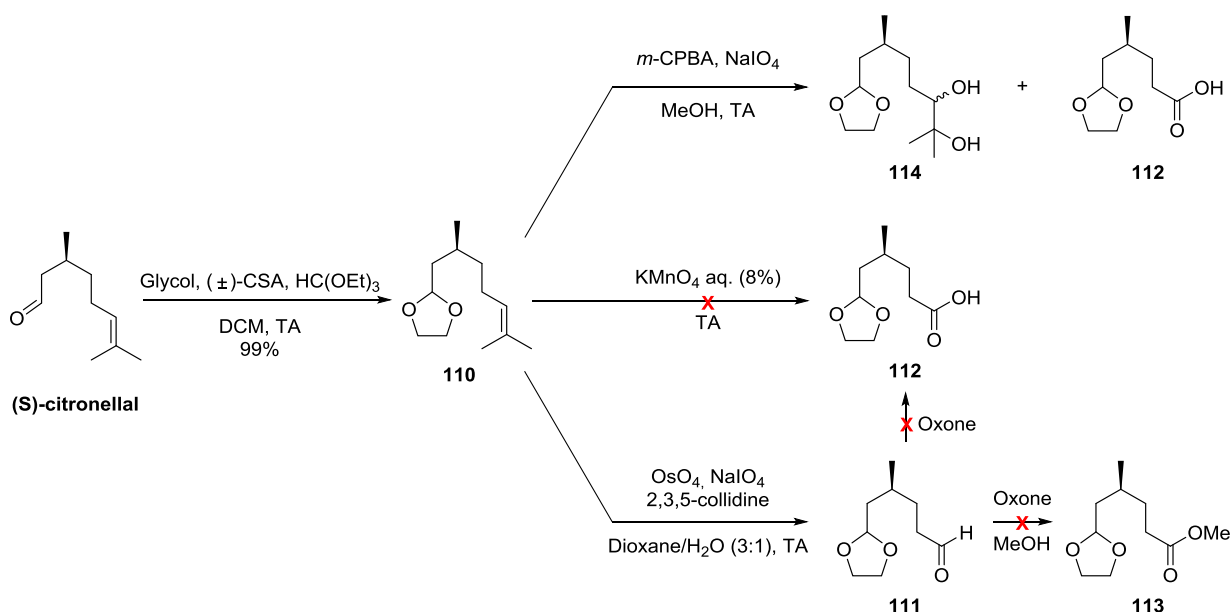


Figure 67. Protection de l'aldéhyde du (*S*)-citronellal et divers essais vers l'obtention de l'acide carboxylique **112**

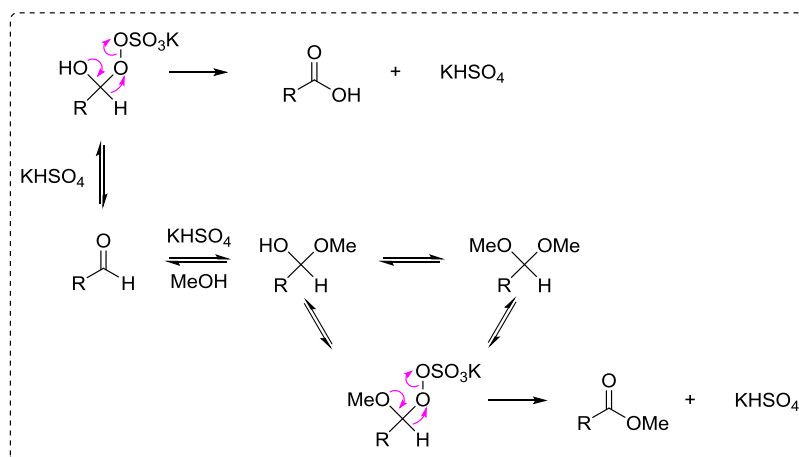


Figure 68. Mécanisme proposé pour l'oxydation de l'aldéhyde en ester méthylique ou acide carboxylique

Finalement, nous avons décidé de modifier les conditions de Johnson-Lemieux pour obtenir l' α -hydroxycétone **115** en vue d'un clivage oxydant ultérieur (**Figure 69**). La 2,3,5-collidine, base non nucléophile adjointe précédemment (section 1.2.5, page 55) pour minimiser l'apparition de sous-produits sert seulement ici à tamponner le milieu réactionnel. Le peroxyde d'hydrogène a été, quant à lui, préféré à son homologue *m*-CPBA pour la réoxydation du catalyseur OsO_4 , ce qui permet en outre un traitement *post*-réactionnel plus aisé. Enfin, $KMnO_4$ permet l'oxydation finale du diol intermédiaire en l' α -hydroxycétone **115** qui est obtenue en l'espace de 15 minutes. Le mélange brut est ensuite immédiatement engagé dans un clivage homolytique rapide (15 minutes) en présence de $NaIO_4$ dans un mélange méthanol/eau.

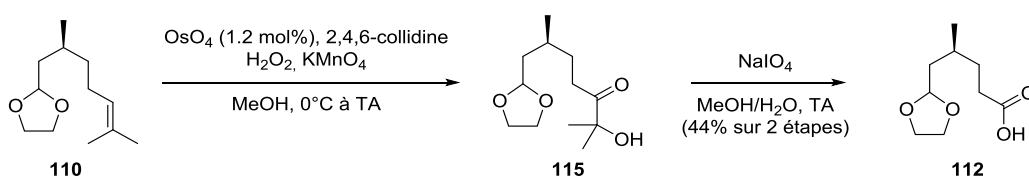


Figure 69. Réaction de clivage oxydant en deux étapes avec passage par l' α -hydroxycétone **115**

L'acide carboxylique **112** est ensuite protégé par un groupement benzyle avec de bons rendements ($\tau = 86\%$) grâce à une activation micro-ondes plutôt qu'avec un méthyle afin de rendre la molécule moins volatile et donc plus facile à manipuler pour la suite de la synthèse (e.g. **119**). La déprotection du cétal **116** s'effectue très rapidement et quantitativement aux micro-ondes ($110^\circ C$, 6 min) dans de l'acide acétique dilué (**Figure 70**).

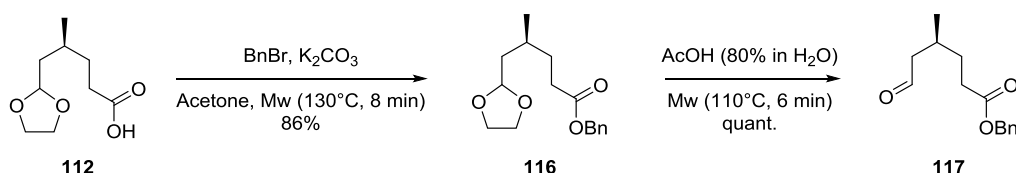


Figure 70. Réaction de protection de l'acide **112** puis déprotection du 1,3-dioxolane **116**

Nous avons ensuite tenté de réaliser une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre les composés **117** et le phosphonate **67** avec LiHMDS ou $n\text{-BuLi}$ afin d'établir le diène en une seule étape. L'instabilité géométrique de ces substrats semi-stabilisés étant malheureusement bien connue, nous n'avons obtenu qu'un mélange de composés de géométrie *E* et *Z* en C-8-C-9.^[184] Nous nous sommes alors orientés vers la synthèse de l'iodure de vinyle **118**, partenaire potentiel d'un couplage de Suzuki-Miyaura, par une oléfination de Takai en présence de CrCl_2 et de CHI_3 . La sélectivité *E/Z* a été très nettement améliorée par les modifications de Evans soit un mélange de solvants 1,4-dioxane/THF (entrées 2-5, **Tableau 15**)^[185] plutôt que du THF seul (entrée 1),^[186] et non affectée par une activation micro-onde (entrée 4). Un très large excès de chlorure de chrome anhydre (15 équiv) est néanmoins nécessaire pour obtenir des rendements acceptables (entrée 5, **Figure 71**), ce qui constitue la principale limitation de cette méthode.

Tableau 15. Optimisation des conditions de la réaction de Takai

Entrée	CrCl_2 (équiv)	Solvant	T (°C)	<i>E/Z</i> ^a	Rdt (%)
1	7.5	THF	TA	4 : 1	nd
2	7.5	1,4-dioxane/THF	TA	8 : 1	67
3	7.5	1,4-dioxane/THF	0°C à TA	6 : 1	nd
4	7.5	1,4-dioxane/THF	Mw (140°C, 3min)	9 : 1	41
5	15	1,4-dioxane/THF	TA	11 : 1	77

^a sélectivité observées par ^1H RMN du brut réactionnel.

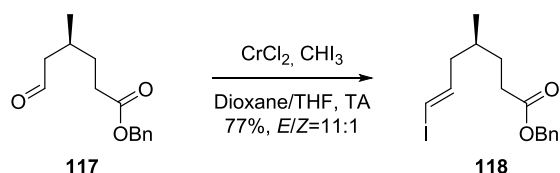


Figure 71. Étape d'oléfination de Takai optimisée pour le substrat **117**

À ce point, le chemin synthétique avait déjà été optimisé pour la synthèse de la périconiasine C. Nous avons constaté avec plaisir que l'ensemble des expériences étaient

absolument reproductibles avec notre nouveau substrat. Ainsi, le couplage de Suzuki-Miyaura s'effectue avec de bons rendements et une légère perte de sélectivité ($\tau = 75\%$, $E/Z = 8:1$, **Figure 72**). La saponification de l'ester benzylique **119** en milieu éthanolique basique (NaOH aq.) conduit, après réaction avec le CDI, à l'imidazolide **120** ($\tau = 90\%$ et 96% respectivement) qui, couplé à la pyrrolidinone **55** en présence d'une base lithiée (LiHMDS), donne le β -kétolactame **121** ($\tau = 65\%$). Le sélénide **122** a alors été obtenu avec d'excellents rendements ($\tau = 93\%$).

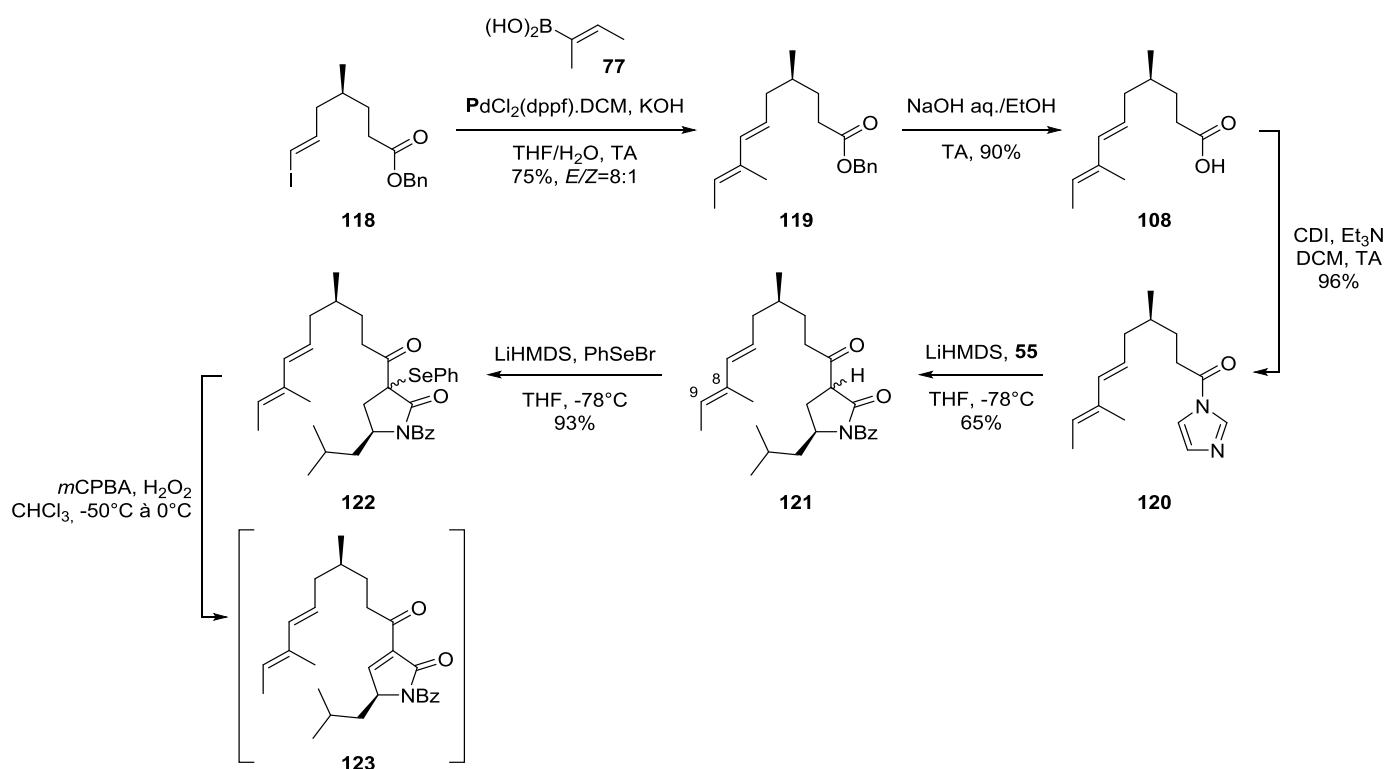


Figure 72. Synthèse du substrat linéaire **123** de la réaction IMDA

En revanche, la réaction IMDA s'est montrée dépendante du substrat. Ainsi, elle a nécessité un chauffage à 140°C dans un tube scellé pendant une journée dans le cas du composé **123** (bien qu'une agitation à température ambiante suffise mais requière deux fois plus de temps) et donne un mélange d'adduits séparables **124** et **125** dans un ratio 2.6:1 (avec 29% et 13% de rendement respectifs sur 2 étapes, **Figure 73**).

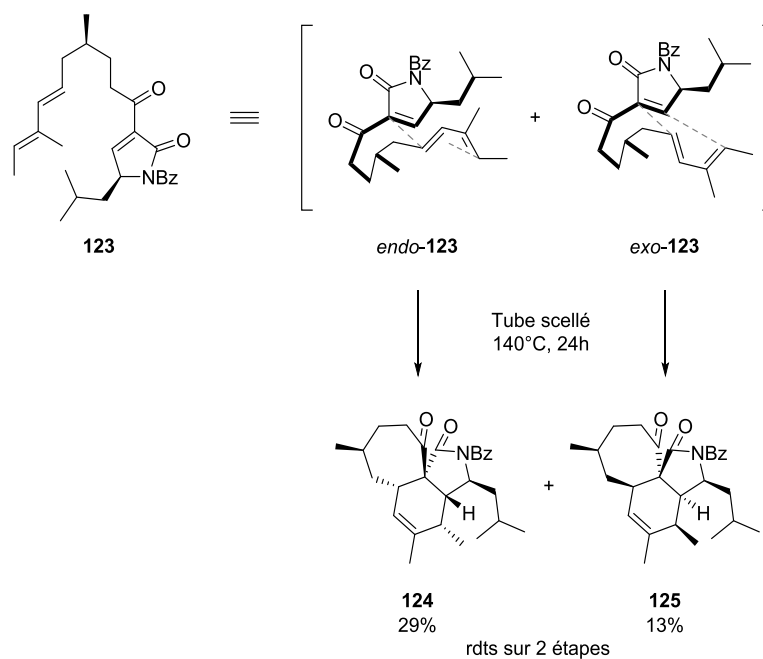


Figure 73. Réaction IMDA du précurseur **123**

Un suivi de la réaction par ^1H RMN à température ambiante nous indique par ailleurs que l'adjonction de LiBF_4 et LiClO_4 accélère initialement la réaction (respectivement $t_{1/2} = 3.6$ h et $t_{1/2} = 1.8$ h, **Tableau 16** ; courbes ●●● et ●●●, **Figure 74**) avec une plus faible conversion finale ($\text{conv}^\circ = 69\%$ et $\text{conv}^\circ = 75\%$ à 30 heures) et la formation préférentielle du composé *exo* (entrées 3 et 4, **Tableau 16**). Le catalyseur de Schreiner accélère également la conversion ($t_{1/2} = 2.6$ h, entrée 2) et atteint le même plateau que l'expérience de contrôle ($\sim 80\%$ à 35 heures) sans modifier le ratio *endo:exo* par rapport à la réaction sans catalyseur (2.6:1, entrée 1) ce qui est en accord avec les observations précédentes de la série périconiasine C. Ces taux de conversion ne tiennent cependant pas compte de la dégradation du produit de départ **123** inhérente à cette réaction.

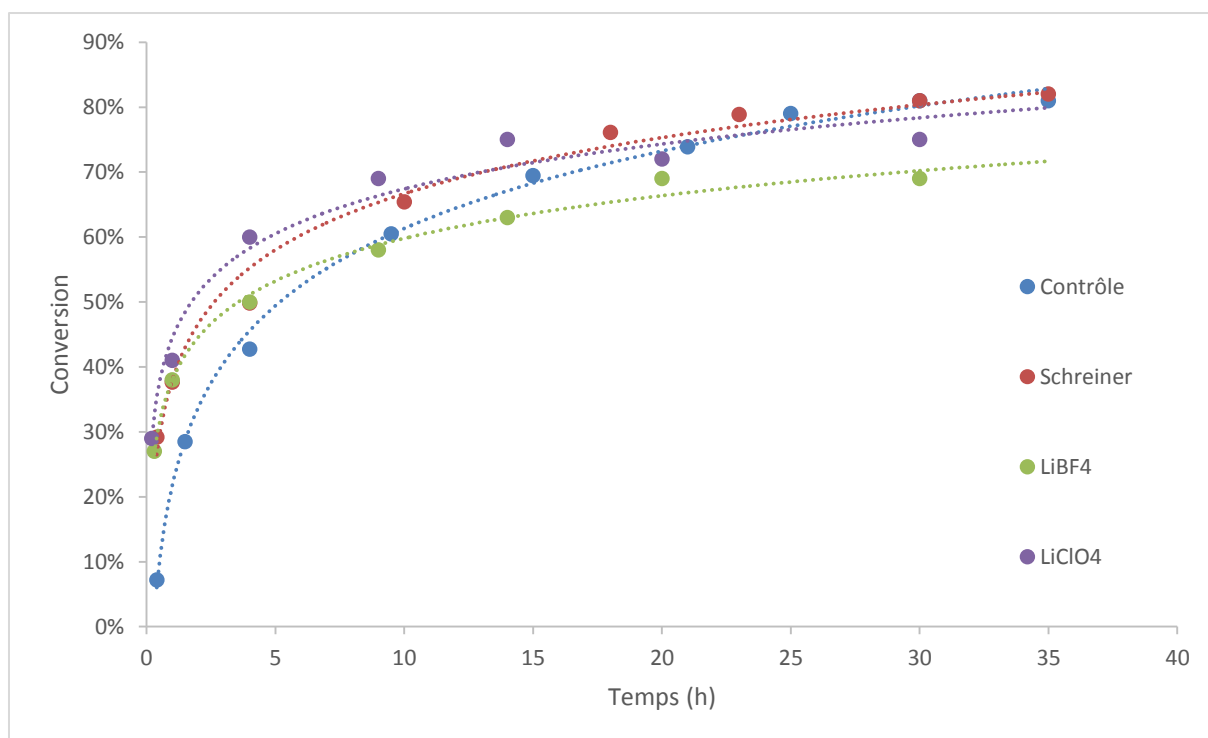


Figure 74. Suivi ^1H RMN de la réaction IMDA à température ambiante. (●) contrôle ; (●) catalyseur de Schreiner (2 mg/mL) ; (●) LiBF_4 (2 mg/mL) ; (●) LiClO_4 (2 mg/mL). Les courbes en pointillés représentent les tendances associées dont les équations et coefficients de détermination (R^2) sont respectivement : $y_{\text{contrôle}} = 0.1718\ln(x) + 0.2176$, $R^2 = 0.9966$; $y_{\text{Schreiner}} = 0.1247\ln(x) + 0.3794$, $R^2 = 0.985$; $y_{\text{LiBF}_4} = 0.0948\ln(x) + 0.3797$, $R^2 = 0.9932$; $y_{\text{LiClO}_4} = 0.0997\ln(x) + 0.4447$, $R^2 = 0.9715$.

Tableau 16. Ratios *endo:exo* et $t_{1/2}$ de la réaction IMDA à partir du précurseur 123 en fonction du catalyseur utilisé

Entrée	Catalyseur	$t_{1/2}$ (h)	Ratio <i>endo:exo</i>
1	-	5.2	2.6 : 1
2	Schreiner	2.6	2.6 : 1
3	LiBF_4	3.6	1 : 1.3
4	LiClO_4	1.8	1 : 1.7

Une étape finale de déprotection du benzoyle en milieu basique NaOH aq./ MeOH avec de bons rendements ($\tau_{34} = 73\%$, $\tau_{126} = 93\%$, **Figure 75**) a permis l'obtention de ce que nous croyions être la périconiasine G. Malheureusement, et malgré leurs similarités, une simple superposition de nos spectres expérimentaux avec celui fourni dans la littérature nous a rapidement détrompé (**Figure 76**). Cette conclusion préliminaire nous enseigne que la structure décrite **34** par Tang et Liu n'est pas celle de la périconiasine G isolée.

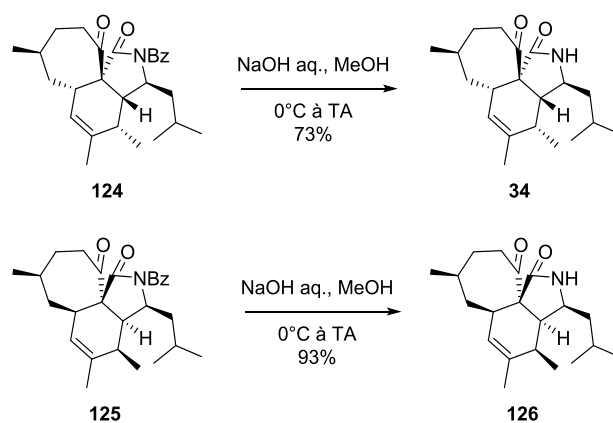


Figure 75. Étape de déprotection du groupement –Bz

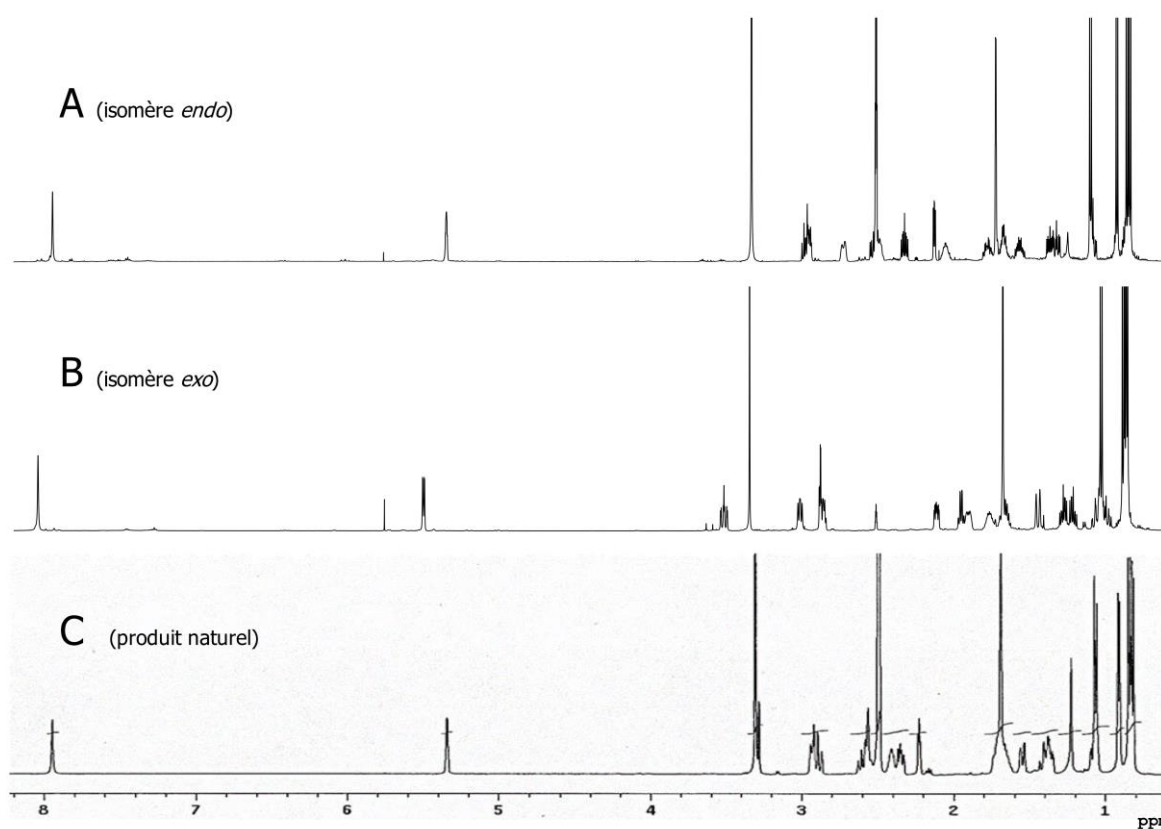


Figure 76. Spectres ^1H RMN de (A) **34**, le composé dont la structure a été attribuée à la périmoniasine G ; (B) **126** ; (C) la **périmoniasine G** isolée par Tang et Liu (figure extraite de la publication de Dai). © ^[110]

Nous avons donc émis l’hypothèse que seule l’inversion stéréochimique d’un petit élément structural était responsable du peu de disparités entre le spectre de Dai et le nôtre. La stéréochimie de la molécule étant essentiellement conditionnée par : (i) le carbone C-5 originaire du citronellal, (ii) le carbone C-10 originaire de la L-leucine, la nature utilisant principalement de acides aminés lévogyres dans la synthèse des cytochalasines, et (iii) la

stéréosélectivité de la réaction d'IMDA, toujours en faveur du produit *endo*, il était donc plus probable que l'erreur d'attribution commise par Dai provienne du carbone C-5.

Nous nous sommes donc proposé de synthétiser la périconiasine G à partir du (*R*)-citronellal. Le chemin synthétique ainsi que les rendements ont été identiques jusqu'à l'étape de cyclisation [4+2]. Étrangement, **127** ne réagit pas de la même manière que son homologue **123**. Pour prendre place, la réaction IMDA nécessite plutôt un chauffage à 100°C dans un tube scellé, la réaction à température ambiante ne conduisant cette fois-ci qu'à la dégradation du produit de départ. Les cycloadduits **128** et **129** sont ainsi obtenus comme un mélange inséparable (3:1, $\tau = 44\%$ sur 2 étapes, **Figure 77**). Enfin, la déprotection du benzoyle en milieu basique NaOH aq./MeOH permet l'obtention, avec de bons rendements, de la périconiasine G (**4**) et son isomère **130** ($\tau_4 = 64\%$, $\tau_{130} = 32\%$).

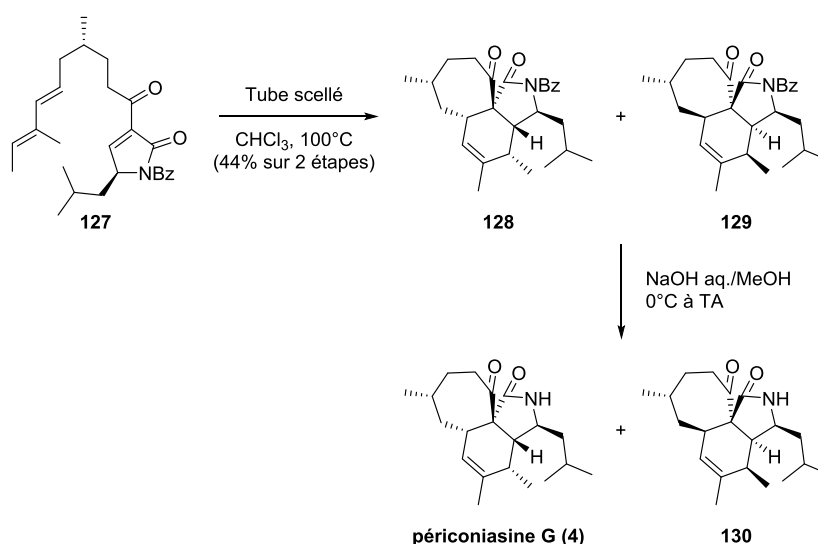


Figure 77. Réaction IMDA du précurseur **127** et déprotection de la fonction Bz générant la périconiasine G (**4**) et son isomère **130**

Nous avons été heureux de constater que la synthèse du produit **4** à partir du (*R*)-citronellal a fourni, cette fois-ci, des spectres identiques à ceux du produit naturel pour l'isomère **4** (**Figure 78**), résultats validés par une expérience de cristallographie aux rayons X (**Figure 79**).

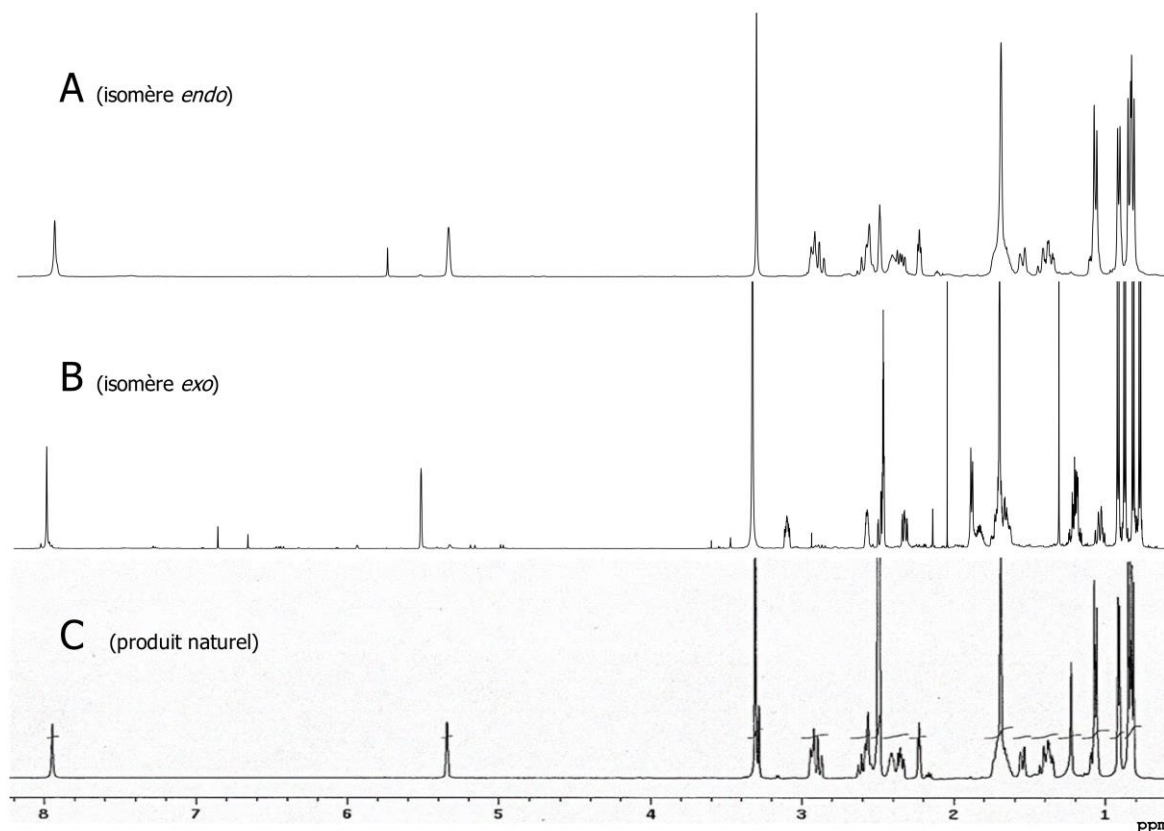


Figure 78. Spectres ^1H RMN de (A) **4** ; (B) **130** ; (C) la **périconiasine G** isolée par Dai. Il est possible de réaliser une superposition des spectres de **4** et de la périconiasine G isolée par Dai. © ^[110]

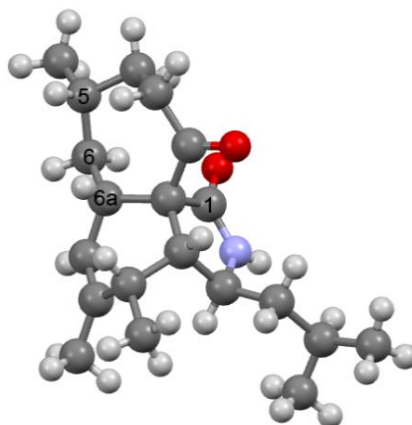


Figure 79. Structure cristallographique aux rayons X de **4**.

2.3 Révision de la structure **34** décrite par Dai

Les raisons de cette mauvaise assignation tiennent en deux points. Tout d'abord, dans leur publication, Dai *et al.* se servent d'une corrélation NOESY des protons C-7-C-6 puis C-6-C-5 pour attribuer la stéréochimie relative du proton en C-5 (**Figure 80A**). Or, le signal du proton

C-5 se superpose aux signaux des protons en C-4, C-12, 8-CH₃, ce qui rend donc une attribution correcte hasardeuse. Au mieux, nous distinguons une corrélation du proton en C-5 avec celui en C-6a et non C-6 (ces deux derniers signaux sont presque superposés).

De plus, une prédiction de dichroïsme circulaire est réalisée sur la structure **34** et son énantiomère **131** (Figure 80B). Or seul le méthyle en C-5 est différent. Nous n'aurions donc pu attendre du spectre ECD calculé de la périconiasine G que des changements mineurs. En outre, **34** et **4** possèdent tous deux une rotation positive.

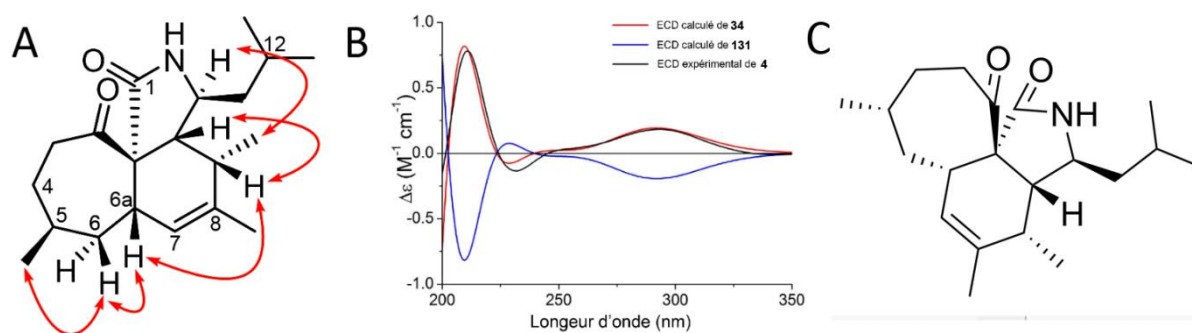


Figure 80. (A) Corrélations ¹H-¹H NOESY telles que décrites par Dai ; (B) Spectres ECD calculés de **34** et **131**, son énantiomère, et spectre expérimental de dichroïsme circulaire du composé naturel **4** © ^[110] ; (C) structure révisée de la périconiasine G (**4**).

3. TESTS BIOLOGIQUES

Nous cherchons, au Muséum National d'Histoire Naturelle, à comprendre le rôle des molécules naturelles dans le mutualisme plante-champignon, en tant que signaux chimiques ou comme mécanismes de défense chimique pour lutter contre d'éventuels agresseurs.^{[187],[188]} Dans le monde microbien, l'observation de tels phénomènes a conduit à la découverte de nombreux médicaments. Ainsi, nous avons désiré valoriser les composés synthétisés dans le cadre de notre projet par divers tests biologiques pertinents.

3.1 Comportement des cellules HeLa face à des analogues de la périconiasine C¹

Comme Stürzl le met en évidence,^[189] un cytosquelette perturbé se caractérise par l'absence de fibres de stress (mélanges d'actine et de myosine responsables de la contractilité des cellules) et adopte la forme de petites structures granulaires dispersées dans le cytoplasme (**Figure 81**).

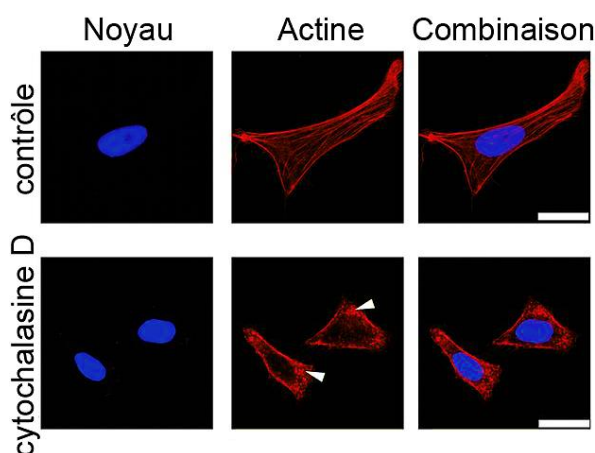


Figure 81. Cellules HeLa non traitées, traitées avec la cytochalasine D (0.2 μ M, 30 min, 37°C), après quoi le cytosquelette d'actine a immédiatement été marqué par une phalloïdine fluorescente (Alexa Fluor 546-phalloïdine). Le noyau est marqué avec du DAPI. © ^[189]

Un premier criblage nous a permis de sélectionner 7 composés d'intérêt parmi ceux synthétisés en section 1.2.9 pour une étude phénotypique de cellules HeLa. Un marquage au DAPI a permis de révéler les noyaux ; une phalloïdine couplée à un fluorophore a mis en évidence les réseaux d'actine tandis qu'un marquage Mitotracker® a coloré les mitochondries (**Figure 82**). Nos résultats étant toujours en cours d'interprétation, nous ne les rapporterons que brièvement ici (**Figure 83**), sans les discuter.

¹ Tests réalisés dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut Curie par le Dr. Elaine Del Nery Santos.

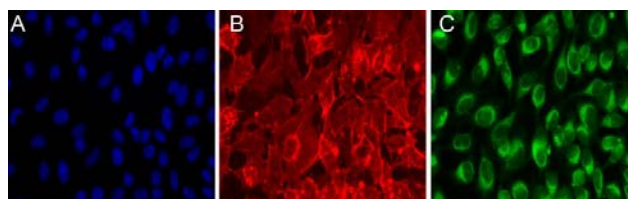


Figure 82. Marquages réalisés sur des cellules Hela non traitées, par (A) du DAPI ; (B) de la phalloïdine fluorescente ; (C) le Mitotracker®.

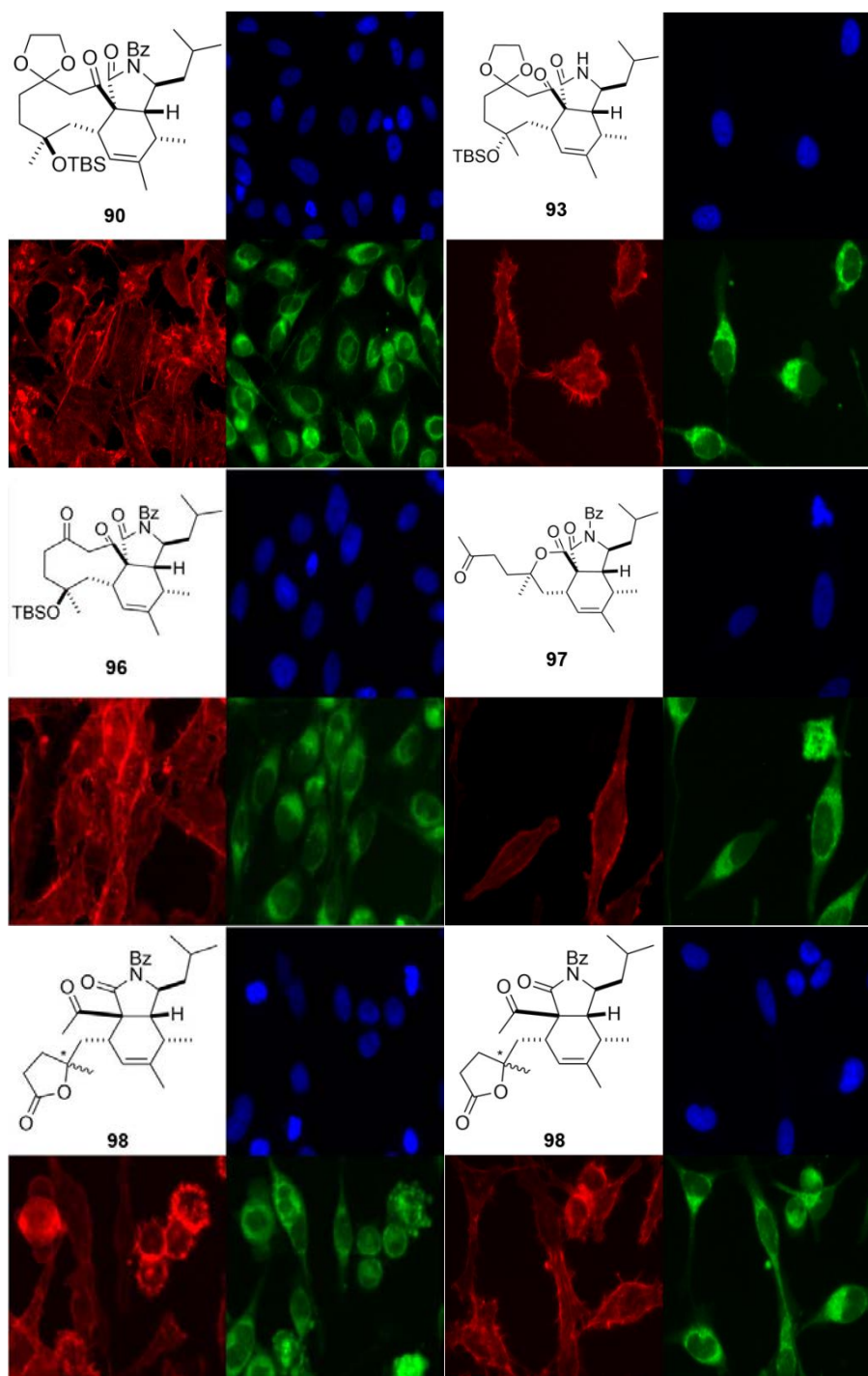


Figure 83. Photographies des cellules Hela soumises à une incubation avec nos différents analogues (5 μ M, 37°C).

D'autre part, des tests de cytotoxicité ont été réalisés sur les mêmes cellules. Si le produit de la réaction IMDA **90** ou son analogue *O*-cétal déprotégé **96** ne se sont pas montrés particulièrement toxiques (**Figure 85**), nous avons néanmoins constaté une toxicité spectaculaire du composé **132** *N*-débenzoylé, à 5 μ M (**Figure 84**). Plus intéressant encore, la configuration de la position C-7 semble jouer un rôle déterminant puisque **93**, son diastéréoisomère à cette position, a démontré une toxicité d'un ordre 10 fois plus faible. Les diastéréoisomères **104** et **105** sont, quant à eux, d'une toxicité comparable à celle du DMSO.

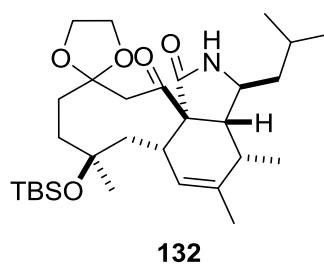


Figure 84. Composé *N*-débenzoylé **132** provenant de **90**

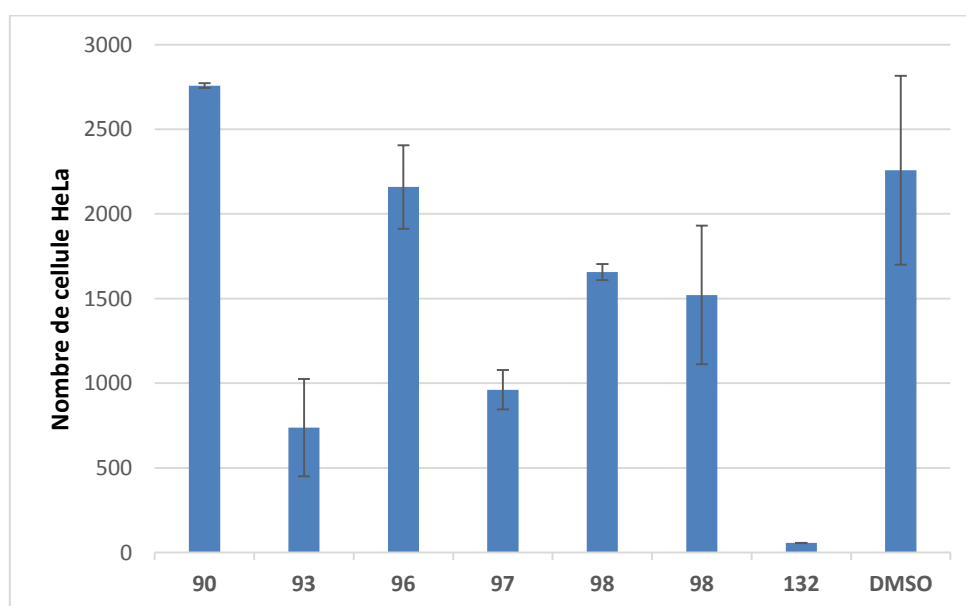


Figure 85. Comptage du nombre de cellules HeLa après traitement avec les différents composés (5 μ M, 37°C). L'expérience a été réalisée en duplicata.

3.2 IC₅₀ d'analogues de la périconiasine C face à des cellules MDA-MB-231²

Pour finir, nous avons réalisé des tests de cytotoxicité de 4 analogues sur des cellules MDA-MB-231, une lignée cancéreuse mammaire métastatique triple négative (négative pour

² Tests réalisés au Centre de Recherche de Saint Antoine, UMR S938, par Ambre Dezaire, doctorante sous la supervision du Dr. Alexandre Escargueil.

les récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et au récepteur de l'« *human Epidermal growth factor* »). Nous avons découvert d'excellentes toxicités pour 3 de ces composés (**Tableau 17**) et notamment pour **132** (IC_{50} 0.213 μ M).

Tableau 17. IC_{50} des cellules MDA-MB-231 après 5 jrs de culture

Composé	IC_{50} (μ M)*
93	1.31
97	2.4
98	> 2.5
132	0.213

* étude réalisée en duplicata

3.3 Comportement des bactéries Gram-positives *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus* en présence de la périconiasine G³

Deux antibiogrammes ont été réalisés avec la périconiasine G (1.0 mg.mL⁻¹) sur les bactéries gram-positives *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus*. Nous n'avons découvert aucune activité pour *Micrococcus luteus* et avons constaté un halo trop faible pour être significatif dans le cas de *Staphylococcus aureus* (**Figure 86**).

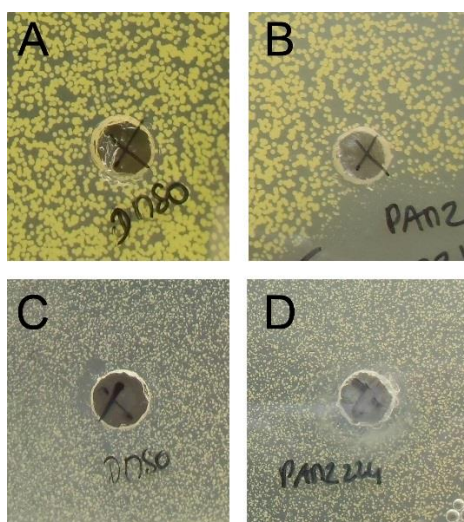


Figure 86. Antibiogrammes. (A) contrôle : DMSO + *Micrococcus* ; (B) périconiasine G (1.0 mg.mL⁻¹) + *Micrococcus* ; (C) contrôle : DMSO + *Staphylococcus aureus* ; (D) périconiasine G (1.0 mg.mL⁻¹) + *Micrococcus*.

³ Tests réalisés à l'UMR 7245, laboratoire des Molécules « Molécules de Défense et de Communication dans les Écosystèmes Microbiens et Chimie des Produits Naturels Fongiques », par Christine Bailly.

3.4 Germination, croissance et sporulation du champignon *Botrytis cinerea* en présence de la périconiasine G⁴

Nous décrivons également ici une étude de biologie écologique pertinente sur le phytopathogène fongique *Botrytis cinerea* responsable de la « pourriture grise » qui sévit dans les régions tempérées et subtropicales.^[190] De par son exceptionnelle capacité de croissance et sa large gamme de plantes hôtes (**Figure 87**), l'on retrouve ce champignon pratiquement sur toutes les cultures humaines.



Figure 87. Photographies du champignon *Botrytis cinerea* infectant (A) une poire d'Anjou, (B) une fraise, (C) du raisin. © ^{[191],[192],[193]}

Nos résultats montrent que **4** est capable de retarder la croissance de l'hyphe de *Botrytis cinerea* du tout en diminuant sa sporulation sans affecter la germination ultérieure du spore ou la morphologie du champignon. Ces résultats préliminaires mettent en valeur les avantages potentiellement apportés par les cytochalasines pour l'endophyte *Periconia sp.* F-31 et sa plante hôte *Annona muricata* vis-à-vis des phytopathogènes.

En effet, dans le but de mettre en lumière le rôle protecteur potentiel de la périconiasine G (**4**), nous avons conduit trois tests d'inhibition de (i) la germination du spore, (ii) la croissance de l'hyphe et (iii) la sporulation de *Botrytis cinerea*. Nous avons découvert que le nombre de spores germés en présence ou absence du composé **4** (30 μM) étaient identiques. En revanche, si le taux de croissance de l'hyphe était identique au contrôle à partir de 12 heures, un retard de croissance a été observé dans les premières heures après germination (**Figure 88**). Nous avons également constaté une diminution du nombre de spores produits par le mycélium après 4 jours de cultures ($5.79 \cdot 10^5$ spores.mL⁻¹ contre $22.02 \cdot 10^5$ spores.mL⁻¹, $p < 0.001$). Des études morphologiques du champignon et des structures réservées à sa production de spores asexuées n'ont, en outre, révélé aucune anomalie. De plus amples études mécanistiques seront

⁴ Tests réalisés dans l'UMR 7245, laboratoire des Molécules « Molécules de Défense et de Communication dans les Ecosystèmes Microbiens et Chimie des Produits Naturels Fongiques », par Laura Guedon, en collaboration avec le Dr. Caroline Kunz.

néanmoins nécessaires à la compréhension de ce phénomène, dont on suppose qu'il implique une interaction avec l'actine, protéine d'importance dans la croissance de l'hyphe fongique.^[194]

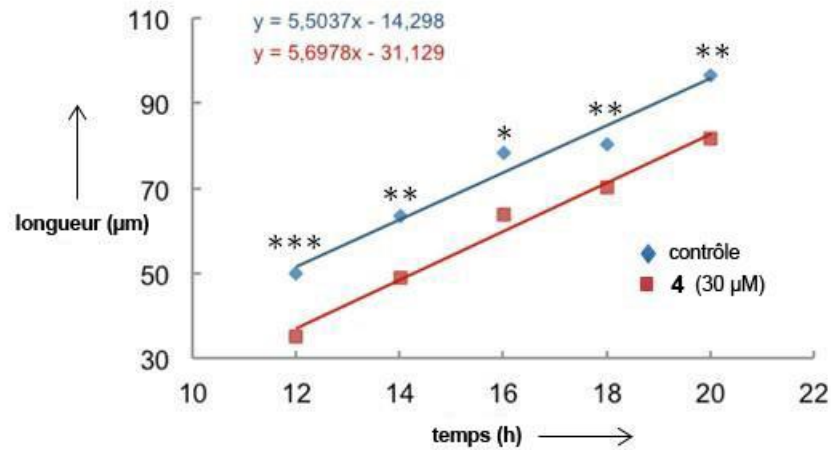
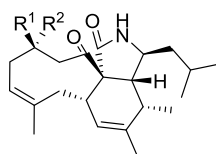


Figure 88. Étude de la longueur de l'hyphe de *B. cinerea* en fonction du temps d'incubation, montrant un retard de 3h entre absence (contrôle, EtOH) et présence de 4 (30 µM, concentration finale). L'éthanol n'a eu aucun effet sur la germination (nd.). Les courbes de régression linéaire et leurs coefficients sont indiqués. * p < 0.05; ** p < 0.01; ***p < 0.001 (n = 2).

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

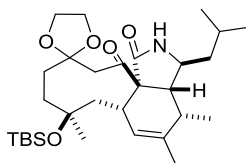
CONCLUSIONS

Les cytochalasines sont une famille de molécules intéressantes d'un point de vue structural et biologique. L'objectif du travail présenté dans cette thèse a été la synthèse totale des périconiasines A-C (**1-3**) et G (**4**) avec l'élaboration du système tricyclique 9/6/5 et 7/6/5, respectivement, à travers une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA).



periconiasine A (**1**), R¹=H, R²=OH
periconiasine B (**2**), R¹=OH, R²=H
periconiasine C (**3**), R¹=R²=O

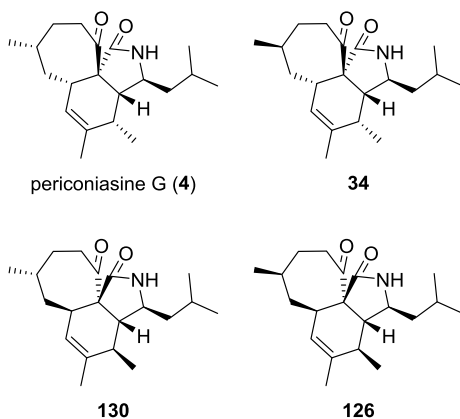
Dans le premier chapitre réservé à la discussion de nos résultats, une approche vers la synthèse totale des périconiasines A-C a été présentée, culminant avec l'obtention des produits de la réaction IMDA (14 étapes, 8 % de rendement total). Si nous n'avons malheureusement pas réussi à achever la synthèse totale de **1-3**, nous avons néanmoins obtenu une bibliothèque de composés structuralement intéressants car proches de certaines molécules naturelles (notamment l'*épi*-périconiasine C) ce qui nous a permis de réaliser des tests biologiques sur des cellules HeLa et MDA-MB-231. Ainsi, le composé **132** s'est démarqué par sa cytotoxicité élevée à faible concentration (5 μ M) et fera l'objet de plus amples études.



132

Dans le deuxième chapitre, nous avons effectué la synthèse totale de la périconiasine G (14 étapes, 5 % de rendement total) ainsi que 3 autres de ses isomères, avec une révision de la structure décrite par Dai *et al.* Notre stratégie reprenait nombre d'étapes optimisées pour la synthèse des périconiasines A-C ce qui offre une base synthétique généralisable pour l'accès à d'autres cytochalasines.

Notre approche a ensuite fourni assez de matériel pour conduire plusieurs études biologiques sur les bactéries gram-positives *Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus* et l'ascomycète *Botrytis cinerea* afin de cerner le rôle de **4** dans la Nature. Si son action sur les premières s'est révélée limitée, nous avons constaté une réduction significative de la sporulation du second avec un retard de la croissance de l'hyphe à 30 μ M de **4**, démontrant donc une spécificité antifongique de la molécule. Dans un contexte écologique, ces observations mettent en valeur l'avantage dont le champignon endophyte *Periconia sp.* F31 et sa plante-hôte pourraient tirer vis-à-vis d'éventuels phytopathogènes, supportent donc l'importance des composés chimiques dans les mutualismes plante-champignon et ouvrent de nouvelles opportunités dans le combat contre les maladies fongiques en agriculture.



PERSPECTIVES

Chemin rétrosynthétique alternatif de la périconiasine C

Pour notre synthèse de la périconiasine C, nous avons initialement prévu la déshydratation tardive d'un alcool tertiaire pour former l'alcène Z. Malheureusement, les diverses tentatives de déprotection dudit alcool ont chaque fois conduit à la formation de composés secondaires majoritaires. Pour parer à ce problème, nous avons donc envisagé d'effectuer l'insertion précoce de la double liaison Z du cycle à 9 chaînons, ce qui nous amène à réviser en partie notre stratégie rétrosynthétique initiale. Cette fois, le polycétide imidazolide **133** servirait à l'assemblage du précurseur linéaire **51** de la réaction IMDA (**Figure 89**). Le diène serait inséré grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura entre l'acide boronique **77** et le dérivé iodé originaire d'une réaction de Takai avec l'aldéhyde **135**. Ce dernier serait obtenu après une condensation de Claisen sur la lactone **134**, puis l'oxydation de l'alcool primaire résultant. Enfin, une oxydation de Baeyer-Villiger de la 4-méthyl-hexanone commerciale, une réaction de sélénation/élimination, puis la migration de l'alcène vers la position C-3-C-4 permettrait, d'après les règles de Baldwin, l'obtention de la lactone **134**.

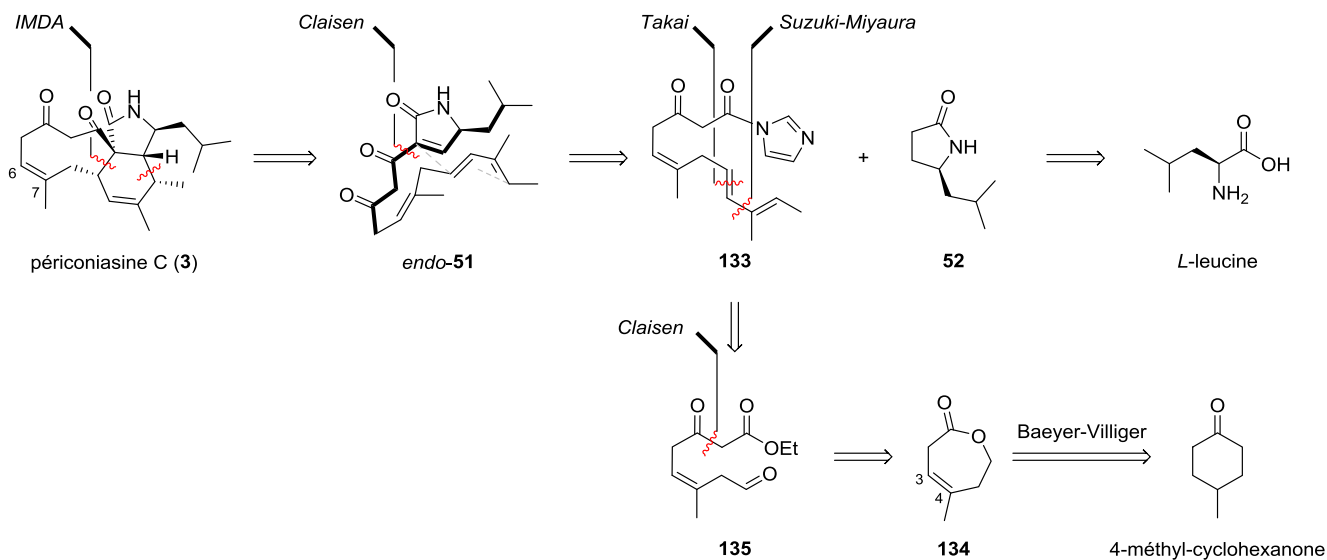


Figure 89. Chemin rétrosynthétique modifié de la périconiasine C, impliquant notamment l'insertion précoce de l'alcène Z en C-6-C-7.

Ainsi, des travaux préliminaires nous ont permis de réaliser la synthèse du composé **143** (**Figure 90**).⁵ Nous avons débuté par une réaction de Baeyer-Villiger sur la 4-méthylcyclohexanone commerciale en présence de *m*-CPBA et NaHCO₃ dans le DCM avec des rendements quantitatifs. Une séléation de la position α de la lactone **136** à -78°C dans le THF a permis ($\tau = 36\%$),^[195] après une oxydation/élimination du composé **137** grâce à un mélange H₂O₂/pyridine, d'obtenir la lactone insaturée **138** ($\tau = 78\%$). Une déconjugaison de la double liaison grâce au DBU a donné l'isomère **134** avec de bons rendements ($\tau = 89\%$)^{[196],[197]} installant par conséquent la future insaturation *Z* du produit naturel. Enfin, l'addition de l'anion lithié de l'acétate de *tert*-butyle (plutôt que l'acétate d'éthyle propice à l'autocondensation) sur la fonction lactone de **134** a permis d'ouvrir le cycle et d'obtenir l'alcool primaire **139** avec de bons rendements ($\tau = 65\%$).^[198] Une protection préliminaire de la cétone par un 1,3-dioxolane avec des rendements médiocres ($\tau = 28\%$), puis l'oxydation de l'alcool **140** résultant dans le DCM grâce au DMP a généré l'aldéhyde **141** ($\tau = 80\%$), précurseur d'une réaction de Takai dans les conditions d'Evans qui a elle-même fourni des rendements corrects et une bonne sélectivité ($\tau = 60\%$, *E/Z*=8:1). Enfin, un couplage de Suzuki-Miyaura entre le dérivé iodé **142** et l'acide boronique **77** a généré le diène **143** avec des rendements modérés ($\tau = 46\%$).

⁵ Synthèse réalisée à l'UMR 7245 par Kajetan Bijouard, étudiant en M1, en collaboration avec le Dr. Sébastien Prévost.

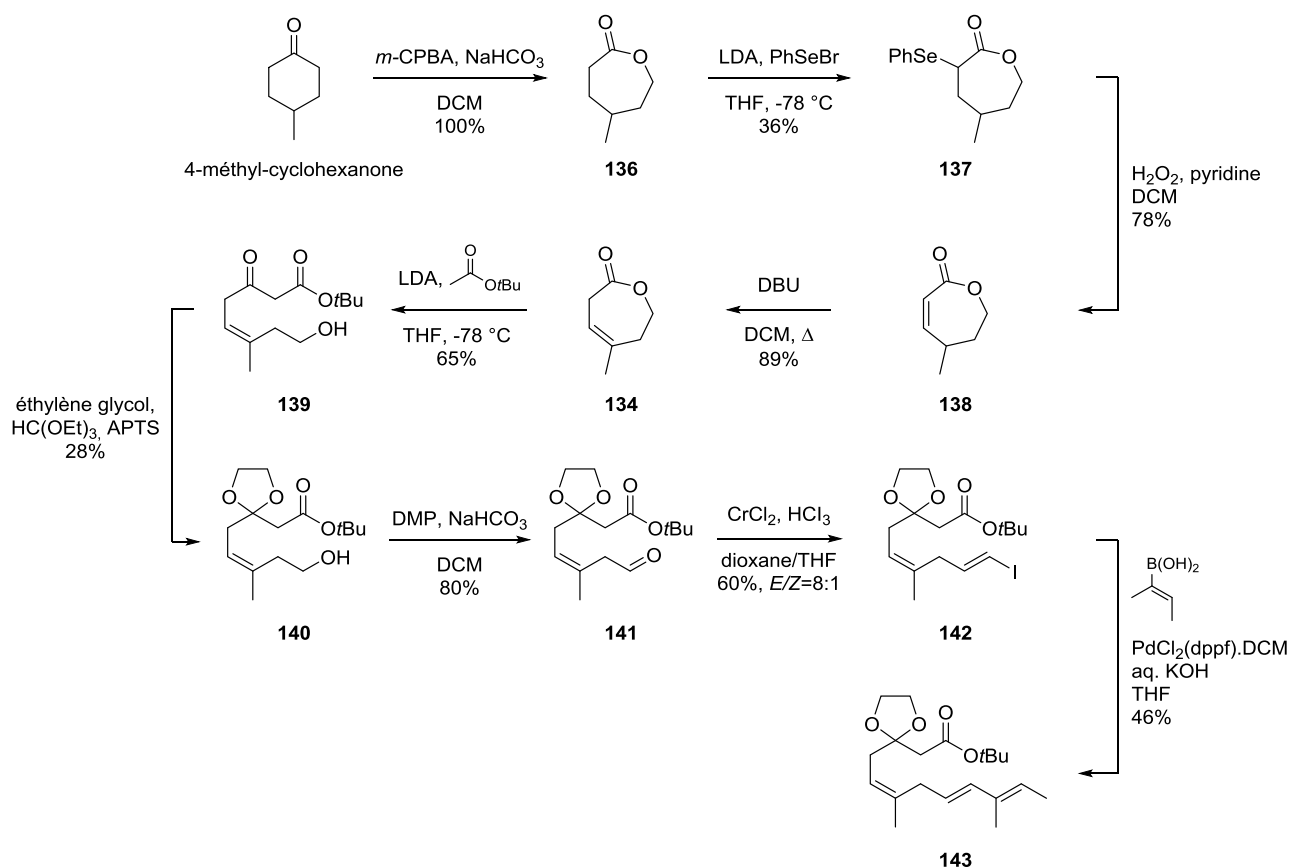
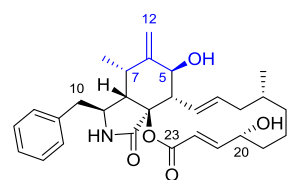


Figure 90. Synthèse préliminaire vers la périconiasine C

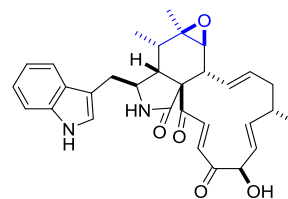
Ces résultats sont encourageants, d'autant que la suite de la synthèse intègre des réactions déjà optimisées au laboratoire. Ainsi, nous prévoyons que les périconiasines A-C seront bientôt à notre portée et disponibles pour d'éventuels tests en rapport avec l'écologie chimique.

Réactions d'oxydation du motif isoindolone

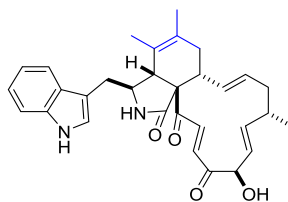
D'autre part, nous souhaiterions effectuer plusieurs réactions d'oxydation de l'alcène de la périconiasine G et de ses isomères afin d'installer les différents motifs retrouvés sur les cytochalasines naturelles décrites ci-dessous (en bleu, **Figure 91**) et notamment l'alcène en C-6-C-12 avec l'alcool en C-5 de la cytochalasine B.^{[160],[199]} Les composés alors obtenus serviraient à une étude de relation structure-activité ultérieure.



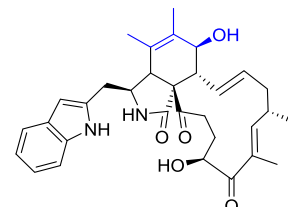
cytochalasine B (CB)



chaetoglobosine A (5)



chaetoglobosine B (6)



chaetoglobosine E (8)

Figure 91. Exemples des divers motifs d'oxydation du cœur isoindolone des cytochalasines naturelles

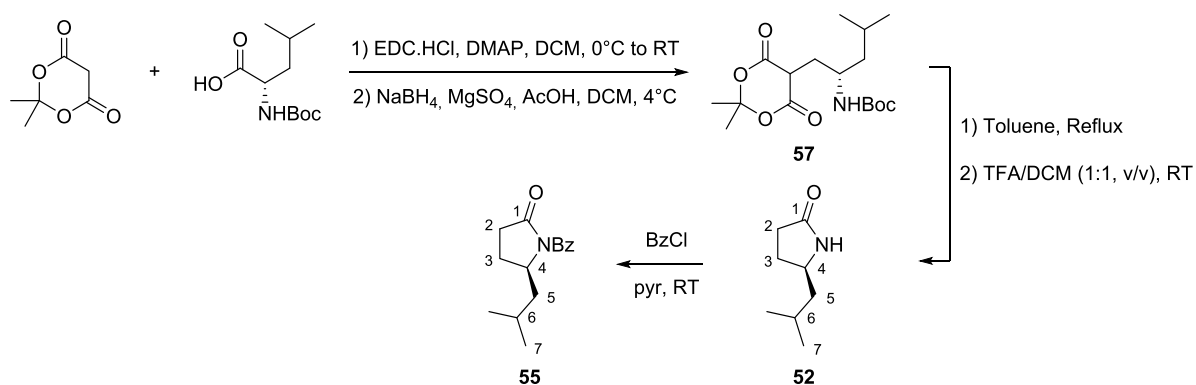
EXPERIMENTAL PART

General Information

All reactions were carried out in oven-dried vessels under an atmosphere of argon and in anhydrous solvents unless stated otherwise. Dry solvents: toluene, THF and 1,4-dioxane were distilled in the presence of sodium/benzophenone couple before use; dichloromethane was distilled over calcium hydride ; chloroform was washed with water, distilled over CaCl₂. Commercial methanol, ethanol, acetone (HPLC grade) and anhydrous acetonitrile (Sigma, AcroSealTM) were used directly. Other reagents were commercially available and used without further purification. Organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporator. Reactions were monitored by TLC on Merck silica gel 60-F₂₅₄ aluminium sheets (ref.1.05554.0001), using UV absorption then vanillin-H₂SO₄ (1% vanillin in ethanol + 2% H₂SO₄), basic permanganate (1% KMnSO₄ + 15% Na₂CO₃ in water) or ninhydrine (0.25% ninhydrine in ethanol + 3% ACOH) as staining system. The products were purified over silica gel column chromatography (Geduran silica gel Si 60, 40-63 µm). NMR spectra were recorded on a Bruker 400 MHz Avance III or Bruker 600 MHz Avance III spectrometer. Chemical shifts (δ) are quoted in ppm with internal calibration from residual solvent peak (CDCl₃:7.26, 77.0 ppm; DMSO-*d*₅: 2.50, 39.5 ppm for ¹H and ¹³C NMR, respectively). All coupling constants (*J*) are quoted in Hertz. The following abbreviations are used to designate multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad). Mass spectra (*m/z*) and High resolution spectra (HR-MS) were measured on an Applied Biosystem QSTAR Pulsar-I spectrometer, using electrospray ionization. Infrared spectra were recorded on a Shimadzu 84000S FTIR spectrometer. Specific rotations were recorded on a Perkin Elmer 341 polarimeter at 20°C. Melting points were measured on a Büchi B-545 apparatus. Single crystals of **4** formed from slow evaporation using diethyl ether. Single crystals of **90** formed from slow evaporation using cyclohexane and EtOAc. X-ray diffraction data were obtained on a Rigaku Rapid II diffractometer equipped with a rotating anode mm007 HF generator and Osmic mirrors (Cu Kα radiation, λ = 1.54187 Å) using ω-scans. Data were indexed, integrated and scaled using CrystalClear.^[200] They were also corrected for polarization, Lorentz and absorption effects (CrystalClear). The structure was solved with the ShelXT^[201] structure solution program using Direct Methods and refined with the ShelXL^[201] refinement package using Least Squares minimization. All non-hydrogen atoms were refined with

anisotropic displacement parameters and H atoms have been added geometrically and treated as riding on their parent atoms.

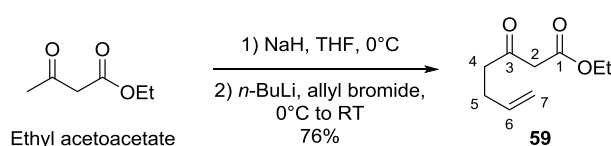
I: Experimental procedures and spectroscopic data toward synthesis of periconiasin C



Synthesis of (R)-N-benzoyl-4-isobutylpyrrolidinone 55: Synthesis of **55** was improved following the method reported by Smrcina.^[120]

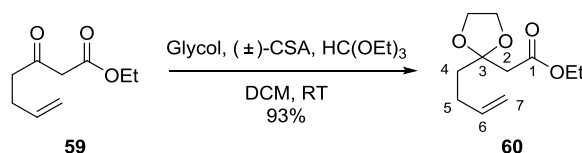
N-Boc-L-leucine (7.0 g, 30 mmol, 1.0 equiv), Meldrum's acid (4.36 g, 30 mmol, 1.0 equiv) and DMAP (7.4 g, 61 mmol, 2.0 equiv) were dissolved in dry dichloromethane (300 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and EDC·HCl (11.6 g, 61 mmol, 2.0 equiv) was added portionwise over 30 minutes. The mixture was allowed to slowly warm up to room temperature and was stirred overnight. The reaction mixture was washed with 5% KHSO₄, brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. *R_f* (EtOAc:MeOH:AcOH, 95:3:2) = 0.55. The crude coupling product **56** was dissolved in dry DCM (300 mL) and MgSO₄ was added. The mixture was cooled to 0 °C and AcOH (26 mL, 98%, 15 equiv) was added. Then, NaBH₄ (5.73 g, 0.15 mol, 5.0 equiv) was added portionwise while stirring; a vigorous gas release was observed. The reaction mixture was left in the refrigerator (4°C) for two days. Brine was added and the mixture was stirred in air for 10 minutes. When no further hydrogen release was observed, the mixture was filtered and then washed with brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. Purification over silica gel chromatography with DCM and MeOH as eluents (98:2) afforded **57** as a yellow oil (8.69 g, 84 % over two steps). Product **57** (8.69 g, 25 mmol) was refluxed in toluene (360 mL) overnight. Solvent was evaporated and the crude product was used in the next deprotection step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 – 4.09 (m, 1H, 4-H), 2.58 (ddd, *J* = 17.7, 11.4, 9.1 Hz, 1H, 2-H), 2.40 (ddd, *J* = 17.7, 9.3, 2.3 Hz, 1H, 2-H), 2.16 – 2.00 (m, 1H, 3-H), 1.81 – 1.70 (m, 1H, 3-H), 1.65 – 1.61 (m, 1H, 6-H), 1.61 – 1.56 (m, 1H, 5-

H), 1.52 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.40 (td, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H, 5-H), 0.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, 7-H), 0.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (C-1), 150.0 (CO₂C(CH₃)₃), 82.8 (CO₂C(CH₃)₃), 56.8 (C-4), 42.6 (C-5), 31.3 (C-2), 28.2 (CO₂C(CH₃)₃), 25.4 (C-6), 24.0 (C-7), 22.8 (C-3), 21.6 (6-CH₃). A mixture of DCM and TFA (1:1, v/v, 2 mL/mmol) was added to the crude *N*-Boc-pyrrolidinone **58** at room temperature. The reaction was allowed to stir for exactly 4 hours. A saturated solution of NaHCO₃ was carefully added until pH reached neutrality. The mixture was extracted with DCM (3 x 20 mL), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford pure pyrrolidinone **52** as a yellow solid (3.07 g, 86 % over two steps). *R_f* (DCM:MeOH, 95:5) = 0.22; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (br, NH), 3.64 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 2.28 – 2.20 (m, 2H, 5-H), 2.20 – 2.09 (m, 1H, 6-H), 1.64 – 1.53 (m, 2H, 2-H), 1.31 (dtd, *J* = 21.0, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 2H, 3-H), 0.85 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, 7-H), 0.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.8 (C-1), 52.9 (C-4), 46.0 (C-5), 30.5 (C-2), 27.7 (C-3), 25.1 (C-6), 22.9 (C-7), 22.4 (6-CH₃). Benzoyl chloride (2.1 mL, 18 mmol, 2.0 equiv) was added to the pyrrolidinone **52** (1.28 g, 9.1 mmol, 1.0 equiv) in pyridine (22.7 mL) and the orange solution stirred at room temperature for 6 hours. Et₂O was added, the pyridinium hydrochloride was filtered through celite and the solution was concentrated under reduced pressure. Chromatography of the residue using DCM and cyclohexane (gradient elution, 7:3 to 1:0) as eluents gave the title compound **55** as a white solid (1.76 g, 79%). [*α*]_D²⁰ +164.9 (c 0.43, CHCl₃; litt. +207, c 0.2, CHCl₃),^[178] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.55 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *m*-H_{Ar}), 4.54 (ddt, *J* = 10.0, 8.0, 4.1 Hz, 1H, 4-H), 2.74 – 2.60 (m, 1H, 2-H), 2.49 (ddd, *J* = 17.8, 9.3, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 2.27 (ddd, *J* = 17.3, 12.8, 8.2 Hz, 1H, 3-H), 1.91 – 1.79 (m, 1H, 3-H), 1.84 – 1.78 (m, 1H, 5-H), 1.76 – 1.65 (m, 1H, 6-H), 1.42 (ddd, *J* = 13.0, 9.9, 4.5 Hz, 1H, 5-H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 7-H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (C-1), 171.0 (CO_{Ar}), 135.1 (*i*-C_{Ar}), 132.1 (*p*-C_{Ar}), 129.0 (*o*-C_{Ar}), 128.0 (*m*-CH_{Ar}), 56.5 (C-4), 42.8 (C-5), 32.0 (C-2), 25.3 (C-6), 23.9 (C-7), 23.7 (C-3), 21.7 (6-CH₃).



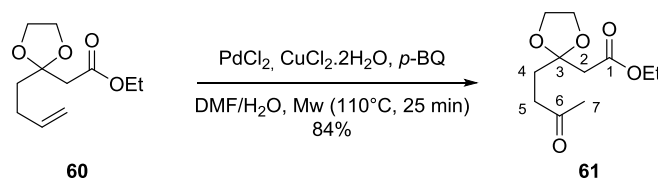
Synthesis of ethyl 3-oxohept-6-enoate 59: Synthesis of **59** was performed following the method reported by Allemann:^[121]

To a stirred suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 3.5 g, 87 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous THF (0.33 M, 264 mL) was added ethyl acetoacetate (10.0 mL, 79 mmol, 1.0 equiv) dropwise at 0°C. After 30 min, *n*-BuLi (2.5 M, 54 mL, 0.14 mol, 1.7 equiv) was added over 10 min, during which time the colorless solution gradually turned yellow. This was stirred for an additional 10 min at 0°C and allyl bromide (7.5 mL, 87 mmol, 1.1 equiv) was added. The clear solution turned to a cloudy yellow suspension and the mixture was allowed to warm to room temperature. After 3.5 hours, NH₄Cl was carefully added. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 30 mL), washed with brine (30 mL). The ethereal extracts were dried over Na₂SO₄ then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel with *n*-pentane and Et₂O as eluents (9:1) gave desired product **59** (10.23 g, 76%) as a volatile yellow liquid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.03 (s, OH enol), 5.72 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, 6-H), 4.96 (ddd, *J* = 17.2, 3.3, 1.6 Hz, 1H, 7-H), 4.90 (ddd, *J* = 10.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 3.36 (s, 2H, 2-H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4-H), 2.32 – 2.20 (m, 1H, 5-H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.9 (C-3), 167.1 (C-1), 136.6 (C-6), 115.4 (C-7), 61.3 (CH₃CH₂O), 49.3 (C-2), 41.9 (C-4), 27.3 (C-5), 14.0 (CH₃CH₂O). Data were in agreement with reported product.^[202]

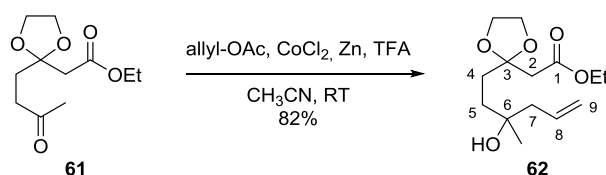


Synthesis of ethyl 2-(2-(but-3-en-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 60: To a solution of the β-ketoester **59** (10.2 g, 60 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (500 mL) was added ethylene glycol (50 mL, 0.9 mol, 15 equiv) and HC(OEt)₃ (30 mL, 0.18 mol, 3.0 equiv). (±)-CSA (37.7 g, 0.16 mol, 2.7 equiv) was added all at once and the resulting solution was stirred at room temperature for 22 hours, after which sat. aqueous NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL). Organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Silica gel chromatography with *n*-pentane and Et₂O as eluents (8:2) afforded pure product **60** (11.9 g, 93%) as a volatile yellow liquid. *R_f*(*n*-pentane:EtOAc, 9:1) = 0.37; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (ddt, *J* = 16.8, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H, 6-H), 5.02 (ddd, *J* = 17.1, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H, 7-H), 4.94 (dd, *J* = 10.2, *J* = 1.6 Hz, 1H, 7-H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.04 – 3.93 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.65 (s, 2H, 2-H), 2.24 – 2.11 (m, 2H, 5-H), 1.96 – 1.87 (m, 2H, 4-H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C-1), 138.3 (C-6), 114.6 (C-7), 109.2 (C-3), 65.3 (3-OCH₂CH₂), 60.7

(CH₃CH₂O), 42.9 (C-2), 37.0 (C-4), 27.9 (C-5), 14.3 (CH₃CH₂O). Data were in agreement with reported product.^[203]

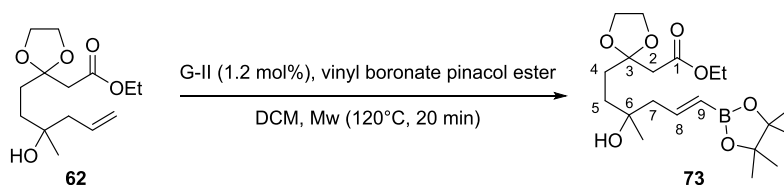


Synthesis of ethyl 2-(2-(3-oxobutyl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 61: A 30 mL sealed tube equipped with a Teflon-coated stirring bar was charged with palladium(II) chloride (10 mol %), copper(II) chloride dihydrate (20 mol %) and *p*-benzoquinone (432 mg, 4 mmol, 1.0 equiv). DMF (12 mL) was added, followed by water (3.3 mL). A solution of the alkene **60** (850 mg, 4 mmol, 1.0 equiv) in DMF (2 mL) was added all at once and the round-bottom flask was rinsed with (2.7 mL) of DMF. The reactor (air atmosphere) was irradiated with microwaves at 850 W until the temperature reached 110 °C for 25 minutes (the pressure reached a maximum of 1.7 bars), whereupon the reaction was cooled to 55 °C with an air flow. The red mixture was extracted with Et₂O (4 x 20 mL), EtOAc (2 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine (20mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to obtain crude product. Silica gel chromatography, using cyclohexane and Et₂O as eluents (gradient elution, 4:6 to 3:7) afforded a mixture of the expected ketone and hydroquinone, the latter being precipitated by addition of DCM. Filtration over celite afforded pure oxidized product **61** as a pale yellow oil (1.53 g, 84 %). **R_f** (*n*-pentane:EtOAc, 7:3) = 0.3; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.02 – 3.90 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.62 (s, 2H, 2-H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 5-H), 2.19 – 2.15 (m, 2H, 4-H), 2.14 (s, 3H, 7-H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 208.2 (C-6), 169.3 (C-1), 108.7 (C-3), 65.2 (3-OCH₂CH₂), 60.8 (CH₃CH₂O), 43.0 (C-2), 38.0 (C-5), 31.8 (C-4), 29.7 (C-7), 14.3 (CH₃CH₂O); **IR (film)** 2899 (m), 1732 (s), 1709 (C=O, s), 1435 (w), 1371 (w), 1223 (m), 1109 (m), 1055 (m), 1035 (m), 951 (w).; **HRMS** (ESI) for C₁₁H₁₈O₅Na (M+Na⁺): *calcd.* 253.1046, *found* 253.1042.



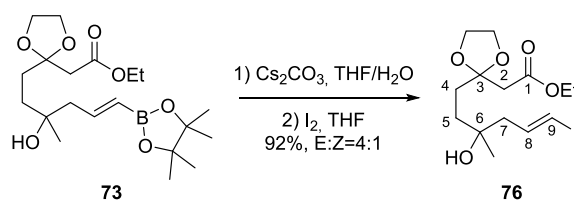
Synthesis of ethyl 2-(2-(3-hydroxy-3-methylhex-5-en-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 62: To a mixture of the ketone **61** (6.07 g, 26 mmol, 1.0 equiv), cobalt(II) chloride (3.42 g, 26

mmol, 1.0 equiv) and activated zinc (3.45 g, 53 mmol, 2.0 equiv) in CH₃CN (0.5 M, 52.7 mL) were added sequentially allyl acetate (8.5 mL, 79 mmol, 3.0 equiv) and TFA (491 μL, 6.3 mmol, 0.24 equiv) dropwise. The deep blue mixture turned gradually brown and was sonicated a few seconds to dissolve the dark aggregate appearing. After 19 hours, Et₂O was added and the pink precipitate was filtered through a small pad of celite, eluting with Et₂O. The solvent was evaporated and the crude product was purified by silica gel chromatography using first DCM as eluent to remove remaining ketone and undesired side products, and then Et₂O to collect the pure homoallylic alcohol **62** (5.86 g, 82 %) as a pale yellow oil. *R_f* (Et₂O, 100 %) = 0.51; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (ddt, *J* = 17.6, *J* = 10.3, 7.5 Hz, 1H, 8-H), 5.16 – 5.06 (m, 2H, 9-H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.04 – 3.94 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.65 (s, 2H, 2-H), 2.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 7-H), 1.97 – 1.90 (m, 2H, 4-H), 1.77 (s, OH), 1.58 (td, *J* = 7.2, *J* = 3.8 Hz, 2H, 5-H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.16 (s, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C-1), 134.1 (C-8), 118.8 (C-9), 109.5 (C-3), 71.7 (C-6), 65.2 (OCH₂CH₂), 60.7 (CH₃CH₂O), 46.6 (C-7), 42.7 (C-2), 35.2 (C-5), 31.9 (C-4), 26.79 (CH₃-C-6), 14.31 (OCH₂CH₂); IR (film) 3055 (m), 2985 (m), 1732 (m), 1419 (w), 1373 (w), 1265 (m), 1095 (w), 1037 (w), 895 (w), 736 (s), 705 (m), 486 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₁₄H₂₄O₅Na (M+Na⁺): *calcd.* 295.1515, *found* 295.1514.



Synthesis of ethyl (*E*)-2-(2-(6-hydroxy-6-methyl-9-pinacol-hex-8-en-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate **73:** A 6 mL sealed tube equipped with a Teflon-coated stirring bar was charged with olefin **62** (227 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv) and Grubbs II catalyst (1.2 mol %). After addition of DCM (2 mL), pinacol vinylboronate ester (352 μL, 2.1 mmol, 2.5 equiv) was added all at once and the reactor was irradiated with microwaves at 850 W until the temperature reached 120 °C for 20 minutes (the pressure reached a maximum of 6.7 bars), whereupon the reaction was cooled to 40 °C with an air flow. The dark green mixture was then reduced in volume and directly purified under a pad of silica gel with DCM to remove major impurities and Et₂O to collect pure enough (according to ¹H NMR) cross-coupling compound **73** (332 mg) as a dark green oil. *R_f* (Et₂O, 100 %) = 0.34; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (dt, *J* = 17.8, *J* = 7.2 Hz, 1H, 8-H), 5.52 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, 9-H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 3.96 (qd, *J* = 3.9, *J* = 2.0 Hz, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.66 (s, 2H, 2-H),

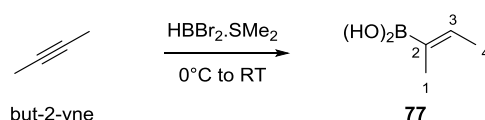
2.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 7-H), 1.94 (dd, $J = 9.4$, $J = 6.7$ Hz, 2H, 4-H), 1.76 (s, OH), 1.63 – 1.57 (m, 2H, 5-H), 1.27 – 1.24 (m, 4 x 3H, B(OC(CH₃)₂)₂), 1.18 (s, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C-1), 149.3 (C-8), 109.5 (C-3), 83.3 (B(OC(CH₃)₂)₂), 72.0 (C-6), 65.2 (3-OCH₂CH₂), 60.7 (CH₃CH₂O), 49.1 (C-7), 42.7 (C-2), 35.5 (C-5), 31.9 (C-4), 26.9 (6-CH₃), 24.9 (B(OC(CH₃)₂)₂), 14.3 (CH₃CH₂O);⁶ IR (film) 3456 (s), 3055 (w), 2982 (w), 2928 (w), 1732 (w), 1635 (w), 1419 (w), 1361 (w), 1323 (w), 1265 (m), 1141 (w), 1091 (w), 1037 (w), 895 (w), 736 (s), 705 (m), 478 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₂₀H₃₅BO₇Na (M+Na⁺): *calcd.* 421.2368, *found* 421.2379.



Synthesis of ethyl (*E*)-2-(2-(6-hydroxy-9-iodo-6-methylhex-8-en-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate **76:** The crude boronate pinacol ester **73** (1.0 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv) from previous reaction and Cs₂CO₃ (3.3 g, 10 mmol, 4.0 equiv) were dissolved in THF (0.31 M relative to the boronate, 20 mL) in a round-bottom flask equipped with an addition funnel and kept under slight argon pressure. Water (9 M relative to the base, 1.65 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. A solution of iodine (1.7 g, 6.7 mmol, 2.7 equiv) in THF (0.2 M relative to the iodine, 33.4 mL) was added dropwise via the addition funnel and this was vigorously stirred for one day. Aqueous Na₂S₂O₃ sat. was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). Silica gel chromatography with DCM and Et₂O as eluents (gradient elution, 1:0 to 4:1) afforded product **76** as a mixture of isomers (922 mg, 92%, *E:Z*=4:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (dt, $J = 14.5$, 7.8 Hz, 1H, 8-H), 6.06 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 9-H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.04 – 3.85 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.62 (s, 2H, 2-H), 2.17 (ddd, $J = 7.9$, 2.5, 1.1 Hz, 2H, 7-H), 2.08 (s, OH), 1.90 (dd, $J = 9.3$, 6.7 Hz, 2H, 4-H), 1.54 (td, $J = 7.2$, 3.5 Hz, 2H, 5-H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.13 (s, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (C-1), 142.2 (C-8), 109.3 (C-3), 77.6 (C-9), 71.4 (C-6), 65.1 (3-OCH₂CH₂), 65.1 (3-OCH₂CH₂), 60.6 (CH₃CH₂O), 48.4 (C-7), 42.5 (C-2), 35.0 (C-5), 31.6 (C-4), 26.7 (6-CH₃), 14.2 (CH₃CH₂O); IR (film) 3460 (br, s), 3055 (w), 2978 (s), 2893 (s), 1724 (s), 1604 (w), 1446 (m), 1373 (s),

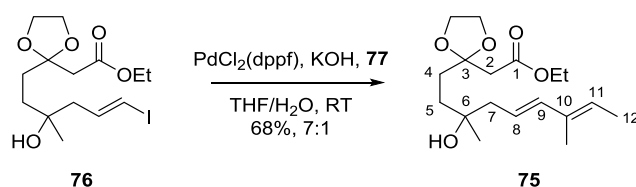
⁶ The vinylic carbon in alpha of the bore could not be seen in ¹³C NMR.^[6]

1265 (br, s), 1087 (s), 1033 (s), 949 (s), 883 (w), 841 (w), 736 (s), 702 (m), 659 (w), 493 (br, s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NaI}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): *calcd.* 421.0482, *found* 421.0474.



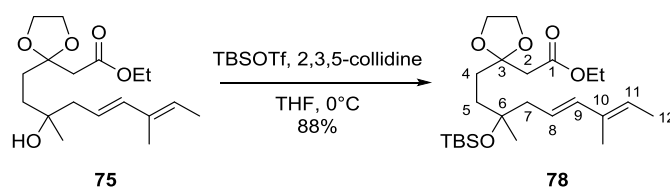
Synthesis of (Z)-but-2-en-2-ylboronic acid 77: Synthesis of **77** was completed according to the method reported by Anderson.^[153]

A flame-dried round bottom flask under argon was charged with the volatile but-2-yne (1.8 mL, 23 mmol, 1.0 equiv) and cooled to 0 °C with an ice-water bath. The alkyne was then diluted with a solution of $\text{HBBr}_2\cdot\text{SMe}_2$ (1M in DCM, 21 mL, 21 mmol, 0.9 equiv) and allowed to stir for 2 hours as the ice melted for the water to reach room temperature. The reaction mixture was then transferred to a 10:1 mixture of Et_2O and water and allowed to stir for 15 minutes. The reaction mixture was then diluted with additional Et_2O (40 mL) and extracted with water (3 x 10 mL). The organic layer was then dried with brine (10 mL) and Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude boronic acid **77** as white powder (1.47 g, 64%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (qd, $J = 6.7$, $J = 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 1.72 (dd, $J = 6.8$, $J = 1.0$ Hz, 3H, 4-H), 1.68 (s, 3H, 1-H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 143.8 (C-3), 14.9 (C-4), 12.8 (C-1). The obtained spectral data were identical with reported (Z)-but-2-en-2-ylboronic acid.



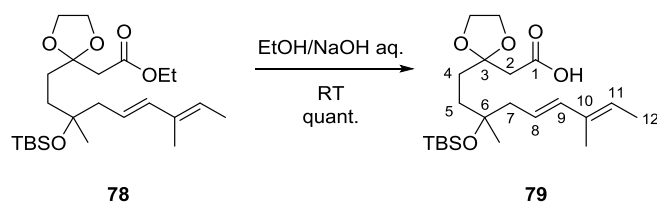
Synthesis of ethyl 2-(2-((8E,10E)-6-hydroxy-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 75: A solution of the iodide **76** (42 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.4 mL, degassed with argon for 1 hour) at room temperature was transferred to an argon-flushed flask containing $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4 mg, 5.2 μmol , 0.05 equiv), and the resulting orange solution was degassed with argon for 5 minutes. A solution of freshly prepared (Z)-but-2-en-2-ylboronic acid **77** (21 mg, 0.21 mmol, 2.1 equiv) in aqueous KOH (380 μL , 2M, degassed with argon for 1 hour) was added over 45 sec to the stirring reaction mixture. This was stirred vigorously for 2 hours, and then partitioned between CHCl_3 and brine. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (3 x 50 mL); the organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography

with DCM and Et₂O as eluents (gradient elution, 100% to 95:5) yielded the diene **75** as a yellow oil (23.5 mg, 68%, *E:Z* = 7:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 9-H), 5.51 (dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H, 8-H), 5.43 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, 11-H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.02 – 3.80 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.60 (s, 2H, 2-H), 2.39 – 2.14 (m, 2H, 7-H), 1.93 (s, OH) 1.88 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 2H, 4-H), 1.72 – 1.59 (m, 2 x 3 H, 12-H, 10-CH₃), 1.52 (td, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 2H, 5-H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.10 (s, 3H, 6-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (C-1), 138.6 (C-9), 134.3 (C-10), 125.6 (C-11), 121.5 (C-8), 109.3 (C-3), 72.0 (C-6), 65.1 (3-OCH₂CH₂), 60.5 (CH₃CH₂O), 45.5 (C-7), 42.5 (C-2), 35.1 (C-5), 31.8 (C-4), 26.7 (6-CH₃), 14.2 (10-CH₃), 13.7 (C-12), 12.1 (CH₃CH₂O). IR (film) 3479 (s), 3055 (w), 2982 (m), 2931 (m), 1732 (s), 1427 (m), 1373 (m), 1327 (m), 1296 (m), 1265 (s), 1219 (w), 1087 (s), 1033 (s), 968 (w), 949 (w), 895 (w), 736 (s), 705 (m), 493 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₁₈H₃₀O₅Na (M+Na⁺): *calcd.* 349.1985, *found* 349.1992.

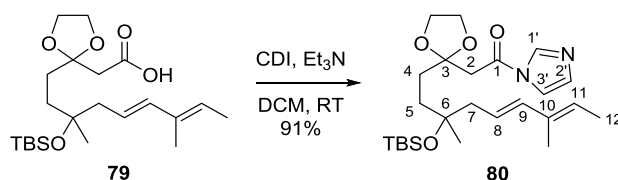


Synthesis of ethyl 2-(2-((8*E*,10*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate **78:** To a stirring solution of **75** (1.13 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (35 mL) at 0°C were added 2,3,5-collidine (1.1 mL, 8.6 mmol, 2.5 equiv) and TBSOTf (1.0 mL, 4.6 mmol, 1.3 equiv). The reaction was stirred for 3 hours at this temperature. At completion of the reaction, solvent and 2,3,5-collidine were evaporated and direct silica gel chromatography of the crude with DCM as eluent afforded pure product **78** as a yellow oil (1.33 g, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 9-H), 5.67 – 5.46 (m, 1H, 8-H), 5.46 – 5.32 (m, 1H, 11-H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4.04 – 3.85 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.62 (s, 2H, 2-H), 2.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 7-H), 1.93 – 1.77 (m, 2H, 4-H), 1.77 – 1.60 (m, 2 x 3H, 12-H, 10-CH₃), 1.60 – 1.44 (m, 2H, 5-H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.16 (s, 3H, 10-CH₃), 0.85 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.53 (C-1), 137.34 (C-9), 134.62 (C-10), 124.80 (C-11), 123.02 (C-8), 109.70 (C-3), 75.56 (C-6), 65.15 (3-OCH₂CH₂), 60.55 (CH₃CH₂O), 46.01 (C-7), 42.80 (C-2), 36.15 (C-5), 32.31 (C-4), 27.62 (6-CH₃), 26.00 (SiC(CH₃)₃), 18.35 (SiC(CH₃)₃), 14.31 (10-CH₃), 13.78 (CH₃CH₂O), 12.17 (12-C), -1.83 (SiCH₃), -1.88 (SiCH₃); IR (film) 3055 (w), 2958 (m), 2931 (m), 2869 (m), 2854 (m), 1732 (s), 1597 (w), 1473 (w), 1373 (w), 1296 (w), 1265 (m), 1219 (w), 1188 (w), 1095 (s), 1037

(s), 1006 (w), 968 (w), 949 (w), 837 (m), 775 (w), 736 (s), 705 (m), 486 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): *calcd.* 463.2850, *found* 463.2849.

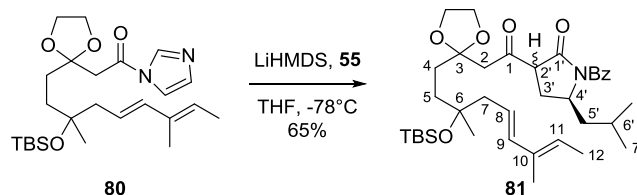


Synthesis of 2-(2-((8*E*,10*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetic acid **79:** The ester **78** (1.33 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a mixture (1:1, v/v, 30 mL) of EtOH and aqueous NaOH (1.5 M) at room temperature and in air. After 4 hours, the reaction was acidified with careful addition of hydrochloric acid (1 N). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the combined organic phases washed with brine (20 mL). The crude product **79** was taken in the next step without further purification (1.24 g, quant). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (br s, 1-OH), 6.04 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.60 – 5.48 (m, 1H, 8-H), 5.48 – 5.37 (m, 1H, 11-H), 4.07 – 3.93 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 2.70 (s, 2H, 2-H), 2.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 7-H), 1.92 – 1.80 (m, 2H, 4-H), 1.76 – 1.64 (m, 2 x 3H, 12-H, 10-CH₃), 1.51 (ddd, $J = 7.9$, 5.6, $J = 3.1$ Hz, 2H, 5-H), 1.17 (s, 3H, 6-CH₃), 0.86 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 2 x 3H, SiCH₃); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C-4), 137.5 (C-9), 134.6 (C-10), 125.0 (C-11), 122.9 (C-8), 109.6 (C-3), 75.5 (C-6), 65.2 (3-OCH₂CH₂), 46.1 (C-7), 42.4 (C-2), 36.1 (C-5), 32.0 (C-4), 27.7 (6-CH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 13.8 (10-CH₃), 12.2 (12-C), -1.8 (SiCH₃), -1.8 (SiCH₃); **IR (film)** 3055 (w), 2958 (m), 2928 (m), 2893 (w), 2854 (m), 1708 (s), 1473 (w), 1435 (w), 1411(w), 1377 (w), 1095 (s), 1045 (s), 1006 (w), 968 (w), 949 (w), 837 (m), 775 (w), 736 (s), 705 (m), 486 (s) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): *calcd.* 435.2537, *found* 435.2545.



Synthesis of 2-(2-((8*E*,10*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)-1-(1*H*-imidazol-1-yl)ethan-1-one **80:** CDI (834 mg, 5.1 mmol, 2.0 equiv) was added portionwise over 15 minutes to a stirring solution of **79** (1.06 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (350 μL , 2.6 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (5.1 mL) at room

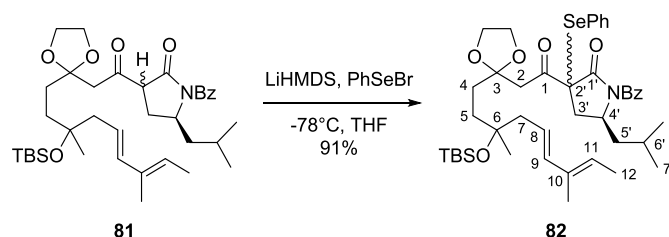
temperature. After 4 hours, water was added carefully and the layers were separated. The organic layer was extracted with water (4 x 2 mL) and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain imidazolide **80** which was engaged in the next step without further purification (1.08 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H, 1'-H), 7.55 – 7.43 (m, 1H, 3'-H), 7.04 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, 9-H), 5.56 – 5.44 (m, 1H, 8-H), 5.45 – 5.35 (m, 1H, 11-H), 4.94 – 3.80 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 3.15 (s, 2H, 2-H), 2.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 7-H), 1.86 – 1.80 (m, 2H, 4-H), 1.74 – 1.62 (m, 2 x 3H, 12-H, 10-CH₃), 1.58 – 1.44 (m, 2H, 5-H), 1.17 (s, 3H, 6-CH₃), 0.84 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 2 x 3H, SiCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C-1), 137.5 (C-1'), 137.3 (C-9), 134.5 (C-10), 130.7 (C-2'), 125.1 (C-11), 122.6 (C-3'), 116.7 (C-8), 109.8 (C-3), 75.3 (C-6), 65.3 (3-OCH₂CH₂), 45.9 (C-7), 44.0 (C-2), 36.1 (C-5), 32.8 (C-4), 27.7 (6-CH₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 13.8 (10-CH₃), 12.1 (C-12), -1.9 (SiCH₃), -1.9 (SiCH₃); IR (film) 3136 (w), 3051 (m), 2950 (s), 2928 (s), 2889 (s), 2854 (s), 1732 (s), 1593 (w), 1473 (s), 1377 (m), 1319 (m), 1265 (br, s), 1095 (br, s), 1049 (br, s), 1003 (m), 972 (m), 949 (w), 873 (s), 775 (m), 736 (s), 705 (m), 648 (w), 486 (br, s) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₂₅H₄₃N₂O₄Si (M+H⁺): *calcd.* 463.2986, *found* 463.3002.



Synthesis of (4'S)-N-benzoyl-2'-(2-(2-((8E,10E)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl)-4'-isobutylpyrrolidin-1'-one **18:**

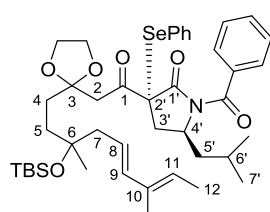
A solution of LiHMDS (1M in THF, 6.9 mL, 6.9 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise to the pyrrolidinone **55** (1.3 g, 5.2 mmol, 1.5 equiv) in THF (0.062 M relative to **55**, 84 mL) at -78°C and this was stirred at this temperature for 30 minutes. A solution of **80** (1.6 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.2 M relative to **80**, 19 mL) pre-cooled at -78°C was cannulated to the mixture and this was stirred at -78°C for 18 hours. Then, saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was allowed to reach room temperature before some NH₄Cl was added again. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 15 mL), the combined organic phases washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude product. Silica gel chromatography with cyclohexane and Et₂O as eluents (gradient elution, 9:1 to 8:2) afforded pure product **81** as a pink oil (1.44 g, 65%), an inseparable mixture of C-2' diastereomers and C-1-C-2' enol isomers. *R_f* (cyclohexane:Et₂O, 7:3) = 0.33;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.61 (s, OH enol), 7.65 – 7.38 (m), 6.03 (d, *J* = 15.6 Hz), 5.61 – 5.48 (m), 5.48 – 5.36 (m), 4.61 – 4.46 (m), 4.45 – 4.36 (m), 4.03 – 3.83 (m), 3.43 – 3.19 (m), 2.99 – 2.73 (m), 2.54 (s), 2.49 (dd, *J* = 15.2, 3.7 Hz), 2.45 – 2.25 (m), 2.25 – 2.16 (m), 1.91 – 1.77 (m), 1.77 – 1.64 (m), 1.63 – 1.44 (m), 1.21 – 1.12 (m), 1.05 – 0.94 (m), 0.91 – 0.80 (m), 0.13 – -0.01 (m); **IR (film)** 3055 (m), 2959 (s), 1678 (s), 1631 (s), 1462 (m), 1377 (s), 1265 (br, s), 1087 (br, s), 1003 (m), 968 (m), 895 (w), 837 (s), 810 (m), 775 (s), 737 (s), 706 (s), 660 (m), 478 (br, s) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₃₇H₅₇NO₆Si (M+H⁺): *calcd.* 640.4027, *found* 640.4039.



Synthesis of (4'*S*)-*N*-benzoyl-2'-(2-(2-((8*E*,10*E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl)-4'-isobutyl-2'-

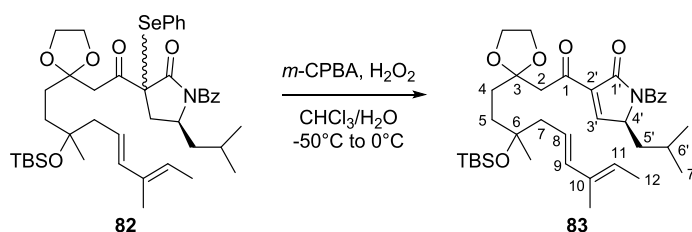
(phenylselenanyl)pyrrolidin-1'-one 82: A solution of LiHMDS (1M in THF, 260 μL, 260 μmol, 1.4 equiv) was added dropwise to a solution of **81** (120 mg, 190 μmol, 1.0 equiv) in THF (0.12 M relative to **81**, 1.6 mL) at -78°C and this was stirred at this temperature for 1 hour. A solution of PhSeBr (58 mg, 240 μmol, 1.3 equiv) in THF (610 μL) pre-cooled at -78°C was cannulated to the mixture and this was stirred at -78°C for 18 hours. Then, saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was allowed to reach room temperature before some NH₄Cl was added again. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL), the combined organic phases washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo* to afford crude product. Silica gel chromatography with cyclohexane and DCM as eluents (gradient elution, 7:3 to 1:1) afforded pure product **82** as a yellow oil (135 mg, 91%), a mixture of C-2' diastereomers (2'*S*:2'*R* = 1.2:1). **R_f(2'*S*)** (cyclohexane:DCM, 1:1) = 0.27; **R_f(2'*R*)** (cyclohexane:DCM, 1:1) = 0.2.



82.2'*S*: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56 – 7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 6.04 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 9-H), 5.56 (dq, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H, 8-H), 5.44 (dd, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H, 11-H), 4.39 (dtd, *J* = 10.4, 7.0, 3.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.95 – 3.84 (m, 4H, 3-OCH₂CH₂), 3.80 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H, 2-H), 3.09 (dd, *J* = 14.5, 2.6 Hz, 1H, 2-H), 2.32 – 2.12 (m, 2H +

2H, 7-H, 3'-H), 1.93 – 1.83 (m, 1H + 1H, 4-H, 5-H), 1.83 – 1.77 (m, 1H, 5'-H), 1.76 – 1.64 (m, 3H + 3H, 10-CH₃, 12-H), 1.65 – 1.54 (m, 1H + 1H, 4-H, 6'-H), 1.53 – 1.45 (m, 1H, 5-H), 1.28 – 1.20 (m, 1H, 5'-H), 1.17 (s, 3H, 6-CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 7'-H), 0.88 – 0.84 (m, 3 x 3H + 3H, SiC(CH₃)₃, 6'-CH₃), 0.12 – 0.07 (m, 2 x 3H, Si(CH₃)₂); **IR (film)** 3059 (m), 2959 (s), 2928 (s), 2855 (s), 1724 (s), 1686 (s), 1601 (w), 1582 (w), 1474 (m), 1450 (m), 1265 (br, s), 1126 (m), 1049 (s), 1003 (m), 968 (m), 949 (w), 895 (w), 837 (s), 771 (m), 737 (s), 694 (s), 656 (m), 494 (br, s) cm⁻¹; **HRMS (ESI)** for C₄₃H₆₂NO₆SiSe (M+H⁺): *calcd.* 796.3506, *found.* 796.3495.

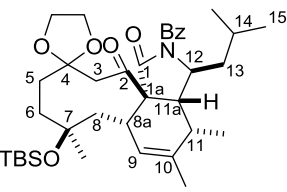
Diastereomeric mixture : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.29 (m, 10H), 6.09 – 5.83 (m), 5.86 (m), 5.56 (m), 5.48 – 5.38 (m), 4.39 (m), 4.14 (m), 3.96 – 3.64 (m), 3.10 (m), 2.94 – 2.84 (m), 2.84 – 2.75 (m), 2.35 – 2.07 (m), 1.98 – 1.76 (m), 1.75 – 1.63 (m), 1.63 – 1.53 (m), 1.41 (m), 1.16 (m), 1.13 – 1.07 (m), 0.94 – 0.89 (m), 0.89 – 0.79 (m), 0.12 – 0.04 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.29, 197.26, 173.06, 172.99, 139.29, 139.09, 139.06, 136.65, 136.61, 136.51, 136.47, 134.53, 134.47, 132.00, 131.36, 131.24, 129.85, 129.83, 127.64, 126.58, 126.51, 124.97, 124.92, 113.29, 113.26, 79.24, 78.93, 78.61, 77.36, 66.98, 66.95, 66.86, 64.12, 56.60, 56.56, 47.86, 47.56, 45.41, 45.35, 44.49, 38.06, 35.33, 35.23, 34.63, 34.60, 34.54, 31.62, 29.56, 29.20, 28.83, 27.84, 27.82, 27.82, 26.50, 25.85, 23.23, 20.16, 15.62, 14.02, -0.01, -0.07.



Synthesis of (4'S)-N-benzoyl-6-(2-(2-((8E,10E)-6-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-6,10-dimethylnona-8,10-dien-4-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetyl)-4'-isobutyl-2',3'-dihydro-2H-pyrrol-1'-one 83: To a stirring solution of **82** (139 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in CHCl₃ (8.7 mL) at -50 °C was added *m*-CPBA (880 μL of a stock solution of 95 mg *m*-CPBA diluted in 1.7 mL with CHCl₃, 0.19 mmol, 1.1 equiv), followed immediately by water (250 μL) and H₂O₂ (49 μL of 30% aqueous H₂O₂). The reaction mixture was stirred at -50 °C for 2 hours, and then gently warmed to 0°C during 1 hour, and stirred at this temperature for 30 minutes. The reaction was quenched with the addition of cold saturated aqueous Na₂S₂O₃ (1 mL) and the layers were separated. The organic layer was washed with cold saturated aqueous NaHCO₃ (2 x 1 mL), brine (1 mL), then dried over Na₂SO₄ and filtered. The drying agent was

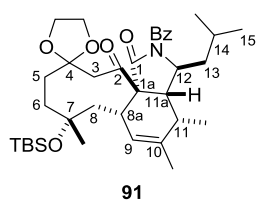
rinsed with additional CHCl_3 (2 mL). The crude CHCl_3 solution was used in the next step without further purification. R_f (cyclohexane:EtOAc, 3:1) = 0.69; $^1\text{H NMR}^7$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 3'-H), 7.72 – 7.63 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 7.59 – 7.53 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.49 – 7.42 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 6.02 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.53 (dtd, $J = 9.1, 7.1, 1.8$ Hz, 1H, 8-H), 5.47 – 5.31 (m, 1H, 11-H), 5.10 (ddd, $J = 9.3, 4.2, 1.9$ Hz, 4'-H), 4.00 – 3.76 (m, 2 x 2H, 3-OCH₂CH₂), 3.35 – 3.17 (m, 2H, 2-H), 2.43 – 2.13 (m, 2H, 7-H), 1.97 (ddd, $J = 13.4, 9.2, 4.3$ Hz, 1H, 5'-H), 1.83 – 1.55 (m, 3H + 2H + 1H + 1H, 6'-H, 4-H, 12-H, 5'-H), 1.52 – 1.44 (m, 2H, 5-H), 1.15 (s, 3H, 6-CH₃), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7'-H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6'-CH₃), 0.85 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 2 x 3H, SiCH₃).

Synthesis of *N*-benzoyl 7-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6,7-dihydropericoniasin C 4-glycol acetal **90 and **91**:** A solution of the previous pyrrolone **83** in CHCl_3 ($1.39 \cdot 10^{-5}$ M, 12.6 mL) was added to Schreiner's catalyst (11 mg, 10 mol %) and heated to 140°C in a sealed tube for 1 day. The solvent was evaporated and remaining *m*-chlorobenzoic acid precipitated by *n*-pentane addition. The filtrate was subjected to a first silica gel chromatography with cyclohexane and EtOAc as eluents (gradient elution, 95:5 to 9:1) to afford a mixture of C-7 isomers, separated by a second silica gel chromatography with cyclohexane and DCM as eluents (gradient elution, 1:1 to 1:4) to afford pure *endo* products **90** and **91** as yellow solids.

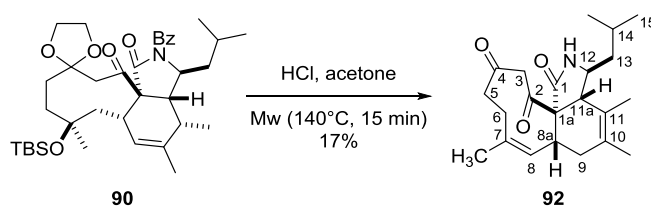
 (35 mg, 26%). **m.p.** : 206.8 – 210.3°C; R_f (cyclohexane:EtOAc, 3:1) = 0.34; $[\alpha]_D^{20} + 5^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.73 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 7.55 – 7.46 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.43 – 7.36 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 5.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 9-H), 4.32 (ddd, $J = 8.9, 4.2, 1.5$ Hz, 1H, 12-H), 4.17 – 4.05 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.97 (dt, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H, 4-OCH₂CH₂), 3.90 (dt, $J = 7.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-OCH₂CH₂), 3.60 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.68 (s, 1H, 8a-H), 2.59 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.57 – 2.51 (m, 1H, 11-H), 2.37 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 1H, 11a-H), 2.27 (dd, $J = 16.2, 2.1$ Hz, 1H, 8-H), 1.77 (dd, $J = 16.4, 5.1$ Hz, 1H, 8-H), 1.72 – 1.65 (m, 3H + 2H + 1H, 10-CH₃, 5-H, 6-H), 1.54 – 1.49 (m, 1H, 14-H), 1.44 (ddd, $J = 12.8, 8.8, 4.3$ Hz, 1H, 13-H), 1.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-CH₃), 1.32 – 1.23 (m, 1H + 1H, 6-H, 13-H), 1.12 (s, 3H, 7-CH₃), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 15-H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 14-CH₃), 0.77 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 206.9 (C-2), 172.9 (C-1), 170.7 (C=O_{Ar}), 136.9 (C-

⁷ After 5 hours at RT, enolate is formed in majority.

10), 134.6 (*i*-C_{Ar}), 132.9 (C-9), 132.6 (*p*-CH_{Ar}), 129.6 (2 *o*-CH_{Ar}), 128.2 (2 *m*-CH_{Ar}), 110.8 (C-4), 76.7 (C-7), 73.5 (C-1a), 65.5 (4-OCH₂CH₂), 64.2 (4-OCH₂CH₂), 53.6 (C-12), 47.2 (C-11a), 46.3 (C-13), 43.7 (C-3), 41.2 (C-8), 34.9 (C-11), 34.8 (C-8a), 33.8 (C-6), 30.5 (C-5), 28.5 (7-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 24.7 (C-14), 23.7 (14-CH₃), 22.1 (C-15), 19.1 (10-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 13.8 (11-CH₃), -1.6 (SiCH₃), -1.9 (SiCH₃); **IR (NaBr)** 2959 (s), 2886 (m), 1751 (s), 1686 (s), 1472 (m); 1283 (s), 1256 (s), 1153 (m), 1101 (m), 1080 (m), 1057 (m), 1003 (m), 953 (w), 833 (s), 772 (m), 694 (w) cm⁻¹; **HRMS (ESI)** for C₃₇H₅₆NO₆Si (M+H⁺): *calcd.* 638.3871, *found* 638.3843.

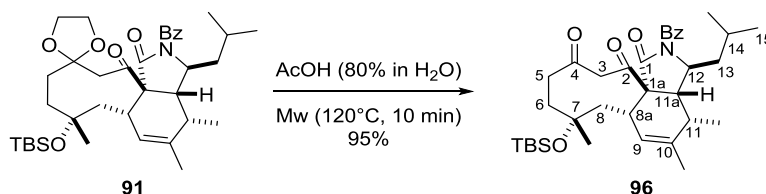


(30 mg, 23%). **m.p.** : 176.8 – 179.1°C; **R_f** (cyclohexane:EtOAc, 3:1) = 0.42; **[α]_D²⁰** + 18° (c 0.1, CHCl₃); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.80 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 7.54 – 7.47 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.44 – 7.40 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 5.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 9-H), 4.29 (ddd, *J* = 8.8, 4.1, 1.4 Hz, 1H, 12-H), 4.15 – 4.08 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.96 – 3.88 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, 3-H), 2.59 (dd, *J* = 14.5, 1.6 Hz, 1H, 3-H), 2.55 – 2.49 (m, 1H, 11-H), 2.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 8-H), 2.32 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H, 11a-H), 2.17 (s, 1H, 8a-H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 8-H), 1.66 (dd, *J* = 15.3, 4.2 Hz, 1H, 6-H), 1.53 – 1.48 (m, 2 x 1H, 6-H, 14-H), 1.45 – 1.40 (m, 1H, 13-H), 1.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.28 – 1.22 (m, 2H + 1H, 5-H, 13-H), 1.11 (s, 3H, 7-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 15-H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 14-CH₃), 0.80 – 0.78 (m, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C-2), 172.1 (C-1), 170.7 (COAr), 138.9 (C-10), 134.4 (*i*-C_{Ar}), 132.7 (*p*-C_{Ar}), 131.2 (C-9), 129.8 (2 *o*-C_{Ar}), 128.2 (2 *m*-C_{Ar}), 111.1 (C-4), 76.4 (C-7), 73.5 (C-1a), 65.6 (4-OCH₂CH₂), 64.2 (4-OCH₂CH₂), 53.4 (C-12), 47.2 (C-11a), 46.3 (C-13), 43.7 (C-3), 41.2 (C-8), 36.2 (C-8a), 35.1 (C-11), 33.6 (C-6), 29.3 (C-5), 27.9 (7-CH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 24.7 (C-14), 23.7 (14-CH₃), 22.0 (C-15), 19.5 (10-CH₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 13.6 (11-CH₃), -1.8 (SiCH₃), -2.0 (SiCH₃); **IR (NaBr)** 2959 (s), 2928 (s), 1571 (s), 1672 (s), 1470 (m), 1290 (br, s), 1221 (m), 1153 (m), 1101 (br, s), 1005 (s), 835 (s), 773 (m) cm⁻¹; **HRMS (ESI)** for C₃₇H₅₆NO₆Si (M+H⁺): *calcd.* 638.3871, *found* 638.3891.



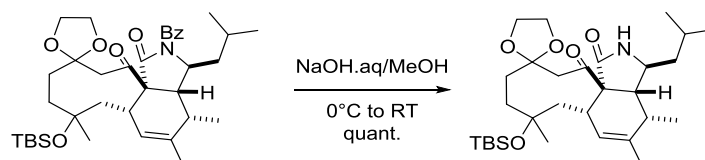
Synthesis of bis *iso*-periconiasin C 92: A solution of HCl (1.5 N in acetone, 500 μL) was added to **90** (17 mg, 27 μmol, 1.0 equiv) and this was submitted to microwave irradiation

(140°C, 15 min). NaHCO₃ sat. (500 μL) was added and the solution was extracted with Et₂O (3 x 1 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated. Silica gel chromatography of the crude with cyclohexane and EtOAc (gradient elution 3:1 to 2.5:1) as eluents afforded pure compound **92** as an oil (1.6 mg, 17%). *R_f* (DCM:MeOH, 19:1) = 0.24; $[\alpha]_D^{20} + 65^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 8-H), 5.72 (s, NH), 4.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, 3-H), 3.51 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, 3-H), 3.28 – 3.23 (m, 1H, 12-H), 3.04 (s, 1H, 11a-H), 2.87 (ddd, *J* = 12.0, 9.7, 4.2 Hz, 1H, 8a-H), 2.73 (ddd, *J* = 13.9, 10.3, 6.6 Hz, 1H, 6-H), 2.66 – 2.62 (m, 2H, 5-H), 2.28 – 2.21 (m, 1H, 9-H), 1.93 (dt, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H, 6-H), 1.85 (dd, *J* = 17.0, 4.1 Hz, 1H, 9-H), 1.76 (s, 3H, 7-CH₃), 1.72 (s, 3H, 11-CH₃), 1.66 (s, 3H, 10-CH₃), 1.53 (s, 1H, 14-H), 1.22 – 1.17 (m, 2H, 13-H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 14-CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 15-H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 203.1 (C-4), 202.7 (C-2), 173.2 (C-1), 135.8 (C-7), 129.2 (C-10), 128.1 (C-8), 124.5 (C-11), 66.2 (C-1a), 56.0 (C-12), 52.0 (C-3), 49.4 (C-11a), 46.4 (C-13), 41.8 (C-5), 38.9 (C-8a), 35.7 (C-9), 27.3 (C-6), 25.3 (C-14), 23.2 (14-CH₃), 22.8 (7-CH₃), 22.0 (C-15), 19.9 (10-CH₃), 17.3 (11-CH₃); HRMS (ESI) for C₂₂H₃₂NO₃ (M+H⁺): *calcd.* 358.2376, *found* 358.2368.

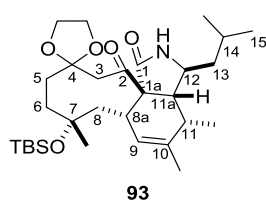


Synthesis of (7*R*)-*N*-benzoyl-7-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6,7-dihydropericoniasin C **96**:

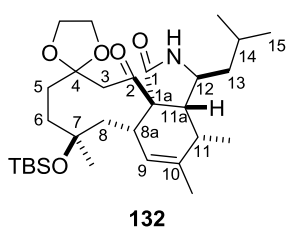
A solution of AcOH (80% in H₂O, 500 μL) was added to **91** (2.6 mg, 4 μmol, 1.0 equiv) and this was submitted to microwave irradiation (120°C, 10 min). The solution was quenched by addition of NaHCO₃ sat. (5 mL) and extracted with Et₂O (3 x 1 mL). Silica gel chromatography with cyclohexane and DCM (gradient elution 7:3 to 0:1) afforded pure **96** as an oil (2.3 mg, 95%). *R_f* (cyclohexane:EtOAc, 3:2) = 0.44; $[\alpha]_D^{20} + 53^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.56 – 7.49 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.46 – 7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 5.44 (s, 1H, 9-H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 3-H), 4.39 – 4.31 (m, 1H, 12-H), 3.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, 3-H), 2.90 (ddd, *J* = 15.8, 10.7, 2.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.47 (m, 1H), 2.42 – 2.21 (m), 2.06 (ddd, *J* = 16.1, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 10-CH₃), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.25 (m), 1.17 (s, 3H, 7-CH₃), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, 14-CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 15-H), 0.82 (s, 3 x 3H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃); HRMS (ESI) for C₃₅H₅₂NO₅Si (M+H⁺): *calcd.* 594.3609, *found* 594.3613.



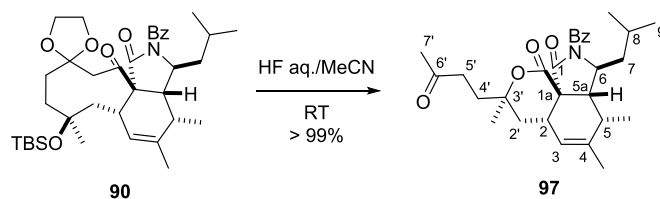
Synthesis of 7-*tert*-butyldimethylsilyloxy-6,7-dihydropericoniasin C 4-glycol acetal **93 and **132**:** To a solution of **91** (6.2 mg, 9.7 μmol , 1.0 equiv) in MeOH (110 μL) was added NaOH aq. (1.7 M, 21 μL) at 0°C. This was stirred for 30 minutes and the ice bath was removed. After 3 hours, NH_4Cl (300 μL) was added and the solution was extracted with Et_2O (3 x 1 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , evaporated and silica gel chromatography of the crude with cyclohexane and EtOAc (3:2) as eluents afforded pure compound **93** (5.2 mg, quant.).



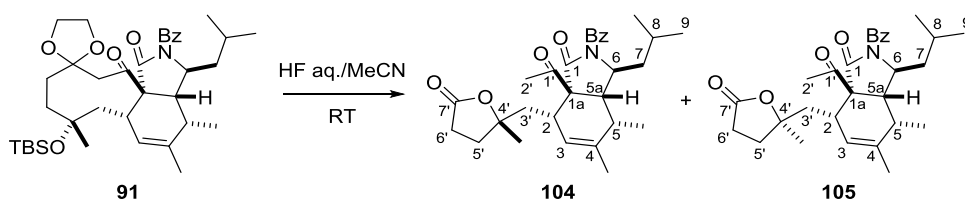
From **91**: R_f (cyclohexane:EtOAc, 3:2) = 0.10; $[\alpha]_D^{20}$ -5° (c 0.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.54 – 5.48 (m, 2 x 1H, NH, 9-H), 4.09 – 4.00 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.96 – 3.84 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 3-H), 3.10 (dt, J = 5.8, 3.4 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.0 Hz, 1H, 3-H), 2.46 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.14 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m), 1.58 – 1.46 (m), 1.27 (m), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.13 (s, 3H, 7-CH₃), 0.88 (d, J = 3.0 Hz, 3H, 14-CH₃), 0.87 (d, J = 3.0 Hz, 3H, 15-H), 0.83 (s, 3 x 3H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3); **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 534.3609, *found* 534.3610.



From **90**: R_f (cyclohexane:EtOAc, 3:2) = 0.12; $[\alpha]_D^{20}$ $+3^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.04 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.90 (m, 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 7H), 1.57 (s, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.88 (s, 3H, 14-CH₃), 0.86 (s, 3H, 15-H), 0.78 (s, 3 x 3H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 174.3, 136.8, 132.3, 110.7, 77.2, 65.3, 64.2, 51.2, 50.7, 48.6, 43.3, 40.7, 35.4, 35.1, 33.9, 30.9, 28.7, 25.9, 25.3, 23.7, 21.5, 19.6, 18.2, 13.7, -1.5, -1.8; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 534.3609, *found* 534.3622.



Synthesis of compound 97: To a solution of **90** (7 mg, 11 μmol , 1.0 equiv) in MeCN (250 μL) in an Eppendorf $\text{\textcircled{R}}$ was added HF aq. (40% in H_2O , 150 μL) and this was stirred at RT for 2 hours. Silica was carefully added to quench fluoride anions and the stirring was continued for 15 minutes. The mixture was filtered, diluted with Et_2O , washed with KOH aq. (1.5 M, 2 x 1 mL), H_2O (1 mL) and brine (1 mL). Silica gel chromatography with DCM, then cyclohexane and EtOAc (1:1) afforded pure compound **97** as an oil (5 mg, > 99%). R_f (cyclohexane:EtOAc, 1:1) = 0.59; $[\alpha]_D^{20} + 21^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.69 (m, 2H, *o*- H_{Ar}), 7.54 – 7.50 (m, 1H, *p*- H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, *m*- H_{Ar}), 5.47 (s, 1H, 3-H), 4.28 (ddd, $J = 7.8, 3.9, 1.9$ Hz, 1H, 6-H), 2.79 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.63 – 2.58 (m, 1H, 5-H), 2.59 – 2.49 (m, 1H, 4'-H), 2.38 (s, 3H, 7'-H), 2.38 – 2.35 (m, 1H, 5a-H), 2.33 – 2.27 (m, 1H, 2'-H), 2.07 (ddd, $J = 12.0, 9.2, 7.0$ Hz, 1H, 5'-H), 1.97 (ddd, $J = 13.0, 9.8, 6.5$ Hz, 1H, 5'-H), 1.82 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 2'-H), 1.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, 4- CH_3), 1.57 – 1.55 (m, 1H, 8-H), 1.54 – 1.50 (m, 1H, 7-H), 1.33 (s, 3H, 3'- CH_3), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.31 – 1.27 (m, 1H, 7-H), 0.96 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 9-H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 207.7 (C-6'), 176.5 (C-1'), 173.7 (C-1), 170.5 (COAr), 139.7 (C-4), 134.6 (*i*- C_{Ar}), 132.6 (*p*- C_{Ar}), 129.3 (2 *o*- C_{Ar}), 128.5 (C-3), 128.3 (2 *m*- C_{Ar}), 86.6 (C-3'), 71.6 (C-1a), 54.5 (C-6), 48.7 (C-5a), 46.8 (C-7), 41.8 (C-2'), 36.5 (C-2), 34.8 (C-5), 34.3 (C-5'), 29.1 (C-4'), 27.1 (C-7'), 25.8 (3'- CH_3), 24.6 (C-8), 23.5 (C-9), 22.2 (8- CH_3), 19.8 (4- CH_3), 13.7 (5- CH_3); **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 480.2744, *found* 480.2743.

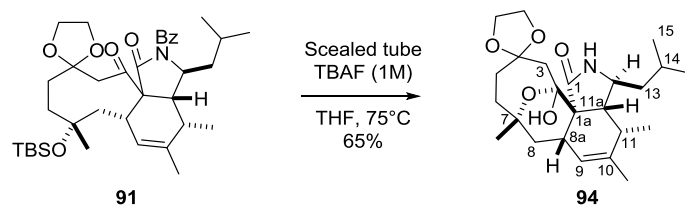


Synthesis of compounds 104 and 105: To a solution of **91** (7.8 mg, 12 μmol , 1.0 equiv) in MeCN (300 μL) in an Eppendorf $\text{\textcircled{R}}$ was added HF aq. (40% in H_2O , 150 μL) and this was stirred at RT for 2 hours. Silica was carefully added to quench fluoride anions and the stirring was continued for 15 minutes. The mixture was filtered, diluted with Et_2O , washed with KOH aq. (1.5 M, 2 x 1 mL), H_2O (1 mL) and brine (1 mL). Silica gel chromatography with DCM,

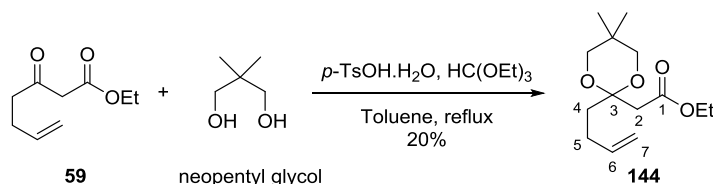
then cyclohexane and EtOAc (4:1) afforded pure compounds **104** and **105** as oils (2.7 mg, 46%; 2.6 mg, 44% respectively). *Due to structural features of the compounds, stereochemical assignment of the methyl at C-4' could not be achieved.*

First product (Unassigned): R_f (cyclohexane:EtOAc, 1:1) = 0.63; $[\alpha]_D^{20} + 37^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.48 (m, 3H, *p*-H_{Ar}, *m*-H_{Ar}), 7.41 – 7.36 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 5.50 – 5.41 (m, 1H, 3-H), 4.27 (ddd, $J = 9.2, 4.1, 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.02 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H, 3'-H), 2.88 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H, 5a-H), 2.80 – 2.72 (m, 1H + 1H, 2-H, 6'-H), 2.63 – 2.57 (m, 1H, 5-H), 2.54 (ddd, $J = 18.1, 8.9, 5.6$ Hz, 1H, 6'-H), 2.28 (ddd, $J = 14.8, 8.9, 6.1$ Hz, 1H, 5'-H), 2.19 (s, 3H, 2'-H), 1.95 (ddd, $J = 11.4, 8.5, 3.0$ Hz, 1H, 7-H), 1.82 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.78 (dd, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H, 3'-H), 1.75 – 1.59 (m, 1H + 1H + 1H, 5'-H, 7-H, 8-H), 1.42 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 8-CH₃), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 9-H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) δ 208.2 (C-1'), 171.4 (C-1), 170.4 (COAr), 169.5 (C-7'), 142.4 (C-4), 134.6 (*i*-C_{Ar}), 132.4 (*p*-C_{Ar}), 128.7 (2 *m*-C_{Ar}), 128.3 (2 *o*-C_{Ar}), 124.4 (C-3), 85.7 (C-4'), 59.8 (C-1a), 55.2 (C-6), 46.9 (C-5a), 45.2 (C-7), 38.0 (C-6'), 35.6 (C-5), 34.6 (C-5'), 34.3 (C-2), 32.9 (C-3'), 30.3 (C-2'), 27.4 (4'-CH₃), 24.6 (C-8), 23.6 (8-CH₃), 22.1 (C-9), 19.71 (4-CH₃), 13.9 (5-CH₃).

Second product (Unassigned): R_f (cyclohexane:EtOAc, 1:1) = 0.5; $[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.64 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 7.55 – 7.50 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.45 – 7.41 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 5.56 – 5.52 (m, 1H, 3-H), 4.25 (ddd, $J = 8.5, 4.5, 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.72 – 2.68 (m, 1H, 2-H), 2.59 (ddd, $J = 18.1, 9.6, 8.5$ Hz, 1H, 6'-H), 2.60 – 2.57 (m, 1H, 5-H), 2.49 (ddd, $J = 18.0, 9.7, 5.3$ Hz, 1H, 6'-H), 2.40 (s, 3H, 2'-H), 2.37 (dd, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1H, 5a-H), 2.35 – 2.31 (m, 1H, 3'-H), 2.11 (ddd, $J = 12.9, 9.6, 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 1.91 (ddd, $J = 12.9, 9.7, 5.3$ Hz, 1H, 5'-H), 1.83 – 1.80 (m, 1H, 3'-H), 1.81 – 1.79 (m, 3H, 4-CH₃), 1.63 – 1.56 (m, 1H, 7-H), 1.56 – 1.54 (m, 1H, 8-H), 1.35 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.34 – 1.31 (m, 1H, 7-H), 1.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 5-CH₃), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 8-CH₃), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 9-H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) δ 207.6 (C-1'), 176.7 (C-7'), 173.9 (C-1), 170.4 (COAr), 140.2 (C-4), 134.6 (*i*-C_{Ar}), 132.6 (*p*-C_{Ar}), 129.0 (2 *o*-C_{Ar}), 128.3 (2 *m*-C_{Ar}), 127.8 (C-3), 86.5 (C-4'), 71.1 (C-1a), 54.7 (C-6), 49.1 (C-5a), 47.1 (C-7), 40.6 (C-3'), 36.8 (C-2), 34.9 (C-5), 33.0 (C-5'), 29.1 (C-6'), 28.1 (C-2'), 26.2 (4'-CH₃), 24.8 (C-8), 23.5 (C-9), 22.2 (8-CH₃), 19.9 (4-CH₃), 13.8 (5-CH₃); **HRMS** (ESI) for C₂₉H₃₈NO₅ (M+H⁺): *calcd.* 480.2744, *found* 480.2739.

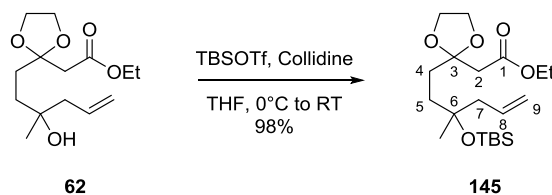


Synthesis of hemicetal 94: A solution of TBAF in THF (1M, 100 μ L) was added to a solution of **91** (3.9 mg, 6.1 μ mol, 1.0 equiv) in THF (500 μ L) in a sealed tube and this was heated at 75°C for 2 days. Solvent was evaporated and the residue taken back in Et₂O, washed with sat. aq. NH₄Cl (3 x 1 mL), brine (1 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. Silica gel chromatography with DCM and MeOH (gradient elution, 100:0 to 97.5:2.5) afforded pure hemiacetal **94** as a white powder (1.7 mg, 65%). R_f (EtOAc:cyclohexane, 3:1) = 0.16; $[\alpha]_D^{20} + 6^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (d, J = 3.1 Hz, NH), 5.48 (t, J = 3.8 Hz, 1H, 9-H), 4.09 – 3.85 (m, 2 x 2H, 4-OCH₂CH₂), 3.04 (dt, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H, 12-H), 2.78 (t, J = 13.1 Hz, 1H, 8-H), 2.63 – 2.50 (m, 1H, 8a-H), 2.57 (d, J = 14.6 Hz, 1H, 3-H), 2.36 (dt, J = 14.5, 8.2 Hz, 1H, 11-H), 2.24 (td, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H, 6-H), 2.07 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H, 11a-H), 2.03 – 1.94 (m, 1H, 5-H), 1.99 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 3-H) 1.90 (ddd, J = 14.8, 5.3, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 1.74 (s, 3H, 10-CH₃), 1.68 (ddd, J = 14.1, 10.6, 4.3 Hz, 1H, 13-H), 1.56 – 1.50 (m, 1H, 14-H), 1.49 – 1.41 (m, 2 x 1H, 8-H, 5-H), 1.31 (s, 3H, 7-CH₃), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 11-CH₃), 1.13 (td, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H, 13-H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 14-CH₃), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 15-H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (C-1), 139.3 (C-10), 126.7 (C-9), 111.7 (C-4), 97.9 (C-2), 74.0 (C-7), 64.8 (4-OCH₂CH₂), 64.0 (4-OCH₂CH₂), 55.5 (C-1a), 50.8 (C-12), 49.8 (C-11a), 47.5 (C-13), 41.9 (C-3), 36.1 (C-11), 35.2 (C-8), 34.7 (C-6), 33.9 (C-8a), 33.1 (C-5), 29.3 (7-CH₃), 25.4 (C-14), 24.0 (14-CH₃), 21.5 (C-15), 20.2 (10-CH₃), 13.8 (11-CH₃). HRMS (ESI) for C₂₄H₃₇NO₅ (M+H⁺): *calcd.* 420.2744, *found* 420.2741.

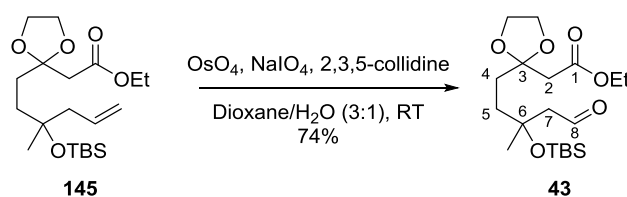


Synthesis of ethyl 2-(2-(but-6-en-4-yl)-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)acetate 144: To a solution of **59** (120 mg, 0.7 mmol, 1.0 equiv), *p*-TsOH.H₂O (268 mg, 1.4 mmol, 2.0 equiv), HC(OEt)₃ (117 μ L, 0.7 mmol, 1.0 equiv) in toluene (7 mL) was added neopentyl glycol (264 mg, 2.5 mmol, 3.6 equiv) and this was refluxed for 4h. Evaporation of the crude solution and silica gel chromatography with *n*-pentane and Et₂O (9:1) as eluents afforded pure dioxane **144** as a

yellow oil (36 mg, 20%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.25 (dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (C), 138.6 (CH), 114.6 (CH_2), 98.6 (C), 70.7 (2 CH_2), 60.7 (CH_2), 38.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 29.9 (C), 27.5 (CH_2), 23.0 (CH_3), 22.6 (CH_3), 14.3 (CH_3).

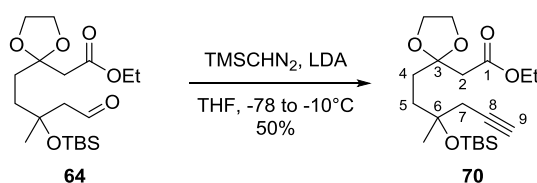


Synthesis of ethyl 2-(2-(6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhex-8-en-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 145: To a stirring solution of the homoallylic alcohol **62** (535 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in tetrahydrofuran (20 mL) at 0°C were added 2,3,5-collidine (640 μL , 4.9 mmol, 2.5 equiv) and TBSOTf (542 μL , 2.4 mmol, 1.2 equiv). The reaction was stirred for 23 hours, slowly allowing the mixture to reach room temperature and direct filtration under a pad of silica gel with dichloromethane as eluent afforded pure product **145** (744 mg, 98 %). $R_f = (n\text{-pentane:ethyl acetate, 3:1}) = 0.69$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 – 5.67 (m, 1H), 5.12 – 4.88 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C), 135.07 (CH), 117.2 (CH_2), 109.7 (C), 75.0 (C), 65.2 (2 CH_2), 60.6 (CH_2), 47.2 (CH_2), 42.8 (CH_2), 35.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 27.6 (CH_3), 26.0 (3 CH_3), 18.4 (C), 14.3 (CH_3), -1.8 (CH_3), -1.9 (CH_3).

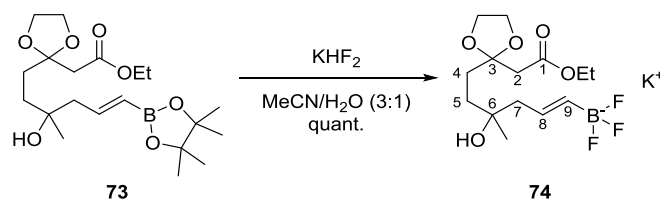


Synthesis of ethyl 2-(2-(6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-8-oxopentyl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate 64: To a stirring solution of the terminal alkene **145** in a dioxane-water mixture (3:1, 19 mL) at room temperature were successively added 2,3,5-collidine (500 μL , 3.8 mmol, 2.0 equiv), osmium tetroxide (4% w/w in H_2O , 244 μL , 0.38 mmol, 0.02 equiv) and sodium periodate (1.65 g, 7.7 mmol, 4.0 equiv). After 5 hours, water (10 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic layer was dried

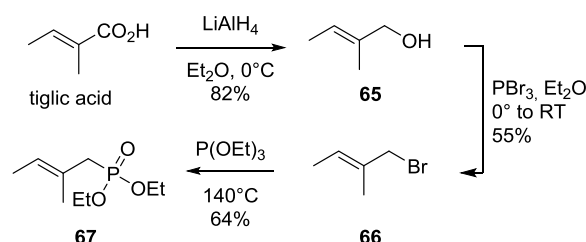
over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product. Silica gel chromatography with *n*-pentane and ethyl acetate (5:1 to 4:1) as eluents afforded pure product **64** as a brown oil (556 mg, 74%). R_f (*n*-pentane:ethyl acetate, 4:1) = 0.57; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (t, $J = 3.0$ Hz, CHO), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 2 x 2H), 2.63 (s, 2H), 2.52 (dd, $J = 14.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3 x 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.1 (CHO), 169.5 (C), 109.3 (C), 74.6 (C), 65.3 (2 x CH_2), 60.7 (CH_2), 55.2 (CH_2), 42.9 (CH_2), 37.2 (CH_2), 32.4 (CH_2), 28.5 (CH_3), 25.9 (3 x CH_3), 18.3 (C), 14.3 (CH_3), -1.8 (CH_3), -1.9 (CH_3).



Synthesis of ethyl 2-(2-(6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-methylhex-8-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)acetate **70:** To a solution of LDA (2M in THF, 70 μL , 0.13 mmol, 1.2 equiv) in THF (200 μL) at -78°C was added dropwise a solution of (trimethylsilyl)diazomethane (2M in Et_2O , 70 μL , 0.13 mmol, 1.2 equiv) and the mixture was stirred for 30 minutes. Then a solution of **64** (43 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in THF (100 μL) was added dropwise and this was stirred for 1 hour at -78°C . The temperature was slowly raised up to RT and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with a NH_4Cl sat. aqueous solution (10 mL), extracted with Et_2O (3 x 10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to obtain the crude product. Silica gel chromatography with *n*-pentane and EtOAc as eluents (gradient elution, 95:5 to 9:1) afforded pure alkyne **70** as a pale yellow oil (16 mg, 50%). R_f (*n*-pentane:ethyl acetate, 9:1) = 0.39; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 2 x 2H), 2.66 (s, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3 x 3H), 0.09 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C), 109.6 (C), 81.8 (C), 74.7 (C), 70.4 (CH), 65.2 (2 CH_2), 60.7 (CH_2), 42.9 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 27.4 (CH_3), 26.0 (3 CH_3), 18.3 (C), 14.4 (CH_3), -1.96 (CH_3), -2.04 (CH_3).



Synthesis of potassium (*E*)-(2-(1-ethoxy-1-oxoethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-6-hydroxy-6-methylhex-8-en-1-yl)trifluoroborate **74:** To a stirred solution of the boronic ester **73** (28 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) in an MeCN/H₂O (3:1, 1 mL) mixture was added KHF₂ (600 mg, 7 mmol, 100 equiv) all at once and the reaction mixture was stirred overnight. After evaporation of the solvent, the solid residue was then triturated with hot and dry acetone, the liquid phase was carefully decanted, and the residual inorganic salts were washed with additional acetone. The combined washings were collected and concentrated *in vacuo*. The solid was washed with diethyl ether to remove undesired side products giving the desired trifluoroborate salts **74** as a brown solid (24 mg, quant.). ¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 5.85 – 5.71 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 17.4, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 10.4, ³*J* = 6.1 Hz, 2H), 1.55 (dd, *J* = 15.1, ³*J* = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (br, OH), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (CH), 132.5 (CH), 110.2 (C), 71.9 (C), 65.6 (2 CH₂), 60.7 (CH₂), 49.4 (CH₂), 43.1 (CH₂), 36.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 27.4 (CH₃), 14.5 (CH₃).



Synthesis of diethyl (*E*)-(2-methylbut-2-en-1-yl)phosphonate **67**:

(*E*)-1-bromo-2-methylbut-2-ene **66** was prepared according to the method laid out by Gademann.^[204]

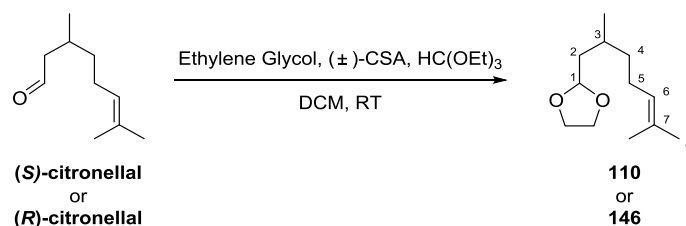
Tiglic acid (1.0 equiv) was added portionwise to a slurry of LiAlH₄ (3.0 equiv) in Et₂O (0.75 M) at 0°C and stirred for 2 hours. The solution was carefully quenched with aqueous sat. solution of Rochelle's salts, filtered and the remaining aqueous layer was removed. The ethereal layer was dried over Na₂SO₄, concentrated on a rotary evaporator at atmospheric pressure (water bath temperature 45°C) and the crude was engaged in the next step without further purification. Crude **65** (1.0 equiv) was then dissolved in Et₂O (0.5 M) and cooled to 0°C followed by dropwise addition of PBr₃ (0.5 equiv). The solution was stirred at 0°C for 30

min then allowed to warm to RT and stir for 3.5 hours. The mixture was quenched with a sat. solution of K_2CO_3 , washed with brine and dried over $MgSO_4$. Careful concentration *in vacuo* afforded the **66** as a colorless oil (45% over 2 steps). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.70 – 5.57 (m, 1H, 3-H), 4.02 – 3.86 (m, 2H, 1-H), 1.73 – 1.68 (m, 3H, 2- \underline{CH}_3), 1.58 (ddd, $J = 6.8, 1.6, 1.0$ Hz, 3H, 4-H). Data were in agreement with reported product.^[205]

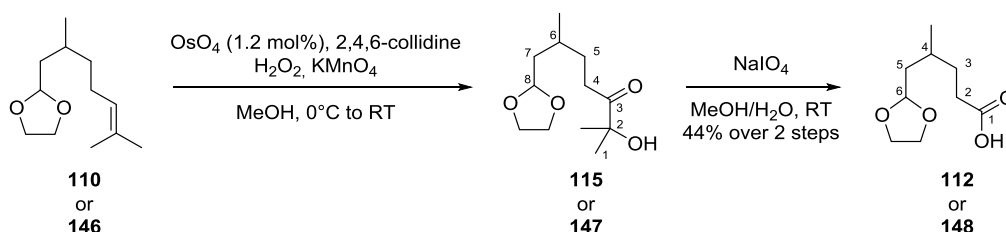
$P(OEt)_3$ (0.9 equiv) and **66** (1.0 equiv) were heated at $140^\circ C$ for 4 h. Remaining starting material was removed under *vacuum*. Purification by silica gel chromatography with AcOEt as eluent afforded pure phosphonate **67** as a clear oil (64%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 – 5.32 (m, 1H, 3-H), 4.13 – 4.02 (m, 2 x 2H, O- \underline{CH}_2 - CH_3), 2.52 (d, $J = 21.7$ Hz, 2H, 1-H), 1.77 – 1.72 (m, 3H, 2- \underline{CH}_3), 1.61 (tdd, $J = 6.6, 2.0, 1.0$ Hz, 3H, 4-H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 x 3H, O- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3).

II: Experimental procedures and spectroscopic data of total synthesis of periconiasin G

Synthesis of **34** and **4** were performed starting from (*S*)-citronellal and (*R*)-citronellal respectively. For convenience, stereochemistry of the chiral methyl will stay undefined on our figures until synthesis of compound **127** since both enantiomers are characterized.



Synthesis of citronellal ethylene acetals **110 and **146**:** To a solution of ethylene glycol (14 mL, 0.25 mol, 15 equiv), triethyl orthoformate (8.25 mL, 50 mmol, 3.0 equiv), (±)-CSA (192 mg, 5 mol%) in dry DCM (138 mL, 0.12 M) under argon at room temperature was added dropwise (*S*)-citronellal (3 mL, 17 mmol, 1.0 equiv) and this was stirred for 20 minutes before the reaction was quenched with a sat. solution of NaHCO₃ (30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL), washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated. Silica gel chromatography with *n*-pentane-DCM (gradient elution 8:2 to 6:4) afforded pure dioxolane **110** as a volatile oil (3.25 g, 99%). **R_f** (*n*-pentane:DCM, 1:1) = 0.4; **4R**: [α]_D²⁰ +3.7 (c 3.7, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (m, 1H, 6-H), 4.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, 1-H), 4.03 – 3.90 (m, 2H, 1-OCH₂), 3.90 – 3.76 (m, 2H, 1-OCH₂), 2.14 – 1.88 (m, 2H, 5-H), 1.74 – 1.62 (overlapped s and m, 2H, 3H, 2-H, 7-CH₃), 1.60 (s, 3H, 7-CH₃), 1.55 – 1.46 (m, 1H, 3-H), 1.39 (m, 1H, 4-H), 1.28 – 1.12 (m, 1H, 4-H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 3-CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C-7), 124.8 (C-6), 104.0 (C-1), 64.9 (1-OCH₂), 64.8 (1-OCH₂), 41.1 (C-2), 37.6 (C-4), 29.2 (C-3), 25.9 (C-8), 25.5 (C-5), 19.9 (3-CH₃), 17.8 (7-CH₃). Data were in agreement with reported product.^[206]



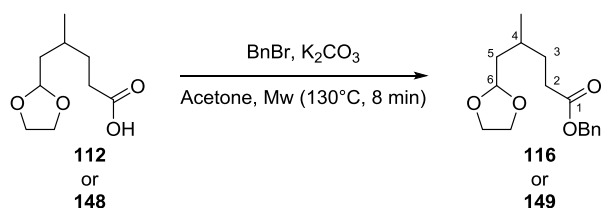
Synthesis of 5-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-methylpentanoic acid **112** and **148**

- 7-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-hydroxy-2,6-dimethylheptan-3-one **115** and **147**:

To a stirring solution of **110** (2.23 g, 11 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (110 mL, 0.1 M) in air were successively added 2,4,6-collidine (2.9 mL, 23 mmol, 2.0 equiv), OsO₄ (4% in water, 1.4 mL, 2 mol %) and H₂O₂ (35 % in water, 3.9 mL, 45 mmol, 4.0 equiv). The mixture was cooled to 0°C, KMnO₄ was added portionwise (5.34 g, 34 mmol, 3.0 equiv) and this was stirred at RT for 15 minutes before Et₂O (200 mL) and a sat. solution of Na₂S₂O₃ (200 mL) were added. The organic layer was collected, the aqueous layer acidified with aq. KHSO₄ 5%, extracted with Et₂O (3 x 20 mL) and the collected organic phase washed with brine, dried and evaporated. Product was engaged into the next reaction without further purification. **R_f** (DCM:Et₂O, 9:1) = 0.17; **4S**: [α]_D²⁰ -1.8 (c 1.3, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.89 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, 8-H), 4.02 – 3.90 (m, 2H, 8-OCH₂), 3.90 – 3.81 (m, 2H, 8-OCH₂), 3.79 (s, *J* = 6.6 Hz, 1H, OH), 2.64 – 2.48 (m, 2H, 4-H), 1.77 – 1.67 (m, 2H, 5-H, 7-H), 1.66 – 1.60 (m, 1H, 6-H), 1.58 – 1.47 (m, 2H, 5-H, 7-H), 1.37 (s, 2 x 3H, 2-CH₃, 1-H), 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 6-CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 214.7 (C-3), 103.6 (C-8), 76.3 (C-2), 64.9 (8-OCH₂), 64.8 (8-OCH₂), 40.7 (C-7), 33.1 (C-4), 31.0 (C-5), 29.1 (C-6), 26.70 (C-1), 26.69 (2-CH₃), 20.0 (6-CH₃). **HRMS** (ESI) for C₁₂H₂₃O₄ (M+H⁺): *calcd.* 231.1590, *found* 231.1593.

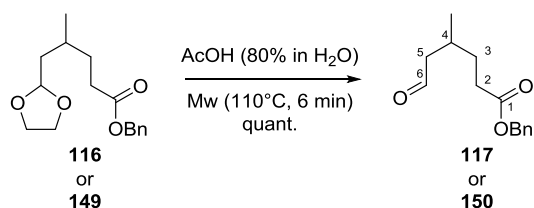
- **5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methylpentanoic acid **112** and **114**:**

To a string solution of crude **115** (6.6 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (9.4 mL) in air at room temperature was added a solution of NaIO₄ (14 g, 66 mmol, 10 equiv) in water (93.6 mL) and this was stirred for 15 min. The mixture was filtered over celite, washing with DCM. The organic phase was separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 30 mL). The ethereal extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated to yield the acid **112** (547 mg, 44% over two steps) as a viscous oil. **4S**: [α]_D²⁰ -5.7 (c 1.3, CHCl₃); **4R**: [α]_D²⁰ +1.4 (c 2.5, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H, COOH), 4.90 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, 6-H), 4.03 – 3.90 (m, 2H, 6-OCH₂), 3.89 – 3.80 (m, 2H, 6-OCH₂), 2.41 – 2.32 (m, 2H, 2-H), 1.83 – 1.70 (m, 2H, 3-H), 1.69 – 1.62 (m, 1H, 4-H), 1.59 – 1.47 (m, 2H, 5-H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 4-CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 179.8 (C-1), 103.6 (C-6), 64.9 (6-OCH₂), 64.8 (6-OCH₂), 40.7 (C-5), 31.9 (C-2), 31.7 (C-3), 29.0 (C-4), 19.7 (4-CH₃). Data were in agreement with reported product.^[207]



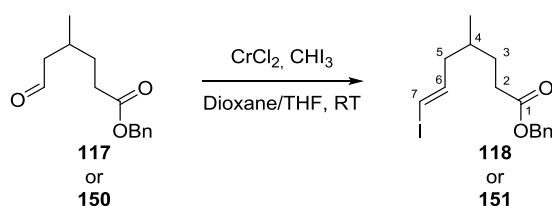
Synthesis of benzyl 5-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-methylpentanoate **116** and **149**:

A mixture of **112** (126 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (463 mg, 3.4 mmol, 5.0 equiv) and benzyl bromide (398 μ L, 3.4 mmol, 5.0 equiv) in acetone (6.7 mL, 0.1 M) was submitted to microwave irradiation (130°C, 8 min) with a maximum of 7.8 bars. K_2CO_3 was removed by filtration and the solvent was evaporated. Silica gel chromatography with *n*-pentane and Et_2O as eluents (gradient elution 95:5 to 80:20) afforded pure ester **116** (160 mg, 86%) as a clear oil. R_f (*n*-pentane: Et_2O , 7:3) = 0.33; isomer **4S**: $[\alpha]_D^{20}$ -6 (c 1.57, $CHCl_3$); isomer **4R**: $[\alpha]_D^{20}$ +5 (c 3.83, $CHCl_3$); **H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H_{Ar}), 5.11 (s, 2H, CH_2 Ar), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 1H, 6-H), 4.04 – 3.88 (m, 2H, 6-O CH_2), 3.88 – 3.74 (m, 2H, 6-O CH_2), 2.48 – 2.27 (m, 2H, 2-H), 1.85 – 1.69 (m, 2H, 5-H), 1.68 – 1.61 (m, 1H, 4-H), 1.59 – 1.44 (m, 2H, 3-H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 4- CH_3); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 (C-1), 136.2 (*i*-C_{Ar}), 128.7 (*m*-C_{Ar}), 128.3 (*o*-C_{Ar}, *p*-C_{Ar}), 103.6 (C-6), 66.3 (CH_2 Ar), 64.9 (6-O CH_2), 64.8 (6-O CH_2), 40.7 (C-5), 32.2 (C-2), 32.0 (C-3), 29.1 (C-4), 19.7 (4- CH_3); **IR (film)** 3005 (m), 2978 (m), 2935 (w), 2872 (m), 1444 (w), 1383 (w), 1217 (m), 1151 (w), 1112 (s), 756 (s), 665 (m) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $C_{16}H_{22}O_4Na$ ($M+Na^+$): *calcd.* 301.1410, *found* 301.1414.

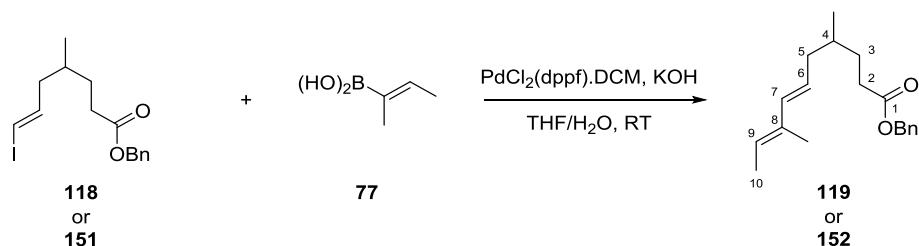


Synthesis of benzyl 4-methyl-6-oxohexanoate **117 and **150**:** A solution of **116** (1.0 g) in AcOH (80% in water, 11.1 mL) was submitted to microwave irradiation (110°C, 6 min) and then poured into a sat. solution of $NaHCO_3$ (50 mL) and then extracted with Et_2O (4 x 20 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated to yield pure aldehyde **117** (878 mg, quant). R_f (*n*-pentane: Et_2O , 7:3) = 0.33; isomer **4S**: $[\alpha]_D^{20}$ -10 (c 1.86, $CHCl_3$); isomer **4R**: $[\alpha]_D^{20}$ +9 (c 1.01, $CHCl_3$); **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 7.45 – 7.29 (m, 5H_{Ar}), 5.12 (s, 2H, CH_2 Ar), 2.47 – 2.34 (m, 1H + 2 H, 5-H, 2-H), 2.26

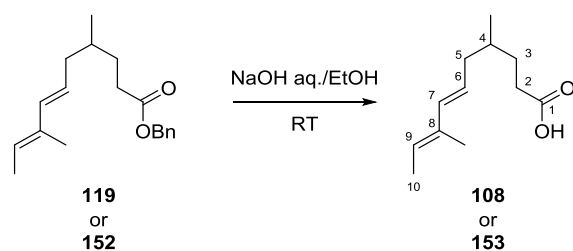
(ddd, $J = 16.4, 7.9, 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.15 – 2.03 (m, 1H, 4-H), 1.79 – 1.67 (m, 1H, 3-H), 1.64 – 1.52 (m, 1H, 3-H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.3 (C-6), 173.3 (C-1), 136.1 (*i*-C_{Ar}), 128.7 (*m*-C_{Ar}), 128.4 (*o*-C_{Ar}, *p*-C_{Ar}), 66.5 (CH₂Ar), 50.8 (C-5), 32.0 (C-2), 31.8 (C-3), 27.7 (C-4), 19.6 (4-CH₃); **IR (film)** 3034 (w), 2958 (s), 2875 (m), 2721 (m), 1728 (s), 1496 (m), 1456 (s), 1383 (m), 1257 (s), 1213 (m), 1165 (s), 1101 (s), 993 (s), 908 (w), 738 (m), 698 (m) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₁₄H₁₉O₃ (M+H⁺): *calcd.* 235.1328, *found* 235.1326.



Synthesis of benzyl (*E*)-7-iodo-4-methylhept-6-enoate **118 and **151**:** To a mixture of fresh anhydrous CrCl₂ (15.5 g, 0.13 mol, 15 equiv) in THF (49 mL) was added a solution of the aldehyde **117** (1.97 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv) and iodoform (6.62 g, 17 mmol, 2 equiv) in 1,4-dioxane (145 mL) at RT. This was stirred 1 day in the dark (or a tainted round-bottom flask) and quenched with water (250 mL), extracted with DCM (3 x 100 mL). The organic phase was washed with brine (50 mL), dried with Na₂SO₄ and filtered through a pad of silica gel to remove chromate derivatives. Silica gel chromatography with *n*-pentane and DCM as eluents (gradient elution 4:1 to 1:1) afforded pure vinyl iodide **118** as a pale yellow oil (2.33 g, 77 %, *E/Z* = 11:1). **R_f** (*n*-pentane:DCM, 3:2) = 0.34; isomer **4S**: [α]_D²⁰ +10 (c 0.18, CHCl₃); isomer **4R**: [α]_D²⁰ +1.0 (c 1.14, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.29 (m, 5H_{Ar}), 6.46 (dt, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.99 (dt, $J = 14.3, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.12 (s, 2H, CH₂Ar), 2.46 – 2.26 (m, 2H, 2-H), 2.06 (dddd, $J = 14.2, 7.1, 5.6, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 1.91 (dtd, $J = 14.1, 7.7, 1.2$ Hz, 1H, 5-H), 1.71 (dddd, $J = 13.4, 9.2, 6.6, 5.1$ Hz, 1H, 3-H), 1.60 – 1.45 (m, 1H + 1H, 4-H, 3-H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C-1), 144.8 (C-6), 136.1 (*i*-C_{Ar}), 128.7 (*m*-C_{Ar}), 128.4 (*o*-C_{Ar}, *p*-C_{Ar}), 75.8 (C-7), 66.4 (CH₂Ar), 43.2 (C-5), 32.2 (C-4), 32.1 (C-3), 31.3 (C-2), 19.1 (4-CH₃); **IR (film)** 3051 (w), 2958 (m), 2928 (m), 1732 (s), 1604 (w), 1496 (w), 1456 (m), 1381 (w), 1338 (w), 1265 (s), 1213 (m), 1170 (s), 1093 (w), 950 (m); 895 (w), 738 (s), 700 (m), 665 (w) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₁₅H₂₀O₂I (M+H⁺): *calcd.* 359.0502, *found* 359.0511.

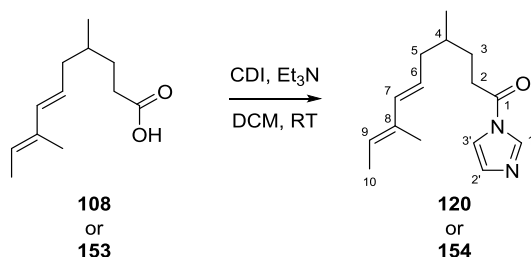


Synthesis of benzyl 4,8-dimethyldeca-6,8-dienoate 119 and 148: A solution of the iodide **118** (2.33 g, 6.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (91.2 mL, degassed with argon for 1 hour) at room temperature was cannulated to an argon-flushed flask containing PdCl₂(dppf)·DCM (266 mg, 0.33 mmol, 0.05 equiv). A solution of freshly prepared (*Z*)-but-2-en-2-ylboronic acid **77** (1.16 g, 11.7 mmol, 1.8 equiv) in aqueous KOH (19.4 mL, 2M, degassed with argon for 1 hour) was added over 45 sec to the stirring reaction mixture. This was stirred vigorously for 1 hour, and then partitioned between CHCl₃ and brine. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL); the organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography with *n*-pentane and Et₂O as eluents (95:5) yielded the diene **119** as a yellow oil (1.4 g, 75%, E:Z = 8:1). **R_f** (*n*-pentane:Et₂O, 19:1) = 0.46 ; isomer **4S**: [α]_D²⁰ +4.0 (c 1.18, CHCl₃); isomer **4R**: [α]_D²⁰ -3.4 (c 1.03, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H_{Ar}), 6.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 8-H), 5.57 – 5.35 (m, 1H + 1H, 6-H, 9-H), 5.12 (s, 2H, CH₂Ar), 2.50 – 2.29 (m, 2H, 2-H), 2.16 – 2.05 (m, 1H, 5-H), 1.95 (dt, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H, 5-H), 1.77 – 1.66 (m, 7H, 8-CH₃, 10-H, 3-H), 1.58 – 1.43 (m, 2H, 4-H, 3-H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 4-CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C-1), 136.4 (C-7), 136.3 (*i*-C_{Ar}), 134.5 (C-8), 128.7 (*m*-C_{Ar}), 128.3 (*o*-C_{Ar}, *p*-C_{Ar}), 125.0 (C-6), 124.8 (C-9), 66.2 (CH₂Ar), 40.1 (C-5), 33.2 (C-4), 32.3 (C-3), 31.6 (C-2), 19.3 (4-CH₃), 13.8 (8-CH₃), 12.2 (C-10); **IR (film)** 3032 (w), 2956 (s), 2920 (s), 1790 (w), 1735 (s), 1496 (w), 1456 (m), 1379 (m), 1340 (w), 1257 (m), 1213 (m), 1161 (s), 1109 (w), 1028 (w), 964 (m), 906 (w), 750 (w), 734 (w), 696 (m) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₁₉H₂₇O₂ (M+H⁺): *calcd.* 287.2007, *found* 287.2005.



Synthesis of 4,8-dimethyldeca-6,8-dienoic acid 108 and 153: The ester **119** (1.4 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a mixture (1:1, v/v, 49 mL) of EtOH and aqueous NaOH

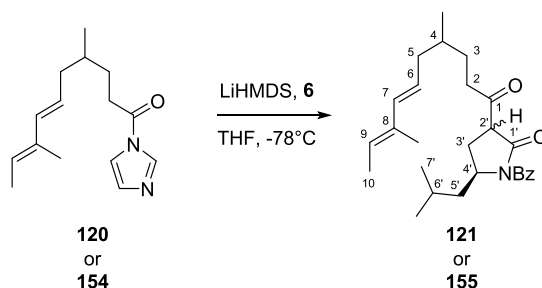
(1.5 M) at room temperature. After 3 hours, HCl (3N, 30 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The organic phase was evaporated and the residue taken back in aq. NaOH (2 M), extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The organic layer was discarded and the aqueous layer acidified with HCl (3M), then extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to afford pure carboxylic acid **108** as a yellow oil (861 mg, 90%). isomer **4S**: $[\alpha]_D^{20} +5$ (c 1.32, CHCl₃); isomer **4R**: $[\alpha]_D^{20} -6$ (c 0.73, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (br, COOH), 6.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 7-H), 5.55 – 5.40 (m, 2H, 6-H, 9-H), 2.45 – 2.29 (m, 2H, 2-H), 2.15 – 2.06 (m, 1H, 5-H), 2.01 – 1.91 (m, 1H, 5-H), 1.77 – 1.65 (m, 7H, 8-CH₃, 10-H, 3-H), 1.61 – 1.51 (m, 1H, 4-H), 1.51 – 1.40 (m, 1H, 3-H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 180.4 (C-1), 136.5 (C-7), 134.5 (C-8), 124.94 (C-6), 124.92 (C-9), 40.1 (C-5), 33.1 (C-4), 32.0 (C-2), 31.3 (C-3), 19.3 (4-CH₃), 13.8 (8-CH₃), 12.3 (10-H); IR (film) 2956 (s), 2918 (s), 2679 (m), 1708 (s), 1456 (m), 1413 (m), 1379 (w), 1284 (m), 1217 (m), 1028 (w), 964 (m), 831 (w), 777 (w), 665 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₁₂H₂₀O₂Na (M+Na⁺): *calcd.* 219.1355, *found* 219.1360.



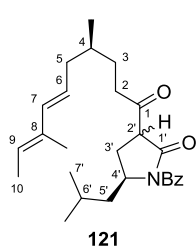
Synthesis of *N*-(4,8-dimethyldeca-6,8-dienoyl)imidazole **120** and **154**:

Carbonyldiimidazole (1.4 g, 8.5 mmol, 2.0 equiv) was added portionwise over 15 minutes to a stirring solution of **108** (837 mg, 4.3 mmol, 1.0 equiv) and Et₃N (576 μL, 4.3 mmol, 1.0 equiv) in DCM (8.5 mL) at room temperature. After 4.5 hours, water was added and the layers were separated. The organic layer was extracted with water (2 x 4 mL), washed with brine (4 mL), the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain crude compound **120** as a yellow oil which was engaged in the next step without further purification (1.0 g, 96%). **4S**: $[\alpha]_D^{20} +6.6$ (c 3.54, CHCl₃); **4R**: $[\alpha]_D^{20} +5.5$ (c 0.34, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, 1'-H), 7.45 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, 3'-H), 7.07 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.06 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 7-H), 5.58 – 5.33 (m, 2H, 6-H, 9-H), 2.98 – 2.71 (m, 2H, 2-H), 2.16 – 2.08 (m, 1H, 5-H), 2.02 (dt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1H, 5-H), 1.92 – 1.79 (m, 1H, 3-H), 1.75 – 1.59 (m, 8H, 8-CH₃, 10-H, 3-H, 4-H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C-1), 136.8 (C-1'), 136.2 (C-7), 134.3 (C-8), 131.1 (C-2'),

125.3 (C-6), 124.4 (C-9), 116.1 (C-3'), 40.1 (C-5), 33.2 (C-3), 33.0 (C-4), 30.7 (C-2), 19.5 (4-CH₃), 13.8 (8-CH₃), 12.2 (C-10); **IR (film)** 3126 (w), 2955 (m), 2918 (m), 2872 (w), 1739 (s), 1471 (m), 1386 (m), 1298 (w), 1273 (m), 1226 (s), 1031 (w, br), 962 (m), 837 (w), 752 (w, br), 650 (m) cm⁻¹; **HRMS (ESI)** for C₁₅H₂₃ON₂ (M+H⁺): *calcd.* 247.1804, *found* 247.1811.

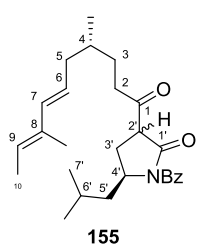


Synthesis of 3-(4,8-dimethyldeca-6,8-dienoyl)-N-benzoyl-5-isobutylpyrrolidin-2-one **121 and **155**:** A solution of LiHMDS (1M in THF, 6.5 mL, 6.5 mmol, 1.6 equiv) was added dropwise to the pyrrolidinone **55** (1.59 g, 6.5 mmol, 1.6 equiv) in THF (0.062 M relative to **55**, 105 mL) at -78°C and this was stirred at this temperature for 1 hour. A solution of **120** (1.0 g, 4.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.2 M relative to **120**, 20 mL) pre-cooled at -78°C was cannulated to the mixture and this was stirred at -78°C for 24 hours. Then, saturated aqueous NH₄Cl was added and the mixture was allowed to reach room temperature before aqueous NH₄Cl was added again. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL), the combined organic phases washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude product. Silica gel chromatography with *n*-pentane and Et₂O as eluents (gradient elution, 9:1 to 8:2) afforded pure **121** as a colorless oil (1.11 g, 65%), an inseparable mixture of C-2' diastereomers (ca. 70% as an equimolar mixture) and the enol isomer (ca. 30%). *Complex NMR data of compounds below (often as distereoisomeric mixtures), were particularly difficult to analyzed. They are assigned as much as possible.*

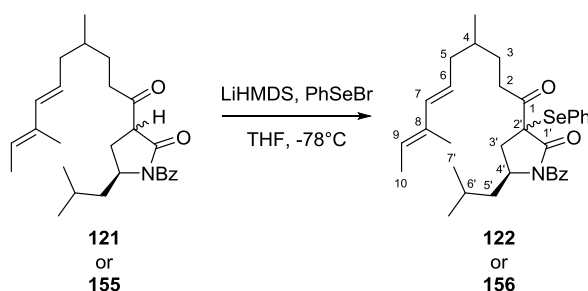


R_f (DCM, 100 %) = 0.53; **[α]_D²⁰** +96 (c 2.43, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 0.3H, 1-OH_{enol}), 7.67 – 7.48 (m, 3H, *o*-H_{Ar}, *p*-H_{Ar}), 7.47 – 7.34 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 6.13 – 5.95 (m, 1H, 7-H), 5.57 – 5.34 (m, 2H, 6-H, 9-H), 4.62 – 4.47 (m, 0.65H, 4'-H_{dial} and dia2), 4.47 – 4.35 (m, 0.36H, 4'-H_{enol}), 3.84 (t, *J* = 8.4 Hz, 0.37H, 2'-H_{dial}), 3.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 0.36H, 2'-H_{dias2}), 3.00 – 2.71 (m), 2.65 – 2.52 (m), 2.43 – 2.30 (m), 2.27 – 1.98 (m), 1.98 – 1.80 (m), 1.80 – 1.52 (m, 8-CH₃, 10-H), 1.52 – 1.30 (m), 1.06 – 0.95 (m, 6H, 6'-CH₃, 7'-H), 0.94 – 0.79 (m,

3H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.6, 204.3, 173.3, 172.7, 171.13, 171.07, 170.7, 170.7, 170.6, 136.5, 136.43, 136.39, 135.6, 134.7, 134.6, 134.52, 134.48, 132.8, 132.4, 131.9, 129.3, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 125.1, 125.01, 124.97, 124.9, 124.83, 124.79, 99.1, 56.0, 55.3, 55.0, 54.7, 54.6, 43.7, 43.4, 43.1, 41.2, 41.0, 40.3, 40.1, 33.2, 33.1, 33.0, 32.5, 30.9, 29.9, 29.8, 26.8, 25.9, 25.3, 25.1, 25.0, 24.00, 23.98, 23.8, 21.65, 21.62, 21.5, 19.5, 19.4, 13.8, 12.2; **IR (film)** 3441 (s, br), 2957 (m), 2926 (m), 2871 (w), 1736 (m), 1713 (s), 1670 (s), 1632 (s), 1448 (w), 1288 (s), 1234 (s), 964 (w), 835 (w), 797 (w), 694 (w), 658 (w) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₂₇H₃₇NO₃Na (M+Na⁺): *calcd.* 446.2665, *found* 446.2665.

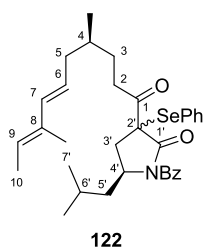


[α]_D²⁰ +60 (c 0.88, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 0.3H, OH_{enol}), 7.65 – 7.37 (m), 6.10 – 5.94 (m, 1H, 7-H), 5.54 – 5.37 (m, 2H, 6-H and 9-H), 4.55 (m, 0.7H, 4'-H_{dia1} and dia2), 4.48 – 4.34 (m, 0.5H, 4'-H_{enol}), 3.84 (t, *J* = 8.3 Hz, 0.4H, 2'-H_{dia1}), 3.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 0.4H, 2'-H_{dia2}), 2.94 – 2.82 (m), 2.76 (m), 2.67 – 2.48 (m), 2.43 – 2.30 (m), 2.26 – 2.15 (m), 2.15 – 2.02 (m), 2.02 – 1.80 (m), 1.79 – 1.60 (m), 1.51 – 1.33 (m), 1.06 – 0.91 (m), 0.89 – 0.78 (m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.6, 204.3, 173.3, 172.8, 171.2, 171.1, 170.8, 170.7, 170.6, 150.5, 144.7, 136.5, 136.4, 134.8, 134.7, 134.54, 134.51, 132.8, 132.4, 132.0, 129.4, 128.91, 128.85, 128.24, 128.15, 127.9, 125.11, 125.07, 125.0, 124.91, 124.87, 124.8, 99.1, 56.0, 55.4, 55.0, 54.7, 54.6, 43.8, 43.4, 43.1, 41.2, 41.1, 40.3, 40.1, 33.3, 33.1, 33.1, 32.5, 31.0, 30.0, 29.8, 26.9, 25.9, 25.4, 25.3, 25.1, 25.0, 24.02, 24.00, 23.9, 22.7, 21.7, 21.6, 21.5, 19.57, 19.55, 19.4, 13.8, 12.3; **HRMS** (ESI) for C₂₇H₃₇NO₃Na (M+Na⁺): *calcd.* 446.2665, *found* 446.2665.

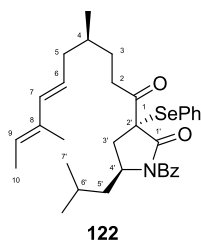


Synthesis of (4'S) N-benzoyl-3-(4,8-dimethyldeca-6,8-dienoyl)-4'-isobutyl-3-phenylselenenyl-pyrrolidin-2-one **122 and **156**:** A solution of LiHMDS (1M in THF, 3.3 mL, 3.3 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise to a solution of **121** (1.09 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv) in THF (0.12 M relative to **121**, 21 mL) at -78°C and this was stirred at this temperature for 1 hour. A solution of PhSeBr (847 mg, 3.6 mmol, 1.4 equiv) in THF (9 mL) was cannulated to

the mixture and this was stirred at -78°C for 18 hours. Then, saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) was added and the mixture was allowed to reach room temperature before some NH_4Cl was added again. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 10 mL), the combined organic extracts washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo* to afford the crude product. Silica gel chromatography with *n*-pentane and DCM as eluents (gradient elution, 8:2 to 1:1) afforded pure product as an orange oil (1.38 g, 93%), and as a mixture of diastereomeric selenides (1.7:1 for the *4S* isomer or 1:1 for the *4R* isomer), one of which could be obtained pure following chromatography.

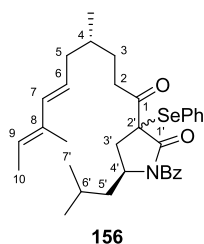


Diastereoisomeric mixture of (4*S*)-122: $R_f(4S, 2'S)$ (*n*-pentane:DCM, 1:1) = 0.58; $R_f(4S, 2'R)$ (*n*-pentane:DCM, 1:1) = 0.65; $[\alpha]_D^{20} +144.3$ (c 3.41, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.28 (m, H_{Ar}), 6.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 7- $\text{H}_{2'R}$), 6.02 (d, $J = 15.5$ Hz, 7- $\text{H}_{2'S}$), 5.60 – 5.47 (m, 6-H), 5.47 – 5.38 (m, 9-H), 4.47 – 4.23 (m, 4'-H), 3.36 – 3.15 (m, 2- $\text{H}_{2'R}$), 2.97 (dd, $J = 14.4, 7.9$ Hz), 2.84 (ddd, $J = 17.2, 9.8, 4.9$ Hz, 2- $\text{H}_{2'R}$), 2.69 (ddd, $J = 17.6, 9.8, 5.3$ Hz), 2.34 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 3'- $\text{H}_{2'R}$), 2.13 (dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz, 2H, 3'- $\text{H}_{2'R}$), 2.20 – 2.08 (m), 2.07 – 1.93 (m), 1.93 – 1.80 (m), 1.75 – 1.65 (m, 8- CH_3 , 10-H), 1.65 – 1.32 (m), 1.21 (ddd, $J = 13.1, 10.4, 4.1$ Hz, 5'- $\text{H}_{2'R}$), 0.95 – 0.82 (m, 4- CH_3 , 6'- CH_3 , 7'-H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 202.6, 201.8, 171.1, 171.00, 170.98, 170.95, 137.7, 137.3, 136.4, 136.3, 134.59, 134.55, 134.46, 132.9, 132.8, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 128.4, 128.2, 126.4, 126.1, 125.20, 125.18, 124.72, 124.65, 60.6, 60.4, 54.0, 53.2, 42.7, 42.2, 40.2, 40.1, 36.6, 36.2, 33.14, 33.09, 32.7, 32.3, 31.4, 31.2, 24.9, 24.8, 23.9, 21.4, 21.3, 19.6, 19.5, 13.8, 12.3, 12.2; **IR (film)** 3443 (s, br), 2957 (m), 2926 (m), 2870 (w), 1724 (s), 1690 (s), 1449 (w), 1338 (w), 1288 (s), 1275 (s), 1229 (s), 1179 (w), 1153 (w), 1130 (w), 1076 (w), 964 (w), 743 (m), 692 (m), 656 (w) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 580.2324, *found* 580.2323.



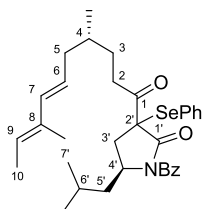
Isomer 4*S*,2'*R* (major compound): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.59 (m, 2 H_{Ar}), 7.59 – 7.52 (m, 1 H_{Ar}), 7.52 – 7.47 (m, 2 H_{Ar}), 7.47 – 7.39 (m, 3 H_{Ar}), 7.38 – 7.31 (m, 2 H_{Ar}), 6.06 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 7-H), 5.59 – 5.47 (m, 1H, 6-H), 5.44 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, 9-H), 4.34 (m, 1H, 4'-H), 3.27 (ddd, $J = 17.3, 9.6, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.84 (ddd, $J = 17.3, 9.8, 5.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.34 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H, 3'-H), 2.14 (dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz, 2H, 3'-H) overlapped with 2.18 – 2.08 (m, 1H, 5-H), 1.97 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 1.89 – 1.80 (m, 1H, 5'-H), 1.72 (s, 3H, 8- CH_3), 1.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 10-H), 1.64 – 1.45 (m, 4H, 3-H, 4-H, 6'-H), 1.20 (ddd, $J =$

13.0, 10.4, 4.1 Hz, 1H, 5'-H), 0.96 – 0.79 (m, 9H, 6'-CH₃, 7'-H, 4-CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (C-1), 171.1 (C-1'), 171.0 (C=O_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 136.4 (C-7), 134.61 (C-8), 134.58 (*i*-C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.1 (*i*-C_{Ar}), 125.2 (C-6), 124.8 (C-9), 60.4 (C-2'), 53.3 (C-4'), 42.2 (C-5'), 40.3 (C-5), 36.6 (C-3'), 33.2 (C-4), 32.7 (C-3), 31.4 (C-2), 24.8 (C-6'), 23.9 (6'-CH₃), 21.3 (C-7'), 19.6 (4-CH₃), 13.8 (8-CH₃), 12.3 (C-10).



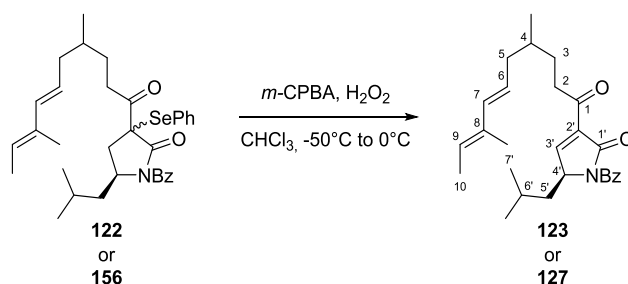
156

Diastereoisomeric mixture of (4R)-156: $[\alpha]_D^{20} +70$ (c 0.82, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.28 (m, 10H_{Ar}), 6.12 – 5.96 (m, 1H, 7-H), 5.59 – 5.35 (m, 2H, 6-H, 9-H), 4.41 – 4.23 (m, 1H, 4'-H), 3.25 (m), 2.96 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 17.4, 9.7, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 17.4, 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.80 (m), 1.80 – 1.63 (m, 6H), 1.63 – 1.51 (m), 1.51 – 1.36 (m), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 0.95 – 0.79 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.7, 201.7, 171.1, 171.0, 137.7, 137.3, 136.4, 136.3, 134.58, 134.56, 134.46, 132.9, 132.8, 130.5, 130.3, 129.61, 129.59, 129.4, 128.3, 128.2, 126.4, 126.1, 125.23, 125.17, 124.71, 124.66, 60.6, 60.4, 54.0, 53.2, 42.7, 42.20, 40.18, 40.2, 36.42, 36.37, 33.2, 33.1, 32.7, 32.2, 31.32, 31.26, 24.9, 24.8, 23.90, 23.88, 21.4, 21.2, 19.6, 19.5, 13.8, 12.3.

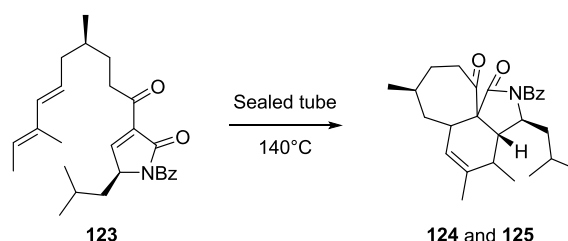


156

Isomer 4R, 2'(unassigned): $[\alpha]_D^{20} +273$ (c 0.43, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.59 (m, 2H_{Ar}), 7.58 – 7.48 (m, 3H_{Ar}), 7.47 – 7.39 (m, 3H_{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H_{Ar}), 6.06 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, 7-H), 5.60 – 5.37 (m, 2H, 6-H, 9-H), 4.35 (m, 1H, 4'-H), 3.30 (ddd, *J* = 17.3, 10.1, 5.2 Hz, 1H, 2-H), 2.84 (ddd, *J* = 17.4, 9.7, 5.4 Hz, 1H, 2-H), 2.36 (dd, *J* = 14.6, 7.5 Hz, 1H, 3'-H), 2.22 – 2.06 (m, 2H, 3'-H and 5-H), 2.02 – 1.91 (m, 1H, 5-H), 1.91 – 1.81 (m, 1H, 5'-H), 1.79 – 1.62 (m, 6H, 8-CH₃, 10-H) overlapped with 1.79 – 1.44 (m, 3H, 3-H, 4-H, 6'-H), 1.21 (ddd, *J* = 13.0, 10.4, 4.1 Hz, 1H, 5'-H), 0.94 – 0.85 (m, 9H, 4-CH₃, 6'-CH₃, 7-H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.6, 171.0, 170.9, 137.6, 136.3, 134.5, 134.5, 132.8, 130.5, 129.6, 129.3, 128.1, 126.0, 125.2, 124.7, 60.3, 53.2, 42.2, 40.1, 36.4, 33.1, 32.6, 31.3, 24.8, 23.9, 21.2, 19.6, 13.8, 12.2.

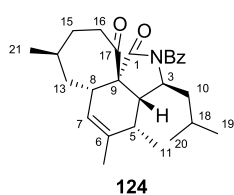


Synthesis of (4'S) 3-(4,8-dimethyldeca-6,8-dienoyl)-N-benzoyl-4'-isobutyl-2'(5H)-pyrrolone 123 and 127: To a vigorously stirring solution of **122** (1.21 g, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in CHCl_3 (0.02M, 105 mL) at -50°C was added a solution of *m*-CPBA (619 mg, 2.5 mmol, 1.2 equiv) in CHCl_3 (0.22M rel. to *m*-CPBA, 11.4 mL), followed immediately by H_2O_2 (35% in H_2O , 666 μL , 1.3 mmol, 3.7 equiv) in water (1.56M rel. to H_2O_2 , 5 mL). The reaction mixture was stirred at -50°C for 2 hours, and then warmed to 0°C over 1 hour, stirred at this temperature for 1 hour (at this point, the solution should be colorless or light yellow). The reaction was quenched with the addition of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) and the layers were separated at 0°C . The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (2 x 10 mL), brine (10 mL), then dried over Na_2SO_4 and filtered. The drying agent was rinsed with additional CHCl_3 (16 mL). The crude CHCl_3 solution was used in the next step without further purification. R_f (DCM:*n*-pentane, 4:1) = 0.46; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , used as the reaction solvent) δ 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H_{Ar}), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H_{Ar}), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H_{Ar}), 6.01 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 7-H), 5.55 – 5.37 (m, 2H, 6-H, 9-H), 5.13 (ddd, $J = 9.2, 4.1, 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 2.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2-H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 2 x 3H, 8- CH_3 , 10-H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 7'-H), 0.94 – 0.88 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4- CH_3); **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 422.2689, *found* 422.2692.

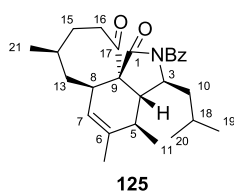


Synthesis of (14S)-N-benzoyl-14-*epi*-periconiasin G 124 and its *exo* isomer 125: A solution of the previous pyrrolone **123** in CHCl_3 (0.016M, 132 mL) was stirred at 140°C in a sealed tube for 1 day. The solvent was evaporated and silica gel chromatography with *n*-

pentane and DCM as eluents (gradient elution 4:1 to 1:1) afforded *endo* and *exo* isomers, **124** and **125** (2.2:1, 29% and 13% respectively).

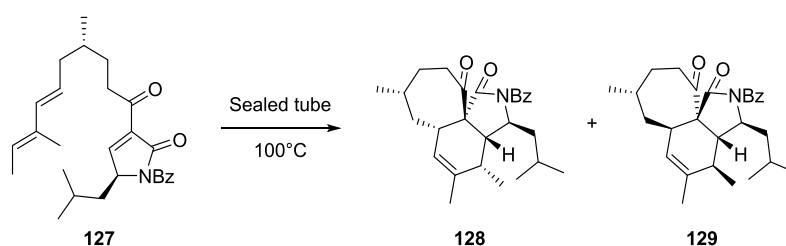


R_f (DCM:*n*-pentane, 4:1) = 0.41; $[\alpha]_D^{20}$ +97 (c 0.18, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.48 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.46 – 7.43 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 7.40 – 7.36 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 5.46 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 4.10 – 4.05 (m, 1H, 3-H), 3.26 (ddd, J = 13.4, 11.1, 3.0 Hz, 1H, 16-H), 3.11 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 1H, 8-H), 3.07 – 3.04 (m, 1H, 4-H), 2.32 (ddd, J = 11.0, 6.1, 2.9 Hz, 1H, 16-H), 2.04 (pseudo-q, J = 7.5 Hz, 1H, 5-H), 1.95 (dddd, J = 15.6, 6.3, 4.8, 2.9 Hz, 1H, 15-H), 1.87 (m, 1H, 18-H), 1.82 – 1.74 (m, 1H, 14-H), 1.71 (s, 3H, 12-H), 1.58 – 1.55 (m, 2H, 10-H), 1.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H, 13-H_a), 1.32 – 1.27 (m, 1H, 15-H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 11-H), 1.12 (ddd, J = 15.0, 10.8, 9.9 Hz, 1H, 13-H_b), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 20-H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 19-H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 21-H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C-17), 173.3 (C-1), 170.7 (COAr), 137.5 (C-6), 135.1 (*i*-C_{Ar}), 132.2 (*p*-C_{Ar}), 128.5 (*m*-C_{Ar}), 128.2 (*o*-C_{Ar}), 124.6 (C-7), 68.7 (C-9), 63.4 (C-3), 43.0 (C-13), 42.5 (C-10), 41.4 (C-4), 40.6 (C-5), 38.7 (C-8), 38.1 (C-16), 37.2 (C-14), 36.4 (C-15), 25.2 (C-18), 24.1 (C-19), 23.1 (C-21), 22.8 (C-12), 22.3 (C-11), 21.7 (C-20); **IR (film)** 1653 (m, br), 1215 (w), 1111 (w), 756 (s), 665 (w) cm⁻¹; **HRMS** (ESI) for C₂₇H₃₆NO₃ (M+H⁺): *calcd.* 422.2689, *found* 422.2677.

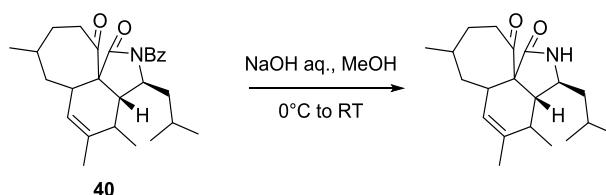


R_f (DCM:*n*-pentane, 4:1) = 0.57; $[\alpha]_D^{20}$ +8 (c 0.12, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.48 (m, 1H, *p*-H_{Ar}), 7.46 – 7.43 (m, 2H, *m*-H_{Ar}), 7.40 – 7.36 (m, 2H, *o*-H_{Ar}), 5.46 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 4.10 – 4.05 (m, 1H, 3-H), 3.26 (ddd, J = 13.4, 11.1, 3.0 Hz, 1H, 16-H), 3.11 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 1H, 8-H), 3.07 – 3.04 (m, 1H, 4-H), 2.32 (ddd, J = 11.0, 6.1, 2.9 Hz, 1H, 16-H), 2.04 (ddd, J = 10.3, 7.5, 3.5 Hz, 1H, 5-H), 1.95 (dddd, J = 15.6, 6.3, 4.8, 2.9 Hz, 1H, 15-H), 1.87 (dt, J = 19.9, 6.7 Hz, 1H, 18-H), 1.82 – 1.74 (m, 1H, 14-H), 1.71 (s, 3H, 12-H), 1.58 – 1.55 (m, 2H, 10-H), 1.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H, 13-H_a), 1.32 – 1.27 (m, 1H, 15-H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 11-H), 1.12 (ddd, J = 15.0, 10.8, 9.9 Hz, 1H, 13-H_b), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 20-H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 19-H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 21-H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C-17), 173.3 (C-1), 170.7 (COAr), 137.5 (C-6), 135.1 (*i*-C_{Ar}), 132.2 (*p*-C_{Ar}), 128.5 (*m*-C_{Ar}), 128.2 (*o*-C_{Ar}), 124.6 (C-7), 68.7 (C-9), 63.4 (C-3), 43.0 (C-13), 42.5 (C-10), 41.4 (C-4), 40.6 (C-5), 38.7 (C-8), 38.1 (C-16), 37.2 (C-14), 36.4 (C-15), 25.2 (C-18), 24.1 (C-19), 23.1 (C-21), 22.8 (C-12), 22.3 (C-11), 21.7 (C-20); **IR (film)** 3416.34 (s, br),

1653.05 (m, br), 1215.19 (w), 1111.03 (w), 756.12 (s), 665.46 (w) cm^{-1} ; **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 422.2689, *found* 422.2677.

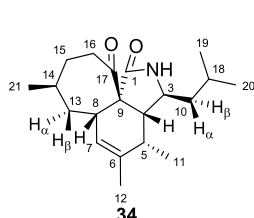


Synthesis of (14*R*)-*N*-benzoylpericoniasin G 128 and 129: A solution of the previous pyrrolone **127** in CHCl_3 (3.0 mmol) was diluted to 0.01 M with additional CHCl_3 and stirred at 100°C in a sealed tube for 2.5 days. The solvent was evaporated and silica gel chromatography with *n*-pentane and Et_2O as eluents (gradient elution 1:0 to 9:1) afforded **128** and **129** as a mixture of inseparable isomers (56 mg, 44% over 2 steps). R_f ($\text{DCM}:\textit{n}$ -pentane, 4:1) = 0.36; $[\alpha]_D^{20}$ +61.3 (c 0.36, CHCl_3); **HRMS** (ESI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 422.2689, *found* 422.2697.



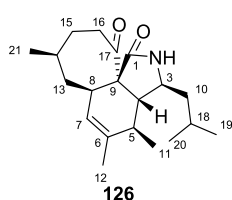
Procedure for debenzoylation towards 34, 126, 4 and 130: To a solution of *N*-benzoylcytochalasin (67 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.088M, 1.8 mL) at 0°C was added dropwise aqueous NaOH (1.7 M, 3.7 equiv). The solution was stirred for 30 minutes before the ice bath was removed and stirring was continued for 3 hours (monitoring by TLC, staining: KMnO_4). Saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added and the reaction mixture was extracted with DCM (3 x 1 mL). Silica gel chromatography with DCM and MeOH as eluents (gradient elution 100% to 95:5) afforded pure compounds **34** or **126**.

Same reaction with the mixture of **128** and **129** afforded most of pure compound **4** after a first recrystallization from *n*-pentane while silica gel chromatography of the yellow supernatant with DCM and Et_2O as eluents (97:3) allowed us to recover the remaining **4** and **130** (27 mg, 64%, 14 mg, 32%, respectively).

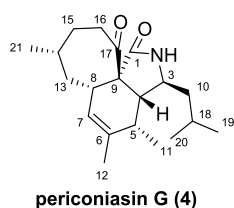


Pale orange wax (4 mg, 73%). R_f ($\text{DCM}:\text{MeOH}$, 95:5) = 0.42; $[\alpha]_D^{20}$ +3 (c 0.26, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) δ 7.94 (s, NH), 5.34

(td, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H, 7-H), 3.00 – 2.91 (m, 1H+1H, 3-H, 16-H), 2.72 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 8-H), 2.55 – 2.51 (m, 1H, 13-H_a), 2.49 – 2.44 (m, 1H, 5-H), 2.31 (ddd, $J = 13.0, 8.0, 5.1$ Hz, 1H, 16-H), 2.12 (dd, $J = 4.9, 3.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.07 – 2.00 (m, 1H, 14-H), 1.80 – 1.73 (m, 1H, 15-H), 1.71 (dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 3H, 12-H), 1.69 – 1.62 (m, 1H, 18-H), 1.55 (tdd, $J = 15.9, 10.5, 6.4$ Hz, 1H, 15-H), 1.38 – 1.32 (m, 1H, 13-H_b), 1.32 – 1.28 (m, 1H, 10-H_a), 1.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-H), 1.07 – 1.04 (m, 1H, 10-H_b), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 21-H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 20-H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 19-H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 213.3 (C-17), 173.9 (C-1), 139.1 (C-6), 127.8 (C-7), 65.4 (C-9), 53.6 (C-4), 51.1 (C-3), 48.4 (C-10), 38.5 (C-16), 36.9 (C-13), 34.9 (C-8), 34.6 (C-5), 29.1 (C-15), 28.8 (C-14), 24.0 (C-18), 23.8 (C-20), 21.6 (C-21), 21.2 (C-19), 19.8 (C-12), 13.4 (C-11); IR (film) 3426.51 (m, br), 1645.23 (w, br), 1216.67 (m), 1109.52 (w), 757.14 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₂₀H₃₂NO₂ (M+H⁺): *calcd.* 318.2427, *found* 318.2424.



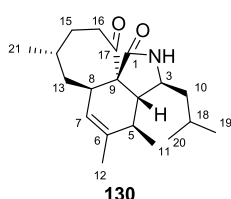
Yellow oil (47 mg, 93%). R_f (DCM:MeOH, 95:5) = 0.52; $[\alpha]_D^{20}$ -54.7 (c 0.32, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, NH), 5.49 (dd, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 3.51 (ddd, $J = 13.7, 11.0, 2.7$ Hz, 1H, 16-H), 3.00 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H, 8-H), 2.87 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.86 – 2.83 (m, 1H, 3-H), 2.10 (ddd, $J = 10.8, 6.2, 2.4$ Hz, 1H, 16-H), 1.94 (qd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, 5-H), 1.91 – 1.84 (m, 1H, 15-H), 1.80 – 1.72 (m, 1H, 14-H), 1.66 (s, 3H, 12-H), 1.65 – 1.59 (m, 1H, 18-H), 1.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, 13-H), 1.26 (ddd, $J = 13.4, 8.1, 5.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.20 (ddd, $J = 13.4, 7.7, 6.0$ Hz, 1H, 10-H), 1.08 – 1.03 (m, 1H, 15-H), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-H), 1.00 – 0.94 (m, 1H, 13-H), 0.90 – 0.80 (m, 2 x 3H + 3H, 20-H, 19-H, 21-H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 208.8 (C-17), 173.4 (C-1), 137.1 (C-6), 125.1 (C-7), 65.3 (C-9), 57.4 (C-3), 45.8 (C-10), 44.7 (C-4), 44.3 (C-13), 38.9 (C-5), 38.2 (C-16), 38.1 (C-8), 36.8 (C-14), 35.7 (C-15), 24.3 (C-18), 23.2 (C-20), 23.0 (C-12), 22.8 (C-21), 22.1 (C-19), 22.0 (C-11); IR (film) 3416.05 (s, br), 2960.83 (m), 2928.04 (m), 1689.70 (s, br), 1448.59 (w, br), 1383.01 (w), 1111.03 (w), 756.12 (s), 665.46 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) for C₂₀H₃₂NO₂ (M+H⁺): *calcd.* 318.2427, *found* 318.2423.



White powder. **m.p.:** 170.7 – 171.8 °C; R_f (DCM:MeOH, 95:5) = 0.55; $[\alpha]_D^{20}$ +64 (c 0.2, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ +62 (c 0.2, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, NH), 5.35 (s, 1H, 7-H), 2.96 – 2.92 (m, 1H, 3-H), 2.92 – 2.87 (m, 1H, 16-H), 2.65 – 2.58 (m, 1H, 13-H), 2.57 (s, 1H, 8-H), 2.45 – 2.39 (m, 1H, 5-H), 2.36 (ddd, $J = 12.6, 7.3, 1.4$ Hz, 1H, 16-H), 2.23 (dd, $J = 4.6,$

3.9 Hz, 1H, 4-H), 1.78 – 1.62 (m, 1H + 1H + 1H + 3H, 15-H, 14-H, 18-H, 12-H), 1.58 – 1.53 (m, 1H, 13-H), 1.45 – 1.34 (m, 1H + 1H, 15-H, 10-H), 1.11 – 1.08 (m, 1H, 10-H), 1.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 21-H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 20-H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 19-H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 213.7 (C-17), 174.5 (C-1), 138.7 (C-6), 129.0 (C-7), 66.2 (C-9), 54.2 (C-4), 51.2 (C-3), 48.0 (C-10), 42.3 (C-16), 38.3 (C-8), 37.4 (C-13), 36.1 (C-14), 34.5 (C-5), 31.7 (C-15), 24.0 (C-18), 23.8 (C-20), 23.2 (C-21), 21.2 (C-19), 19.4 (C-12), 13.2 (C-11); IR (NaBr) 3205.80 (m, br), 3091.89 (w), 2956.97 (s), 1701.27 (s), 1680.05 (s), 1452.45 (m, br), 1383.01 (w), 1303.92 (w), 794.70 (w, br) cm^{-1} ; HRMS (ESI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 318.2427, *found* 318.2426.

The obtained spectral data were identical with reported periconiasin G.^[110]



Pale orange wax. $[\alpha]_D^{20} +28.3$ (c 1.35, CHCl_3); ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, NH), 5.53 (dt, $J = 2.9, 1.7$ Hz, 1H, 7-H), 3.13 (ddd, $J = 9.0, 7.2, 3.9$ Hz, 1H, 3-H), 2.61 (ddt, $J = 7.0, 4.8, 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.52 (dd, $J = 11.9, 2.2$ Hz, 1H, 16-H), 2.36 (ddd, $J = 11.5, 8.1, 1.6$ Hz, 1H, 16-H), 1.95 – 1.89 (m, 1H + 1H, 5-H, 4-H), 1.87 (dtd, $J = 10.5, 7.0, 3.6$ Hz, 1H, 14-H), 1.80 – 1.65 (m, 1H + 1H + 2H + 3H, 15-H, 18-H, 13-H, 12-H), 1.27 – 1.22 (m, 2H, 10-H), 1.08 (dtd, $J = 13.8, 12.3, 1.6$ Hz, 1H, 15-H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 11-H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 21-H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 20-H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 19-H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 211.6 (C-17), 175.8 (C-1), 135.8 (C-6), 124.8 (C-7), 62.7 (C-9), 54.5 (C-4), 54.3 (C-3), 44.2 (C-10), 41.3 (C-16), 37.9 (C-13), 33.3 (C-5), 33.1 (C-8), 32.1 (C-15), 30.4 (C-14), 24.4 (C-18), 23.8 (C-20), 22.8 (C-21), 21.6 (C-12), 21.4 (C-19), 19.1 (C-11); IR (film) 3431.48 (br, s), 2956.97 (s), 1707.06 (s), 1678.13 (s), 1451.65 (w), 1378.54 (w), 1268.87 (m), 1217.69 (w), 1031.25 (s), 1005.66 (s), 760.73 (br, s) cm^{-1} ; HRMS (ESI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): *calcd.* 318.2427, *found* 318.2437.

III: ^1H and ^{13}C NMR Spectra of Compounds

Figure S1. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of compound **34** in $\text{DMSO-}d_5$ (298K)

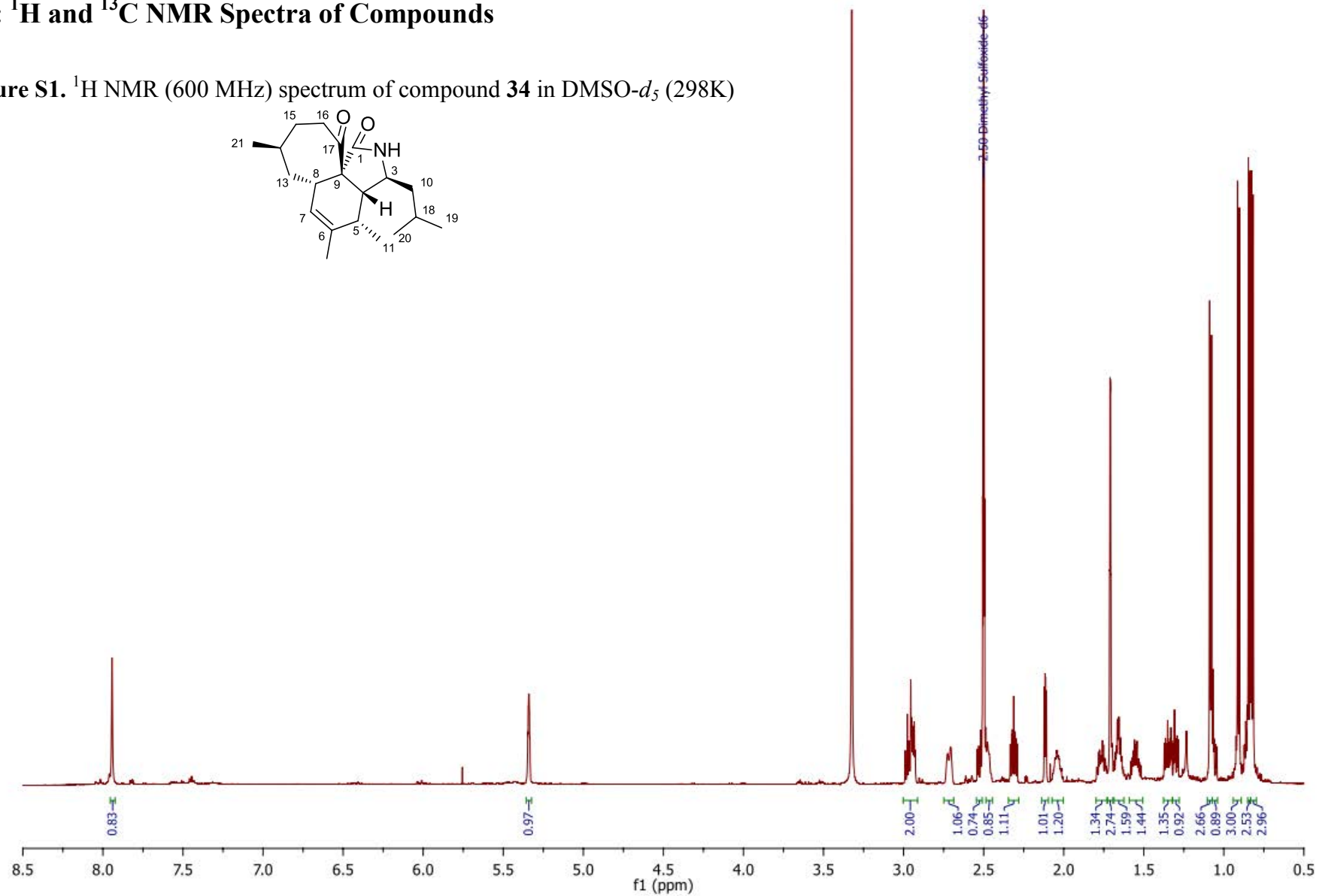


Figure S2. ^{13}C NMR (151 MHz) spectrum of compound **34** in $\text{DMSO-}d_6$ (298K)

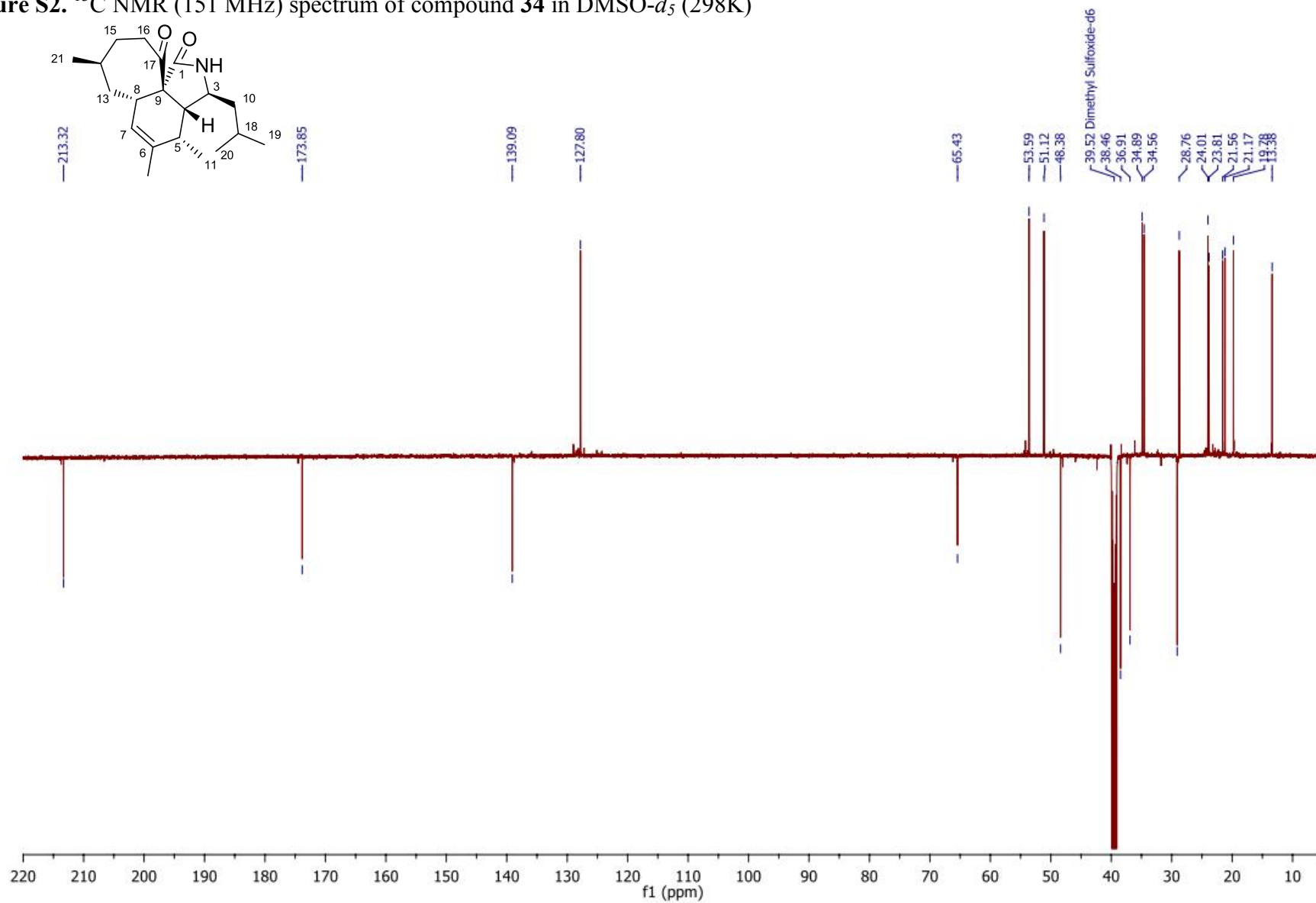


Figure S3. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of compound **126** in $\text{DMSO-}d_5$ (298K)

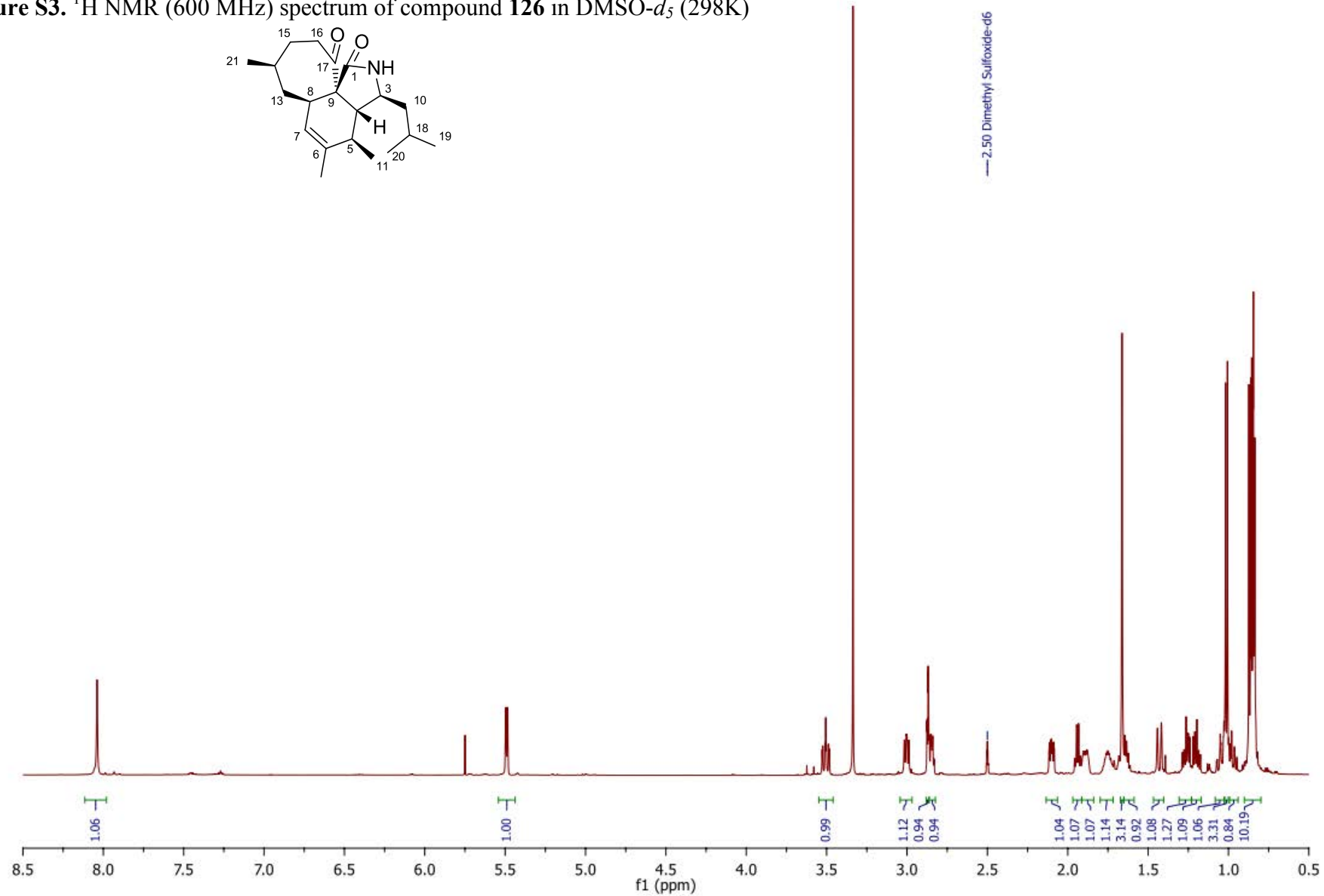


Figure S4. ^{13}C NMR (151 MHz) spectrum of compound **126** in $\text{DMSO-}d_6$ (298K)

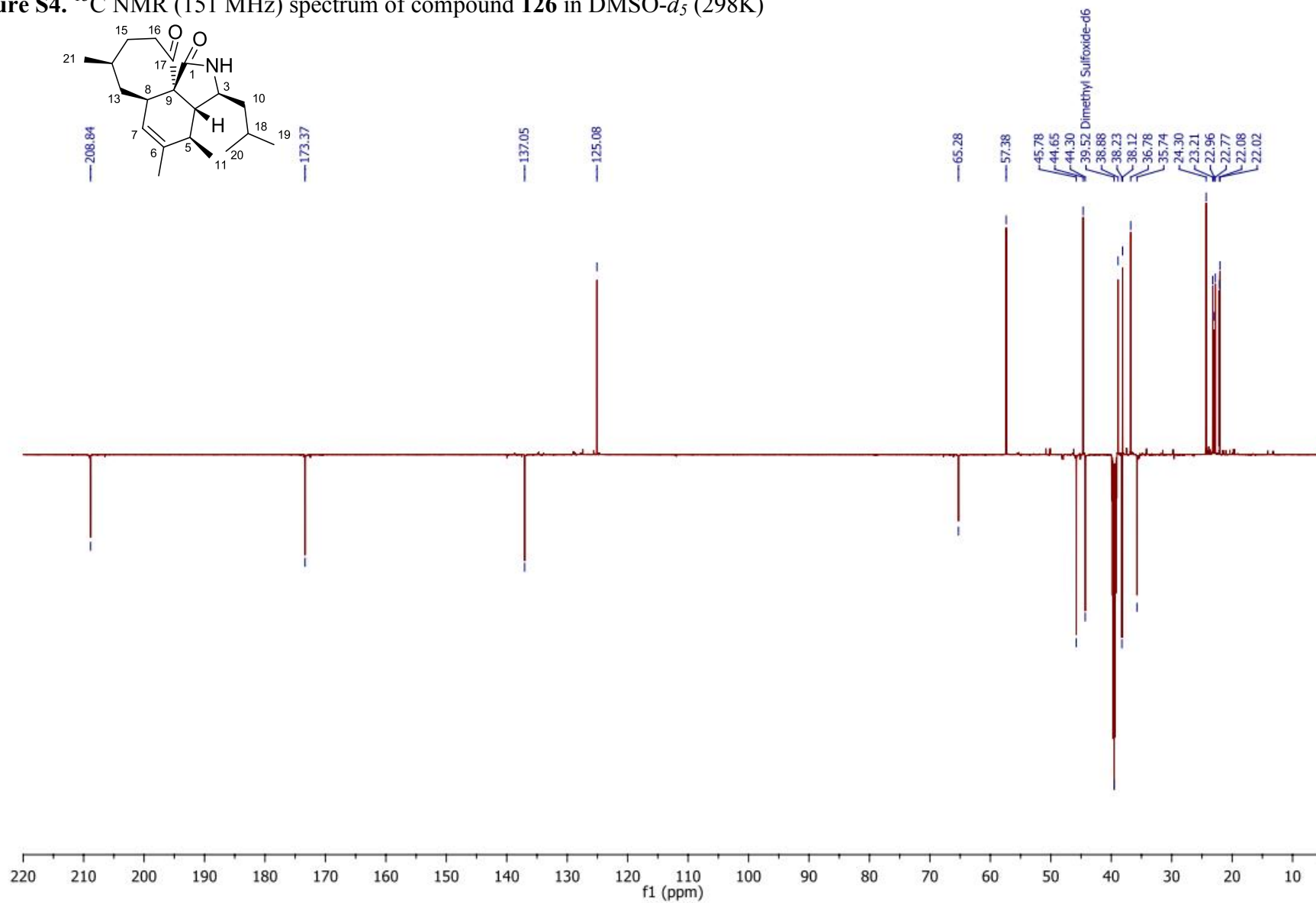


Figure S5. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of compound **4** in $\text{DMSO-}d_5$ (298K)

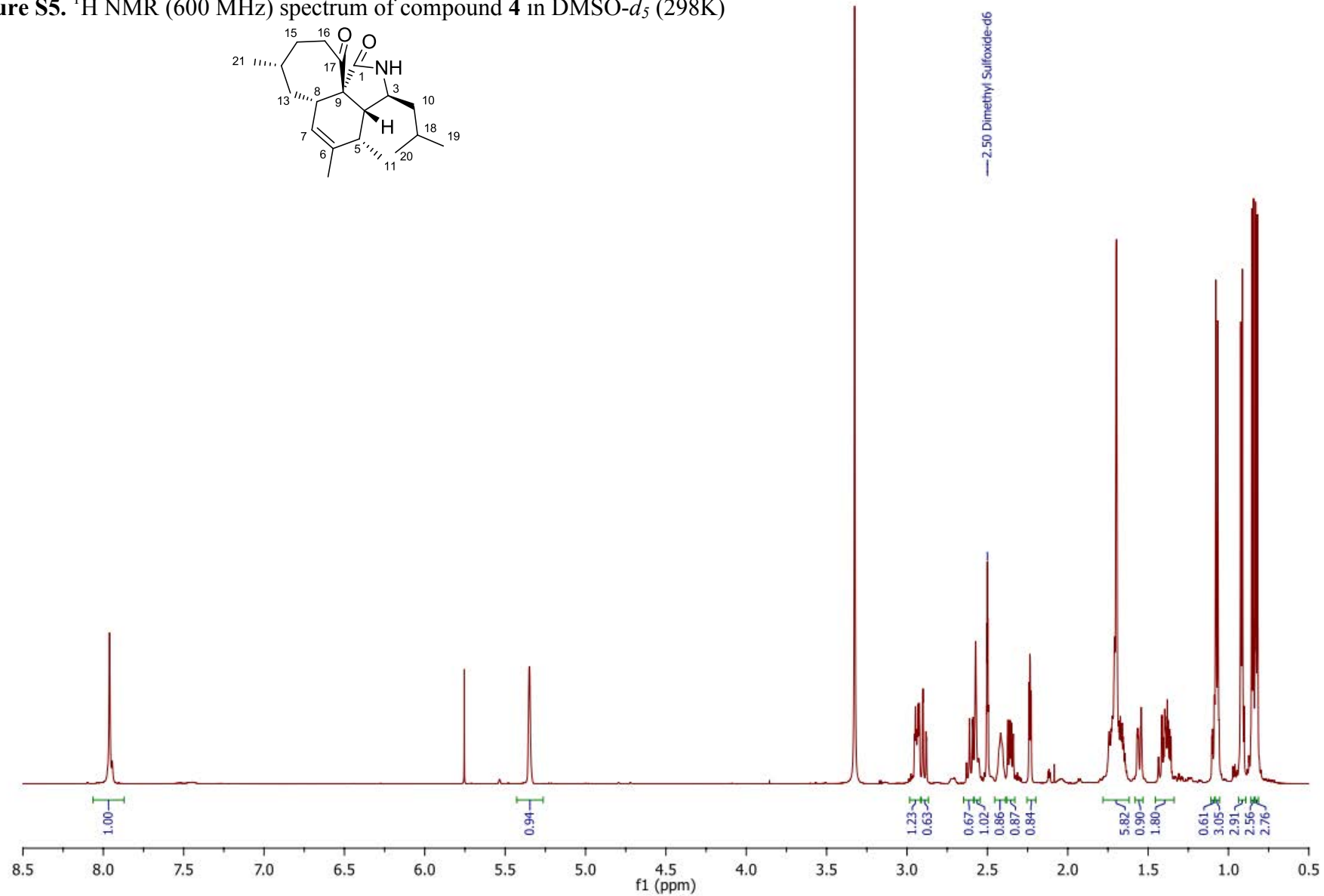


Figure S6. ^{13}C NMR (101 MHz) spectrum of compound **4** in $\text{DMSO-}d_6$ (298K)

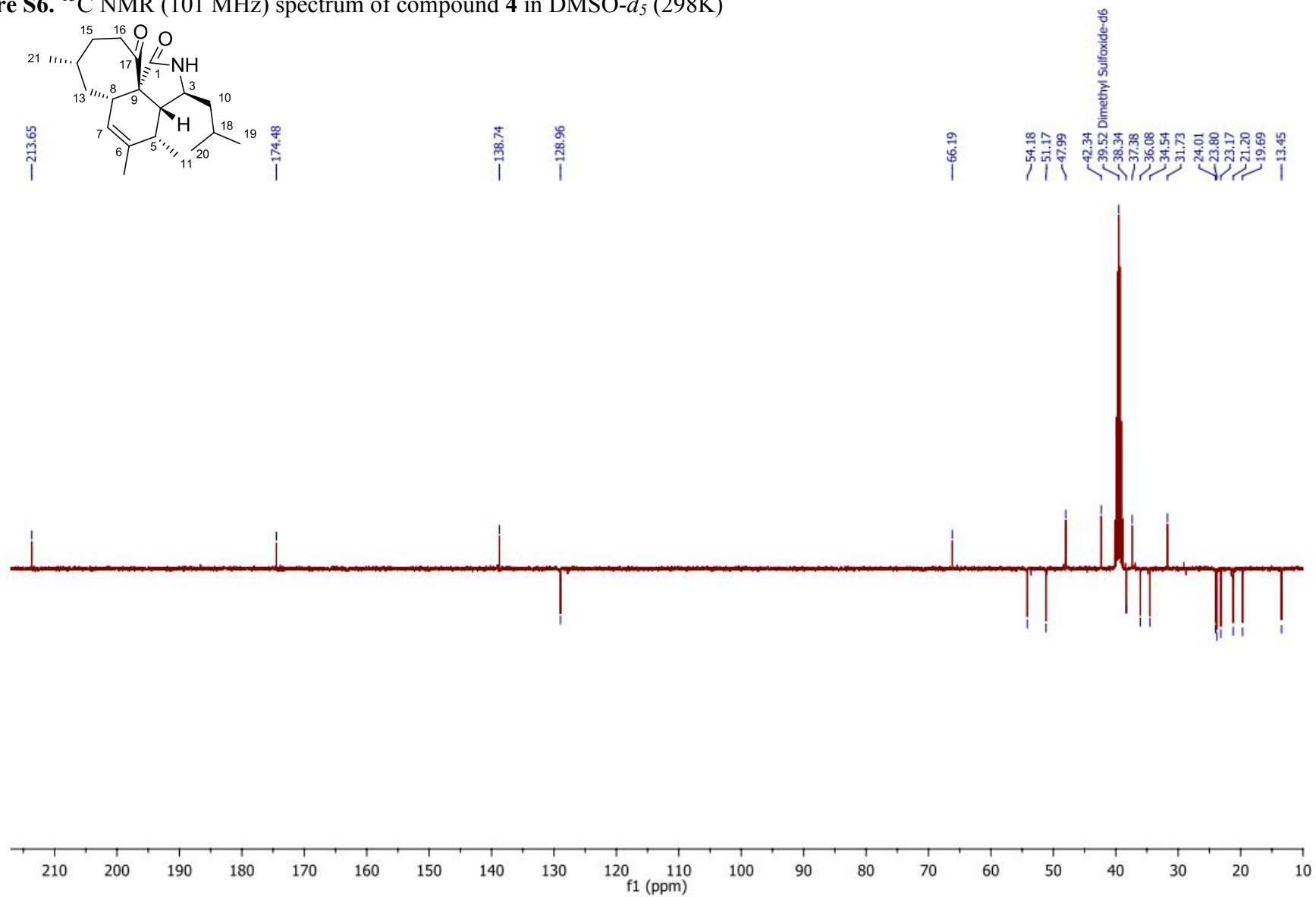


Figure S7. ^1H NMR (600 MHz) spectrum of compound **130** in $\text{DMSO-}d_5$ (298K)

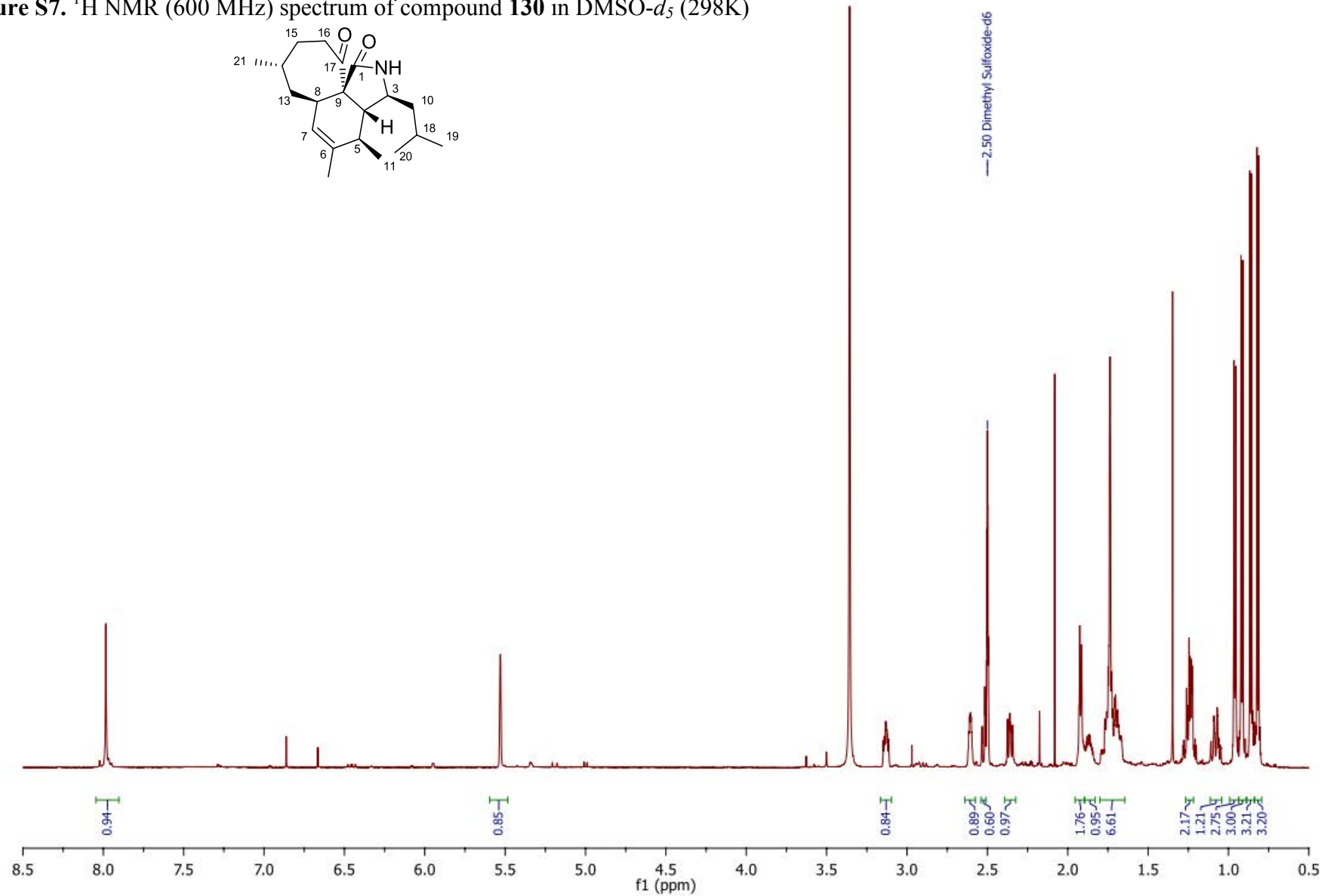
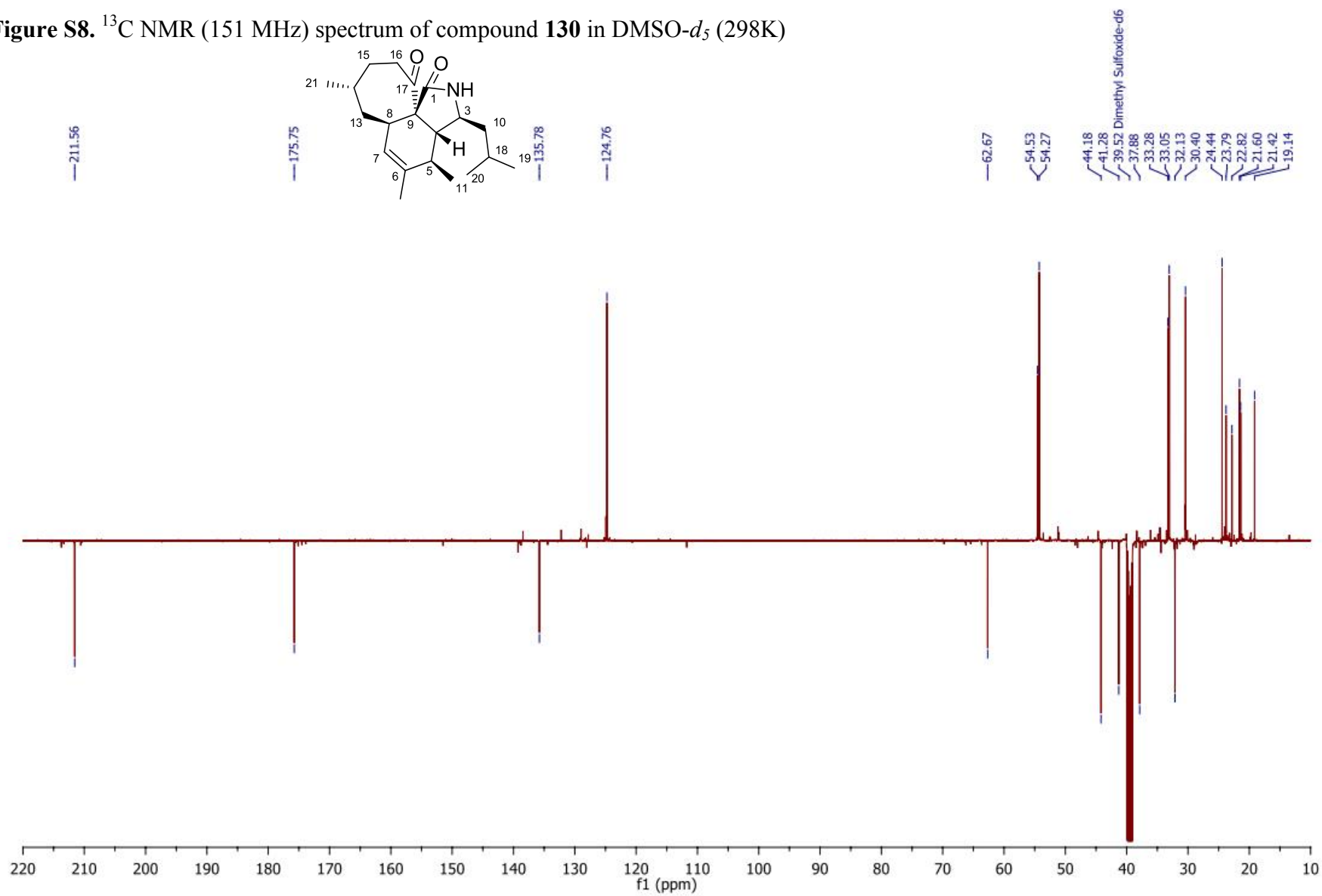


Figure S8. ^{13}C NMR (151 MHz) spectrum of compound **130** in $\text{DMSO-}d_6$ (298K)



IV: Spectra of Natural Periconiasin G

Figure S9. ^1H NMR spectrum of isolated periconiasin G in $\text{DMSO-}d_6$

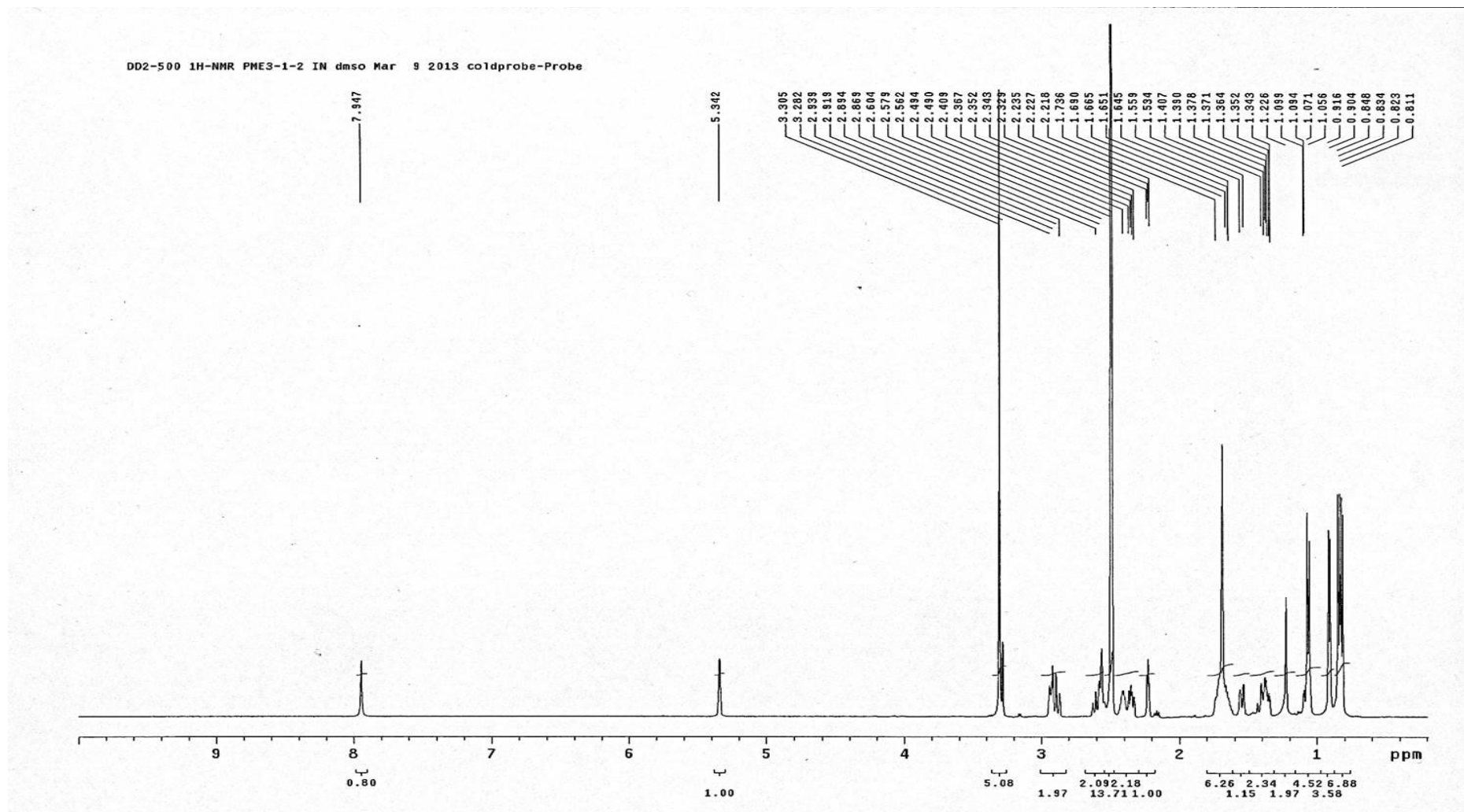
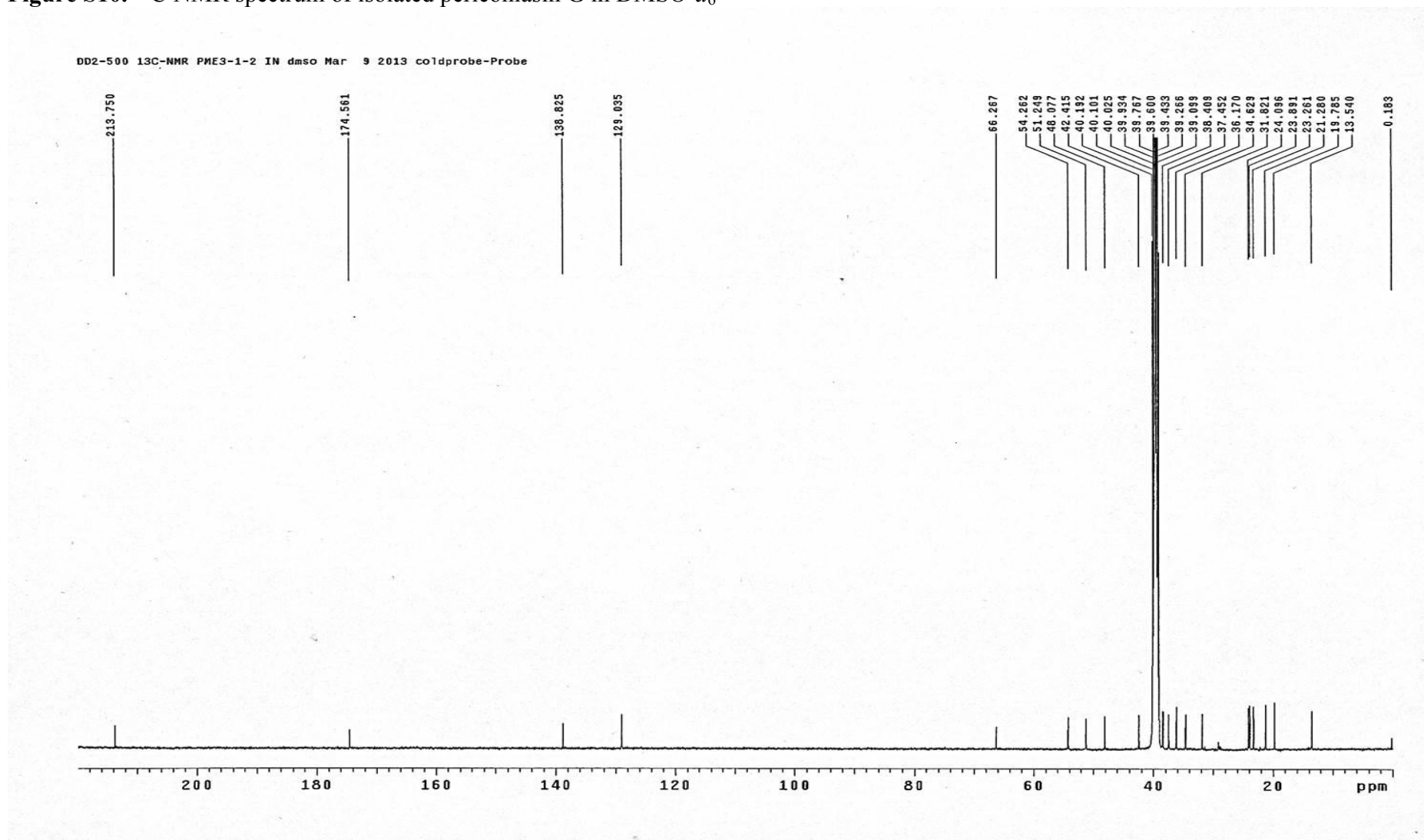


Figure S10. ^{13}C NMR spectrum of isolated periconiasin G in $\text{DMSO-}d_6$



V: Comparison of NMR Spectra of Natural and Synthetic Products

1) Comparison of the ^1H NMR data of natural and synthetic periconiasin G

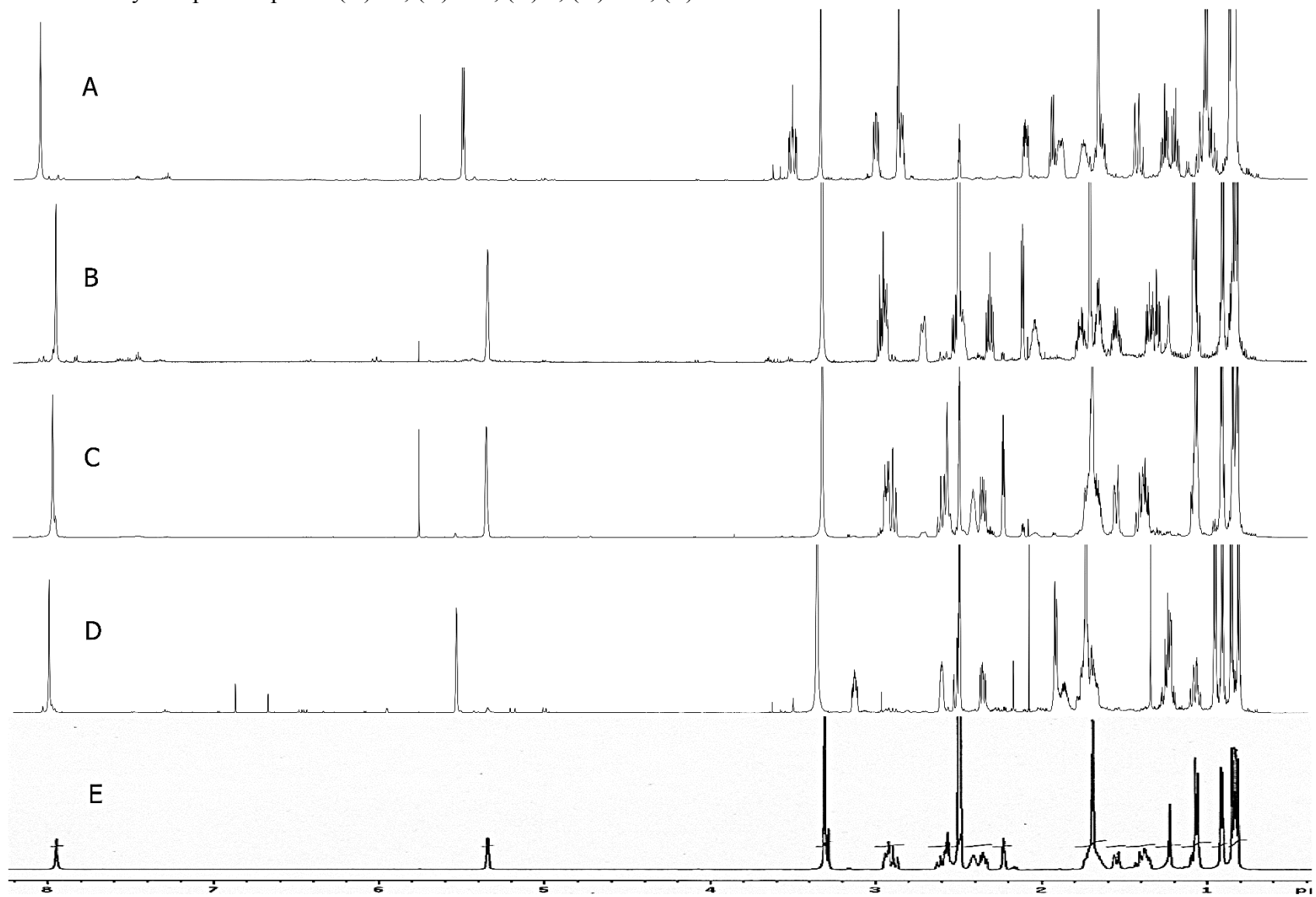
No	^1H (δ in ppm, J in Hz)				
	Natural	Synthetic 34	Synthetic 126	Synthetic 4	Synthetic 130
1					
2	7.95 (s)	7.94 (s)	8.04 (s)	7.96 (s)	7.98 (s)
3	2.93 (m)	2.91-3.00 (m)	2.83-2.86 (m)	2.92-2.96 (m)	3.13 (ddd, 9.0, 7.2, 3.9)
4	2.23 (dd, 4.5, 4.0)	2.12 (dd, 4.9, 3.6)	2.87 (dd, 4.6, 1.5)	2.23 (dd, 4.6, 3.9)	1.89-1.95 (m) ^a
5	2.41 (m)	2.44-2.49 (m) ^a	1.94 (qd, 7.2, 0.8)	2.39-2.45 (m)	1.89-1.95 (m) ^a
6					
7	5.34 (s)	5.34 (td, 3.4, 1.7)	5.49 (dd, 6.7, 1.4)	5.35 (s)	5.53 (dt, 2.9, 1.7)
8	2.56 (m)	2.72 (d, 10.8)	3.00 (dd, 9.5, 7.0)	2.57 (s)	2.61 (ddt, 7.0, 4.8, 2.5)
9					
10	1.36 (m)	1.28-1.32 (m)	1.20 (ddd, 13.4, 7.7, 6.0)	1.34-1.45 (m) ^a	1.22-1.27
	1.09 (m)	1.04-1.07 (m) ^a	1.26 (ddd, 13.4, 8.1, 5.5)	1.08-1.11 (m)	
11	1.06 (d, 7.5)	1.08 (d, 7.3)	1.01 (d, 7.3)	1.07 (d, 7.3)	0.96 (d, 7.1)
12	1.69 (s)	1.71 (dd, 3.2, 1.6)	1.66 (s)	1.62-1.78 (m) ^a	1.65-1.80 (m) ^a
13	2.59 (m, H α)	2.51-2.55 (m, H α) ^a	1.43 (d, 14.5)	2.58-2.65 (m)	1.65-1.80 (m) ^a
	1.55 (br d, 12.5, H β)	1.32-1.38 (m, H β)	0.94-1.00 (m) ^a	1.53-1.58 (m)	
14	1.69 (m) ^a	2.00-2.07 (m)	1.72-1.80 (m)	1.62-1.78 (m) ^a	1.87 (dtd, 10.5, 7.0, 3.6)
	1.73 (m)	1.73-1.80 (m)	1.84-1.91 (m)	1.62-1.78 (m) ^a	1.65-1.80 (m) ^a
15	1.39 (m)	1.55 (tdd, 15.9, 10.5, 6.4)	1.03-1.08 (m) ^a	1.34-1.45 (m) ^a	1.08 (dtd, 13.8, 12.3, 1.6)
	2.90 (m)	3.00-2.91 (m) ^a	3.51 (ddd, 13.7, 11.0, 2.7)	2.87-2.92 (m)	2.52 (dd, 11.9, 2.2)
16	2.35 (m)	2.31 (ddd, 13.0, 8.0, 5.1)	2.10 (ddd, 10.8, 6.2, 2.4)	2.36 (ddd, 12.6, 7.3, 1.4)	2.36 (ddd, 11.5, 8.1, 1.6)
17					
18	1.65 (m)	1.62-1.69 (m)	1.59-1.65 (m) ^a	1.62-1.78 (m) ^a	1.65-1.80 (m) ^a
19	0.82 (d, 6.0)	0.82 (d, 6.5)	0.80-0.90 (m) ^a	0.83 (d, 6.5)	0.82 (d, 6.5)
20	0.84 (d, 7.0)	0.84 (d, 6.6)	0.80-0.90 (m) ^a	0.85 (d, 6.6)	0.86 (d, 6.6)
21	0.91 (d, 6.0)	0.91 (d, 6.7)	0.80-0.90 (m) ^a	0.92 (d, 6.4)	0.92 (d, 6.6)

^a overlap

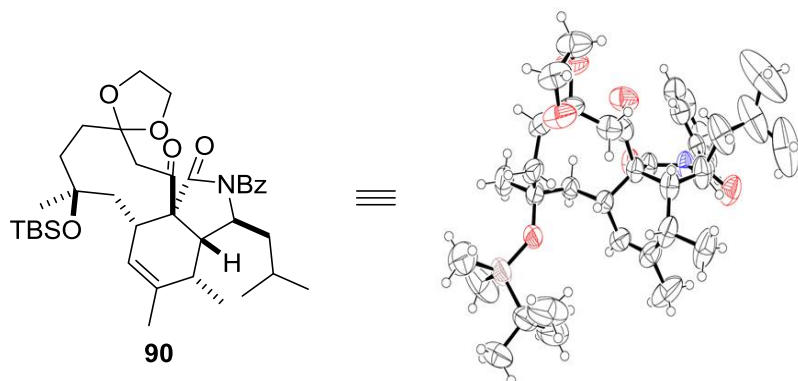
2) Comparison of the ^{13}C NMR data of natural and synthetic periconiasin G

No	^{13}C (δ in ppm)				
	Natural	Synthetic 34	Synthetic 126	Synthetic 4	Synthetic 130
1	174.6	173.9	173.4	174.5	175.8
2					
3	51.2	51.1	57.4	51.2	54.3
4	54.3	53.6	44.7	54.2	54.5
5	34.6	34.6	38.9	34.5	33.3
6	138.8	139.1	137.1	138.7	135.8
7	129.0	127.8	125.1	129.0	124.8
8	38.4	34.9	38.1	38.3	33.1
9	66.3	65.4	65.3	66.2	62.7
10	48.1	48.4	45.8	48.0	44.2
11	13.5	13.4	22.0	13.2	19.1
12	19.8	19.8	23.0	19.4	21.6
13	37.5	36.9	44.3	37.4	37.9
14	36.2	28.8	36.8	36.1	30.4
15	31.8	29.1	35.7	31.7	32.1
16	42.4	38.5	38.2	42.3	41.3
17	213.8	213.3	208.8	213.7	211.6
18	24.1	24.0	24.3	24.0	24.4
19	21.3	21.2	22.1	21.2	21.4
20	23.9	23.8	23.2	23.8	23.8
21	23.3	21.6	22.8	23.2	22.8

Figure S11. Overlay compound spectra (A) **34**; (B) **126**; (C) **4**; (D) **130**; (E) isolated in the literature.© ^[110]



VII: X-ray Crystallographic Study of Compound 90



Crystal data and structure refinement parameters for 90	
CCDC number	1479541
Empirical formula	C ₃₇ H ₅₅ NO ₆ Si
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	14.6643(10)
b/Å	23.8205(15)
c/Å	11.4783(9)
α/°	90
β/°	108.497(8)
γ/°	90
Volume/Å ³	3802.4(5)
Z	4
ρ _{calc} /g/cm ³	1.114
μ/mm ⁻¹	0.104
F(000)	1384.0
Crystal size/mm ³	0.18 × 0.16 × 0.12
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	7.68 to 52.744
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 18 -29 ≤ k ≤ 29 -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	32851
Independent reflections	7693 [R _{int} = 0.0608, R _{sigma} = 0.0628]
Data/restraints/parameters	7693/24/404
Goodness-of-fit on F ²	1.046
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0678 wR ₂ = 0.1862
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1154 wR ₂ = 0.2149
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.38/-0.52

X-ray diffraction data were obtained on a Rigaku XtaLabPro diffractometer equipped with a microfocus source (MicroMax003_Mo) and multilayer confocal mirrors (Mo K α radiation, λ = 0.71073 Å). Data were indexed, integrated and scaled using CrysAlisPro^[200]. They were also corrected for polarization, Lorentz and absorption effects (CrysAlisPro). The structure was solved with the ShelXT^[201] structure solution program using Direct Methods and refined with the ShelXL refinement package using Least Squares minimization. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters and H atoms have been added geometrically and treated as riding on their parent atoms.

Rigid body (RIGU) restraints were applied on isobutyl part of the molecule (atoms C3, C10, C20, C21 and C22), with sigma for 1-2 distances of 0.004 and sigma for 1-3 distances of 0.004, in order to get better anisotropic displacement parameters.

Molecular graphics were computed with Ortep 3.^[208] CCDC 1479541 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

VII: X-ray Crystallographic Study of Compound 4

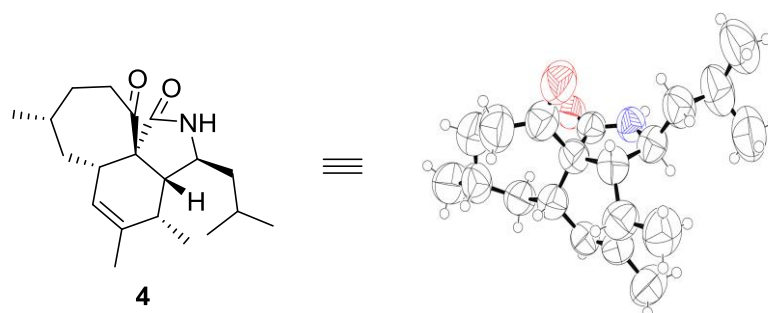


Figure S12. X-ray Crystallographic structure and data of periconiasin G (4)

CCDC number	1489570
Empirical formula	$C_{20}H_{31}NO_2$
Temperature/K	293
Crystal system	triclinic
Space group	P1
a/Å	11.0581(18)
b/Å	11.930(2)
c/Å	15.767(3)
$\alpha/^\circ$	79.213(7)
$\beta/^\circ$	89.822(6)
$\gamma/^\circ$	72.010(8)
Volume/Å³	1940.0(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.087
μ/mm^{-1}	0.536
F(000)	696.0
Crystal size/mm³	0.2 × 0.06 × 0.04
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54187$)
2θ range for data collection/°	9.902 to 136.486
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 12 -14 ≤ k ≤ 14 -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	27831
Independent reflections	11932
Data/restraints/parameters	[R _{int} = 0.1034, R _{sigma} = 0.1375] 11932/771/849
Goodness-of-fit on F²	0.893
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0988 wR ₂ = 0.2370
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.2018 wR ₂ = 0.3255
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.26/-0.26
Flack parameter	-0.1(3)

Restraints were applied along the entire connectivity set, using RIGU command (with standard deviation values), leading to more reasonable anisotropic displacement parameters. The absolute configuration was analysed by using Hooft methods,^{[209],[210]} and the results indicated that absolute structure had been correctly assigned (Flack parameter is -0.01(3), 4986 Bijvoet pairs, Bijvoet coverage = 0.70, P2(true) = 1.0, P3(true) = 0.988. P3(rac-twin) = 0.012, P3(false) = 2.10^{-7} . Correlation coefficient = 0.998). Molecular graphics were computed with Ortep 3.^[208] CCDC 1489570 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

VIII: References

- [1] W. Rothweiler, C. Tamm, *Experientia* **1966**, *22*, 750–752.
- [2] D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner, *Chem. Commun. Lond.* **1967**, 26–27.
- [3] M. Binder, C. Tamm, W. B. Turner, H. Minato, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1973**, 1146–1147.
- [4] M. Nukina, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2625–2628.
- [5] S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, H. Kuwano, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1982**, *30*, 1618–1628.
- [6] S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, H. Kuwano, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1982**, *30*, 1629–1638.
- [7] G.-X. Zhou, E. M. K. Wijeratne, D. Bigelow, L. S. Pierson, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 328–332.
- [8] Y. Zhang, R. Tian, S. Liu, X. Chen, X. Liu, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2627–2634.
- [9] R. Liu, Z. Lin, T. Zhu, Y. Fang, Q. Gu, W. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1127–1132.
- [10] W. S. Horn, M. S. J. Simmonds, R. E. Schwartz, W. M. Blaney, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3969–3978.
- [11] D. Hoffmeister, *Biochemistry and Molecular Biology*, Springer, **2016**.
- [12] H. Wang, D. P. Fewer, L. Holm, L. Rouhiainen, K. Sivonen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 9259–9264.
- [13] P. S. Steyn, R. Vleggaar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1189–1191.
- [14] Z. Song, R. J. Cox, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1196–1203.
- [15] K. L. Eley, L. M. Halo, Z. Song, H. Powles, R. J. Cox, A. M. Bailey, C. M. Lazarus, T. J. Simpson, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 289–297.
- [16] S. Bergmann, J. Schümann, K. Scherlach, C. Lange, A. A. Brakhage, C. Hertweck, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 213–217.
- [17] M. N. Heneghan, A. A. Yakasai, K. Williams, K. A. Kadir, Z. Wasil, W. Bakeer, K. M. Fisch, A. M. Bailey, T. J. Simpson, R. J. Cox, et al., *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 972–979.
- [18] J. Schümann, C. Hertweck, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9564–9565.
- [19] K. Ishiuchi, T. Nakazawa, F. Yagishita, T. Mino, H. Noguchi, K. Hotta, K. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7371–7377.
- [20] S. Maiya, A. Grundmann, X. Li, S.-M. Li, G. Turner, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1736–1743.
- [21] F. Yu, K. Zaleta-Rivera, X. Zhu, J. Huffman, J. C. Millet, S. D. Harris, G. Yuen, X.-C. Li, L. Du, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 64–72.
- [22] M. Tokuoka, Y. Seshime, I. Fujii, K. Kitamoto, T. Takahashi, Y. Koyama, *Fungal Genet. Biol.* **2008**, *45*, 1608–1615.
- [23] M. Gressler, C. Zaehle, K. Scherlach, C. Hertweck, M. Brock, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 198–209.
- [24] K. Qiao, Y.-H. Chooi, Y. Tang, *Metab. Eng.* **2011**, *13*, 723–732.
- [25] S. Phonghanpot, J. Punya, A. Tachaleat, K. Laoteng, V. Bhavakul, M. Tanticharoen, S. Cheevadhanarak, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 895–903.
- [26] T. B. Kakule, D. Sardar, Z. Lin, E. W. Schmidt, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1549–1557.
- [27] J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 996–1047.
- [28] K. Bloudoff, D. Rodionov, T. M. Schmeing, *J. Mol. Biol.* **2013**, *425*, 3137–3150.

- [29] R. S. Gokhale, C. Khosla, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 22–27.
- [30] H. D. Mootz, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 490–504.
- [31] R. Gokhale, *Biotechnol. 2nd Ed.* **2001**, *10*, 341–372.
- [32] D. A. Hopwood, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465–2498.
- [33] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [34] C. Khosla, R. S. Gokhale, J. R. Jacobsen, D. E. Cane, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 219–253.
- [35] A. A. Brakhage, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *11*, 21–32.
- [36] J. A. V. Blodgett, D.-C. Oh, S. Cao, C. R. Currie, R. Kolter, J. Clardy, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 11692–11697.
- [37] K. M. Fisch, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18228–18247.
- [38] L. Du, L. Lou, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 255–278.
- [39] S. Caboche, M. Pupin, V. Leclère, A. Fontaine, P. Jacques, G. Kucherov, *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, D326–D331.
- [40] J. C. Vederas, W. Graf, L. David, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1886–1898.
- [41] J.-L. Robert, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2501–2504.
- [42] H. Holtzer, J. Croop, S. Dienstman, H. Ishikawa, A. P. Somlyo, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1975**, *72*, 513–517.
- [43] J. W. Sims, J. P. Fillmore, D. D. Warner, E. W. Schmidt, *Chem. Commun. Camb. Engl.* **2005**, 186–188.
- [44] W. Xu, X. Cai, M. E. Jung, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13604–13607.
- [45] X. Liu, C. T. Walsh, *Biochemistry (Mosc.)* **2009**, *48*, 8746–8757.
- [46] L. M. Halo, J. W. Marshall, A. A. Yakasai, Z. Song, C. P. Butts, M. P. Crump, M. Heneghan, A. M. Bailey, T. J. Simpson, C. M. Lazarus, et al., *Chembiochem Eur. J. Chem. Biol.* **2008**, *9*, 585–594.
- [47] H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1321–1322.
- [48] E. Vedejs, J. B. Campbell, R. C. Gadwood, J. D. Rodgers, K. L. Spear, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1534–1546.
- [49] C. R. Hutchinson, J. Kennedy, C. Park, S. Kendrew, K. Auclair, J. Vederas, *Antonie Van Leeuwenhoek* **2000**, *78*, 287–295.
- [50] G. Buechi, Y. Kitaura, S.-S. Yuan, H. E. Wright, J. Clardy, A. L. Demain, T. Glinsukon, N. Hunt, G. N. Wogan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5423–5425.
- [51] R. Fujii, A. Minami, K. Gomi, H. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2999–3002.
- [52] P. Sheterline, J. Clayton, J. C. Sparrow, *Actin*, Oxford University Press, **1998**.
- [53] J. S. Allingham, V. A. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **2006**, *63*, 2119–2134.
- [54] H. Chtourou, “Cours physiologie: Les filières énergétiques,” can be found under http://docplayer.fr/13557029-Federation-tunisienne-de-judo-cours-physiologie-entraîneurs-1-er-degre-les-filieres-energetiques-hamdi-ghtourou-h_ghtourou-yahoo.html, **2016**.
- [55] D. Sept, A. H. Elcock, J. A. McCammon, *J. Mol. Biol.* **1999**, *294*, 1181–1189.
- [56] E. Reisler, E. H. Egelman, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 36133–36137.
- [57] M. F. Carlier, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 1–4.
- [58] H. Faulstich, S. Zobeley, G. Rinnerthaler, J. V. Small, *J. Muscle Res. Cell Motil.* **1988**, *9*, 370–383.

- [59] J. Wehland, M. Osborn, K. Weber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1977**, *74*, 5613–5617.
- [60] I. Spector, N. R. Shochet, D. Blasberger, Y. Kashman, *Cell Motil. Cytoskeleton* **1989**, *13*, 127–144.
- [61] R. D. Estensen, M. Rosenberg, J. D. Sheridan, N. K. Wessells, B. S. Spooner, J. F. Ash, M. A. Ludueña, J. T. Wrenn, *Science* **1971**, *173*, 356–359.
- [62] D. W. Goddette, C. Frieden, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *128*, 1087–1092.
- [63] P. Sampath, T. D. Pollard, *Biochemistry (Mosc.)* **1991**, *30*, 1973–1980.
- [64] S. L. Brenner, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 9982–9985.
- [65] S. S. Brown, J. A. Spudich, *J. Cell Biol.* **1981**, *88*, 487–491.
- [66] M. D. Flanagan, S. Lin, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 835–838.
- [67] S. MacLean-Fletcher, T. D. Pollard, *Cell* **1980**, *20*, 329–341.
- [68] E. M. Bonder, M. S. Mooseker, *J. Cell Biol.* **1986**, *102*, 282–288.
- [69] S. L. Brenner, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 841–844.
- [70] T. D. Pollard, J. A. Cooper, *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 987–1035.
- [71] *J. Cell Biol.* **1982**, *92*, 79–91.
- [72] J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 1473–1478.
- [73] J. W. Sanger, J. M. Sanger, *J. Exp. Zool.* **1975**, *193*, 441–447.
- [74] C. M. P. Ribeiro, J. Reece, J. W. Putney, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 26555–26561.
- [75] U. B. Nair, P. B. Joel, Q. Wan, S. Lowey, M. A. Rould, K. M. Trybus, *J. Mol. Biol.* **2008**, *384*, 848–864.
- [76] D. W. Goddette, C. Frieden, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 15974–15980.
- [77] J. X. Tang, P. A. Janmey, T. P. Stossel, T. Ito, *Biophys. J.* **1999**, *76*, 2208–2215.
- [78] S. N. Rubtsova, R. V. Kondratov, P. B. Kopnin, P. M. Chumakov, B. P. Kopnin, J. M. Vasiliev, *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 353–357.
- [79] D. L. Baly, R. Horuk, *Biochim. Biophys. Acta BBA-Rev. Biomembr.* **1988**, *947*, 571–590.
- [80] D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry, International Edition*, **2013**.
- [81] K. Brockmann, *Brain Dev.* **2009**, *31*, 545–552.
- [82] Pearson Toni S, P. S, Pearson Toni S, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2013**, *13*, 342–0.
- [83] J.-M. Saudubray, G. van den Berghe, J. H. Walter, Eds. , *Inborn Metabolic Diseases*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**.
- [84] W. G. Leen, M. Taher, M. M. Verbeek, E. J. Kamsteeg, B. P. van de Warrenburg, M. A. Willemsen, *J. Neurol.* **2014**, *261*, 589–599.
- [85] A. Suls, S. A. Mullen, Y. G. Weber, K. Verhaert, B. Ceulemans, R. Guerrini, T. V. Wuttke, A. Salvo-Vargas, L. Deprez, L. R. F. Claes, et al., *Ann. Neurol.* **2009**, *66*, 415–419.
- [86] B. Y. Shim, J.-H. Jung, K.-M. Lee, H.-J. Kim, S. H. Hong, S. H. Kim, D. S. Sun, H.-M. Cho, *Int. J. Colorectal Dis.* **2012**, *28*, 375–383.
- [87] E. Lastraioli, L. Bencini, E. Bianchini, M. R. Romoli, O. Crociani, E. Giommoni, L. Messerini, S. Gasperoni, R. Moretti, F. Di Costanzo, et al., *Transl. Oncol.* **2012**, *5*, 105–112.
- [88] B. B. McGuire, J. M. Fitzpatrick, *Curr. Opin. Urol.* **2009**, *19*, 441–446.
- [89] P. Ramani, A. Headford, M. T. May, *Virchows Arch.* **2013**, *462*, 203–209.
- [90] Kaira Kyoichi, K. Kyoichi, Kaira Kyoichi, *Lung Cancer* **2014**, *83*, 197–204.
- [91] T. Amann, C. Hellerbrand, *Expert Opin. Ther. Targets* **2009**, *13*, 1411–1427.
- [92] Amann Thomas, A. Thomas, Amann Thomas, *Mol. Membr. Biol.* **2011**, *28*, 182–186.

- [93] T. Amann, U. Maegdefrau, A. Hartmann, A. Agaimy, J. Marienhagen, T. S. Weiss, O. Stoeltzing, C. Warnecke, J. Schölmerich, P. J. Oefner, et al., *Am. J. Pathol.* **2009**, *174*, 1544–1552.
- [94] D. Deng, C. Xu, P. Sun, J. Wu, C. Yan, M. Hu, N. Yan, *Nature* **2014**, *510*, 121–125.
- [95] L. Sun, X. Zeng, C. Yan, X. Sun, X. Gong, Y. Rao, N. Yan, *Nature* **2012**, *490*, 361–366.
- [96] E. M. Quistgaard, C. Löw, P. Moberg, L. Trésaugues, P. Nordlund, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2013**, *20*, 766–768.
- [97] K. Kapoor, J. S. Finer-Moore, B. P. Pedersen, L. Caboni, A. Waight, R. C. Hillig, P. Bringmann, I. Heisler, T. Müller, H. Siebeneicher, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2016**, *113*, 4711–4716.
- [98] A. Carruthers, A. L. Helgerson, *Biochemistry (Mosc.)* **1991**, *30*, 3907–3915.
- [99] J. Nelson, *Anticancer Res.* **1993**, *13*, 2293–2299.
- [100] A. Manolescu, A. M. Salas-Burgos, J. Fischbarg, C. I. Cheeseman, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 42978–42983.
- [101] R. Augustin, M. O. Carayannopoulos, L. O. Dowd, J. E. Phay, J. F. Moley, K. H. Moley, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 16229–16236.
- [102] Bibert Stephanie, B. Stephanie, Bibert Stephanie, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2009**, *297*, F612-9.
- [103] T. P. McDonald, A. R. Walmsley, P. J. F. Henderson, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 15189–15199.
- [104] C. Y. Jung, A. L. Rampal, *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 5456–5463.
- [105] A. L. Rampal, H. B. Pinkofsky, C. Y. Jung, *Biochemistry (Mosc.)* **1980**, *19*, 679–683.
- [106] R. F. Kletzien, J. F. Perdue, A. Springer, *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 2964–2966.
- [107] D. Zhang, H. Ge, D. Xie, R. Chen, J. Zou, X. Tao, J. Dai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1674–1677.
- [108] “Para que sirve la guanabana,” can be found under <https://www.buenasalud.net/2014/03/02/para-que-sirve-la-guanabana.html>, **2014**.
- [109] D. Zhang, X. Tao, R. Chen, J. Liu, L. Li, X. Fang, L. Yu, J. Dai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4304–4307.
- [110] D. Zhang, X. Tao, J. Liu, R. Chen, M. Zhang, L. Li, X. Fang, L.-Y. Yu, J. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 796–799.
- [111] V. Macko, M. B. Stimmel, T. J. Wolpert, L. D. Dunkle, W. Acklin, R. Banteli, B. Jaun, D. Arigoni, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 9574–9578.
- [112] R. P. Scheffer, R. B. Pringle, *Nature* **1961**, *191*, 912–913.
- [113] P. E. Mayers, *Aust. Plant Pathol. Soc. Newsl.* **1976**, *5*, 59–60.
- [114] “Sorgho : Origine et caractéristiques,” can be found under <http://www.gnis-pedagogie.org/sorgho-intro-caracteristiques-plante.html>, **2016**.
- [115] United States Department of Agriculture, “Crop Production and Pest Control Research : Corn and Sorghum Fungal Disease Laboratory,” can be found under <http://www.ars.usda.gov/Research/docs.htm?docid=10482>, **2009**.
- [116] ICRISAT, “Milo disease of sorghum,” can be found under <http://cropgenebank.sgrp.cgiar.org/index.php/management-mainmenu-434/stogs-mainmenu-238/sorghum/guidelines/fungi>, **2016**.
- [117] T. A. Castoe, T. Stephens, B. P. Noonan, C. Calestani, *Gene* **2007**, *392*, 47–58.
- [118] D. A. Smith, K. Sakan, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4877–4880.

- [119] C. Tian, X. Lei, Y. Wang, Z. Dong, G. Liu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6992–6996.
- [120] M. Smrcina, P. Majer, E. Majerová, T. A. Guerassina, M. A. Eissenstat, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12867–12874.
- [121] D. J. Miller, F. Yu, N. J. Young, R. K. Allemann, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3287–3298.
- [122] P. Ciceri, F. W. J. Demnitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 389–390.
- [123] W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241–243.
- [124] Z. Chemat-Djenni, B. Hamada, F. Chemat, *Molecules* **2007**, *12*, 1399–1409.
- [125] C. Zhou, Y. Zhou, J. Jiang, Z. Xie, Z. Wang, J. Zhang, J. Wu, H. Yin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5537–5540.
- [126] P. Saha, P. Ghosh, S. Sultana, A. K. Saikia, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8730–8738.
- [127] L. M. Fleury, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5670–5673.
- [128] F. Orsini, E. M. Lucci, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909–1911.
- [129] S. Médégan, F. Hélicon, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4715–4722.
- [130] M.-I. Lannou, F. Hélicon, J.-L. Namy, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10551–10565.
- [131] A. D. Scala, S. Garbacia, F. Hélicon, M.-I. Lannou, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 2989–2995.
- [132] F. Hélicon, J.-L. Namy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2944–2946.
- [133] X. Qian, A. Auffrant, A. Felouat, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10402–10405.
- [134] P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, *Synthesis* **2003**, 1909–1915.
- [135] P. Fourgeaud, C. Midrier, J.-P. Vors, J.-N. Volle, J.-L. Pirat, D. Virieux, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 758–764.
- [136] H. E. Zimmerman, P. A. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2205–2216.
- [137] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [138] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, *1994*, 107–108.
- [139] D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493–2496.
- [140] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [141] R. Touati, V. Ratovelomanana-Vidal, B. B. Hassine, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3400–3405.
- [142] S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564.
- [143] T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075.
- [144] H. C. Brown, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4512–4514.
- [145] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 412–443.
- [146] V. Bagutski, A. Ros, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9956–9960.
- [147] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- [148] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- [149] H. C. Brown, C. Subrahmanyam, T. Hamaoka, N. Ravindran, D. H. Bowman, S. Misumi, M. K. Unni, V. Somayaji, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068–6075.
- [150] S. K. Stewart, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3929–3932.
- [151] A. S. Patil, D.-L. Mo, H.-Y. Wang, D. S. Mueller, L. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7799–7803.
- [152] S. M. Canham, L. E. Overman, P. S. Tanis, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9837–9843.
- [153] N. Tamura, Y. Matsushita, T. Iwama, S. Harada, S. Kishimoto, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1991**, *39*, 1199–1212.

- [154] V. G. Nenajdenko, A. M. Gololobov, E. P. Zakurdaev, E. S. Balenkova, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 2473–2482.
- [155] Y. Lu, P. L. Nguyen, N. Lévaray, H. Lebel, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 776–779.
- [156] H. A. Bates, J. Farina, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3843–3845.
- [157] E. Vedejs, J. G. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4617–4618.
- [158] E. J. Thomas, J. W. F. Whitehead, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 727–728.
- [159] H. Dyke, R. Sauter, P. Steel, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1447–1449.
- [160] E. Merifield, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 464–466.
- [161] E. J. Thomas, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 229–235.
- [162] S. A. Harkin, R. H. Jones, D. J. Tapolczay, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1989**, 489–497.
- [163] N. Shionozaki, N. Iwamura, R. Tanaka, K. Makino, H. Uchiro, *Chem. - Asian J.* **2013**, *8*, 1243–1252.
- [164] H. Uchiro, N. Shionozaki, R. Tanaka, H. Kitano, N. Iwamura, K. Makino, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 506–511.
- [165] A. Temperini, M. Curini, O. Rosati, L. Minuti, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1267–1271.
- [166] R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5613–5617.
- [167] N. Yoshida, H. Tanaka, F. Hirata, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14115–14121.
- [168] D. A. Smith, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1549–1552.
- [169] A. Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1–20.
- [170] D. D. Sternbach, D. M. Rossana, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5853–5854.
- [171] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414.
- [172] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220.
- [173] K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5919–5927.
- [174] J. P. Wagner, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274–12296.
- [175] S. Herrero, M. T. García-López, E. Cenarruzabeitia, J. D. Río, R. Herranz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4491–4499.
- [176] A. P. Craven, H. J. Dyke, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2417–2429.
- [177] G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744–4745.
- [178] J. D. Winkler, J. E. Stelmach, J. Axten, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4317–4318.
- [179] P. Camps, R. El Achab, M. Font-Bardia, D. Gõrbig, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, X. Solans, M. Simon, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5867–5880.
- [180] S. Goudedranche, D. Pierrot, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15605–15608.
- [181] V. R. Mamdapur, P. P. Pai, K. K. Chakravarti, U. G. Nayak, S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2601–2604.
- [182] D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- [183] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [184] Z. Wang, G. Zhang, I. Guzei, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3521–3524.
- [185] D. A. Evans, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497–4513.
- [186] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [187] A. Combès, I. Ndoye, C. Bance, J. Bruzaud, C. Djediat, J. Dupont, B. Nay, S. Prado, *PLoS ONE* **2012**, *7*, DOI 10.1371/journal.pone.0047313.

- [188] S. Prado, Y. Li, B. Nay, in *Stud. Nat. Prod. Chem.* (Ed.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, **2012**, pp. 249–296.
- [189] N. Ostler, N. Britzen-Laurent, A. Liebl, E. Naschberger, G. Lochnit, M. Ostler, F. Forster, P. Kunzelmann, S. Ince, V. Supper, et al., *Mol. Cell. Biol.* **2014**, *34*, 196–209.
- [190] B. Williamson, B. Tudzynski, P. Tudzynski, J. a. L. Van Kan, *Mol. Plant Pathol.* **2007**, *8*, 561–580.
- [191] C. L. Xiao, *Plant Health Prog.* **2006**, DOI 10.1094/PHP-2006-0905-01-DG.
- [192] Rasbak, (*nl:Aardbei Lambada Vruchtrot*) *Strawberry Fruit Rot Botrytis Cinerea*;, **n.d.**
- [193] University of Georgia Plant Pathology, “gray mold (*Botrytis cinerea*),” **2007**.
- [194] A. Berepiki, A. Lichius, N. D. Read, *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, *9*, 876–887.
- [195] H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12149–12159.
- [196] P. T. Lansbury, T. E. Nickson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2627–2630.
- [197] D. A. Jeyaraj, K. K. Kapoor, V. K. Yadav, H. M. Gauniyal, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 287–294.
- [198] S. Lanners, N. Khiri, G. Solladié, G. Hanquet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 619–622.
- [199] A. M. Haidle, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12048–12053.
- [200] Rigaku, CrystalClear-SM Expert 2.0 r4, **2009**.
- [201] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
- [202] M. Matsui, T. Yamaguchi, T. Kato, G. Funazo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1953**, *26*, 194–197.
- [203] D. Crich, F. M. Simon, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6581–6593.
- [204] S. Bonazzi, S. Güttinger, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707–8710.
- [205] A. J. S. Johnston, M. G. McLaughlin, J. P. Reid, M. J. Cook, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7662–7666.
- [206] K. J. Clark, G. I. Fray, R. H. Jaeger, R. Robinson, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 217–224.
- [207] G. Cavill, F. Whitfield, *Aust. J. Chem.* **1964**, *17*, 1245–1259.
- [208] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
- [209] R. W. W. Hooft, L. H. Straver, A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 96–103.
- [210] R. W. W. Hooft, L. H. Straver, A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *43*, 665–668.